

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 397**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2015 PCT/EP2015/072047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046347**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2015 E 15778228 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3197439**

54 Título: **Producto farmacéutico, alimento para usos médicos especiales o complemento alimenticio para prevenir el cáncer y enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

24.09.2014 EP 14382357
17.10.2014 US 201414516906

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

21.10.2020

73 Titular/es:

PHYTOGEN MEDICAL FOODS S.L. (100.0%)
C/ Alcalá 75 3º Izq
28009 Madrid, ES

72 Inventor/es:

PEÑA DÍAZ, CARLOS MARIA;
MUÑOZ FERNÁNDEZ, GUILLERMO y
MORSE, MICHAEL

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 788 397 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

Producto farmacéutico, alimento para usos médicos especiales o complemento alimenticio para prevenir el cáncer y enfermedades inflamatorias

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al tratamiento del cáncer por la administración de una compensación alimenticia específica. En especial, la invención se refiere a un producto farmacéutico, un alimento para usos médicos especiales o una composición de complemento alimenticio que comprende la combinación de los tres principios activos siguientes: hidroxitirosol, aceite de pescado EPA/DHA y curcumina. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento o la prevención del cáncer, en especial del cáncer de mama.

15 **Antecedentes de la invención**

Hay cada vez más pruebas de que la inflamación crónica desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer en los seres humanos. Se ha establecido una asociación clara de varios procesos inflamatorios crónicos con cánceres específicos, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica con el cáncer colorrectal, la bronquitis crónica con el cáncer de pulmón y la pancreatitis crónica con el cáncer de páncreas. El componente inflamatorio de las infecciones crónicas es un elemento clave del riesgo de cáncer entre portadores, p. ej., de cáncer de hígado entre los portadores de hepatitis B y de colangiocarcinoma entre los individuos con fasciolosis hepática. La naturaleza inespecífica del papel de la inflamación crónica en la carcinogénesis humana se sustenta en la observación de la reducción del riesgo de varios tipos de cáncer con el uso de aspirina y agentes antiinflamatorios.

La proteína C-reactiva (PCR) se produce en el hígado y otros órganos en respuesta a la liberación de interleucina 6 por los monocitos y otras células inmunitarias tras la infección y otras afecciones asociadas con el daño tisular y la inflamación. Se han asociado las concentraciones elevadas de este marcador de la inflamación con el aumento del riesgo de cardiovasculopatías, así como con un aumento global de la mortalidad en los ancianos. Recientemente se han publicado unos cuantos estudios sobre la asociación entre la concentración de PCR y el riesgo de cáncer. En este sentido, en uno de estos estudios se usó un estudio de cohortes (prospectivo) de 2.910 mujeres danesas con cáncer de mama invasivo y se demostró que las concentraciones elevadas de PCR en el momento del diagnóstico del cáncer de mama se asociaban con una reducción de la supervivencia global y sin cáncer y con un aumento del riesgo de muerte por cáncer de mama.

Desde el punto de vista mecanístico, se podría explicar la asociación observada entre las concentraciones elevadas de PCR y el mal pronóstico en el cáncer de mama con tres componentes. En primer lugar, el comportamiento de las células tumorales: las concentraciones plasmáticas de PCR pueden reflejar la agresividad del tumor, es decir, las concentraciones plasmáticas de PCR podrían aportar información de pronóstico sobre características tumorales bien conocidas, tales como el grado y el estadio del tumor. De hecho, en el estudio danés, las concentraciones elevadas de PCR se asociaban en realidad con tamaños de tumor mayores, con la presencia de metástasis a distancia y con grados de tumor inferiores (aunque la PCR no presentaba una asociación lineal con el grado del tumor), y estos factores de diagnóstico se asociaron con un mal pronóstico. En segundo lugar, la inflamación adyacente: las concentraciones plasmáticas de PCR podrían expresar la magnitud y la naturaleza de cualquier inflamación en el microentorno del tumor de mama. Las rutas inflamatorias desempeñan papeles importantes en todas las etapas de la tumorigénesis, incluidas la iniciación y la estimulación del tumor, la malignización, la invasión tumoral y la metástasis. Por tanto, típicamente, los tumores sólidos desencadenan respuestas inflamatorias que dan lugar a la formación de un microentorno protumorigénico y proangiogénico alrededor del tumor. Las células inmunitarias e inflamatorias del microentorno del tumor interactúan con células malignas de una forma complicada y el resultado neto de esto es la estimulación del crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis. A pesar del hecho de que los cánceres de mama rara vez se caracterizan por una inflamación histológica significativa, la inflamación también podría desempeñar un papel en el pronóstico del cáncer de mama. Así, se asoció la infiltración de macrófagos en carcinomas de mama invasivos con una vascularidad elevada del tumor de mama y con una reducción de la supervivencia sin recidiva y global, y la selección como objetivo de los fibroblastos asociados con el cáncer dio lugar a cambios favorables en el microentorno inmunitario del tumor y a una mejora de los efectos antimetastásicos de la quimioterapia con doxorubicina en un modelo murino de cáncer de mama metastásico. Además, en un estudio publicado recientemente se demostró que el bloqueo del receptor de IL-8 se dirige selectivamente a células madre de cáncer de mama y retrasa el crecimiento del tumor y reduce la metástasis. En tercer lugar, el comportamiento del huésped: las concentraciones plasmáticas de PCR pueden dar una idea general del estado de salud de la mujer en el momento del diagnóstico del cáncer de mama.

Por lo tanto, se observa una asociación positiva entre las concentraciones elevadas de PCR y un mal pronóstico en el cáncer de mama. De hecho, las concentraciones elevadas de PCR se asocian con la reducción de la supervivencia global con independencia de la edad en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, la presencia de metástasis a distancia, el grado del tumor y el estado de los receptores de estrógenos, los receptores de progesterona y HER2. Además, se ha determinado que, la división de las concentraciones plasmáticas de PCR en octiles daba lugar a un aumento escalonado del riesgo de reducción de la supervivencia global, lo que

demuestra la solidez de la asociación observada entre las concentraciones elevadas de PCR y el riesgo de reducción de la supervivencia global. Además, se ha observado que, en comparación con las mujeres con concentraciones de PCR en el centil del 0 al 25 % (PCR <0,78 mg/l), las mujeres con concentraciones de PCR \geq del centil 95 % (\geq 16,4 mg/l) presentaban un aumento de 3,5 veces del riesgo de reducción de la supervivencia global. Por otro lado, entre las mujeres con tumores positivos para HER2, en el tercil más alto se da una supervivencia global reducida 8,63 veces en comparación con el tercil más bajo, lo que permite concluir que las mujeres con concentraciones elevadas de PCR en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia particularmente mala.

Con base en los resultados mencionados anteriormente, existe la necesidad de investigar posibles productos antiinflamatorios y antineoplásicos que puedan reducir uno o más octiles las concentraciones plasmáticas de PCR.

En este sentido, hay resultados contradictorios acerca de si el uso habitual de complementos de aceite de pescado se asocia con concentraciones menores de PCR. El aceite de pescado contiene ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (AGPI), tales como el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico. Se cree que estos AGPI omega-3 reducen la inflamación de varias maneras, que incluyen la inhibición de la activación del factor nuclear kappa B y la inhibición competitiva de los AGPI omega-6 proinflamatorios. Los AGPI omega-3 compiten con los AGPI omega-6 por la enzima ciclooxigenasa 2 y desplazan a los depósitos de omega-6 en las membranas celulares. Se han realizado numerosos ensayos en seres humanos de complementos de omega-3 y PCR u otros marcadores inflamatorios, principalmente ensayos pequeños de sujetos con riesgo elevado de cardiovascular patías. En dos revisiones publicadas en 2006 se concluyó que los ensayos eran inconsistentes e inconcluyentes (Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189(1):19-30 I.F.: 3.908 y Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr* 2006;26:45-73). I.F.: 8.2).

Sin embargo, más recientemente, en 2 ensayos aleatorizados controlados de complementación con omega-3 se descubrió que los complementos reducían las concentraciones en circulación de la PCR (Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Rezaiean S, et al. Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and autoimmunity. *Acta Cardiol* 2009;64(3):321-327 I.F.: 0.604 y Micallef MA, Garg ML. Antiinflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals (en este estudio se observó la reducción de la PCR con ácidos grasos junto con esteroides vegetales) *Atherosclerosis* 2009;204(2):476-482) y del factor de necrosis tumoral alfa. Estos estudios dejan entrever pruebas de los efectos antiinflamatorios de los AGPI omega-3 de cadena larga en los seres humanos y respaldan uno de los varios mecanismos por los que la ingesta de AGPI omega-3 de cadena larga puede reducir el riesgo de cardiovascular patías, algunos cánceres y la mortalidad total.

En conclusión, los estudios y las revisiones publicados muestran inconsistencias entre ellos acerca de si los ácidos grasos omega-3 proporcionan una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de PCR. ALFANO CATHERINE M *et al*: "Fatigue, inflammation, and [omega]-3 and [omega]-6 fatty acid intake among breast cancer survivors.", *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, vol. 30, n.º 12, 20 de abril de 2012 (20-04-2012), páginas 1280-1287 divulgan que los supervivientes de cáncer de mama con la proporción ω 6: ω -3 más baja que tomaron complementos de ω -3 tenían los niveles de PCR séricos más bajos y mayor posibilidad de cansancio.

Por tanto, a pesar de los esfuerzos de investigación para descubrir un producto farmacéutico, un alimento para usos médicos especiales o un complemento alimenticio que pueda aumentar la supervivencia global de los pacientes con cáncer, en particular de las pacientes con cáncer de mama, existe aún la necesidad de descubrir un agente de ese tipo que pueda aumentar la supervivencia global de los pacientes con cáncer mediante la reducción en uno o más octiles de las concentraciones plasmáticas de PCR de tales pacientes.

Breve descripción de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier contenido que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona sólo con fines de información. Además, cualquier referencia en la descripción a los procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los autores de la presente invención han descubierto un producto (producto farmacéutico, alimento para usos médicos especiales o complemento alimenticio) que, en pacientes que se han sometido a una extirpación quirúrgica previa de un cáncer de mama, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de PCR, un biomarcador de la inflamación asociado positivamente con la reducción de la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama. Esta composición comprende (en lo sucesivo se denominará "composición de la invención" o "producto en fase de investigación") los siguientes principios activos en las siguientes cantidades:

a. una cantidad de +/- el 30 % de desde 243,8 mg hasta 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;

b. una cantidad de +/- el 30 % de desde 12,5 mg hasta 37,5 mg de hidroxitirosol; y

c. una cantidad de +/- el 30 % de desde 40 mg hasta 120 mg de curcumina; en la que la composición no contiene inhibidores de la glucuronidación hepática e intestinal tales como piperina,

5 y en la que si se usa un excipiente que comprende lecitina, no forma complejos curcumina-fosfolípido en los que la proporción p/p de fosfolípidos con respecto a curcumina es mayor de 1.

10 La composición de la presente invención se puede usar como un producto farmacéutico, un alimento para usos médicos especiales o una composición de complemento alimenticio que, opcionalmente, comprende excipientes farmacéuticos o nutracéuticos aceptables.

15 La composición de la invención es especialmente adecuada en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática. En particular, la composición de la invención es especialmente adecuada en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática cuando dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria de cada uno de los tres componentes es de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 30 % de 120 mg de curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.

20 Por último, la composición de la invención es especialmente adecuada en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad. En particular, la composición de la invención es especialmente adecuada en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad cuando dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria de cada uno de los tres componentes es de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 30 % de 120 mg de curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.

Breve descripción de las figuras

30 Ambas figuras 1 y 2 muestran los resultados referidos a la variable secundaria: puntuaciones de intensidad de dolor media con administración estable medida con la escala BPI, obtenidas en 30 de las 32 mujeres con cáncer de mama en estadio 0-IIIa que participaron en el ensayo clínico notificado en el presente documento.

35 La figura 1 muestra una disminución estadística significativa de los pacientes que notificaron dolor antes del tratamiento, después del tratamiento con el producto en fase de investigación.

La figura 2 muestra una disminución estadística significativa en la intensidad del dolor notificada por los pacientes después del tratamiento.

40 Descripción detallada de la invención

45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica, alimenticia para usos médicos especiales o de complemento alimenticio barata y segura que comprende componentes biológicos naturales para reducir las concentraciones de PCR en el plasma. En este sentido, sorprendentemente, ahora se ha descubierto que un producto que comprende la combinación de los tres principios activos siguientes: hidroxitirosol, aceite de pescado EPA/DHA y curcumina, puede reducir las concentraciones de PCR en el plasma (como promedio) en más de 2,0 mg/l en sujetos humanos.

50 En este sentido, los autores de la presente invención han llevado a cabo un estudio clínico piloto en sujetos humanos para determinar cambios de determinados marcadores inflamatorios en mujeres a las que se les ha diagnosticado cáncer de mama (véanse los ejemplos para el protocolo del estudio clínico).

55 Con el fin de acometer el estudio clínico mencionado anteriormente, los autores de la presente invención administraron dos veces al día (tres cápsulas) un producto farmacéutico, un alimento para usos médicos especiales o una composición de complemento alimenticio (en lo sucesivo, "composición de la invención" o "producto en fase de investigación") que comprendía los siguientes principios activos por cápsula:

	Producto por cápsula (mg)	Principio activo (mg)/cápsula	Concentración de principio activo en el producto	Ppio. activo (mg)/día	% de ppio. activo en peso
EPA	269	142,6	31 % (58,5 %)	427,8	48,13 %
DHA	191	101,2	22 % (41,5 %)	303,6	34,15 %
EPA/DHA	460	243,8	53 %	731,4	82,28 %

ES 2 788 397 T3

Hidroxi.	125	12,5	10 %	37,5	4,22 %
Curcumina	42	40	95 %	120	13,50 %

627

296

889

N° cápsulas/día

3

En particular, a las pacientes se les administraron tres cápsulas al día de la siguiente composición farmacéutica, alimenticia para usos médicos especiales o de complemento alimenticio por cápsula (incluidos principios activos y excipientes):

5

	mg/cápsula	g/100 g
Aceite de pescado (en forma de triglicéridos)		
310 mg/g de EPA y 220 mg/g de DHA (ONC)	460	55
Hytolive al 10 % en polvo	125	15
Gelatina 98.	9	12
Mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471)	50,0	6,0
Curcumina en polvo al 95 %	42,0	5,0
Aceite de soja, refinado	28,0	3,3
Agua	16,8	2,0
Lecitina de soja solubilizada en aceite de soja, enriquecido con fosfatidilcolina	15,0	1,8
Óxido de hierro (E172)	1,77	0,21
Dióxido de titanio (E171)	0,590	0,070

Tal como se usa en el presente documento, el término "Hytolive" se entiende como un extracto natural de las aceitunas con una gran pureza en hidroxitirosol natural. En particular, Hytolive se refiere a una composición que comprende los siguientes ingredientes:

10

Vehículo (maltodextrinas)	40,0-60,0 %
Hidroxitirosol	10,0-20,0 %
Ceniza	1,0-8,0 %
Otros comp. fenólicos	2,0-5,0 %
Agente antiapelmazante (SiO ₂)	0,1-2,0 %
Agua	0,1-3,0 %
Flavonoides	0,1-1,0 %
Otros materiales vegetales	El resto hasta el 100 %
Vehículo (maltodextrinas)	40,0-60,0 %
Hidroxitirosol	10,0-20,0 %
Ceniza	1,0-8,0 %
Otros comp. fenólicos	2,0-5,0 %
Agente antiapelmazante (SiO ₂)	0,1-2,0 %
Agua	0,1-3,0 %
Flavonoides	0,1-1,0 %
Otros materiales vegetales	El resto hasta el 100 %

Los inventores adquirieron el Hytolive de Genosa I+D S.A. con el nombre de producto Hytolive® Powder y con el código de producto 40610. El Hytolive es un extracto de aceituna fabricado a partir de la fracción acuosa vegetal generada durante la extracción del aceite de oliva (véase la solicitud de patente PCT/ES02/00058). Esta fracción acuosa se filtra por medios físicos y se evapora. La fracción acuosa vegetal concentrada se somete a un sistema de columna de intercambio iónico que contiene una resina de intercambio aniónico de calidad alimentaria para obtener jarabe de hidroxitirosol. La columna de cromatografía con resina de intercambio aniónico retiene, principalmente, hidroxitirosol, tirosol y ácidos orgánicos con base en la polaridad de estos compuestos. Para la elución se usa agua desmineralizada. La fase acuosa obtenida tras la elución se concentra por evaporación y se esteriliza para obtener un jarabe (Hytolive).

Con el fin de preparar Hytolive en forma de polvo, se mezclan exhaustivamente un vehículo vegetal de calidad alimentaria (maltodextrina) y dióxido de silicio con el jarabe obtenido en las etapas anteriores. Se seca la mezcla, lo que da lugar a la formación de polvo. El procedimiento de extracción completo se realiza sin disolventes.

Tal como se usa en el presente documento, "lecitina de soja solubilizada en aceite de soja, enriquecido con fosfatidilcolina" se entiende como uno de los posibles excipientes que se van a usar en la formulación del producto. También se podrían usar otros excipientes autorizados para su uso en composiciones farmacéuticas, alimenticias de uso médico especial o de complemento alimenticio.

En el estudio clínico se siguieron los principios recogidos en la Declaración de Helsinki y lo autorizaron los comités de ética locales. Cada una de las pacientes dio su total consentimiento por escrito. El estudio clínico fue un estudio de cohortes multicéntrico sin enmascaramiento llevado a cabo en pacientes de cáncer de mama que no habían tenido la enfermedad en los últimos 24 meses.

Los criterios de inclusión fueron:

- mujeres postmenopáusicas con antecedentes de cáncer de mama en estadio 0-IIIa (según el American Joint Committee on Cancer, AJCC) extirpado quirúrgicamente de 2 a 5 años antes;
- tratamiento estable con inhibidores de la aromatasas (letrozol, anastrozol, exemestano) o tamoxifeno durante al menos tres meses antes del comienzo del estudio.
- proteína C-reactiva (PCR) sérica $\geq 3,9$ cuantificada por el promedio de dos análisis consecutivos; y
- sin quimioterapia durante al menos los seis meses anteriores; voluntad de completar el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- cáncer que no sea cáncer de mama;
- enfermedades cardiovasculares o autoinmunitarias;
- consumo de corticoesteroides o inmunodepresores; inmunodeficiencias, p. ej., VIH;
- consumo habitual de aspirina >91 mg/día o FANS >400 mg 4 veces/día u otros inhibidores de la COX-2;
- consumo de bisfosfonatos; y
- consumo de complementos, aceite de oliva virgen extra y aceitunas durante el mes anterior y a lo largo del estudio.

Se extrajeron muestras de sangre en tubos al vacío antes y después de la administración de la composición de la invención. Después de la centrifugación, se separó el suero, se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C. Además, se realizaron determinaciones rutinarias del hemocromo y los lípidos plasmáticos.

El comienzo del tratamiento tuvo lugar, como tarde, 28 días después de la fecha de la primera extracción del periodo seleccionado. Por lo tanto, el tratamiento con el producto en fase de investigación comenzó el día 0 del ensayo. Cabe señalar que, hasta la fecha, el producto en fase de investigación no se encuentra disponible para el público y solamente se administró a las pacientes una vez que dieron su total consentimiento sobre las condiciones del ensayo.

El día 14 de tratamiento, se evaluó a cada paciente; en este sentido, se elaboró una anamnesis y se les preguntó sobre acontecimientos adversos o toxicidad relacionados con la administración del producto.

En la visita al final del tratamiento, el día 30, se elaboró de nuevo una anamnesis. Llegado ese momento, se realizaron otras dos extracciones, el día 30 y el día 33 (+/- 2 días), con 10 ml de sangre extraída por extracción, que se procesaron como se describe anteriormente.

Por último, el día 60 a partir del día 0 del ensayo, se les preguntó a las pacientes sobre su estado general y si habían sufrido acontecimientos adversos, relacionados o no con la medicación. En ese momento, se realizó una extracción más, con 10 ml de sangre extraída, que se procesó como se describe anteriormente.

5 Los resultados del día 30 de tratamiento, asociados con la determinación de la PCR por paciente en las 32 pacientes, se muestran en cada una de las filas de la tabla I que figura a continuación (las concentraciones siguientes se expresan en mg/l):

Promedio antes del tratamiento (PCR 1)	Promedio después del tratamiento (PCR 2)	Prom. PCR 2 - Prom. PCR 1 (valor)	% de variación de PCR PRE-POST
9	1,05	-7,95	-88 %
5,4	0,80	-4,60	-85 %
8,035	1,44	-6,60	-82 %
12,55	2,25	-10,30	-82 %
19	6,00	-13,01	-68 %
6,315	2,18	-4,14	-66 %
4,95	2,00	-2,95	-60 %
5,85	2,75	-3,11	-53 %
5,195	2,85	-2,35	-45 %
7,45	4,40	-3,05	-41 %
4,985	3,15	-1,84	-37 %
16,085	10,45	-5,64	-35 %
8,95	5,90	-3,05	-34 %
4,15	2,95	-1,20	-29 %
4,1	2,95	-1,15	-28 %
5,505	3,99	-1,52	-28 %
6,105	4,85	-1,26	-21 %
5,995	5,05	-0,94	-16 %
10,95	9,70	-1,25	-11 %
6	5,35	-0,65	-11 %
5,42	5,35	-0,07	-1 %
11,895	11,75	-0,15	-1 %
4,775	4,85	0,07	2 %
4,8	4,95	0,15	3 %
6,3	6,55	0,25	4 %
5,5	6,25	0,75	14 %
7,095	8,77	1,67	24 %
4,155	5,24	1,09	26 %
3,92	5,05	1,13	29 %
4,18	6,23	2,05	49 %
4,635	7,31	2,67	58 %
5,165	15,26	10,10	195 %

Tabla 1

5 Como se muestra en la tabla 1 anterior, sorprendentemente, el 69 % de las pacientes incluidas en el ensayo clínico redujeron sus concentraciones plasmáticas de PCR. En particular y dentro del grupo del 69 % de pacientes cuyas concentraciones plasmáticas de PCR se redujeron, la reducción promedio fue de aproximadamente 3,49 mg/l (reducción del 42 % de la PCR plasmática). Es una reducción extraordinaria si se tiene en cuenta que, en comparación con las mujeres con concentraciones de PCR en el centil del 0 al 25 % (PCR <0,78 mg/l), las mujeres con concentraciones de PCR \geq del centil 95 % ($\geq 16,4$ mg/l) presentaban un aumento de 3,5 veces del riesgo de reducción de la supervivencia global. En este sentido, en la tabla 1 anterior se muestra que la mayoría de las pacientes redujeron sus concentraciones plasmáticas de PCR en uno o más octiles (los octiles se detallan en la tabla 2, a continuación), de modo que disminuyó el riesgo de reducción de la supervivencia global.

Columna1	Columna2	Columna3	Columna4
Octiles (PCR, mg/l. Allin et al.)			
	Mín.	Máx.	Dif.
1°		<0,44	
2°	0,44	0,78	0,34
3°	0,79	1,19	0,40
4°	1,20	1,78	0,58
5°	1,79	2,80	1,01
6°	2,81	4,53	1,72
7°	4,54	8,10	3,56
8°	>8,10		

Tabla 2.

15 Además, en el presente documento se muestran los resultados de dos meses después del tratamiento inicial, asociados con la determinación de la PCR por paciente en 27 pacientes (las concentraciones siguientes se expresan en mg/l):

Promedio antes del tratamiento	PCR día +60	Variación de PCR PRE-DÍA +60	% de variación de PCR PRE-DÍA +60
9	1,2	-7,8	-87 %
8,035	1,57	-6,465	-80 %
12,55	2,9	-9,65	-77 %
19	5,4	-13,6	-72 %
5,995	1,88	-4,115	-69 %
6,315	2,15	-4,165	-66 %
7,095	3,3	-3,795	-53 %
5,85	2,97	-2,88	-49 %
4,8	2,5	-2,3	-48 %
4,95	2,6	-2,35	-47 %
6	3,2	-2,8	-47 %
10,95	6,2	-4,75	-43 %
16,085	9,3	-6,785	-42 %
4,1	2,4	-1,7	-41 %
6,3	4,1	-2,2	-35 %

5,4	3,6	-1,8	-33 %
8,95	6,7	-2,25	-25 %
5,505	4,22	-1,285	-23 %
5,195	5,11	-0,085	-2 %
5,165	5,53	0,365	7 %
3,92	4,36	0,44	11 %
5,42	6,61	1,19	22 %
4,775	6,38	1,605	34 %
4,18	5,8	1,62	39 %
4,155	6,12	1,965	47 %
6,105	15,4	9,295	152 %
4,985	20,9	15,915	319 %

Tabla 3.

5 Como se muestra en la tabla 3 anterior, sorprendentemente, un mes después de terminar el tratamiento, el 70 % de las pacientes incluidas en el ensayo clínico todavía redujeron sus concentraciones plasmáticas de PCR. En particular y dentro del grupo del 70 % de pacientes cuyas concentraciones plasmáticas de PCR se redujeron, la reducción promedio fue de aproximadamente 2,54 mg/l (reducción del 24 % de la PCR plasmática) después de 60 días. Es una reducción extraordinaria si se tiene en cuenta que, un mes después de iniciar el estudio, no se administró tratamiento adicional a las pacientes. En este sentido, en la tabla 3 anterior se muestra que el producto en fase de investigación
10 mantiene un efecto de larga duración en la mayoría de las pacientes, en las que, 30 días después de terminar el tratamiento, todavía se pueden encontrar concentraciones plasmáticas de PCR significativamente reducidas.

15 Por tanto, la presente invención proporciona una composición particularmente adecuada para reducir eficazmente las concentraciones plasmáticas de PCR. En particular, como se muestra, el producto farmacéutico, el alimento para usos médicos especiales o el complemento alimenticio de la presente invención puede aumentar la supervivencia global de los pacientes con cáncer, en particular de las pacientes con cáncer de mama, al reducir en uno o más octiles las concentraciones plasmáticas de PCR de tales pacientes. La invención proporciona además una composición para su uso como medicamento y, especialmente, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, preferentemente cáncer de próstata, de mama o de cuello de útero.

20 -La composición farmacéutica, alimenticia para usos médicos especiales o de complemento alimenticio de la invención

25 La presente invención proporciona una composición, preferentemente en forma de un alimento para usos médicos especiales, de una composición de complemento alimenticio o de una composición farmacéutica, que comprende al menos los siguientes principios activos en las siguientes cantidades:

30 a. una cantidad de +/- el 30 % de desde 243,8 mg hasta 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;

b. una cantidad de +/- el 30 % de desde 12,5 mg hasta 37,5 mg de hidroxitirosol;

y c. una cantidad de +/- el 30 % de desde 40 mg hasta 120 mg de curcumina;

35 en la que la composición no contiene inhibidores de la glucuronidación hepática e intestinal tales como piperina, y en la que si se usa un excipiente que comprende lecitina, no forma complejos curcumina-fosfolípido en los que la proporción p/p de fosfolípidos con respecto a curcumina es mayor de 1.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alimento medicinal" o "alimento para usos médicos especiales" se refiere de forma explícita a una categoría de sustancias destinadas al control clínico por la dieta de una afección o enfermedad en particular. Los criterios específicos para recibir esta denominación de la FDA incluyen que el producto debe ser:

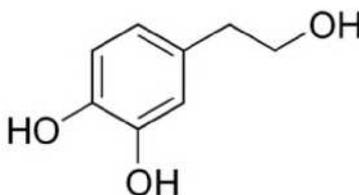
- un alimento formulado específicamente para ingesta por vía oral o entérica;
- 45 • para el control clínico por la dieta de un trastorno, enfermedad o estado anómalo médicos específicos para los que existan requisitos nutricionales característicos;

- preparado con ingredientes considerados seguros (Generally Recognized As Safe, GRAS);
- debe cumplir las normativas de la FDA relativas a la ficha técnica, las especificaciones del producto y la fabricación.

5 Como categoría terapéutica, los alimentos para usos médicos especiales son distintos tanto de los fármacos como de los complementos. Las fichas técnicas deben incluir la expresión “útese bajo supervisión médica”, ya que los alimentos para usos médicos especiales se producen con prácticas de fabricación estrictas y siguen normas de etiquetado de alto nivel.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “composición de complemento alimenticio” se refiere de forma explícita a un producto que se toma por la boca que contiene un “ingrediente nutritivo” destinado a complementar la dieta. Los “ingredientes nutritivos” de estos productos pueden incluir: vitaminas, minerales, hierbas aromáticas u otras sustancias vegetales, aminoácidos y sustancias tales como enzimas, tejidos orgánicos, glandulares y metabolitos. Los complementos alimenticios también pueden ser extractos o concentrados y se pueden encontrar en muchas formas, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina, líquidos o polvos. También pueden existir en otras formas, tales como una barra, pero en ese caso, la información de la etiqueta no debe presentar el producto como un alimento convencional o un mero elemento de una comida o dieta. Independientemente de en qué forma se encuentren, la DSHEA (ley estadounidense de salud y educación sobre complementos alimenticios) otorga a los complementos alimenticios una categoría especial en el marco general de “alimentos”, no fármacos, y exige que todos los complementos se etiqueten como complemento alimenticio.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxitirosol” es un feniletanoide, un tipo de fitoquímico fenólico con propiedades antioxidantes *in vitro*. En la naturaleza, el hidroxitirosol se encuentra en las hojas de los olivos y en el aceite de oliva, en forma de su éster de ácido elenólico oleuropeína y, especialmente después de la degradación, en su forma sencilla. Su estructura química es la siguiente:



30 La oleuropeína, junto con el oleocantal, son responsables del sabor amargo del aceite de oliva virgen extra. El hidroxitirosol en sí en forma pura es un líquido incoloro e inodoro. Las aceitunas, las hojas y el orujo de aceituna contienen grandes cantidades de hidroxitirosol (en comparación con el aceite de oliva), del que se puede recuperar la mayor parte para producir extractos de hidroxitirosol.

35 El hidroxitirosol también es un metabolito del neurotransmisor dopamina.

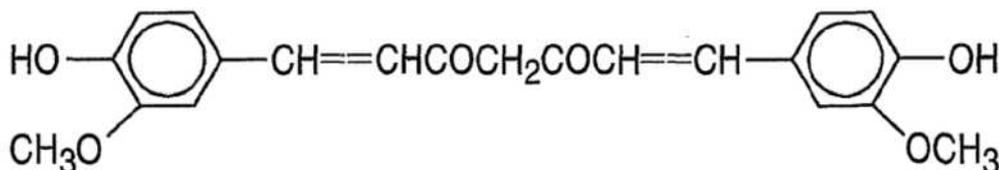
40 Tal como se usa en el presente documento, el término “derivados o análogos del hidroxitirosol” se entiende como ésteres. También es posible usar una mezcla de hidroxitirosol y derivados de hidroxitirosol. Los derivados o análogos pueden ser, p. ej., ésteres conocidos por los expertos en la técnica. Son ésteres de hidroxitirosol preferentes, p. ej., los acetatos o los conjugados de glucurónido, así como la oleuropeína, que es el más preferente.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “ácido(s) graso(s) poliinsaturado(s) omega-3” se refiere a una familia de ácidos grasos carboxílicos insaturados que tienen en común un enlace carbono-carbono en la posición n-3 (es decir, el tercer enlace desde el extremo metilo de la molécula). Típicamente, contienen desde aproximadamente 16 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono y desde tres hasta seis dobles enlaces carbono-carbono. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 se pueden encontrar en la naturaleza y, con frecuencia, estos ácidos grasos poliinsaturados omega-3 tienen todos sus dobles enlaces carbono-carbono en configuración *cis*. Los ejemplos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 incluyen, pero sin limitación, el ácido 7,10,13-hexadecatrienoico (en ocasiones abreviado como 16:3 (n-3)); el ácido 9,12,15-octadecatetrienoico (ácido α -linolénico (ALA), 18:3 (n-3)); el ácido 6,9,12,15-octadecatetraenoico (ácido estearidónico (STD), 18:4 (n-3)); el ácido 11,14,17-icosatrienoico (ácido eicosatrienoico (ETE), 20:3 (n-3)); el ácido 8,11,14,17-icosatetraenoico (ácido eicosatetraenoico (ETA), 20:4 (n-3)); el ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (ácido eicosapentaenoico (EPA), (20:5 (n-3)); el ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico (ácido docosapentaenoico (DPA), 22:5 (n-3)); el ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (ácido docosahexaenoico (DHA), 22:6 (n-3)); el ácido 9,12,15,18,21-tetracosapentaenoico (ácido tetracosapentaenoico, 24:5 (n-3)); y el ácido 6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico (ácido tetracosahexaenoico, 24:6 (n-3)).

55 El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) se encuentran en la naturaleza en aceites de pescado y otras fuentes naturales y se han usado en una variedad de composiciones alimenticias/terapéuticas. En la presente invención, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 preferentes son el EPA y el DHA. En el presente documento, los términos “EPA” y “DHA” se usan indistintamente en dos contextos. En primer lugar, se usan en el

contexto de un ácido graso poliinsaturado omega-3, donde "EPA" y "DHA" hacen referencia a la forma de ácido libre del ácido graso poliinsaturado omega-3. En segundo lugar, se usan en el contexto de derivados de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, donde "EPA" y "DHA" hacen referencia al hecho de que el derivado contiene un resto de ácido eicosapentaenoico o un resto de ácido docosahexaenoico que está presente, por ejemplo, como un éster, un glicérido o un fosfolípido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "curcumina" también se conoce como diferuloilmetano o (E,E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona y tiene la estructura química que se representa a continuación:



La curcumina se puede obtener a partir de una fuente natural, la hierba aromática perenne *Curcuma longa* L., que es un miembro de la familia de las zingiberáceas. La especia cúrcuma se extrae de los rizomas de la *Curcuma longa* L. y se ha asociado durante mucho tiempo con tratamientos de medicina tradicional usados en la medicina hindú y china. En estos procedimientos tradicionales, la cúrcuma se administraba por vía oral o tópica.

La curcumina es soluble en etanol, bases, cetonas, ácido acético y cloroformo. Es insoluble en agua. Por lo tanto, la curcumina es lipófila y, en general, se asocia con facilidad con los lípidos, p. ej., muchos de los que se usan en los sistemas coloidales de administración de fármacos de la presente invención. En determinados modos de realización, también se puede formular la curcumina como un quelato metálico.

Tal como se usa en el presente documento, los análogos de la curcumina son los compuestos que, debido a su similitud estructural con la curcumina, presentan efectos antiproliferativos o proapoptóticos similares a los de la curcumina sobre las células cancerosas. Los análogos de la curcumina que pueden tener efectos antineoplásicos similares a los de la curcumina incluyen ar-turmerona, metilcurcumina, desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, curcuminato de sodio, dibenzoilmetano, acetilcurcumina, feruloilmetano, tetrahidrocurcumina, 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (curcuminilo), 1,7-bis(piperonil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (piperonil curcumina), 1,7-bis(2-hidroxinaftil)-1,6-heptadieno-2,5-diona (2-hidroxinaftil curcumina), 1,1-bis(fenil)-1,3,8,10-undecatetraeno-5,7-diona (cinamil curcumina) y similares (Araújo y León, 2001; Lin et al., 2001; John et al., 2002; véase también Ishida et al., 2002). Los análogos de la curcumina pueden incluir también isómeros de la curcumina, tales como los isómeros (Z,E) y (Z,Z) de la curcumina. En un modo de realización relacionado, en la presente invención también se pueden usar metabolitos de la curcumina que tienen efectos antineoplásicos similares a los de la curcumina. Los metabolitos de la curcumina conocidos incluyen los glucoronidos de tetrahidrocurcumina y hexahidrocurcumina y el ácido dihidroferúlico. En determinados modos de realización, se pueden formular los análogos o los metabolitos de la curcumina como quelatos metálicos, especialmente como quelatos de cobre. Otros derivados de la curcumina, análogos de la curcumina y metabolitos de la curcumina apropiados para su uso en la presente invención resultarán evidentes para un experto en la técnica.

Es importante observar que aunque la curcumina ha mostrado eficacia contra numerosas dolencias humanas, se ha demostrado que la mala biodisponibilidad debido a la mala absorción, el rápido metabolismo y la rápida eliminación sistémica limitan su eficacia terapéutica. Debido a este motivo, se han realizado numerosos esfuerzos para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina alterando estas características. El uso de adyuvantes que pueden bloquear la ruta metabólica de la curcumina es la estrategia más común para aumentar la biodisponibilidad de la curcumina. A este respecto, el efecto de combinación de piperina, un conocido inhibidor de la glucuronidación hepática e intestinal, con curcumina aumentó la biodisponibilidad de la curcumina en el 2,000 %. Otros enfoques prometedores para aumentar la biodisponibilidad de la curcumina en humano incluyen el uso nanopartículas, liposomas, complejos de fosfolípidos y análogos estructurales.

Sin embargo, inesperadamente los resultados proporcionados en el presente documento se proporcionan usando una mezcla no formulada de curcumina para fabricar la composición de la invención, concretamente curcumina en polvo al menos al 90 %, preferentemente al menos al 95 % pura que no se ha formulado previamente para aumentar su biodisponibilidad usando, por ejemplo, complejos curcumina-fosfolípido y/o análogos estructurales. Los resultados son inesperados ya que, además del hecho de que el componente de curcumina no se ha formulado previamente para aumentar su biodisponibilidad, ninguno de los otros componentes usados para fabricar la composición final usada para realizar el ensayo clínico detallado en el presente documento, tal como hidroxitirosol, EPA/DHA, gelatina 98, mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471), aceite de soja, óxido de hierro (E172) o dióxido de titanio (E171), deberían, a priori, aumentar la biodisponibilidad del componente de curcumina. Además, sólo se conoce la lecitina de soja para

aumentar la biodisponibilidad de la curcumina si forma complejos curcumina-fosfolípido y la proporción de fosfolípidos con respecto a curcumina está en el intervalo de desde 10 hasta 1 p/p.

5 Por lo tanto, el componente de curcumina usado para fabricar la composición de la presente invención está preferentemente en forma de una curcumina en polvo al menos al 90 %, preferentemente al menos al 95 % pura que no se ha formulado previamente para aumentar la biodisponibilidad de curcumina en un sujeto humano (tal componente se denominará a continuación en el presente documento "mezcla de curcumina no formulada"). Más preferentemente, la composición final de la invención no contiene adyuvantes que se sepa que bloquean la ruta metabólica de la curcumina tales como piperina, un conocido inhibidor de glucuronidación hepática e intestinal, o complejos curcumina-fosfolípido en los que la proporción p/p fosfolípidos con respecto a curcumina es mayor de 1, 10 preferentemente en la que dicha composición no contiene complejos curcumina-fosfolípido en una proporción de fosfolípidos con respecto a curcumina en el intervalo de desde 10 hasta 1 p/p, más preferentemente en el intervalo de desde 10 hasta 2 p/p.

15 Más preferentemente, la composición final no contiene nanopartículas, liposomas de curcumina o análogos estructurales de curcumina que aumentan la biodisponibilidad de curcumina en un sujeto humano.

20 En consecuencia, un primer aspecto de la divulgación se refiere a una composición, preferentemente en forma de alimento para usos médicos especiales, de composición de complemento alimenticio o de una composición farmacéutica, que comprende curcumina, preferentemente en forma de una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina, ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, e hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol. 25

Las cantidades de dosificación diaria adecuadas de cada uno de los principios activos de la invención son:

30 1. una cantidad de +/- el 30 % de desde 243,8 mg hasta 731,4 mg/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;

2. una cantidad de +/- el 30 % de desde 12,5 mg hasta 37,5 mg/día de hidroxitirosol; y

35 3. una cantidad de +/- el 30 % de desde 40 mg hasta 120 mg/día de una mezcla de curcumina no formulada.

Preferentemente, las cantidades de dosificación diarias de los principios activos de la invención son +/- el 30 % de 731,4 mg/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg/día de hidroxitirosol y +/- el 30 % de 120 mg/día de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada.

40 Preferentemente, las cantidades de dosificación adecuadas de los principios activos de la invención son +/- el 20 % de 731,4 mg/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 20 % de 37,5 mg/día de hidroxitirosol y +/- el 20 % de 120 mg/día de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada.

45 Más preferentemente, las cantidades de dosificación adecuadas de los principios activos de la invención son +/- el 10 % de 731,4 mg/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 10 % de 37,5 mg/día de hidroxitirosol y +/- el 10 % de 120 mg/día de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada.

50 Aún más preferentemente, las cantidades de dosificación adecuadas de los principios activos de la invención son +/- el 5 % de 731,4 mg/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 5 % de 37,5 mg/día de hidroxitirosol y +/- el 5 % de 120 mg/día de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada.

En un modo de realización preferente de la divulgación, la composición comprende:

55 a. una cantidad de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias, de las que cada una comprende +/- el 30 % de 243,8 mg (para tres dosis diarias) o +/- el 30 % de 365,7 mg (para dos dosis diarias) de 60 ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA;

b. una cantidad de +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias, de las que cada una comprende +/- el 30 % de 12,5 mg (para tres dosis diarias) o +/- el 30 % de 18,75 mg (para dos dosis diarias) de hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol; y 65

c. una cantidad de +/- el 30 % de 120 mg de curcumina y/o análogos de la curcumina, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias, de las que cada una comprende +/- el 30 % de 40 mg (para tres dosis diarias) o +/- el 30 % de 60 mg (para dos dosis diarias) de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada o análogos de la curcumina.

5 En un modo de realización de la invención más preferente, la composición comprende:
a. una cantidad de +/- el 20 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias;

10 b. una cantidad de +/- el 20 % de 37,5 mg de hidroxitirosol,
en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias; y

15 c. una cantidad de +/- el 20 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias.

En un modo de realización de la invención más preferente, la composición comprende:

20 a. una cantidad de +/- el 10 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias;

b. una cantidad de +/- el 10 % de 37,5 mg de hidroxitirosol, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias; y

25 c. una cantidad de +/- el 10 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias.

En un modo de realización de la invención más preferente, la composición comprende:

30 a. una cantidad de +/- el 5 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias;

35 b. una cantidad de +/- el 5 % de 37,5 mg de hidroxitirosol,
en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias; y

40 c. una cantidad de +/- el 5 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias.

En un modo de realización de la invención más preferente, la composición comprende:

45 a. una cantidad de aproximadamente 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias;

b. una cantidad de aproximadamente 37,5 mg de hidroxitirosol,
en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias; y

50 c. una cantidad de aproximadamente 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, en la que esta cantidad se puede administrar preferentemente en 2 o tres dosis diarias.

En el contexto de la presente invención, el término "aproximadamente" se refiere de forma explícita a los porcentajes de +/- el 1 % de la cantidad indicada.

55 En un modo de realización de la invención aún más preferente, la composición es una cápsula que comprende los siguientes principios activos en las proporciones y cantidades aproximadas que se especifican en la tabla siguiente:

	Producto por cápsula (mg)	Principio activo (mg)/cápsula	Concentración de principio activo en el producto	Ppio. activo (mg)/día	% de ppio. activo en peso
EPA	269	142,6	31 % (58,5 %)	427,8	48,13 %

ES 2 788 397 T3

DHA	191	101,2	22 % (41,5 %)	303,6	34,15 %
EPA/DHA	460	243,8	53 %	731,4	82,28 %
Hidroxi.	125	12,5	10 %	37,5	4,22 %
Curcumina	42	40	95 %	120	13,50 %
	627	296		889	
			N° cápsulas/día	3	

En un modo de realización de la invención aún más preferente, la composición es una cápsula que comprende los siguientes principios activos y excipientes:

	mg/cápsula	g/100 g
Aceite de pescado (en forma de triglicéridos)		
310 mg/g de EPA y 220 mg/g de DHA (ONC)	460	55
Hytolive al 10 % en polvo	125	15
Gelatina 98.	9	12
Mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471)	50,0	6,0
Curcumina en polvo al 95 %	42,0	5,0
Aceite de soja, refinado	28,0	3,3
Agua	16,8	2,0
Lecitina de soja solubilizada en aceite de soja, enriquecido con fosfatidilcolina	15,0	1,8
Óxido de hierro (E172)	1,77	0,21
Dióxido de titanio (E171)	0,590	0,070

5 En un modo de realización preferente del primer aspecto de la invención o de cualquiera de sus modos de realización preferentes, la composición es un producto farmacéutico, un alimento para usos médicos especiales o una composición de complemento alimenticio.

10 - Dosis y administración del producto farmacéutico, el alimento para usos médicos especiales o el complemento alimenticio de la invención

15 La composición de la invención comprende los componentes en cantidades biológica y farmacéuticamente eficaces, es decir, en cantidades suficientes para lograr el efecto promotor de la salud deseado, a saber, la reducción de las concentraciones plasmáticas de PCR. Como entenderá con facilidad un médico, las cantidades variarán en función del individuo y su estado de salud, así como de otros factores tales como el peso, la edad, la nutrición, el estrés, los factores ambientales, etc. Se entiende que con variaciones de hasta el +/- 30 % de las dosis diarias de cada uno de los principios activos indicadas en el presente documento se logra el efecto promotor de la salud deseado, a saber, la reducción de las concentraciones plasmáticas de PCR.

20 Por tanto, los ejemplos de cantidades adecuadas para una administración diaria incluyen, aproximadamente +/- el 30 % de 731,4 mg/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg/día de hidroxitirosol y +/- el 30 % de 120 mg/día de curcumina. Meramente como ejemplo, estas cantidades diarias se pueden proporcionar fácilmente con la administración de la siguiente composición tres veces al día:

	mg/cápsula	g/100 g
Aceite de pescado (en forma de triglicéridos)		
310 mg/g de EPA y 220 mg/g de DHA (ONC)	460	55
Hytolive al 10 % en polvo	125	15
Gelatina 98.	9	12
Mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471)	50,0	6,0
Curcumina en polvo al 95 %	42,0	5,0
Aceite de soja, refinado	28,0	3,3
Agua	16,8	2,0
Lecitina de soja solubilizada en aceite de soja, enriquecido con fosfatidilcolina	15,0	1,8
Óxido de hierro (E172)	17,7	0,21
Dióxido de titanio (E171)	0,590	0,070

Para el experto en la técnica resultarán fácilmente evidentes otras composiciones adecuadas para administrar las cantidades diarias indicadas anteriormente.

Todos los componentes se administran por vía oral, preferentemente en relación con las comidas como composición de complementación alimenticia. Se pueden administrar por separado o en combinaciones variables. Se pueden adquirir, p. ej., por separado en forma de polvo o como polvos prefabricados que contienen todos los ingredientes, tal como las cápsulas que se usan a lo largo de los ejemplos de la presente invención. Una mezcla en polvo de este tipo se puede envasar previamente y usar como tal o como complemento de elementos alimenticios convencionales, p. ej., en un producto lácteo tal como el yogur o el helado. Por supuesto, la composición farmacéutica también se puede procesar como granulados, cápsulas o comprimidos, que pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables. De forma práctica, se hace en forma de cápsulas. La composición alimenticia de la presente invención se puede administrar simultáneamente con los demás ingredientes o por separado en momentos diferentes.

Por tanto, un segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática, en el que esta composición se administra por vía oral.

Un modo de realización preferente del segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática, en el que dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria de cada uno de los tres componentes sea de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 30 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina, y en el que dicha composición se administra por vía oral.

Otro modo de realización preferente del segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática, en el que dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos sea de +/- el 20 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 20 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 20 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina, y en el que dicha composición se administra por vía oral.

Otro modo de realización preferente del segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática, en el que dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos sea de +/- el 10 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 10 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 10 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina, y en el que dicha composición se administra por vía oral.

Otro modo de realización preferente del segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática, en el que dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos sea de +/- el 5 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 5 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 5 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina, y en el que dicha composición se administra por vía oral.

Otro modo de realización preferente del segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de reducción de la PCR plasmática, en el que dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos sea de aproximadamente 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, de aproximadamente 37,5 mg de hidroxitirosol y de aproximadamente 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina, y en el que dicha composición se administra por vía oral.

15 - Procedimiento de fabricación

El experto en la técnica sabrá sin duda cómo fabricar las composiciones descritas en la presente invención. En cualquier caso, y con fines meramente ilustrativos, a continuación se describe de forma general una manera no limitada de producir una composición de la invención encapsulada:

20 *Procedimiento de fabricación general*

1. Preparar la masa de la cápsula y la preparación de relleno con cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica;
- 25 2. encapsular la preparación de relleno con la masa de la cápsula;
3. secar la mezcla;
4. clasificación y envasado.

30 A continuación se ilustran posibles aditivos y componentes de cubierta útiles para producir una cápsula de la presente invención:

35 *Aditivos:*

- aceite de palma (agente de carga);
- cera de abeja (agente espesante);
- 40 - mono y diglicéridos de ácidos grasos (agente espesante);
- lecitina de soja (emulsionante); y
- sílice coloidal (agente espesante);

45 *Componentes de la cubierta de la cápsula:*

- gelatina (agente gelificante);
- 50 - glicerol (humectante);
- óxido de hierro (pigmento);
- dióxido de titanio (pigmento);
- 55 - carmín E120 (pigmento)

- Otros modos de realización específicos de la invención

60 La invención se refiere a la profilaxis y el tratamiento alimenticios del cáncer. En particular, la invención se refiere a varios agentes metabólicos que actúan en sinergia como un sistema de señales de regulación del genoma. Estos complejos espontáneos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, hidroxitirosol y curcumina y/o análogos de la curcumina tienen un efecto terapéutico. Se ha usado con éxito para el tratamiento y la profilaxis del cáncer, en particular del cáncer de mama. Se han obtenido resultados prometedores en el aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama.

65

- 5 Por tanto, un tercer aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 0,4 hasta 4, más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 3, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1 hasta 2, aún más preferentemente en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8, hidroxitirosol y/o análogos del hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que esta composición se administra por vía oral.
- 10 Un modo de realización preferente del tercer aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que esta composición se administra por vía oral y en el que dicha composición se administra en una o más dosis
- 15 diarias, de modo que la cantidad diaria de cada uno de los tres componentes es de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 30 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.
- 20 Otro modo de realización preferente del tercer aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que esta composición se administra por vía oral y en el que dicha composición se administra en una o más dosis
- 25 diarias, de modo que la cantidad diaria de cada uno de los tres componentes es de +/- el 20 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 20 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 20 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.
- 30 Otro modo de realización preferente del tercer aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que esta composición se administra por vía oral y en el que dicha composición se administra en una o más dosis
- 35 diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos es de +/- el 10 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 10 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 10 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.
- 40 Otro modo de realización preferente del tercer aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que esta composición se administra por vía oral y en el que dicha composición se administra en una o más dosis
- 45 diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos es de +/- el 5 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 5 % de 37,5 mg de hidroxitirosol y +/- el 5 % de 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.
- 50 Otro modo de realización preferente del tercer aspecto de la divulgación se refiere a una composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, hidroxitirosol y curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que esta composición se administra por vía oral y en el que dicha composición se administra en una o más dosis
- 55 diarias, de modo que la cantidad diaria total de cada uno de los tres principios activos es de aproximadamente 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, de aproximadamente 37,5 mg de hidroxitirosol y de aproximadamente 120 mg de curcumina, preferentemente una mezcla de curcumina no formulada, y/o análogos de la curcumina y en el que dicha composición se administra por vía oral.
- 60 Se divulgan procedimientos de tratamiento o prevención del cáncer con la composición de producto farmacéutico, de alimento para usos médicos especiales o de complemento alimenticio que comprenden administrar una cantidad eficaz del producto farmacéutico, el alimento para usos médicos especiales o el complemento alimenticio a una persona que lo necesite. Tal como se usa en el presente documento, prevención se refiere al resultado clínico, que es la
- 65 "supervivencia global" (SG). La "supervivencia global" se refiere a la probabilidad de que un paciente con cáncer, en particular de una paciente con cáncer de mama, permanezca vivo para un grupo de individuos que padecen un cáncer. La cuestión decisiva es si el individuo ha fallecido o está vivo en un punto temporal dado. Los inventores han

demostrado que la reducción de las concentraciones plasmáticas de PCR en uno o más octiles es un indicador de la supervivencia global.

5 Los siguientes ejemplos se han insertado en el presente documento con fines únicamente ilustrativos y, por tanto, no limitan la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Diseño del estudio clínico

10 - Ensayo clínico piloto para evaluar los cambios en biomarcadores del cáncer relacionados con la inflamación en mujeres con cáncer de mama en estadio 0-IIIa y sin muestras de enfermedad a las que se les administró la composición de complemento alimenticio de la invención (producto en fase de investigación).

15 1.1. Descripción del producto investigado

	Parte experimental
COMPOSICIÓN (por cápsula):	<ul style="list-style-type: none"> • 460 mg de aceite de pescado (EPA y DHA) • 125 mg de Hytolive™ en polvo (12,5 mg de hidroxitirosol) • 42 mg de extracto de curcumina (40 mg de curcuminoides) en forma no formulada
DOSIS:	Dos cápsulas por la mañana y una cápsula por la noche, todos los días, por administración oral, tomadas con un vaso de agua durante un mes.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
FORMA:	Cápsula
FABRICANTE:	Capsugel

En particular, a las pacientes se les administraron tres cápsulas al día de la siguiente composición farmacéutica, alimenticia para usos médicos especiales o de complemento alimenticio por cápsula:

	mg/cápsula	g/100 g
Aceite de pescado (en forma de triglicéridos)		
310 mg/g de EPA y 220 mg/g de DHA (ONC)	460	55
Hytolive al 10 % en polvo	125	15
Gelatina 98.	9	12
Mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471)	50,0	6,0
Curcumina en polvo al 95 %	42,0	5,0
Aceite de soja, refinado	28,0	3,3
Agua	16,8	2,0
Lecitina de soja solubilizada en aceite de soja, enriquecido con fosfatidilcolina	15,0	1,8
Óxido de hierro (E172)	1,77	0,21
Dióxido de titanio (E171)	0,590	0.070

1.2. Fase experimental

- 25 • Ensayo piloto de una sola cohorte y un solo grupo de tratamiento. Sin grupo de control.
- Durante el periodo de selección, se extrajeron dos muestras de sangre por paciente (separadas 5 +/- 2 días), con 10 ml de sangre periférica extraída en cada extracción. Para los análisis rutinarios se usaron 5 ml. Se extrajo suero de los otros 5 ml y se almacenó a -80 °C para un análisis posterior.
- 30 • El comienzo del tratamiento tuvo lugar, como tarde, 28 días después de la fecha de la primera extracción del periodo seleccionado. Por lo tanto, el tratamiento con el producto en fase de investigación comenzó el día 0 del ensayo. Las pacientes dieron consentimiento por escrito para su inclusión en el ensayo y recibieron la medicación para un mes. Las cápsulas del producto en fase de investigación se administraron por vía oral como sigue: 3 cápsulas al día durante 1 mes, 2 por la mañana y 1 por la noche durante un mes (30 días).
- 35 • El día 14 de tratamiento, se evaluó a cada paciente; en este sentido, se elaboró una anamnesis y se les preguntó sobre acontecimientos adversos o toxicidad relacionados con la toma del producto en fase de investigación. Todas las pacientes proporcionaron su escala BPI.

- 5 • En la visita al final del tratamiento, el día 30, se elaboró de nuevo una anamnesis y todas las pacientes proporcionaron su diario de paciente junto con la escala BPI completada. Aproximadamente en ese momento, se realizaron otras dos extracciones, el día 30 y el día 33 (+/- 2 días), con 10 ml de sangre extraída por extracción, que se procesaron como se describe anteriormente.
- 10 • Por último, el día 60 a partir del día 0 del ensayo, se les preguntó a las pacientes sobre su estado general y si se habían producido acontecimientos adversos, relacionados o no con la medicación. En esa fecha, se realizó una extracción más por paciente, con 10 ml de sangre extraída, que se procesó como se describe anteriormente.
- 15 • Se congelaron todas las muestras de suero y se almacenaron a -80 °C en el laboratorio. Una vez finalizado el estudio, se enviaron las muestras al IDMEA Food Laboratory para el análisis posterior de los biomarcadores de la inflamación.
- En cada muestra de suero se realizaron las siguientes determinaciones: PCR, IL-6, AAS, IFN_{gamma} y TNF-alfa, IL-10 y TGF_{beta} e IGF-1.
- También se cuantificó el efecto sobre el colesterol y los triglicéridos.
- 20 • A todas las pacientes se les proporcionó la escala de dolor BPI en las visitas del día 0, el día 14 y el día 30.

1.3. Criterios de inclusión

- 25 1. Mujeres con cáncer de mama AJCC en estadio 0-IIIa confirmado histológicamente que se ha extirpado quirúrgicamente por completo.
- 30 2. Sin muestras de enfermedad, determinado por su médico.
- 35 3. Tumores RE+ y/o RP+.
- 40 4. En tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (letrozol, anastrozol, exemestano) o tamoxifeno a una dosis estable durante al menos 3 meses al entrar en el ensayo.
5. Mujeres postmenopáusicas, definido como: (1) de más de 50 años de edad que no han menstruado durante los últimos 12 meses o que tienen concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) > 40 UI/l, (2) aquellas de menos de 50 años de edad que tienen concentraciones de hormona FSH >40 UI/l o (3) las que se han sometido a una ooforectomía bilateral.
6. PCR ≥3,9 mg/l, medido como la media de dos pruebas semanales consecutivas.
- 40 7. De 18 años de edad o mayores.
8. Estado funcional ECOG 0-1. Los médicos y los investigadores usan estos criterios y escalas para evaluar cómo evoluciona la enfermedad de la paciente, evaluar cómo afecta la enfermedad a las capacidades de la paciente en la vida diaria y para determinar un tratamiento y un pronóstico apropiados. Se incluyen aquí para que puedan consultarlas los profesionales sanitarios.
- 45 9. Un intervalo de tiempo de entre 2 y 5 años desde la intervención quirúrgica inicial para el cáncer de mama.
- 50 10. Esperanza de vida de al menos 6 meses
11. Al menos 6 meses desde la última quimioterapia
12. Pruebas analíticas realizadas durante los 14 días previos a la participación en el ensayo:
 - 55 a. granulocitos ≥ 1.500/μl;
 - b. plaquetas ≥ 100.000/μl;
 - 60 c. hemoglobina ≥ 12,0 g/dl;
 - d. bilirrubina total igual o inferior al límite superior de la normalidad (LSN);
 - e. ASAT y ALAT iguales o inferiores al LSN;
 - 65 f. fosfatasa alcalina igual o inferior al LSN;

g. creatinina sérica igual o inferior al LSN;

13. Capacidad para dar consentimiento por escrito para recibir el tratamiento del estudio, para proporcionar muestras biológicas, para autoadministrarse la medicación oral sin supervisión durante un periodo de tiempo prolongado y para completar un diario de medicación.

1.4. Criterios de exclusión

1. Embarazo o lactancia.

2. Haber tenido una neoplasia maligna (que no sea cáncer de mama) que hiciera necesaria la radioterapia o un tratamiento sistémico en los últimos 5 años.

3. Cardiopatías conocidas (arritmias, infarto de miocardio, bloqueo de rama, cardiopatías isquémicas e hipertensión descontrolada).

4. Enfermedades autoinmunitarias o trastornos inflamatorios conocidos.

5. Cualquier afección que haga necesario el uso de corticoesteroides sistémicos o de cualquier otro agente inmunodepresor (p. ej., ciclosporina, tacrolímús, azatriopina).

6. Mujeres con inmunodeficiencias conocidas (tales como el VIH).

7. Pacientes con infecciones por septicemia, infección, hepatitis aguda u otras afecciones médicas graves sin controlar.

8. Consumo habitual de aspirina > 81 mg/día o AINE (> 400 mg por vía oral 4 veces/día de ibuprofeno o naproxeno > 500 mg/día) o cualquier consumo de celecoxib o inhibidores de la COX-2 similares;

9. Se pidió a los sujetos que no tomaran complementos alimenticios, aceitunas o aceite de oliva durante 1 mes antes de su participación en el estudio y durante el estudio.

10. Toma de medicación con contenido en bisfosfonatos.

1.5. Selección de los participantes

Una vez seleccionadas las pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se les pedirá que firmen el formulario de consentimiento para su inclusión en el ensayo.

1.6. Criterios de diagnóstico

- Procedimientos antes del tratamiento

Como ya se ha indicado, se extrajeron dos muestras de sangre de cada paciente antes de comenzar el tratamiento (separadas 5 +/- 2 días). Todas las muestras de sangre se extrajeron por la mañana, entre las 7 y las 10, en condiciones de ayuno durante 8 horas.

El tratamiento con el producto en fase de investigación comenzó, como tarde, 28 días después de la extracción de la primera muestra de sangre durante el periodo de selección.

En cada toma de muestras se extrajeron 10 ml de sangre periférica y se insertaron en dos (2) tubos Vacutainer de tapa roja de 5 ml. Uno de los tubos se envió al laboratorio del hospital para un análisis rutinario:

- recuento celular: número de eritrocitos, hemoglobina, leucocitos y plaquetas;

- proteína C-reactiva;

- bioquímica;

- lipidograma;

- TP; y

- TTP

El otro tubo se centrifugó rápidamente (de 2 a 3 horas después de la toma de muestras), para separar el suero de la "capa leucocitaria". Una vez obtenido el suero (aprox. 2 ml de los 5 ml de sangre), se distribuyó en diez alícuotas de

200 microlitros cada una en tubos Eppendorf pequeños, correctamente etiquetados, y se congeló a -80 °C. Estas muestras se usaron para el análisis posterior de los siguientes biomarcadores de la inflamación:

- 5 - IL-6;
- AAS; - amiloide A sérico
- IFN_{gamma};
- 10 - TNF-alfa;
- IL-10;
- TGF_{beta};
- 15 - IGF-1; y
- ox-LDL.
- 20 Al final del ensayo, se repitió el procedimiento al que se hace referencia en el presente documento, con la extracción de otras dos muestras de sangre (separadas 3 +/- 2 días) y se obtuvieron las muestras de suero y se almacenaron a -80 °C.

25 Por último, se enviaron todas las alícuotas de suero al Food Laboratory del IMDEA (Instituto Madrileño de Estudios Avanzados) para analizar los biomarcadores de la inflamación y de ox-LDL.

1.7. Otros complementos (periodo de reposo farmacológico)

30 Se pidió a las pacientes que dejaran de tomar cualquier otro complemento alimenticio y que limitaran el consumo de aceitunas o aceite de oliva y de todos los analgésicos (excepto el paracetamol) y medicaciones antiinflamatorias durante 1 mes antes del comienzo del ensayo, es decir, antes de la primera extracción (periodo de reposo farmacológico). Se dejó que las pacientes tomaran paracetamol (cápsulas de 650 mg) para el dolor intenso durante el ensayo.

1.8. Número de sujetos

35 Hasta el momento han participado treinta y dos (32) mujeres con cáncer de mama en estadio 0-IIIa en los ensayos clínicos y los han finalizado.

1.9. Criterios metodológicos

Las pacientes siguieron las recomendaciones del investigador para tomar el producto en fase de investigación.

1.10. Criterios para posponer la administración del tratamiento a las pacientes.

45 • Si se cumple alguno de los siguientes criterios durante la participación de la paciente en el ensayo, se considerará posponer el inicio del tratamiento.

50 1) Enfermedad aguda en el momento de inicio del ciclo del producto en fase de investigación. Se define enfermedad aguda como la presencia de una enfermedad moderada o grave con o sin fiebre, así como de una enfermedad menor tal como diarrea o una infección leve de las vías respiratorias altas que pueda afectar a los marcadores inflamatorios.

2) Fiebre, definida como una temperatura oral o axilar de 38 °C o superior.

55 3) Cualquier otra toxicidad de grado 1 o superior (de acuerdo con la versión 4.0 de los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos, CTCAE)

• Criterios para reanudar el tratamiento después de posponerlo:

60 - Si se pospone la administración del tratamiento, el sujeto puede comenzar al menos 1 semana después de la desaparición de los síntomas clínicos de la enfermedad aguda si no tiene fiebre y no presenta una toxicidad de grado superior a 1.

65 - Si el tratamiento con el producto en fase de investigación se pospone ≤ 2 días, se puede reanudar a la misma dosis. Si el aplazamiento es superior a 2 días, se retirará al sujeto del ensayo y será reemplazado.

1.11. Criterios para la suspensión permanente de la administración del tratamiento del ensayo

Si alguno de los criterios siguientes comenzara a ser aplicable durante el ensayo, será necesario que la paciente abandone el tratamiento con el producto en fase de investigación:

- 5 1. Muestras de recidiva de la enfermedad con la decisión del investigador de suspender el tratamiento actual.
 2. Tratamiento con alguno de los siguientes:
 - 10 • cualquier otro producto en fase de investigación o producto no registrado
 - tratamientos antineoplásicos distintos de los tratamientos autorizados en el protocolo, incluidos, pero sin limitación, agentes quimioterápicos o inmunomoduladores
 - 15 • corticoesteroides sistémicos o cualquier otro agente inmunodepresor o consumo de AINE.
 - administración de una vacuna.
 - 20 3. Administración de inmunoglobulinas durante el periodo del ensayo.
 4. Cualquier acontecimiento adverso de grado 2 o superior, de acuerdo con la versión 4.0 de los CTCAE.
 5. Enfermedad aguda, definida como la presencia de una enfermedad moderada o grave con o sin fiebre, así como de una enfermedad menor tal como diarrea o una infección leve de las vías respiratorias altas que pueda afectar a los marcadores inflamatorios.
 - 25 6. Fiebre, definida como una temperatura oral o axilar de 38 °C o superior.
 - 7. Desarrollo de una afección inflamatoria, determinada por el médico del sujeto.
 - 30 8. La paciente desarrolla otras afecciones por las que, en opinión del investigador, lo mejor es que la paciente abandone el tratamiento. Se pueden retirar pacientes de la población ATP (acorde con el protocolo) para el análisis de la concentración de PCR si, durante el ensayo, contraen una afección que puede alterar su respuesta inmunitaria.
 - 35 9. La paciente solicita abandonar del tratamiento.
 - 10. Para pacientes de sexo femenino, el embarazo o la decisión de quedarse embarazadas.
- Para las pacientes que suspendan el tratamiento prematuramente durante el ensayo por cualquier motivo distinto a la progresión de la enfermedad, se llevarán a cabo los procedimientos de la visita final al menos 30 días después de la última administración de LA COMPOSICIÓN.

Las pacientes deberán recibir la medicación apropiada para su estado de salud durante todo el ensayo.

- 45 4. En cada visita/contacto durante el ensayo, el investigador preguntará a la paciente sobre toda la medicación tomada y el tratamiento recibido por la paciente.

Toda medicación concomitante, incluidos los cambios en la medicación crónica, incluidos complementos alimenticios y/o, deberán registrarse en el cuaderno de recogida de datos. Esto también es aplicable a cualquier medicación para tratar un AA.

Ejemplo 2. Evaluación de la respuesta y desarrollo del ensayo

2.1. Criterios de valoración

- 55 Criterio de valoración principal:
 - reducción de las concentraciones de PCR, en comparación con los valores iniciales.
- 60 Variables secundarias:
 - reducción de IL-6, AAS, IFN_{gamma} y TNF-alfa. Aumento de las concentraciones de IL-10 y TGF_{beta} y reducción de IGF en comparación con los análisis iniciales.
 - 65 - seguridad y tolerabilidad (síntomas GI)

- puntuaciones de intensidad media del dolor con administración estable, medidas con la escala BPI

- efecto sobre las LDL, las HLD, las ox-LDL y los triglicéridos.

5 Criterio de valoración de seguridad:

- acontecimientos adversos,

10 - análisis de sangre al comienzo y al final del tratamiento con el producto en fase de investigación en términos de pruebas funcionales hepáticas y renales.

2.2. Resultados

15 Los resultados del presente ensayo clínico en relación con el criterio de valoración principal, a saber, la reducción de las concentraciones de PCR, en comparación con los valores iniciales, se muestran en las tablas I y III anteriores.

Además, los siguientes resultados se han obtenido adicionalmente usando 44 pacientes junto con la reducción en los niveles de PCR, en comparación con los valores iniciales.

20 Tabla IV

Descriptiva estadística

	N	Media	Desviación estándar	Mín.	Máx.
media1	44	7,4700	4,12659	3,92	19,82
PR1	44	7,4681	4,12655	3,92	19,82
A1	44	7,8039	6,00584	1,08	30,70
A2	44	7,1323	4,46510	1,60	24,50
media2	44	5,1852	3,21400	0,67	15,26
A5	38	5,5755	4,35905	0,60	20,90
PR2	36	5,5106	3,36140	1,00	15,26
A3	41	5,0932	3,03724	0,80	13,00
A4	39	5,5810	4,37389	0,67	23,40

25 A1-A5 son los resultados de los cinco análisis.

Media1 -2 son las medias (A1 A2) y (A3 A4) en los datos

PR1-2 son las medias (A1 A2) y (A3 A4) excluyendo los datos que faltan.

30 Se realizó una prueba de Wilcoxon para determinar la significación del efecto. Esta prueba es una no paramétrica que contrasta las diferencias de las medias de datos emparejados.

Tabla V

35

Estadística de contraste (Wilcoxon)

	media2 - media 1	PR - PR1	A3 - A1	A4 - A2	A5 - media2	PR2 - A5
Z Sig. asintót. (bilateral)	-3,085 (a) 0,002	-2,326 (a) 0,020	-1,996 (a) 0,046	-2,805 (a) 0,005	-0,500 (b) 0,617	-0,299 (b) 0,765

a Basado en intervalo positivo.

40

b Basado en intervalo negativo.

Tal como se ilustra en la tabla V anterior, el tratamiento disminuye tanto los valores individuales medidos en las pruebas, así como la media de los valores.

45

Conclusiones de estos resultados adicionales:

1. Existe una reducción de PCR estadísticamente significativa después del tratamiento en comparación con el

tratamiento previo. (p=0,002).

2. También existe una reducción de la PCR estadísticamente significativa, comparando los valores individuales, en vez de las medias. Es decir, existe una reducción de la PCR cuando se compara el análisis 3 con el análisis 1; y el análisis 4 con el análisis 2.

3. El efecto podría ser estable a lo largo del tiempo (d+60), ya que la PCR está al mismo nivel que en el tratamiento posterior.

Por último, los resultados se refieren a la variable secundaria: se han obtenido puntuaciones de intensidad de dolor media con administración estable medida con la escala BPI en 30 de las 32 mujeres con cáncer de mama en estadio 0-IIIa que participaron en este ensayo clínico. Particularmente, se ha obtenido un alivio del dolor significativo tal como se muestra a continuación usando la composición de complemento alimenticio de la invención (producto en fase de investigación).

Tabla VI

Presencia de dolor

		Seguimiento		Total
		No	Sí	
Tratamiento previo	No	7	2	9
	Sí	7	14	21
Total		14	16	30

Tal como se muestra en la figura 1, existe una disminución estadísticamente significativa de los pacientes que notificaron dolor antes del tratamiento, después del tratamiento con el producto en fase de investigación.

Para la medición de la intensidad del dolor se usó el Índice de intensidad en pruebas aprobadas y validadas para la medición de dolor relacionado con cáncer. Los resultados de estas pruebas validadas se muestran en la tabla a continuación.

Tabla VII

Índice de intensidad

	Tratamiento previo	Fin del tratamiento	Cambio tratamiento previo-fin del tratamiento	valor de p*
Media	3,15	2,08	-1,07	0,049
Mediana	3,38	1,75	-0,50	
Desv. estándar.	2,20	2,12	2,27	
Mínimo	0,00	0,00	-6,50	
Máximo	8,50	7,50	2,50	
Percentil 25	1,75	0,00	-1,75	
Percentil 75	4,25	3,50	0,00	
N	22	22	22	

*Prueba de Wilcoxon.

Tal como se muestra en la figura 2, de manera adicional a la disminución del número de pacientes que notifican dolor, los resultados de la prueba del índice de intensidad indican que existe una disminución estadísticamente significativa en la intensidad del dolor notificado por los pacientes después del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Composición, en la que dicha composición comprende cada uno de los elementos de a) a c) en las siguientes cantidades:
 - a. una cantidad de +/- el 30 % de desde 243,8 mg hasta 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;
 - b. una cantidad de +/- el 30 % de desde 12,5 mg hasta 37,5 mg de hidroxitirosol; y
 - c. una cantidad de +/- el 30 % de desde 40 mg hasta 120 mg de curcumina;

en la que la composición no contiene inhibidores de la glucuronidación hepática e intestinal tales como piperina, y

en la que si se usa un excipiente que comprende lecitina, no forma complejos curcumina-fosfolípido en los que la proporción p/p de fosfolípidos con respecto a curcumina es mayor de 1.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende cada uno de los elementos de a) a c) en las siguientes cantidades:
 - a. una cantidad de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;
 - b. una cantidad de +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitirosol; y
 - c. una cantidad de +/- el 30 % de 120 mg de curcumina.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende cada uno de los elementos de a) a c) en las siguientes cantidades:
 - a. una cantidad de +/- el 30 % de 243,8 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;
 - b. una cantidad de +/- el 30 % de 12,5 mg de hidroxitirosol; y
 - c. una cantidad de +/- el 30 % de 40 mg de curcumina.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende cada uno de los elementos de a) a c) en las siguientes cantidades:
 - a. una cantidad de +/- el 30 % de 365,7 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;
 - b. una cantidad de +/- el 30 % de 18,75 mg de hidroxitirosol; y
 - c. una cantidad de +/- el 30 % de 60 mg de curcumina.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las cantidades definidas en las mismas como oscilantes entre +/- el 30 %, se definen adicionalmente como oscilantes entre +/- el 20 %.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las cantidades definidas en las mismas como oscilantes entre +/- el 30 %, se definen adicionalmente como oscilantes entre el +/- el 5 %.
7. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende cada uno de los elementos de a) a c) en las siguientes cantidades:
 - a. una cantidad de aproximadamente 243,8 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, en una proporción en peso de EPA:DHA de desde 1,2 hasta 1,8;
 - b. una cantidad de aproximadamente 37,5 mg de hidroxitirosol; y
 - c. una cantidad de aproximadamente 40 mg de curcumina.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición está en forma de una cápsula que consiste en: aceite de pescado (en forma de triglicéridos) 310 mg/g de EPA y 220 mg/g de DHA,

Hytolive, gelatina, mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471), curcumina en polvo al 95 % pura, aceite de soja, agua, lecitina de soja solubilizada en soja enriquecida con fosfatidilcolina, óxido de hierro y dióxido de titanio (E171); y

5 en la que dicha composición no contiene complejos curcumina-fosfolípido en los que la proporción p/p de fosfolípidos con respecto a curcumina es mayor de 1, preferentemente dicha composición no contiene complejos curcumina-fosfolípido en una proporción de fosfolípidos con respecto a curcumina en el intervalo de desde 10 hasta 1 p/p.

10 9. Composición en forma de cápsula que consiste en los siguientes principios activos y excipientes:

	mg/cápsula	g/100 g
Aceite de pescado (en forma de triglicéridos) 310 mg/g de EPA y 220 mg/g de DHA (ONC)	460	55
Hytolive al 10 % en polvo	125	15
Gelatina 98.	9	12
Mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471)	50,0	6,0
Curcumina en polvo al 95 %	42,0	5,0
Aceite de soja, refinado	28,0	3,3
Agua	16,8	2,0
Lecitina de soja solubilizada en aceite de soja, enriquecido con fosfatidilcolina	15,0	1,8
Óxido de hierro (E172)	1,77	0,21
Dióxido de titanio (E171)	0,590	0,070

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha composición es una composición farmacéutica de producto farmacéutico, de alimentos para usos médicos especiales o de complemento alimenticio.

15 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha composición es una composición farmacéutica que, opcionalmente, comprende excipientes farmacéuticos aceptables.

20 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso como medicamento.

13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en la que esta composición se administra por vía oral.

25 14. Composición según la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de aumento de la tasa de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama a las que se les ha diagnosticado dicha enfermedad, en el que dicha composición se administra en una o más dosis diarias, de modo que la cantidad diaria de cada uno de los tres componentes es de +/- el 30 % de 731,4 mg de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) EPA y DHA, +/- el 30 % de 37,5 mg de hidroxitiroso y +/- el 30 % de 120 mg de curcumina, preferentemente curcumina en polvo al 95 %, y en la que dicha composición se administra por vía oral.

30 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en un procedimiento de reducción de la inflamación, en la que esta composición se administra por vía oral.

35

Fig. 1

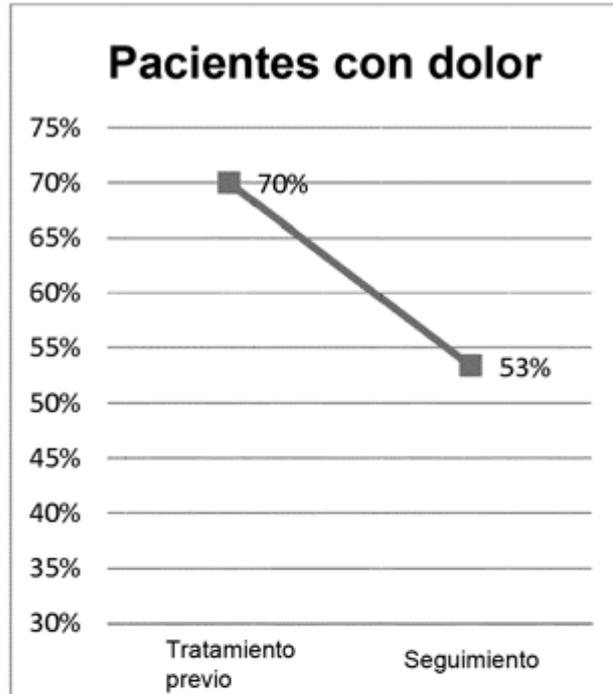


Fig. 2

