

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 079**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64	(2015.01)
A23L 21/20	(2006.01)
A61K 36/28	(2006.01)
A61K 36/76	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2014 PCT/FR2014/051407**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14199076**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2014 E 14739874 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3041486**

54 Título: **Utilización de própolis para luchar contra los efectos secundarios de las quimioterapias**

30 Prioridad:

11.06.2013 FR 1355356

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.01.2020

73 Titular/es:

**POLLENERGIE (100.0%)
La Grabère
47450 Saint-Hilaire-de-Lusignan, FR**

72 Inventor/es:

CARDINAULT, NICOLAS

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 737 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de própolis para luchar contra los efectos secundarios de las quimioterapias.

5 La presente invención se refiere a la prevención y a la lucha contra los efectos secundarios de las quimioterapias.

La quimioterapia es uno de los principales tratamientos del cáncer. Se trata de un tratamiento agresivo que permite atacar a las células cancerosas diseminadas en el organismo. Sin embargo, la agresión de las células cancerosas no está suficientemente determinada y provoca muy frecuentemente efectos secundarios desagradables y nefastos para el paciente, tales como una disminución de los glóbulos rojos, de los glóbulos blancos y de las plaquetas, náuseas y vómitos, un estado de fatiga importante, la caída del cabello y de las uñas, etc.

Por lo tanto es necesario encontrar una solución eficaz que pueda prevenir y limitar lo máximo posible los efectos secundarios que resultan de los tratamientos por quimioterapia. Actualmente, no existe ninguna solución satisfactoria. En el caso de una disminución demasiado importante de los glóbulos rojos, los oncólogos deben retrasar el protocolo de quimioterapia previsto inicialmente para dejar al organismo el tiempo de re-sintetizar sus glóbulos rojos o deben acelerar esta síntesis inyectando un factor de crecimiento, el EPO que adolece del inconveniente de favorecer también el crecimiento de las células cancerosas.

20 El objetivo de la invención es proponer una solución que, por un lado, prepare el organismo y en particular las células sanas para ser agredidas por el agente de quimioterapia y resistir mejor a éste, para limitar al máximo los efectos secundarios resultantes y, por otro lado, no interfiera con la eficacia del agente de quimioterapia.

25 Para responder a esto, la invención propone utilizar una composición que comprende por lo menos un extracto de própolis de álamo que contiene polifenoles.

En particular, la invención tiene como objeto una composición que comprende por lo menos un extracto de própolis de álamo que contiene polifenoles, para su aplicación como producto de salud, en particular como complemento nutricional oral humano o como medicamento para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias. Preferentemente, la composición es un Alimento Dietético Destinado a Fines Médicos Especiales (ADDFMS).

35 El própolis es un producto fabricado por las abejas a partir de sustancias resinosas, gomosas y balsámicas, recogidas en las yemas de ciertos árboles y arbustos a las que incorporan unas secreciones salivares.

De manera sorprendente, según la invención, el própolis de álamo presenta una buena eficacia para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias.

40 Ventajosamente, la administración a un paciente bajo quimioterapia de una composición que comprende por lo menos un extracto de própolis de álamo que contiene unos polifenoles permite preservar su calidad de vida.

La invención se describe ahora en detalle.

45 La invención tiene por lo tanto como objeto una composición que comprende por lo menos un extracto de própolis de álamo que contiene unos polifenoles, para su utilización como producto de salud, en particular como complemento nutricional oral humano o como medicamento, para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias.

50 Por extractos de própolis, se entiende cualquier própolis de álamo recogido transformado mediante un procedimiento de extracción que permite retirar las impurezas presentes en el extracto bruto y/o concentrar el própolis en uno o varios de sus constituyentes.

El extracto de própolis puede presentarse en cualquier forma. Preferentemente, se presenta en forma de polvo.

55 El extracto de própolis de álamo útil según la invención es un extracto de própolis que comprende por lo menos un 20% de polifenoles en peso de materia seca del extracto.

60 El extracto de própolis de álamo comprende preferentemente por lo menos un 30% de polifenoles en peso de materia seca del extracto.

El extracto presente en la composición se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- extraer el própolis de álamo,
- concentrarlo.

El extracto puede después ser concentrado de nuevo y finalmente ser transformado.

Las diferentes etapas del procedimiento se deben realizar sin destruir los principios activos y sin utilizar disolventes.

5 Según un modo de realización particularmente adaptado, el extracto utilizado según la invención se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- maceración del própolis de álamo bruto en una solución alcohólica, y
- concentración por evaporación.

10

El extracto puede ser transformado después en polvo.

El extracto de própolis de álamo obtenido se incorpora a una composición.

15 La composición que comprende el extracto de própolis de álamo se utiliza como complemento nutricional oral humano o como medicamento.

Preferentemente, la composición según la invención es un complemento nutricional, en particular un Alimento Dietético Destinado a Fines Médicos Especiales (ADDFMS).

20

La composición según la invención, además del extracto de própolis de álamo, puede contener proteínas, glúcidos, lípidos, vitaminas y/o minerales, añadidos como suplementos. Preferentemente, estas moléculas se añaden según la reglamentación en vigor sobre los ADDFMS.

25 La composición puede contener también unos excipientes conocidos por el experto en la materia, tales como caolín o fibregum® u otros agentes texturizantes, de recubrimiento y de gastro-resistencia conocidos en el campo farmacéutico.

Según un modo de realización adaptado, la composición se presenta en forma de un polvo microencapsulado.

30

La composición según la invención, cuando se trata de un complemento nutricional oral se administra además de y/o como sustituto de las comidas.

35 De manera preferida, la dosis diaria de composición comprende entre 600 y 1200 mg de extracto de própolis de álamo en peso de materia seca. Preferentemente, la dosis diaria se reparte en 2 o 3 tomas.

La composición según la invención que comprende por lo menos un extracto de própolis de álamo que contiene unos polifenoles se utiliza para su aplicación para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias.

40 En particular, la composición según la invención se puede utilizar para preservar y/o limitar la disminución de los glóbulos blancos, de los glóbulos rojos y de las plaquetas sanguíneas consecutivas a las inyecciones de agentes de quimioterapias.

45 En efecto, la inyección de agentes de quimioterapias provoca una disminución de los glóbulos blancos, de los glóbulos rojos y de las plaquetas sanguíneas, y la utilización de un extracto de própolis que contiene unos polifenoles permite limitar esta disminución.

50 Además, la composición según la invención se puede utilizar para preservar y/o limitar los daños radicalarios causados por los agentes de quimioterapias sobre unos órganos, en particular sobre el hígado, los riñones y/o el corazón.

55 Ventajosamente, gracias a su acción, en particular sobre la limitación de la disminución de los glóbulos blancos, de los glóbulos rojos y de las plaquetas sanguíneas, y sobre la limitación de los daños radicalares, la composición según la invención permite prevenir y/o luchar contra las náuseas, las caídas de cabello, las caídas de uñas, los estados de fatiga y depresiones de las personas bajo tratamiento quimioterapéutico.

La invención se ilustra ahora mediante unos ejemplos y unos resultados de ensayos.

60 Ejemplos de extractos de própolis

El própolis de álamo utilizado se puede obtener mediante la utilización de la técnica de las rejillas que permite obtener un própolis con unas características particulares adaptadas a una utilización médica en comparación con un própolis obtenido mediante la técnica de raspado. El método de las rejillas permite obtener un própolis con un porcentaje de polifenoles más importante y un porcentaje de cera disminuido.

65

Preferentemente, el porcentaje de cera en el própolis recogido es inferior al 21%, aún más preferentemente inferior

al 17%.

Una vez recogido el própolis, éste se trata mediante la realización de un procedimiento de extracción que comprende las etapas siguientes:

- 5
- el própolis se mezcla en un extractor con alcohol según una proporción de 1/2,5 a 1/5 (p/v) durante un lapso de tiempo determinado,
 - 10 - la mezcla sufre después una filtración con el fin de guardar en solución líquida solamente los principios activos del própolis: los polifenoles,
 - si es necesario, se puede realizar eventualmente una última clarificación por decantación gravitacional.

Este procedimiento permite la elaboración de un extracto líquido concentrado en principios activos.

15 Este extracto líquido puede después ser eventualmente también concentrado en principios activos por desalcoholización. Se obtiene entonces un extracto blando muy concentrado en principios activos de própolis. Este extracto blando puede ser transformado en polvo.

20 **Ejemplo 1**

Un ejemplo de extracto de própolis obtenido por la realización de este procedimiento es un extracto de própolis de álamo en forma de polvo, que presenta por lo menos un 30% de polifenoles totales en peso de materia seca.

25 Entre los polifenoles, el extracto comprende en particular:

- por lo menos un 8% ($\pm 0,8\%$) de pinocembrina,
- por lo menos un 5% ($\pm 0,5$) de crisina,
- 30 - por lo menos un 4% ($\pm 0,4\%$) de galangina, y
- por lo menos un 1,8% ($\pm 0,18$) de CAPE.

siendo los porcentajes proporcionados en peso de materia seca con respecto a los polifenoles totales presentes en el extracto.

35 Ejemplo de composiciones

Un ejemplo de composición útil según la invención comprende:

- del 50 al 80% de extracto de própolis de álamo que comprende por lo menos un 20% de polifenoles, y
- 40 - del 10 al 15% de fibregum, y/o
- del 10 al 15% de sílice, y/o
- del 10 al 15% de caolín, y/o
- del 10 al 15% de por lo menos otro excipiente.

45 Evaluación del efecto del própolis sobre los efectos secundarios de las quimioterapias

El objetivo del ensayo es evaluar el efecto del própolis de álamo sobre la citólisis de células cepas CD34+, progenitoras procedentes de médula ósea humana tras la aplicación de tratamiento de quimioterapia (epirubicina y taxótero).

50 El medio de cultivo utilizado es el siguiente: IMDM, 15 SVF, SCF (50 ng/ml), TPO (50 ng/ml), FK (50 ng/ml).

El protocolo del ensayo se describe a continuación.

55 El D-3: descongelación e inoculación con 50000 células/ml en frasco (75 cm³)

El D0: marcado e inoculación con 6000 células/pocillo en placa de 96 pocillos

Entre el D0 y el D4:

- 60 ° tratamiento de las células con un extracto de própolis (ejemplo 1) entre el D0 y el D3 con las dosis siguientes: 0, 0,5, 1, 4, 10 y 20 µg/ml.
- 65 ° tratamiento de las células con unos agentes de quimioterapia (epirubicina a $4,74 \cdot 10^6$ M y taxótero $2,80 \cdot 10^6$ M) entre el D1 y el D3.

El D5: marcado con 5 nM de sytox green, y medición de la citólisis.

5 Los resultados obtenidos presentados en la tabla siguiente dan el porcentaje de células cepas progenitoras CD34+ citolizado el D5.

Própolis µg/ml	Taxótero	Epirubicina
0 (control)	66,47	53,93
0,5	52,50	44,77
1	55,40	32,30
5	45,03	28,07
10	46,33	29,83
20	43,40	42,57

10 Estos resultados muestran que un extracto de própolis de álamo concentrado en polifenoles presenta un efecto citoprotector frente a los efectos citotóxicos de agentes de quimioterapia como la epirubicina y el taxótero sobre unas líneas progenitoras hematopoyéticas.

Própolis µg/ml	Taxótero	Epirubicina
0 (control)	65,47	53,93
0,5	52,50	44,77
1	55,40	32,30
5	45,03	28,07
10	46,33	29,83
20	43,40	42,57

15 Estos resultados muestran que un extracto de própolis concentrado en polifenoles presenta un efecto citoprotector frente a los efectos citotóxicos de agentes de quimioterapia como la epirubicina y el taxótero sobre unas líneas progenitoras hematopoyéticas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende por lo menos un extracto de própolis de álamo que comprende por lo menos un 20% de polifenoles en peso de materia seca, para su utilización como producto de salud para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias.
- 10 2. Composición para una utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el producto de salud es un complemento nutricional oral humano o como medicamento.
- 15 3. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para limitar y/o preservar la disminución de los glóbulos blancos, de los glóbulos rojos y de las plaquetas sanguíneas consecutivas a las inyecciones de agentes de quimioterapias.
- 20 4. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para preservar y/o limitar los daños radicalarios causados por los agentes de quimioterapias sobre unos órganos.
- 25 5. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para preservar y/o limitar los daños radicalarios causados por los agentes de quimioterapias sobre el hígado, los riñones y/o el corazón.
- 30 6. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o luchar contra las náuseas, caídas de cabello, caídas de uñas, estados de fatiga y depresiones de las personas bajo tratamiento quimioterapéutico.
- 35 7. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el extracto es un extracto de própolis de álamo que comprende por lo menos un 30% de polifenoles en peso de materia seca.
8. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se trata de un Alimento Dietético Destinado a Fines Médicos Especiales.
9. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende asimismo unas proteínas, unos glúcidos, unos lípidos, unas vitaminas y/o unos minerales.
10. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de polvo.
11. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se administra además de las comidas y/o como sustituto de las mismas.