



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 317**

51 Int. Cl.:
A61K 36/324 (2006.01)
A61K 36/539 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05108466 .3**
96 Fecha de presentación : **15.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1637153**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Producto con acción anti-inflamatoria selectiva y propiedades antifibróticas.**

30 Prioridad: **16.09.2004 IT RM04A0439**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2009

73 Titular/es: **Ca. Di. Group S.R.L.**
Via Pieve Tesino 75
00124 Roma, IT

72 Inventor/es: **Caramelli, Gianfranco**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 323 317 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 con acción anti-inflamatoria selectiva y propiedades antifibróticas.

5 Las enfermedades crónicas no infecciosas, representan las enfermedades más frecuentes y están incrementando progresivamente en los países industrializados del mundo occidental. Estas pueden afectar a varios órganos, incluyendo al corazón, los vasos mayores, los riñones, los pulmones, la piel, las articulaciones, el hígado, el páncreas, el intestino, etc. La inflamación crónica, en la mayoría de los casos, inicia un proceso de fibrogénesis tisural, el cual puede provocar una importante remodelación del tejido, con alteraciones funcionales, algunas veces graves, de los órganos afectados.

10 Los fármacos anti-inflamatorios actualmente utilizados en la práctica química, son efectivos para controlar el proceso inflamatorio, en la mayoría de las enfermedades patológicas, pero no interrumpen el desarrollo de la fibrosis tisural y así, por lo tanto, la deterioración funcional del órgano afectado. Por consiguiente, tales tipos de enfermedades son, en la mayoría de los casos, inexorablemente progresivas. Adicionalmente, además, la mayoría de fármacos anti-inflamatorios corrientemente utilizados, vienen cargados con frecuentes eventos o acontecimientos adversos no deseables, a menudo graves. Así, por lo tanto, en la presente práctica clínica, los productos que tienen a mismo tiempo ambas, una acción anti-inflamatoria y una acción antifibrótica, se necesitan con urgencia.

20 La inflamación crónica y la fibrogénesis tisural, son dos procesos interconectados, regulados por mediadores específicos de la inflamación, de entre los cuales, los más importantes, son los radicales de oxígeno, la citocinas y los metabolitos del ácido araquidónico. Los radicales de oxígeno, son casi todos ellos proinflamatorios y profibrogénicos. Las citocinas, se distinguen en varias clases: citocinas proinflamatorias, anti-inflamatorias, profibróticas y antifibróticas. Los productos metabólicos procedentes de ácido araquidónico, se encuentran constituidos por dos clases principales: las prostaglandinas con acción protectora y las leucotrininas con efectos proinflamatorios, producidos mediante la activación de ciclogenasa y lipoxigenasa, respectivamente.

30 Los fármacos anti-inflamatorios usualmente utilizados en la práctica clínica, actúan principalmente mediante la inhibición de la producción y liberación de citocinas proinflamatorias y mediante la inhibición, al mismo tiempo, de ambas, la cicloxigenasa y la lipoxigenasa. Así, por lo tanto, si bien éstas reducen la producción de mediador anti-inflamatorio, al mismo tiempo, éstas reducen las prostaglandinas con acción protectora. El conflictivo mecanismo de acción, sería responsable para los frecuentes eventos adversos de los fármacos anti-inflamatorios usualmente utilizados. Estos fármacos, no afectan a los mediadores fibrogénicos.

35 Así, por lo tanto, en arte correspondiente al estado actual de la técnica, existía la necesidad en cuanto al hecho de poseer un producto, el cual, a parte de mostrar una acción anti-inflamatoria, sin los típicos eventos adversos de los productos conocidos en el arte especializado de la técnica, pudiera ofrecer, también, una acción anti-fibrótica, de una forma particular, anti-inflamatoria y una acción específica antifibrótica, para órganos específicos.

40 Por todas estas razones, el solicitante, ha planificado el desarrollar un nuevo producto que tenga actividad selectiva anti-inflamatoria, de una forma particular, inhibiendo la lipoxigenasa y la producción de citocinas anti-inflamatorias, sin inhibir la producción de prostaglandinas protectoras y que, al mismo tiempo redujera la fibrogénesis tisular secundaria a la inflamación crónica. Tal tipo de producto, se realiza a base de una asociación de *Boswellia Serrata*, con un alto contenido en ácidos boswéllicos, y de un extracto de planta con acción antifibrótica. El solicitante de la presente invención, descubrió el hecho de que pueden utilizarse, de una forma ventajosa, extractos de origen de plantas, con objeto de obtener una acción antifibrótica, y que éstos pueden unirse a la *Boswellia* y extracto anti-inflamatorio; la elección de extractos procedentes de plantas especiales, los cuales se reportan abajo, a continuación, permite obtener una acción específica para órganos separados, tales como: hígado, intestino, pulmones, sistema vascular, etc. Encontrándose ambos, la *Boswellia* y los antifibróticos estudiados, significativamente exentos de eventos adversos, su asociación, puede proporcionarse durante prolongados períodos de tiempo, y de una forma repetitiva.

Así, por lo tanto, es un objeto de la presente invención, el uso de una asociación de extracto de *Boswellia Serrata* con un agente antifibrótico de plantas, procedente de una o más de las siguientes especies:

- 55 • *Astragalus Membranaceus*
- *Astragalus Polygonum*
- *Angelica Sinensis*
- 60 • *Camellia Sinensis*
- *Salvia Miltiorrhizae*
- 65 • *Scutellaria Baicalensis*
- *Ginkgo Biloba*

- *Polygonum Aviculare*
- *Gynostemma Pentaphyllum*
- 5 • *Picrorhiza Kurroa*

para la producción de un medicamento, contra trastornos inflamatorios y fibróticos.

10 La asociación, contiene *Boswellia* y agente antifibrótico, en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 5 - 95% y un 50 - 50%, en peso, con referencia a extractos secos. De una forma ventajosa, la asociación, se proporciona con objeto de garantizar la administración y cantidades de *Boswellia*, como extracto seco, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 300 mg hasta los 1200 mg/día.

15 Es un objeto adicional de la presente invención, composiciones que contienen la asociación anteriormente citada arriba, para su uso en el tratamiento de cursos inflamatorios y fibróticos, formulados como cápsulas o tabletas, con excipientes añadidos, para producir píldoras, o otra formulación administrable.

20 Otro objeto de la presente invención, es un integrador dietético, de utilidad en la ayuda para el tratamiento de estatus flogísticos y fibrogénesis, que contiene la asociación entre un extracto seco de *Boswellia Serrata* y extracto seco de un agente antifibrótico de plantas, procedente de una o más de las siguientes especies:

- *Astragalus Membranaceus*
- *Astragalus Poligonum*
- 25 • *Angelica Sinensis*
- *Camellia Sinensis*
- 30 • *Salvia Miltiorrhizae*
- *Scutellaria Baicalensis*
- *Ginkgo Biloba*
- 35 • *Polygonum Aviculare*
- *Gynostemma Pentaphyllum*
- 40 • *Picrorhiza Kurroa*

en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 5 - 95% y un 50 - 50%, en peso, con referencia a extractos secos.

45 Otro objeto de la presente invención, es una asociación un extracto de *Boswellia Serrata* y un agente antifibrótico de plantas, como un medicamento, en donde, el citado agente antifibrótico de plantas, procede de una o más de las siguientes especies:

- *Astragalus Membranaceus*
- 50 • *Astragalus Poligonum*
- *Angelica Sinensis*
- 55 • *Salvia Miltiorrhizae*
- *Polygonum Aviculare*
- *Gynostemma Pentaphyllum*
- 60

Es muy importante el hecho de evidenciar, en cuanto a lo referente a la naturaleza de los componentes elegidos, la siguiente información:

65 Extractos de *Boswellia Serrata*

Se procede a extraer, de esta planta, una oleoresina gomosa que contiene aceites, terpenoides y gomas. Desde un punto de vista terapéutico, los terpenoides, son los componentes activos más importantes, estudiados, de una forma extensiva, durante un prolongado período de tiempo. Entre los terpenoides, se identificaron los ácidos triterpénicos

ES 2 323 317 T3

pentacíclicos, denominados ácidos boswéllicos, los cuales resultaron ser responsables para la acción anti-inflamatoria y anti-artrítica de los extractos de *Boswellia Serrata*.

Tales tipos de acciones, se realizan mediante la inhibición de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LO), previniendo, de esta forma, la producción de leucotrinas pro-inflamatorias. Normalmente, los otros agentes anti-inflamatorios, actúan, por el contrario, al nivel de ambas enzimas de ciclooxigenasa, 1 y 2. Con relación a la enfermedad osteo-artrítica, parece ser que, los ácidos boswéllicos, inhiben también las enzimas responsables para la degradación de los glicosaminoglicanos, incluyendo a la beta-glucuronidasa, la beta-N-acetilglicosaminidasa-catepsina B₁, B₂, y D, y D y la elastasa de leucocitos humanos (HLD), una proteasis de serina que inicia la degradación de los tejidos articulares.

Este doble mecanismo de acción de los ácidos boswéllicos, inhibición de la 5-LO y HLE, es único, entre agentes anti-inflamatorios, según se reporta en estudios recientes. Este mecanismo, es de extrema importancia debido al hecho de que, a raíz de sus observaciones “*in vitro*”; se suponía que el E.L.A. que se produce y se libera a partir de los leucocitos polimorfonucleáticos (PMNLs), juega un rol interpretativo como agente perjudicial, en muchas patologías graves, caracterizadas a partir de un alto grado de deterioración de estructuras, como el enfisema de pulmón, la bronquitis crónica, la glomerulonefritis y la artritis reumatoidea.

Otros compuestos que son capaces de interferir con la actividad 5-LO, como el cortisol, la testosterona, el ácido 18- β -glicirrhético, no mostraron la misma acción en la actividad HLE. Así, por lo tanto, este doble mecanismo de inhibición enzimática, en el nivel de las articulaciones, se ha probado solamente para los ácidos boswéllicos.

Adicionalmente, además, estudios recientes que evalúan los ácidos boswéllicos y los agentes antioxidantes, han mostrado el hecho de que, un producto con propiedades anti-inflamatorias, es también un antioxidante, y que, el mecanismo antioxidante, es también responsable para la acción anti-inflamatoria.

Estas acciones, comparables también a aquéllas de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID -[del inglés, non-steroidal anti-inflammatory drugs]-), se obtienen sin eventos o acontecimientos adversos significantes, ni en estado agudo, ni tampoco en tratamientos crónicos, de tal forma que, la FDA, ha aprobado el uso de la *Boswellia Serrata* extraída también para productos alimenticios.

En la presente invención, como *Boswellia*, se utiliza únicamente la fracción de ácido del extracto con un 80% de ácidos boswéllicos, de una forma preferible, con un 90%, y de una forma más preferible, con aproximadamente un 95% de ácidos boswéllicos. El extracto seco utilizado, se obtiene siguiendo procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica. Los ácidos boswéllicos, son 4 ácidos triterpénicos pentacíclicos: ácido β -boswéllico, ácido acetil- β -boswéllico, ácido 11-ceto- β -boswéllico, y ácido acetil-11-ceto- β -boswéllico. El más abundante de la mezcla, es el ácido β -boswéllico.

Con respecto al extracto seco de *Boswellia*, éste se obtiene siguiendo metodologías técnicas bien conocidas, partiendo de su oleorresina gomosa, utilizando únicamente la fracción de ácido del extracto. En la presente invención, la parte ácida, se indicará como fracción de ácido.

Agente antifibrótico de plantas

Las enfermedades inflamatorias crónicas, las cuales pueden involucrar a varios órganos, inician un proceso fibrogénico tisular, el cual puede inducir alteraciones funcionales, a menudo graves, de los órganos afectados. El solicitante, descubrió el hecho de que, algunas pocas plantas, bien conocidas por tener varias acciones, han mostrado un buen efecto antifibrótico, a través de diferentes mecanismos, inhibiendo, o por lo menos reduciendo la fibrogénesis.

En concordancia con estos mecanismos conocidos, se impide el proceso de activación de las células de Kupffer, decrece la enzima hepática, se reduce la producción y contenido de colágenos, se mejora su composición, se inhibe la producción de fibroplastos, y se obtiene la modulación del TGF- β ₁ celular/trayectoria de Smads. Tales tipos de efectos pueden también mantenerse después de la interrupción del tratamiento. El solicitante, descubrió el hecho de que, la acción antifibrótica de tales tipos de extractos de plantas, pueden combinarse, de una forma útil, con la acción anti-inflamatoria de la *Boswellia*, con objeto de obtener un efecto sinérgico y específico, en uno o más órganos. Así, por lo tanto, utilizando las propiedades de varios productos de plantas con acción antifibrótica, será posible el elegir la acción más específica y apropiada para las varias enfermedades fibrogénicas de cualquier paciente individual.

Por esta razón, la asociación propuesta, tendrá siempre a la *Boswellia Serrata*, como agente anti-inflamatorio, a cuyo efecto, el agente antifibrótico a ser combinado, podría elegirse con respecto al órgano involucrado, mediante un proceso fibrogénico, entre los extractos de una o más de las siguientes especies:

- *Astragalus Membranaceus*
- *Astragalus Polygonum*
- *Angelica Sinensis*

ES 2 323 317 T3

- *Camellia Sinensis*

- *Salvia Miltiorrhizae*

5 • *Scutellaria Baicalensis*

- *Ginkgo Biloba*

10 • *Polygonum Aviculare*

- *Gynostemma Pentaphyllum*

- *Picrorhiza Kurroa*

15 Debe tomarse debida nota, en cuanto al hecho de que, los productos de plantas referidos, no muestran efectos laterales o secundarios. En el sentido de la presente invención, como agente antifibrótico de plantas, se utiliza un extracto seco, procedente de una o más plantas, previamente reportado: los extractos respectivos, se obtienen mediante procedimientos técnicos bien conocidos. De una forma preferible, la *Scutellaria* elegida, tiene unos contenidos de Baicalina correspondiente a un porcentaje de un 90 - 95%. (su flavona más activa).

20 Adicionalmente, además, se descubrió el hecho, y ello es un objeto adicional de la presente invención, de que, una asociación de *Boswellia Serrata* y *Scutellaria Baicalensis*, muestra una particular efectividad antifibrótica y anti-inflamatoria contra la fibrosis y la inflamación del hígado y el intestino.

25 Las composiciones, consisten en extracto seco, del rango anteriormente indicado arriba, en cuanto a porcentajes, en cápsulas o, de una forma posible, con excipientes seguros añadidos, en tabletas, en materia en polvo a ser disuelta en agua, u otras formas de administración bien conocidas y usadas.

30 Se reporta como un ejemplo no restrictivo de la composición de los contenidos de cápsulas utilizados para el tratamiento de la fibrosis e inflamación del hígado y del intestino.

Extracto seco de *Boswellia Serrata* (fracción de ácido) 600 mg

35 Extracto seco de *Scutellaria Baicalensis* 1500 mg

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de una asociación de extracto de *Boswellia Serrata* y un agente antifibrótico de plantas, para la producción de un medicamento contra cursos inflamatorios y fibróticos, en donde, el citado agente antifibrótico, procede de una o más de las siguientes especies:

- *Astragalus Membranaceus*
- 10 • *Astragalus Polygonum*
- *Angelica Sinensis*
- *Camellia Sinensis*
- 15 • *Salvia Miltiorrhizae*
- *Scutellaria Baicalensis*
- 20 • *Ginkgo Biloba*
- *Polygonum Aviculare*
- *Gynostemma Pentaphyllum*
- 25 • *Picrorhiza Kurroa*.

30 2. Uso, según la reivindicación 1, en donde, la *Boswellia Serrata*, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va de un 5 a un 50%, en peso, y el citado agente antifibrótico, en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va de un 50 a un 95%, en peso, encontrándose preferiblemente presentes, la *Boswellia*, en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 25 - 50%, y el citado agente antifibrótico de plantas, en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 50 - 75%.

35 3. Uso, según por lo menos una de la reivindicaciones precedentes, en donde, la *Boswellia Serrata* y el citado agente antifibrótico de plantas, se encuentran ambos presentes, en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 50%, en peso.

40 4. Uso, según por lo menos una de la reivindicaciones precedentes, en donde, la *Boswellia Serrata*, se encuentra presente como un extracto seco de su fracción de ácido, con un contenido de ácidos boswéllicos correspondiente a un porcentaje del 90 - 95%, y el citado agente antifibrótico, como extracto seco.

45 5. Uso, según por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde, el citado agente antifibrótico, está hecho a base de extracto de *Scutellaria Baicalensis*.

50 6. Uso, según la reivindicación 5, para la producción de un medicamento contra la inflamación del intestino y del hígado.

55 7. Uso, según la reivindicación 6, en donde, la *Boswellia Serrata*, se encuentra presente como un extracto seco de su fracción de ácido, en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va del 5 al 50%, y el citado agente antifibrótico de plantas secas, como extracto seco, en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va del 50 al 95%, en peso.

60 8. Uso, según una de las reivindicaciones 5 a 7, en donde, el citado agente antifibrótico de plantas, muestra un contenido de Baicalina correspondiente a un porcentaje del 90 - 95%.

65 9. Composiciones que contienen una asociación de extracto de *Boswellia Serrata* y un agente antifibrótico de plantas, procedente de una o más de las especies de plantas indicadas en la reivindicación 1, conjuntamente con excipientes permitidos y seguros, como cápsulas, tabletas, y otras formas administrables, para su uso en el tratamiento de cursos inflamatorios y fibróticos.

70 10. Suplementos dietéticos, como coadyuvantes para su uso en el tratamiento de cursos inflamatorios y fibróticos, que contienen una asociación según se reivindica en las reivindicaciones 1 a 8.

75 11. Asociación de extracto de *Boswellia Serrata* y un agente antifibrótico de plantas, como un medicamento, en donde, el citado agente antifibrótico, procede de una o más de las siguientes especies:

- *Astragalus Membranaceus*

ES 2 323 317 T3

- *Astragalus Poligonum*

- *Angelica Sinensis*

5 • *Salvia Miltiorrhizae*

- *Polygonum Aviculare*

10 • *Gynostemma Pentaphyllum*.

12. Asociación de extracto de *Boswellia Serrata* y un agente antifibrótico de plantas, según la reivindicación 11, como un medicamento contra los cursos inflamatorios y fibróticos.

15 13. Asociación, según una de las reivindicaciones 11 ó 12, en donde, el extracto de *Boswellia Serrata*, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va de un 5 a un 50%, en peso, y el citado agente antifibrótico, en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va de un 50 a un 95%, en peso, encontrándose preferiblemente presentes, la *Boswellia*, en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 25 - 50%, y el citado agente antifibrótico de plantas, en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 50 - 75%.

20 14. Asociación, según una de las reivindicaciones 11 a 13, en donde, la *Boswellia Serrata*, y el citado agente antifibrótico, se encuentran ambos presentes en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 50%, en peso.

25 15. Asociación, según una de las reivindicaciones 11 a 14, en donde, la *Boswellia Serrata*, se encuentra presente como un extracto seco de su fracción de ácido, con un contenido de ácidos boswéllicos correspondiente a un porcentaje del 90 - 95%, y el citado agente antifibrótico, como extracto seco.

30

35

40

45

50

55

60

65