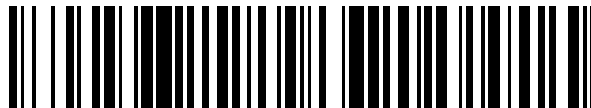


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 750 632**

51) Int. Cl.:

A61K 35/644 (2015.01)

A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2015 PCT/FR2015/053453**

87) Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16092235**

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2015 E 15823635 (6)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3229818**

54) Título: **Utilización de un extracto particular de propóleo para luchar contra los efectos secundarios de quimioterapias**

30) Prioridad:

11.12.2014 FR 1462244

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

26.03.2020

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.

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 750 632 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 un extracto particular de propóleo para luchar contra los efectos secundarios de quimioterapias.

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

10 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 lo suficientemente determinada y provoca en gran medida 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, fallos hepáticos, renales y/o cardíacos, etc.

15 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 inicialmente previsto para dejar tiempo al organismo para resintetizar sus glóbulos rojos, o deben acelerar esta síntesis inyectando un factor de crecimiento, el EPO, que presenta en
20 inconveniente de favorecer también el crecimiento de las células cancerosas.

Se ha propuesto recientemente una solución para preparar al organismo para ser atacado por los agentes de quimioterapia, que consiste en administrar propóleos.

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

30 Sin embargo, no todos los extractos de propóleo son eficaces y el objetivo de la presente solicitud es proponer una alternativa eficaz para prevenir los efectos secundarios de los agentes de quimioterapia utilizando un extracto de propóleo que presente unas características particulares que le confiera esta eficacia y que no interfiera con la eficacia del agente de quimioterapia.

35 Para responder a esto, la invención propone utilizar una composición que comprenda por lo menos un extracto de propóleo de *Populus* (del francés, "peuplier") que presente por lo menos las características siguientes:

- un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto,
- un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto,
- un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco,
- un contenido de polifenoles totales superior o igual al 30% en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto, para su utilización como producto de salud para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias en humanos o animales.

45 En particular, la invención tiene como objetivo una composición que comprende por lo menos tal extracto de propóleo, 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).

55 De manera sorprendente, el extracto de propóleo particular según la invención presenta una buena eficacia para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias, sin limitar su acción a nivel de las células cancerosas.

La invención se describirá ahora más en detalle.

60 La invención tiene por lo tanto como objetivo una composición que comprende por lo menos un extracto de propóleo, presentando dicho extracto de propóleo de *Populus* por lo menos una de las características siguientes:

- un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto,
- un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto,

- un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco,
- un contenido de polifenoles totales superior o igual al 30% en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto, para su utilización para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias en humanos o animales.

Por extracto de propóleo se entiende cualquier propóleo recogido transformado por un procedimiento de extracción que permite quitar las impurezas presentes en el extracto bruto y/o concentrar el propóleo en uno o varios de sus constituyentes.

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

El extracto de propóleo útil según la invención es un extracto de propóleo de *Populus* que presenta por lo menos una de las características siguientes:

- un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco,
- un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto, pudiendo representarse las flavonas especialmente por crisina y/o apigenina, y pudiendo representarse los flavonoles especialmente por kaempferol y/o galangina.
- un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto, pudiendo las flavanonas representarse especialmente por pinocebrina, y pudiendo representarse los dihidroflavonoles especialmente por pinobanksina.

Según una variante preferida, el extracto de propóleo útil según la invención es un extracto de propóleo que presenta obligatoriamente un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto. El valor antioxidante de un extracto de propóleo según la invención se determina según el procedimiento ORAC descrito por Ou *et al.* (2001), en JAFAC, 49 (10), 4619-4626.

Preferentemente, el extracto de propóleo presenta también un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto y/o un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto.

Según una segunda variante, el extracto de propóleo es un extracto que presenta obligatoriamente un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto.

Preferentemente, el extracto de propóleo presenta también un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto y/o un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco.

Según una tercera variante, el extracto de propóleo presenta obligatoriamente un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto.

Preferentemente, el extracto de propóleo presenta también un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto y/o un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco.

Sea cual sea la variante, el extracto de propóleo presenta preferentemente también un contenido de polifenoles totales superior o igual al 30% en peso de materia seca del extracto.

El propóleo utilizado puede provenir de cualquier origen botánico bien identificado. Por ejemplo, puede tratarse de propóleo de *Populus* o de propóleo de *Baccharis* (propóleo verde de Brasil), especialmente de *Baccharis dracunculifolia*.

Muy preferentemente, la composición comprende un extracto de propóleo de *Populus*.

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

- extracción de propóleo,
- concentración para obtener un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco, y/o un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto y/o un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual

al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto, y preferentemente por lo menos un 30% de polifenoles en peso de materia seca del extracto.

5 El extracto puede después reconcentrarse.

Las diferentes etapas del procedimiento deben realizarse sin destruir los principios activos.

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

- 10
- maceración de propóleo bruto en una solución alcohólica, y
 - concentración por evaporación.
- 15
- ponerlo en forma de polvo según un procedimiento de mezcla de la pasta de propóleo con los excipientes en frío negativo para preservar la integridad de los principios activos durante esta mezcla.

20 El procedimiento anterior permite la obtención de un polvo de propóleo muy concentrado en principios activos y desprovisto de ceras y otras impurezas contenidas en la materia prima. Los polvos de propóleo del mercado se producen directamente a partir de una mezcla de la materia prima con unos excipientes.

El extracto de propóleo obtenido presenta por lo menos una de las características siguientes:

- 25
- un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco,
 - un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto,
 - un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto.
- 30

Muy preferentemente, comprende por lo menos un 30% en peso de polifenoles totales.

35 El extracto puede después transformarse en polvo.

El extracto de propóleo obtenido se incorpora en una composición.

40 La composición que comprende el extracto de propóleo se utiliza como producto de salud en el hombre o en animales, en particular como complemento nutricional oral humano o como medicamento o como producto veterinario.

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

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

50 La composición puede también contener unos excipientes conocidos por el experto en la técnica, tales como kaolín, polvo de algarroba, sílice o fibregum®, u otros agentes texturizantes, fluidificantes, de recubrimiento y de gastrorresistencia conocidos en el campo farmacéutico tales como la etilcelulosa o el alginato sódico, u otros agentes de recubrimiento y de gastrorresistencia.

55 Según un modo de realización adecuado, la composición se presenta en forma de polvo.

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

60 De manera preferida, la dosis diaria de composición comprende entre 600 y 1200 mg de extracto de polvo de propóleo en peso de materia seca. Preferentemente, la dosis diaria se distribuye en 2 o 3 tomas.

65 La composición según la invención que comprende por lo menos un extracto de propóleo según la invención, se utiliza para su aplicación para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias. Se utiliza preferentemente antes de la administración de agentes de quimioterapia para preparar las células para que sean atacadas por los agentes de quimioterapia.

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, de las plaquetas sanguíneas o de las alteraciones hepáticas, renales o cardíacas consecutivas a las inyecciones de agentes de quimioterapia.

5 En efecto, la inyección de agentes de quimioterapia provoca una disminución de los glóbulos blancos, de los glóbulos rojos y de las plaquetas sanguíneas, y la utilización de un extracto de propóleo según la invención permite limitar esta disminución.

10 Además, la composición según la invención se puede utilizar para preservar y/o limitar los daños radicalarios causados por los agentes de quimioterapia sobre unos órganos, en particular sobre el hígado, los riñones y/o el corazón, especialmente estimulando la vía de señalización Nrf2 implicada en la defensa antioxidante endógena de la célula.

15 Ventajosamente, gracias a su acción especialmente 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 radicalarios, la composición según la invención permite prevenir y/o luchar contra las náuseas, la caída del pelo, la caída de las uñas, los estados de fatiga, las pérdidas de peso, los fallos hepático, renal y/o cardíaco y las depresiones de las personas bajo tratamiento quimioterapéutico.

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

Ejemplo 1: ejemplo de extractos de propóleo

25 El propóleo utilizado, en particular el propóleo de *Populus*, se obtiene mediante la realización de la técnica de las rejillas, que permite obtener un propóleo con unas características particulares adaptadas a una utilización médica en comparación con un propóleo obtenido por la técnica de raspado. El procedimiento de las rejillas permite obtener un propóleo con un grado de polifenoles más importante y un porcentaje de cera disminuido.

30 Preferentemente, el porcentaje de cera en el propóleo recogido es inferior al 21%, aún más preferentemente inferior al 17%.

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

- 35
- el propóleo 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,
 - la mezcla sufre después una filtración a fin de conservar sólo en solución líquida los principios activos del propóleo: los polifenoles,
 - 40 - una última clarificación por decantación gravitacional puede realizarse eventualmente si fuese necesario.

Este procedimiento permite la elaboración de un extracto líquido cargado de principios activos y desprovisto de ceras y otras impurezas contenidas en la materia bruta.

45 Este extracto líquido se concentra después en principios activos por desalcoholización, debiendo ajustarse los parámetros para obtener un extracto de propóleo que presente las características siguientes:

- 50
- un valor antioxidante (ORAC), superior o igual a 500 moles TE/100 g de extracto seco,
 - un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto,
 - 55 - un contenido de flavanonas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto, y
 - preferentemente un contenido de polifenoles totales superior o igual al 30% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto.

60 Se obtiene entonces un extracto blando muy concentrado de principios activos que puede transformarse en polvo.

Un ejemplo de extracto de propóleo obtenido mediante la realización de este procedimiento es un extracto de propóleo de *Populus* en forma de polvo, que presenta las características siguientes:

- 65
- un valor antioxidante (ORAC) comprendido entre 500 y 750 mmoles TE/100 g de extracto seco (valor

medio 698),

- un contenido de flavonas y flavonoles comprendido entre el 5,5% y el 10% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto (promedio del 8,6%),
- un contenido de flavononas y dihidroflavonoles comprendido entre el 5% y el 10% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto (promedio del 7,1%)
- un contenido de polifenoles totales comprendido entre el 30% y el 50% (promedio del 38,7%).

Ejemplo 2: ejemplo de composición

Un ejemplo de composición útil según la invención comprende:

- un 65% del extracto del ejemplo 1, y
- un 10% de polvo de algarroba, y/o,
- un 10% de sílice, y/o,
- un 15% de por lo menos otro excipiente (estearato de magnesio).

Ejemplo 3: ejemplo de composición

Un ejemplo de composición útil según la invención comprende:

- un 75% del extracto del ejemplo 1, y
- un 5% de polvo de algarroba, y/o,
- un 10% de sílice, y/o,
- un 10% de por lo menos otro excipiente (estearato de magnesio).

Ejemplo 4: ejemplo de composición

Un ejemplo de composición útil según la invención comprende:

- un 75% del extracto del ejemplo 1, y
- un 25% de kaolín,

Evaluación de las diferencias fisicoquímicas y biológicas de diferentes extractos de propóleo

Se han ensayado las características de diferentes polvos de propóleo:

- polvo según el ejemplo 1
- polvos de la técnica anterior (polvos de propóleo del comercio): el polvo 1 proviene de Aagaard, el polvo 2 de Aporlis y el polvo 3 de Apimab.

Los análisis de polifenoles totales y de las 2 subfracciones flavonoides se han efectuado por espectrofotometría según los procedimientos descritos y validados por Popova *et al.* (2004), 15: 235-240 en *Phytochemical Analysis*.

El valor antioxidante se determina según el método ORAC descrito por Ou *et al.* (2001), en *JAFC*, 49 (10), 4619-4626.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente:

	Polifenoles totales (g/100 g)	Flavonas y flavonoles (g/100 g)	Flavanonas y dihidroflavonoles (g/100 g)	ORAC (mmol TE/100 g)
polvo ejemplo 1	38,7	8,3	7,1	698
Polvo 1	14,1	1,5	4,7	98
Polvo 2	34,4	7,2	7,2	480

Polvo 3	12,3	1,9	3,5	177
---------	------	-----	-----	-----

Evaluación *in vitro* del efecto del propóleo sobre los efectos secundarios de las quimioterapias

Medición de la reversión de la toxicidad de agente quimioterapéutico

5 Se extrajeron e inocularon en placas de 96 pocillos unos hepatocitos primarios de ratas. Después de 24h de la inoculación, los hepatocitos se trataron con diferentes dosis de propóleo (ejemplo 1) durante 24h. Al final de las 24h de pretratamiento, el propóleo se retira y se tratan los hepatocitos con unos compuestos de quimioterapia citotóxicos (tamoxifeno y cisplatino).

10 Se evaluó el porcentaje de células hepáticas citolizadas después de un pretratamiento a diferentes concentraciones de propóleo y después sometidas a una concentración citotóxica de tamoxifeno (25 µM) y se presenta en la tabla siguiente:

Horas	No tratado	Propóleo 1 µg/ml	Propóleo 3 µg/ml	Propóleo 10 µg/ml
0	4,09	3,54	4,03	4,04
2	4,04	3,61	4,08	4,20
4	4,44	4,02	4,41	4,19
6	5,67	5,54	5,21	4,65
8	7,03	6,92	5,68	4,80
10	8,75	8,29	6,32	4,91
12	10,22	9,78	6,78	4,96
14	11,71	10,82	7,11	5,01
16	12,76	11,89	7,46	5,03
18	13,85	12,89	7,68	4,89
20	14,46	14,16	7,89	4,85
22	14,94	14,61	8,21	4,90
24	15,47	15,28	8,26	4,98
26	15,87	15,85	8,54	5,01
28	16,41	16,09	8,80	5,13
30	16,60	16,51	9,00	4,87
32	17,30	16,90	9,20	4,68
34	17,94	17,46	9,20	4,70
36	18,22	17,42	9,44	4,45
38	18,67	18,08	9,74	4,54

15 Asimismo, el porcentaje de células hepáticas citolizadas después de un pretratamiento a diferentes concentraciones de propóleo y después sometidas a una concentración citotóxica de cisplatino (10 µM) se presenta en la tabla siguiente:

Horas	No tratado	Propóleo 0,1 µg/ml	Propóleo 0,3 µg/ml	Propóleo 1 µg/ml	Propóleo 10 µg/ml
0	1,31	1,83	1,78	2,27	2,10
2	1,11	1,43	1,01	1,77	1,67
4	0,99	1,21	0,67	1,51	1,37
6	0,95	1,20	0,60	1,52	1,29
8	0,92	1,06	0,57	1,43	1,28
10	0,89	1,01	0,48	1,39	1,14
12	0,85	1,02	0,57	1,31	1,06
14	0,86	1,09	0,69	1,39	1,16
16	1,15	1,18	0,92	1,45	1,28
18	1,42	1,48	1,08	1,52	1,29
20	1,90	1,77	1,52	2,07	1,74
22	2,82	2,30	1,83	2,63	1,87
24	4,29	3,33	2,98	3,45	2,30
26	5,82	4,59	3,96	4,14	3,33
28	7,68	6,10	4,81	5,12	3,98
30	9,70	7,53	6,44	6,83	5,58
32	12,48	9,05	7,98	8,08	6,27
34	15,01	11,10	9,25	9,71	7,66
36	16,84	12,10	10,28	10,63	8,37
38	18,49	13,46	11,43	11,43	9,22
40	20,46	15,04	11,93	12,96	9,71

Horas	No tratado	Propóleo 0,1 µg/ml	Propóleo 0,3 µg/ml	Propóleo 1 µg/ml	Propóleo 10 µg/ml
42	21,74	15,78	12,68	14,38	11,02
44	23,61	17,33	13,59	14,53	11,10
46	25,68	18,65	14,18	15,71	12,14
48	27,07	19,45	14,71	16,95	12,34
50	28,48	20,76	15,36	16,89	12,94
52	30,37	22,09	16,65	17,26	13,28

El tamoxifeno y el cisplatino provocan una citólisis dosis-dependiente de los hepatocitos, en la que el aumento de la dosis induce a un aumento de las células citolizadas con una citólisis completa entre 6 y 48h para la dosis más elevada.

5 Se constata que un pretratamiento con un extracto de propóleo según la invención presenta un efecto protector hepatocitario contra el tamoxifeno. Confiere una protección contra el tratamiento de quimioterapia comparable con un compuesto hepato protector de referencia conocido: el oltipraz.

10 Se constata también que el extracto de propóleo según la invención es capaz de disminuir los efectos tóxicos del cisplatino.

Evaluación *in vivo* del efecto del propóleo sobre los efectos secundarios de las quimioterapias

15 Se han utilizado ratas wistars de aproximadamente 200 g en este experimento *in vivo*, a razón de 8 animales por grupo. Los animales han recibido oralmente o bien el vehículo (grupo controlado) o bien propóleo (ejemplo 1) a 12,5 mg de polvo/kg de peso corporal durante 5 días consecutivos antes de la inyección de un agente de quimioterapia (epirrubicina, ciclofosfamida, 5-FU y taxotero), o bien los agentes de quimioterapia solos. Los animales se sacrifican 21 días después de la inyección del agente de quimioterapia. Se vigilará el peso y los diferentes parámetros de la fórmula sanguínea en estos animales en los días D+1, D+6, y D+14 y D+21 posinyección de quimioterapia. Los contenidos de antioxidantes endógenos (glutión =GSH) y los niveles de peroxidación lipídicas (MDA) hepatocitaria se evaluarán el D+21.

Evaluación del peso de los animales de los diferentes grupos

	D-5	D+1	D+6	D+14	D+21	Variación entre D+1 y D+21
Gr control	151,6	164,5				
Gr epirrubicina	150,2	156,1	156,1	149,5	155,2	-0,9
Gr epirrubicina + propóleo	157	163,5	168,6	171,5	178,4	+14,9
Gr ciclofosfamida	160,4	167,2	157,7	164	152,3	-14,9
Gr ciclofosfamida + propóleo	155,6	162,6	165,6	169,2	181,4	+18,8
Gr 5-FU	153,5	157,6	153,7	147,9	143,7	-13,9
Gr 5-FU + propóleo	153,6	158,6	163,4	167,7	169	+10,4
Gr taxotero	151,6	156,9	164,6	170,7	175,5	+18,6
Gr taxotero + propóleo	151,7	158,7	165,6	173,5	180,4	+21,7

30 Se constata que los animales tratados con los agentes de quimioterapia ven disminuir su peso rápidamente después de la inyección (salvo para el taxotero). El pretratamiento con el extracto de propóleo según la invención (ejemplo 1) restablece la curva de crecimiento ponderal de los animales tratados.

Evolución de los glóbulos rojos de los animales de los diferentes grupos

	D-5	D+1	D+6	D+14	D+21	Variación entre D+1 y D+21
Gr control	6,6	6,2				
Gr epirrubicina	6,73	5,95	5,04	4,72	3,07	-48%
Gr epirrubicina + propóleo	6,52	6,03	5,83	5,33	4,81	-20%
Gr ciclofosfamida	6,51	5,94	4,23	3,80	3,22	-46%
Gr ciclofosfamida + propóleo	6,69	6,24	5,84	5,28	4,60	-26%
Gr 5-FU	6,51	6,56	4,19	3,05	2,94	-55%
Gr 5-FU + propóleo	6,67	6,40	5,99	5,15	5,31	-17%
Gr taxotero	6,39	6,23	5,18	4,18	2,95	-52%
Gr taxotero+ propóleo	6,47	6,23	5,95	4,92	4,61	-26%

35 Se conoce que uno de los efectos secundarios de los agentes de quimioterapia es su capacidad para destruir las líneas sanguíneas que conducen frecuentemente a una aplasia de los individuos. Los resultados confirman que la inyección de los agentes provoca una disminución muy clara y significativa de los glóbulos rojos – un 48, un 45, un 55 y un 52% en el D21 posinyección para la epirrubicina, ciclofosfamida, 5-FU y taxotero,

respectivamente. Sea cual sea el agente, el extracto de propóleo según la invención provoca una reducción significativa de mitad de la pérdida de glóbulos rojos.

5 Evolución de los glóbulos blancos de los animales de los diferentes grupos

	D-5	D+1	D+6	D+14	D+21	Variación entre D-5 y D+21
Gr control	6,83	8,38				
Gr epirrubicina	6,79	3,55	2,32	12,54	3,63	-46%
Gr epirrubicina + propóleo	6,65	5,76	4,71	8,40	5,26	-21%
Gr ciclofosfamida	6,30	3,33	2,96	10,20	3,19	-49%
Gr ciclofosfamida + propóleo	6,41	6,01	5,18	9,36	4,63	-28%
Gr 5-FU	6,49	3,91	2,74	10,82	3,86	-40%
Gr 5-FU + propóleo	6,65	5,77	5,18	9,53	5,67	-15%
Gr taxotero	6,44	4,41	4,29	10,18	3,13	-51%
Gr taxotero+ propóleo	6,50	6	5,34	9,28	4,26	-33%

En cuanto a los glóbulos blancos, los agentes de quimioterapia provocan una caída al 6º día, seguida de una subida muy clara en el 14º día, a su vez seguida de una nueva caída al día 21º. Globalmente, el pretratamiento con el extracto de propóleo según la invención limita la caída de glóbulos blancos en el 6º día y en el 21º día.

10 Variación del contenido de creatinina plasmática de los animales de los diferentes grupos

	D-5	D+1	D+21	Variación entre D-5 y D+21
Gr control	6,17	6,33		
Gr epirrubicina	7,13	10,89	11,39	+60%
Gr epirrubicina + propóleo	7	9,3	9,4	+34%
Gr ciclofosfamida	6,38	7,25	10,14	+59%
Gr ciclofosfamida + propóleo	6,38	6	6,13	-4%
Gr 5-FU	7,25	9	10,19	+41%
Gr 5-FU + propóleo	8,25	7,29	8,81	+7%
Gr taxotero	7,60	8,91	11,53	+52%
Gr taxotero+ propóleo	7,81	7,80	8,90	+14%

15 El análisis de la creatinina plasmática, reflejo de la funcionalidad de los riñones, muestra que la inyección de los diferentes agentes de quimioterapia provoca una elevación más o menos marcada de este parámetro a D+1 y D+21, lo que se traduce a un padecimiento renal. El pretratamiento con el extracto de propóleo según la invención reduce, incluso restaura a su nivel basal, la creatinina plasmática.

20 Variación del contenido en glutatión plasmático de los animales de los diferentes grupos

	D-5	D+21	Variación entre D-5 y D+21
Gr control	20,92		
Gr epirrubicina	23,86	12,83	-46%
Gr epirrubicina + propóleo	22,80	20,35	-11%
Gr ciclofosfamida	26,39	23,81	-10%
Gr ciclofosfamida + propóleo	22,79	23,20	+2%
Gr 5-FU	22,14	17,65	-20%
Gr 5-FU + propóleo	22,71	24,67	+8%
Gr taxotero	22,88	16,83	-26%
Gr taxotero+ propóleo	23,61	23,61	0

Variación del contenido en MDA plasmático de los animales de los diferentes grupos

	D-5	D+21	Variación entre D-5 y D+21
Gr control	46,08		
Gr epirrubicina	46,61	85,45	+83%
Gr epirrubicina + propóleo	45,91	58,62	+28%
Gr ciclofosfamida	43,78	79,10	+48%
Gr ciclofosfamida + propóleo	44,49	52,26	+17%
Gr 5-FU	44,49	62,85	+41%
Gr 5-FU + propóleo	41,66	47,31	+13%
Gr taxotero	45,90	86,16	+88%
Gr taxotero+ propóleo	43,07	63,56	+47%

5 Los agentes de quimioterapia tienen también un impacto sobre el principal antioxidante intracelular: el glutatión (GSH) y sobre los daños oxidativos a través de la formación de dienos-conjugados que es el reflejo de la peroxidación lipídica de las membranas celulares (MDA) a nivel plasmático. Estas dos mediciones son complementarias, ya que normalmente un grado correcto de GSH permite mantener un nivel relativamente bajo de MDA.

10 Se constata que la inyección de epirrubicina, de 5-FU y de taxotero provoca una bajada significativa muy clara del grado de GSH plasmático al 21º día (y un poco menos clara para la ciclofosfamida). Paralelamente, los grados de MDA se multiplican por 2 para todos los agentes de quimioterapia al día 21. El pretratamiento con el extracto de propóleo según la invención (ejemplo 1) permite mantener a su nivel basal el grado de GSH, sea cual sea el agente de quimioterapia utilizado. Al mismo tiempo, los niveles de MDA de los animales pretratados con el extracto de propóleo según la invención (ejemplo 1) son significativamente reducidos con respecto a los grupos tratados con los agentes de quimioterapia solos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende por lo menos un extracto de propóleo de *Populus*, presentando dicho extracto de propóleo por lo menos las características siguientes:
- un valor antioxidante (ORAC) superior o igual a 500 mmoles TE/100 g de extracto seco,
 - un contenido de flavonas y flavonoles superior o igual al 5,5% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto,
 - 10 - un contenido de flavononas y dihidroflavonoles superior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de materia seca del producto, y
 - un contenido de polifenoles totales superior o igual al 30% en peso con respecto al peso total de materia seca del extracto
- 15 para su utilización para prevenir y/o limitar los efectos secundarios de las quimioterapias en humanos o animales.
- 20 2. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, como producto de salud.
3. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, como complemento nutricional oral humano, como medicamento o como producto veterinario.
- 25 4. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, como Alimento Dietético Destinado a Fines Médicos Especiales.
5. Composición para su 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 quimioterapia.
- 30 6. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para preservar y/o limitar los daños radicalarios causados por los agentes de quimioterapia en los órganos.
- 35 7. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para preservar y/o limitar los daños radicalarios causados por los agentes de quimioterapia en el hígado, los riñones y/o el corazón.
8. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o luchar contra las náuseas, la caída del cabello, la caída de las uñas, los estados de fatiga, las pérdidas de peso y las depresiones de las personas bajo tratamiento quimioterapéutico.
- 40 9. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende también proteínas, glúcidos, lípidos, vitaminas y/o minerales.
- 45 10. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de polvo.
11. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se administra además y/o como sustituto de las comidas.