



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 119**

51 Int. Cl.:  
**A23L 1/30** (2006.01)  
**A23L 1/304** (2006.01)  
**A23L 1/302** (2006.01)  
**A61K 36/18** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04765381 .1**  
96 Fecha de presentación : **18.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1677628**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Composición para la activación del sistema inmune.**

30 Prioridad: **01.10.2003 EP 03022049**  
**02.03.2004 EP 04004798**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.07.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.07.2010**

73 Titular/es: **Pharmaton S.A.**  
**Via Mulini**  
**6934 Bioggio, CH**

72 Inventor/es: **Vignutelli, Alberto y**  
**Cerny, Jennifer**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 343 119 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

Composición para la activación del sistema inmune.

### 5 Antecedentes de la invención

#### 1. Campo técnico

10 La invención se refiere a una composición farmacéutica o suplemento dietético para la activación del sistema inmune que consiste esencialmente en un extracto de *Panax ginseng*, una o más vitaminas, uno o más minerales, opcionalmente arginina y un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

#### 2. Técnica relacionada

15 La solicitud de patente Internacional WO 00/027408 sugiere una composición nutricional para optimizar el rendimiento muscular durante el ejercicio e incrementar la reparación y la recuperación de las células musculares después del ejercicio, que incluye carbohidratos, proteínas, aminoácidos, vitaminas y ciwujia. Sin embargo, no existe ninguna indicación acerca de minerales tales como cobre y cinc.

20 Chandra R.K. ("Influence of multinutrient supplement on immune responses and infection-related illness in 50-65 years old individual",. Nutr. Res. 22, 5-11, 2002) demostró el efecto positivo en adultos de 50 a 65 años de un suplemento de micronutrientes que contiene cantidades fisiológicas de elementos traza y vitaminas en respuestas inmunes e infecciones específicas. El ensayo mostró una respuesta de anticuerpos significativamente mayor frente a la vacuna del virus influenza y un incremento en el número de linfocitos y otros parámetros inmunológicos. La  
25 utilización de una combinación de vitaminas y minerales estimula la respuesta inmune y puede resultar en un número menor de infecciones. Este estudio confirmó los resultados de un ensayo similar previo en personas mayores (Chandra R. K., Lancet 340, 1124-1127, 1992).

30 En un ensayo al azar, controlado Girodon *et al.* ("Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial", Arch. Intern. Med. 159, 748-754, 1999) mostraron que un suplemento con dosis bajas de cinc, selenio y vitaminas proporciona una mejora significativa en las personas mayores mediante el incremento de la respuesta humoral después de la vacunación y podría influir en el desarrollo de las infecciones del tracto respiratorio.

35 Finalmente, el ensayo de Jain A.L. ("Influence of vitamins and trace-elements on the incidence of respiratory infection in the elderly", Nutr. Res. 22, 85-87, 2002) demostró que el suplemento de vitaminas y minerales reduce la duración de las infecciones respiratorias si se compara con controles placebo.

40 Las interacciones entre la nutrición y el sistema inmune son, por todas estas razones, importantes desde un punto de vista clínico, práctico y de salud pública (Chandra R.K., Proc. Nutr. Soc. 58, 681-683,1999).

La solicitud de patente de EEUU 2003/203053 describe composiciones para mejorar la salud sexual que comprenden L-arginina, ginseng, ginkgo biloba y multi-vitaminas y multi-minerales.

45 La solicitud de patente Alemana DE 43 35 454 sugiere que una composición geriátrica que contiene ginseng Siberiano y Coreano, L-carnitina, co-enzima Q, y multi-minerales y multi-vitaminas también refuerza el sistema inmune. Sin embargo, DE 43 35 454 muestra que la eficacia respecto al sistema inmune se consigue mediante el ginseng Siberiano.

50 Sin embargo, ninguna de estas referencias sugiere que una combinación que consiste sólo en un extracto de *Panax ginseng*, vitaminas C y E, selenio y opcionalmente algunos minerales seleccionados y opcionalmente arginina proporcionará una mejora adicional de la protección del cuerpo mediante el incremento de la actividad del sistema inmune.

55 El problema de fondo de la presente invención fue proporcionar una composición farmacéutica o suplemento dietético mejorado para la activación del sistema inmune.

### Descripción breve de la invención

60 Sorprendentemente, se ha visto que el sistema inmune puede activarse de manera eficaz con una composición que consiste en:

- (i) al menos un extracto de *Panax ginseng*;
- 65 (ii) las vitaminas C y E;
- (iii) selenio;

## ES 2 343 119 T3

- (iv) opcionalmente uno o más minerales seleccionados de cobre y cinc,
- (v) opcionalmente arginina, y
- 5 (vi) un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

Otro aspecto de la invención es la utilización de la composición según la invención para la fabricación de un medicamento o un suplemento dietético para activar el sistema inmune.

10

Además, la invención se refiere a un producto fabricado que comprende un material para envasado en éste que es una composición eficaz para activar el sistema inmune de una persona y el material para envasado comprende una etiqueta que indica que la composición puede utilizarse para activar el sistema inmune y en el que dicha composición es una composición farmacéutica o suplemento dietético según la invención.

15

### Descripción breve del dibujo

La Figura 1 muestra un esquema de los efectos de los diferentes constituyentes según la invención en la estimulación inmune del cuerpo.

20

### Descripción detallada de la invención

El término “una persona” o “una persona con necesidad de éste” o “paciente” tal y como se utiliza anteriormente y posteriormente en la presente memoria se refiere a una persona sana de sexo masculino o femenino que necesita una mejora de las capacidades cognitivas. Por regla general, dichas personas son personas jóvenes, adultas o mayores con una edad entre 6 y 80, preferiblemente entre 10 y 65 años.

25

El término “cantidad eficaz” tal y como se utiliza en la presente memoria significa una cantidad suficiente como para incrementar la activación del sistema inmune cuando los componentes (i) a (v) se administran consecutivamente o simultáneamente en una única forma de dosificación. Por regla general, la combinación de los componentes (i) a (v) muestra un efecto sinérgico, que significa que el efecto en la activación del sistema inmune es mayor que el esperado de los efectos aditivos de los componentes (i) a (v) por separado y/o los componentes (i), (ii), (iii), (iv) y (v) por separado solos.

30

Bajo el término “planta” se entiende la planta en sí misma así como partes de la planta que comprenden los ingredientes activos. Tal como, por ejemplo, las hojas, tallos, semillas, frutos o raíces como se ha mencionado anteriormente. Preferiblemente, la planta o los componentes de la planta están secos. Opcionalmente, pueden cortarse en trozos, molerse o pulverizarse.

35

Bajo el término “extractos” se quiere decir que las plantas o componentes de la planta se extraen con un disolvente adecuado tal como agua, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, acetona, mezcla de éstos, éteres, aceites o cualquier otro disolvente adecuado conocido en el campo de la técnica de la extracción de plantas. Estos extractos pueden utilizarse como tales si son aceptables desde un punto de vista farmacológico o el disolvente de las disoluciones resultantes se elimina y el resto se utiliza como tal o después de un procesamiento adicional, por ejemplo, después de resuspenderlo en un disolvente adecuado desde un punto de vista farmacológico.

40

45

Bajo los términos “ingredientes activos principales” y sustancias activas principales se quiere decir todos los ingredientes activos que son los principalmente responsables del efecto farmacológico. Preferiblemente, la formulación comprende todos aquellos ingredientes de la planta de interés que son los responsables de al menos el 75 por ciento, más preferiblemente al menos del 90 por ciento del efecto farmacológico.

50

Bajo el término “activación del sistema inmune” se quiere decir mejoras de todo tipo de situaciones, en las que el sistema inmune de una persona se supone que debería alcanzar un nivel mayor de rendimiento incluyendo

55

- ⇒ refuerzo del sistema inmune de dicha persona;
- ⇒ reducción del periodo e intensidad de las infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común o influenza (gripe) en dicha persona;
- 60 ⇒ prevención de las infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común o influenza (gripe) en dicha persona; y
- ⇒ mejora de los síntomas de las infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común o influenza (gripe) en dicha persona.

65

El término “composición farmacéutica” significa una composición que es adecuada para prescripción y medicamentos OTC, y que sólo se puede obtener de los médicos, en farmacias o en parafarmacias.

## ES 2 343 119 T3

El término “suplemento dietético” significa una composición que sirve para suplementar la ingesta regular de alimentos con elementos nutricionales adicionales para incrementar la calidad de vida, y que se pueden obtener libremente sin receta en tiendas de ultramarinos o supermercados, y no sólo en parafarmacias.

5 La raíz de la planta *Ginseng* (*Panax ginseng* C.A. Meyer) de China y Corea se ha utilizado como un medicamento tónico para incrementar la resistencia corporal durante más de 2 milenios (Wang, World Scientific Publ., Singapur, pp 519.527, 1985).

10 Muchos estudios preclínicos han demostrado que el Ginseng influye claramente en el sistema inmune. Yamada *et al.* (Phytother. Res. 9, 264-269, 1995) demostraron una actividad anticomplementaria en polisacáridos aislados a partir del extracto de *Panax ginseng* estandarizado G115. Estos estudios mostraron una influencia inmunomoduladora de esta planta en el sistema inmune. Las citoquinas, factor TNF, interferones, titulación de anticuerpos y otras sustancias se vieron afectadas por la actividad del extracto de raíz de *Ginseng*.

15 Desde un punto de vista clínico, algunos estudios sugieren que el *Ginseng* puede tener alguna influencia sobre el sistema inmune humano, por ejemplo

20 Scaglione F; Ferrara F; Dugnani S; Falchi M; Santoro G; Fraschini F (1990). Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 16: 537-542.

25 Scaglione F; Cogo R; Cocuzza C; Arcidiacono M; Beretta A. (1994). Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* C. A. Meyer (G115) on alveolar macrophages from patients suffering with chronic bronchitis. *Int. J. Immunotherapy* 10: 21-24.

30 Scaglione F; Cattaneo G; Alessandria M; Cogo R (1996). Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against common cold and/or influenza syndrome. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 22: 65-72.

35 Scaglione F; Weiser K; Alessandria M (2001) Effects of the standardised ginseng extract G115 in patients with chronic bronchitis: a nonblinded, randomised, comparative pilot study. *Clin Drug Invest* 21, 41-45.

40 Los estudios son básicamente sólidos, a pesar de que pueden presentar algunos inconvenientes tales como criterios de inclusión mal definidos. En general, apoyan la hipótesis de los efectos beneficiosos del Ginseng en personas estresadas física o psicológicamente.

45 Preferiblemente, se utiliza un extracto de *Ginseng* que contiene entre otras sustancias ginsenósidos y polisacáridos, preferiblemente que contiene al menos 3%, preferiblemente 3,5 a 5.0%, en especial 3,6 a 4,4% de ginsenósidos, el más preferido es el extracto de *Ginseng* estandarizado con el nombre comercial G115®, que se puede obtener comercialmente de Pharmaton S.A., CH-6934 Bioggio, Suiza.

50 El componente de vitamina (ii) consiste en las vitaminas C y E.

55 La vitamina C, ácido L-ascórbico, {(R)-5-[(S)-1,2-dihidroxietil]-3,4-dihidroxi-5H-furan-2-ona, se encuentra en todas las plantas y animales superiores, especialmente en acerola, frutas de cítricos, escaramujos, espinos de mar, fresas, grosellas negras, espinacas, granos de pimienta, rabanito, perejil e hígado.

60 Utilizando un proceso microbiológico desarrollado originariamente por Reichstein en 1934, la D-glucosa se hidrogena en primer lugar para formar sorbitol y después éste es oxidado por bacterias para formar L-sorbosa. Esta cetosa se convierte a través de su derivado bis-O-isopropilideno en el del ácido 2-oxo-L-gulónico y este último se convierte en ácido L-ascórbico con ácidos.

65 Las numerosas funciones que juega la vitamina C en la respuesta inmune pueden clasificarse de manera general en 2 áreas funcionales: (1) el papel del ácido ascórbico en la neutralización de las especies de oxígeno reactivas creadas por los fagocitos durante su destrucción oxidativa de microbios extraños y (2) los efectos del ascorbato sobre diferentes componentes del sistema inmune.

70 La vitamina C antioxidativa también neutraliza oxidantes reactivos pro-inflamatorios, citotóxicos y fosfolípidos bioactivos generados como sub-productos de la activación de los sistemas celulares de defensa. Debido a su capacidad para funcionar eficazmente como un secuestrante de oxidantes reactivos tanto en el compartimento extracelular como intracelular, la vitamina C parece jugar un papel importante en la defensa del anfitrión frente a patógenos microbianos.

75 En resumen, la evidencia indica que la vitamina C juega un papel importante en la función inmune. Los resultados diversos que se han visto en estudios *in vitro* y clínicos se deben probablemente a diferencias metodológicas en la evaluación de las funciones inmunes, y al estudio de individuos bien alimentados quienes, por lo tanto, no muestran una respuesta a la ingesta de vitamina C adicional.

80 Los tocoferoles son croman-6-oles (3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-oles) sustituidos en la posición 2 con un grupo 4,8,12-trimetiltridecilo y son eficaces como vitamina E. Se hace una distinción entre a-, b-, g-, d- y e-tocoferol, entre

## ES 2 343 119 T3

otros, teniendo el último la cadena lateral prenilo insaturada original, así como a-tocoquinona e -hidroquinona, en las que se ha abierto el sistema de anillo pirano.

5 Varios estudios han sugerido que la vitamina E también puede tener alguna influencia sobre el sistema inmune. La deficiencia vitamínica deteriora tanto la inmunidad celular como la humoral y está asociada con una incidencia incrementada de enfermedades. El deterioro de la inmunidad en los seres humanos y animales puede revertirse mediante un suplemento vitamínico.

10 La vitamina E mejora determinados índices clínicamente relevantes de inmunidad mediada por células de los mayores sanos. La administración de vitamina E a animales así como a seres humanos está asociada con una proliferación de los linfocitos T activada por mitógenos incrementada e incrementa la secreción de citoquinas.

Más aún, un suplemento combinado de vitamina C y E tiene un efecto más destacado sobre la inmunidad que las vitaminas por separado en adultos jóvenes sanos.

15 Estos efectos inmunopotenciadores de la Vitamina E se han atribuido a un efecto inhibitorio de este agente sobre la producción de la prostaglandina inmunosupresora, prostaglandina E2, por esas células, así como por los macrófagos.

20 Debido a que el envejecimiento está asociado con una función inmune deprimida este papel de la vitamina E parece ser crucial. El suplemento de vitamina E revierte por completo la actividad cox incrementada en ratones viejos hasta un nivel comparable al de los ratones jóvenes.

25 Algunos estudios demuestran que la vitamina E es capaz de influir en la titulación viral en los animales. Después de una infección por influenza, los ratones viejos alimentados con una dieta alta en vitamina E tienen una titulación viral pulmonar significativamente menor que la de ratones viejos alimentados con un nivel adecuado de vitamina E. La actividad de las células NK también fue significativamente mayor en ratones viejos suplementados con mucha vitamina E respecto a los ratones viejos alimentados con un nivel control. Además, el suplemento a largo plazo de vitamina E es eficaz en la disminución de la titulación viral y en la prevención de la disminución de la ingesta de alimentos y pérdida de peso que se producen después de una infección por influenza en ratones viejos.

30 La CDR para la vitamina E es 15 mg por día para adultos. La ingesta media de vitamina E en los Estados Unidos se ha aproximado recientemente a 7,5 mg por día para hombres y 5,4 mg por día para mujeres, lo que supone un 50% menos que la CDR sugerida. De acuerdo con esto, este micronutriente puede tener un impacto significativo en la inmunocompetencia durante periodos de deficiencia.

35 El tocoferol más común y más eficaz es  $\alpha$ -tocoferol. Se encuentra en muchos aceites vegetales, especialmente aceites de semillas de soja, trigo, maíz, arroz, algodón, alfalfa y nueces.

40 El acetato, succinato, nicotinato y poli(oxietileno)succinato de tocoferilo son las formas habituales de administración como vitamina E.

La composición según esta invención comprende selenio (iii) y opcionalmente uno o más minerales (iv) seleccionados de cobre y cinc, preferiblemente el componente opcional (iv) consiste en cobre y cinc.

### 45 *Cinc*

Los estudios experimentales en voluntarios humanos confirman una influencia del suplemento de cinc sobre el equilibrio entre linfocitos TH1 y funciones (inmunidad mediada por células) y linfocitos TH2 y funciones. Este desequilibrio podría afectar la capacidad del cuerpo para luchar frente a infecciones virales tales como influenza.

50 Además, se ha mostrado que la deficiencia de cinc en los seres humanos resulta en defectos en el crecimiento y trastornos inmunes, especialmente en una disminución de interleuquina-2. Los autores creen que la activación de NF-kB mediada por cinc es esencial para mantener las funciones celulares normales del sistema inmune.

55 Se han llevado a cabo muchos estudios clínicos y meta-análisis para entender el papel de un suplemento de cinc en la duración y gravedad del resfriado común. Algunos de estos estudios han mostrado una reducción significativa de los síntomas del resfriado común después de un suplemento de cinc, aunque otros no han mostrado estos resultados. También en este caso, como se ha descrito previamente para la vitamina C, dichos resultados diversos se deben probablemente a diferencias metodológicas en la evaluación de las funciones inmunes y puntos finales de los ensayos.

60 La CDR para el cinc en adultos es para mujeres 8 mg y para hombres 11 mg por día.

### *Cobre*

65 La absorción de Cinc esta relacionada con la presencia de Cobre. Por esta razón, la presente formulación incluirá también cobre, en una proporción probada científicamente (Zn:Cu 10:1).

## ES 2 343 119 T3

### Selenio

El selenio es necesario para el funcionamiento correcto del sistema inmune. Es más, la deficiencia de selenio está  
5 unida a la aparición, virulencia o progresión de las enfermedades de algunas infecciones virales. Además, numerosos  
estudios sugieren que la deficiencia de selenio está acompañada de pérdida de inmunocompetencia. Pueden resultar  
afectadas tanto la inmunidad mediada por células como la función de las células B. Muchos parámetros inmunológicos  
(células T, linfocitos, células NK) se incrementan después del suplemento de selenio.

10 Un estudio clínico mostró que, en los seres humanos, las propiedades estimuladoras del sistema inmune del selenio  
son el resultado, al menos en parte, de la activación y proliferación mejoradas de los linfocitos B y quizá de un  
incremento de la función de las células T.

La composición según esta invención comprende opcionalmente arginina, preferiblemente el componente (v) con-  
15 siste en L-arginina.

### Arginina

Se han identificado dos rutas del metabolismo de la arginina como críticas para las acciones inmunomoduladoras  
de la arginina. La arginina incrementa la mitogénesis de los linfocitos y la arginina es el único sustrato para el óxido  
20 nítrico (NO). El óxido nítrico es una molécula ubicua que tiene muchas funciones importantes tal como en la función  
inmune. Cuando existe una escasez de arginina, los macrófagos producirán menos NO y más radicales libres. La  
enzima óxido nítrico sintetasa está descrita como una enzima que se expresa en macrófagos activados, que genera NO  
a partir de arginina y que, por lo tanto, contribuye al control de la replicación o eliminación de patógenos microbianos  
intracelulares tales como virus de influenza.

25 Más aún, las deficiencias tanto de cinc como de arginina hacen al sistema inmune más vulnerable.

Por lo tanto, el suplemento dietético de arginina puede representar una estrategia nutricional potencialmente nueva  
para ayudar a prevenir, al menos en parte, las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior.

30 Una composición según la invención consiste en:

- (i) un extracto de *Panax ginseng*;
- 35 (ii) vitamina C y vitamina E, preferiblemente en la que la proporción en peso de vitamina C (iia) respecto a  
vitamina E (iib) es de 15:1 a 2,5:1 lo más preferiblemente aproximadamente 6:1;
- (iii) selenio;
- 40 (iv) opcionalmente cobre y cinc, preferiblemente en la que la proporción en peso de cobre (iv) respecto a selenio  
(iii) es de 15:1 a 5:1;
- (v) opcionalmente (L)-arginina; y
- 45 (vi) un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

Se prefiere especialmente una composición según la invención, que consiste esencialmente en:

- 50 (i) 150 a 250 mg, en especial aproximadamente 200 mg de un extracto de *Panax ginseng*;
- (ii) 50 a 150 mg, en especial aproximadamente 90 mg de vitamina C, y  
10 a 20 mg, en especial aproximadamente 15 mg de vitamina E;
- 55 (iii) 10 a 150  $\mu$ g, en especial aproximadamente 50  $\mu$ g de selenio,
- (iv) 0 a 1,5 mg, en especial aproximadamente 1 mg de cobre, y  
60 0 a 15 mg, en especial aproximadamente 10 mg de cinc;
- (v) 0 a 150 mg, en especial aproximadamente 100 mg de (L)-arginina; y
- (vi) un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

65

Se prefiere una composición farmacéutica o suplemento dietético que se formula en la forma de cápsulas de cu-  
bierta blanda o comprimidos.

## ES 2 343 119 T3

Preferiblemente se encapsulan cantidades preseleccionadas de la composición de la presente invención que contienen el extracto de *Ginseng* (i), vitamina(s) (ii), selenio (iii), minerales opcionales (iv) y arginina opcional (v) en una gelatina blanda incluyendo cubierta de gelatina bovina, porcina, vegetal y succinilada. Opcionalmente, la cubierta de gelatina blanda es esencialmente transparente con el fin de aumentar las cualidades estéticas de la cápsula. Por regla general, las cubiertas de gelatina blanda comprenden los siguientes componentes esenciales, así como opcionales.

La gelatina es un componente esencial de las cubiertas de gelatina blanda de la presente invención. El material de gelatina de partida utilizado en la fabricación de las cápsulas blandas se obtiene mediante la hidrólisis parcial de material colagenoso, tal como la piel, tejidos conectivos blancos, o huesos de animales. El material de gelatina puede clasificarse como gelatina Tipo A, que se obtiene mediante el procesamiento ácido de las pieles porcinas y presenta un punto isoeléctrico entre pH 7 y pH 9; y gelatina Tipo B, que se obtiene mediante el procesamiento alcalino de hueso y pieles animales (bovinas) y presenta un punto isoeléctrico entre pH 4,7 y pH 5,2. Las mezclas de gelatinas de Tipo A y Tipo B pueden utilizarse para obtener una gelatina con la viscosidad y características de consistencia requeridas para la fabricación de cápsulas. La gelatina adecuada para la fabricación de cápsulas se puede obtener comercialmente de Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo. Para una descripción general de la gelatina y de las cápsulas de gelatina, véanse Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), página 1245 y páginas 1576-1582; y la Pat. de EEUU No; 4.935.243, de Borkan *et al.*, expedida el 19 de Jun. 1990; estando estas dos referencias incorporadas en la presente memoria por referencia en su totalidad.

La cubierta de gelatina blanda de las cápsulas de la presente invención, tal y como se prepara inicialmente, comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de gelatina, más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% de gelatina, y lo más preferiblemente de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% de gelatina. La gelatina puede ser de Tipo A y Tipo B, o una mezcla de éstas con valores de consistencia en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 300.

Otro componente de las cubiertas de gelatina blanda de la presente invención es un plastificante. Se incorporan uno o más plastificantes para producir una cubierta de gelatina blanda. La gelatina blanda obtenida de esta manera tiene las características de flexibilidad requeridas para utilizarse como un agente de encapsulación. Los plastificantes útiles de la presente invención incluyen glicerina, sorbitán, sorbitol o polioles similares de bajo peso molecular, y mezclas de éstos.

La cubierta de la presente invención, tal y como se prepara inicialmente, comprende generalmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% de plastificante, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de plastificante, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de plastificante. Un plastificante preferido útil en la presente invención es glicerina.

Las cubiertas de gelatina blanda de la presente invención también comprenden agua. Sin estar limitados por la teoría, se piensa que el agua ayuda a la disolución o rotura rápida de la cubierta de gelatina blanda después de contactar con los líquidos gastrointestinales presentes en el cuerpo.

La cubierta de la presente invención, tal y como se prepara inicialmente, comprende generalmente de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% de agua, más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% de agua, y lo más preferiblemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% de agua.

Otros componentes opcionales que pueden incorporarse a las cubiertas de gelatina blanda incluyen colorantes que incluyen capas de color, saporíferos, conservantes, antioxidantes, esencias, y otros componentes agradables estéticamente.

Las composiciones de la presente invención pueden encapsularse en cualquier cubierta de gelatina blanda convencional que sea capaz de contener sustancialmente la composición durante un periodo de tiempo razonable. Las cubiertas de gelatina blanda de la presente invención pueden prepararse combinando cantidades apropiadas de gelatina, agua, plastificante, y cualquier componente opcional en un recipiente adecuado y removiendo y/o agitando mientras se calienta hasta aproximadamente 65°C hasta que se obtiene una disolución uniforme. Esta preparación de cubierta de gelatina blanda puede utilizarse entonces para encapsular la cantidad deseada de la composición de relleno utilizando metodología de encapsulación estándar para producir cápsulas de gelatina blanda de una pieza selladas herméticamente. Las cápsulas de gelatina se moldean en la forma y tamaño deseado de manera que puedan ser ingeridas fácilmente. Las cápsulas de gelatina blanda de la presente invención tienen un tamaño adecuado para ser ingeridas fácilmente y típicamente contienen de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2.000 mg de la composición activa. Las cápsulas de gelatina blanda y los métodos de encapsulación están descritos en P. K. Wilkinson *et al.*, "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1990) pp.409-449; F. S. Horn *et al.*, "Capsules, Soft", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, J. Swarbrick y J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1990) pp. 269-284; M. S. Patel *et al.*, "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 7, pp. 26-28 (Julio 1989); M. S. Patel *et al.*, "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 8, pp. 47-49 (Agosto 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Interphex '86 Conference), vol. 12, no. 8 y 9, pp. 1133-1144 (1986); y W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 44-50 (1977); estas referencias están incorporadas por referencia en la presente memoria en su totalidad. La cápsula de gelatina blanda resultante es soluble en

## ES 2 343 119 T3

agua y en los líquidos gastrointestinales. Después de ingerirse la cápsula, la cubierta de gelatina se disuelve o rompe rápidamente en el tracto gastrointestinal introduciendo de esta manera los productos farmacéuticos activos desde el núcleo líquido al sistema fisiológico.

5 Los comprimidos de la invención contendrán generalmente al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico o dietético utilizado habitualmente en la técnica de la formulación de formas sólidas de dosificación.

10 Los excipientes adecuados que pueden incorporarse incluyen lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio y ácido esteárico; desintegrantes, por ejemplo, derivados de celulosa; almidones; ligantes, por ejemplo, almidones modificados, polivinilpirrolidonas y derivados de celulosa; deslizantes, por ejemplo, sílices coloidales; medios de compresión, por ejemplo, derivados de celulosa; así como conservantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, agentes saporíferos, agentes de volumen, adhesivos, agentes colorantes, agentes edulcorantes apropiados para su forma.

15 Adecuadamente, cuando la composición está en forma de comprimido, la composición comprenderá además una película protectora, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Adecuadamente, la película protectora es una película transparente, aunque también puede utilizarse una película opaca, por ejemplo, como la que se obtiene utilizando un material de película protectora en combinación con un opacificante o un pigmento tal como dióxido de titanio, una laca o colorante. Ventajosamente, se ha visto que una película protectora opaca minimiza la decoloración de los comprimidos, que puede ocurrir durante el almacenamiento a largo plazo del comprimido. La decoloración también puede evitarse incorporando un agente colorante en el núcleo del comprimido. Adecuadamente, dichos comprimidos también pueden estar cubiertos por una película, por ejemplo, si se desea para fines estéticos y/o para facilitar la ingesta.

20 El extracto se mezcla con los excipientes del núcleo del comprimido y se comprimen en una prensa de comprimidos adecuada.

25 Las fuerzas de compresión que se necesitan para producir comprimidos con una resistencia a la rotura adecuada y, por lo tanto, con los tiempos de degradación requeridos dependen de las formas y tamaños de las herramientas de perforación utilizadas. Se prefieren las fuerzas de compresión en el intervalo de 2 a 20 kN. Las fuerzas de compresión mayores pueden dar lugar a comprimidos con una liberación retardada de las sustancias activas (i) a (iv). Las fuerzas de compresión menores pueden producir comprimidos mecánicamente inestables. Los núcleos de los comprimidos pueden tener diferentes formas; las formas preferidas son formas biplanas o biconvexas redondas y ovales u oblongas.

30 La disolución de recubrimiento se prepara mezclando el agente formador de la película con los materiales colorantes y un plastificante en agua. La disolución de la película protectora se aplica en los núcleos de los comprimidos utilizando un recipiente adecuado.

35 Preferiblemente, los comprimidos tienen una forma oblonga para facilitar la ingesta. En el caso de un comprimido recubierto con una película que contiene 115 mg de los extractos combinados (i) y (ii), un comprimido oblongo puede tener una longitud de aproximadamente 10 a 20 mm y un ancho de aproximadamente 5 a 10 mm.

40 De aquí en adelante se describen con más detalle procesos a modo de ejemplo para preparar las composiciones según la invención. Los Ejemplos que siguen sirven sólo como una ilustración detallada sin restringir el objeto de la invención.

45 Ejemplo 1

### *Cápsulas blandas*

50 Se preparan cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes activos siguientes:

Ingrediente	Cantidad
55 Extracto de Ginseng G115	200 mg
Vitamina C	90 mg
60 Vitamina E	15 mg
Cinc	10 mg
Cobre	1 mg
65 Selenio	50 µg
L-Arginina	100 mg



## ES 2 343 119 T3

Los ingredientes se mezclan y encapsulan en gelatina, agua y un plastificante para formar una cápsula de gelatina blanda.

Ejemplo 2

5

*Comprimidos*

10

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
Extracto de Ginseng G115	200 mg
Vitamina C	90 mg
Vitamina E	15 mg
Cinc	10 mg
Cobre	1 mg
Selenio	50 µg
L-Arginina	100 mg

15

20

25

Los ingredientes se mezclan con un excipiente y se comprimen en un comprimido.

Ejemplo 3

30

*Cápsulas blandas*

Se preparan cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes activos siguientes:

35

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
Extracto de Ginseng G115	200 mg
Vitamina C	90 mg
Vitamina E	15 mg
Selenio	50 µg

40

45

Los ingredientes se mezclan y encapsulan en gelatina, agua y un plastificante para formar una cápsula de gelatina blanda.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral para la activación del sistema inmune que consiste en:

- (i) un extracto de *Panax ginseng*;
- (ii) vitamina C y vitamina E;
- (iii) selenio;
- (iv) opcionalmente uno o más minerales seleccionados de cobre y cinc
- (v) opcionalmente arginina; y
- (vi) un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

2. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, que consiste en:

- (i) 150 a 250 mg de un extracto de *Panax ginseng*;
- (ii) 50 a 150 mg de vitamina C, y  
10 a 20 mg de vitamina E;
- (iii) 10 a 150  $\mu$ g de selenio
- (iv) 0 a 1,5 mg de cobre, y  
0 a 15 mg de cinc;
- (v) 0 a 150 mg de arginina; y
- (vi) un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

3. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho extracto de la planta *Panax ginseng* contiene al menos 3% de ginsenosidos.

4. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se formula en la forma de cápsulas de cubierta blanda o comprimidos.

5. El uso de la forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento o suplemento dietético para activar el sistema inmune.

6. El uso según la reivindicación 5 para

- o reforzar el sistema inmune;
- o reducir el periodo e intensidad de las infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común o influenza (gripe);
- o prevenir las infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común o influenza (gripe); y/o
- o luchar frente a las infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común o influenza (gripe).

7. Un artículo de manufactura que comprende material para envasado contenido en éste que es una forma de dosificación eficaz para activar el sistema inmune de una persona y el material para envasado comprende una etiqueta que indica que la forma de dosificación puede utilizarse para activar el sistema inmune y en el que dicha forma de dosificación es según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

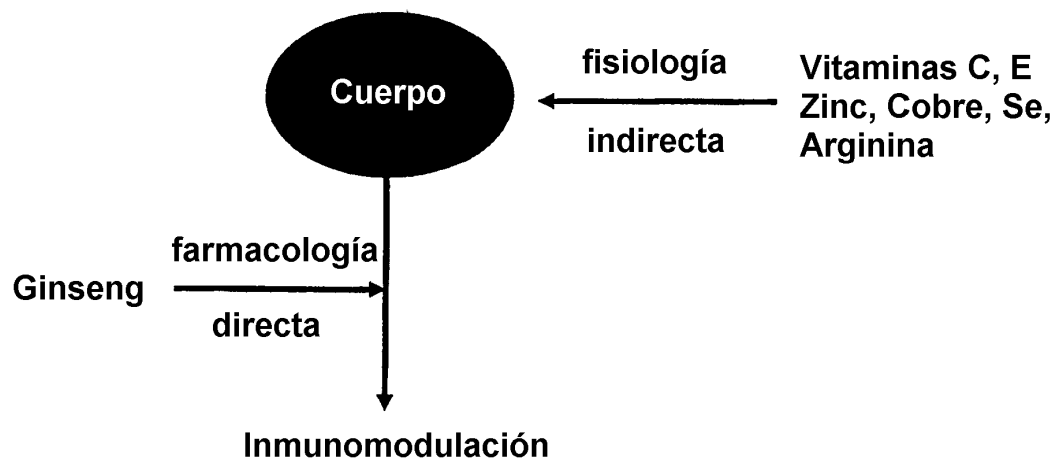


Fig. 1