

# ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902072699A1

Publication Date

20140127

Applicant

INDENA SPA

Title

COMPOSIZIONI PER IL TRATTAMENTO DELLA FATICA ONCOLOGICA

9890 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“COMPOSIZIONI PER IL TRATTAMENTO DELLA FATICA ONCOLOGICA”**

a nome : **INDENA S.p.A.**

con sede in: Milano

\* \* \*

L'invenzione ha per oggetto formulazioni comprendenti un'associazione di estratti di *Panax ginseng* CA Mayer, *Zingiber officinale*, *Echinacea angustifolia* e *Silybum marianum*. Le composizioni dell'invenzione sono utili per il trattamento della fatica nei pazienti oncologici.

#### **Stato della Tecnica**

La disponibilità di trattamenti oncologici efficaci ha determinato un significativo incremento del numero di pazienti “lungo sopravvivenenti” portando alla luce l'essenziale problema di garantire una qualità di vita con standard sempre più elevati. La fatica oncologica, che compromette in maniera determinante la qualità della vita sul piano psicosociale, è un sintomo generalizzato e di difficile definizione. Infatti, benché la sua origine sia multifattoriale e fisiologicamente fondata, la sua percezione resta individuale e connessa ad un complesso quadro psicologico. Si caratterizza fondamentalmente sia come debolezza, cioè ridotta capacità di esercitare una forza muscolare massima, che come affaticabilità, vale a dire incapacità di mantenere un'attività a lungo. Mentre alcuni tentano di identificare la sorgente della fatica in uno stato di debolezza muscolare, altri la considerano principalmente dal punto di vista comportamentale come stato di malessere generalizzato. Di fatto, la fatica oncologica è un sintomo grave che colpisce

fra il 28 ed il 90% dei pazienti con cancro e tra l'80 e il 90% di quelli trattati con chemio- e radio-terapia, e può compromettere la qualità della vita per lunghi periodi anche dopo la sospensione dei trattamenti [CA: *Cancer J. Cli.*, 2012, 62 (1), 10-29]. La fatica di origine oncologica è di fatto molto diversa da quella usuale da sforzo o da stress, che può essere recuperata con il riposo. Più del 75% dei pazienti oncologici riporta di essere sovraffaticato con una debolezza generale molto severa che richiede un riposo forzato inusuale che spesso non ha capacità ristoratrici. Una quota molto elevata di pazienti riporta inoltre mancanza di motivazione, ansietà, difficoltà respiratorie, spossatezza con disturbi cognitivi e mancanza di sonno. Spesso il dolore diffuso accompagna questa sindrome, diminuendo la compliance dei pazienti durante le terapie di mantenimento e soprattutto il recupero di coloro che sono ancora in età lavorativa. La chemioterapia e la radioterapia, essenziali armi di attacco della patologia oncologica, inducono una serie di eventi avversi quali infiammazione generalizzata, epatotossicità, nefrotossicità e danni neurologici che comportano un grave stato di debilitazione. Inoltre, i danni al sistema immunitario comunemente osservati nel trattamento oncologico producono fenomeni di immunosoppressione che rendono il paziente sensibile all'attacco di agenti infettivi. La terapia radiante comporta inoltre anemia, perdita di peso, anoressia, nausea e neuropatia periferica.

Questo complesso quadro clinico compromette la qualità di vita del paziente. Sono stati fatti vari tentativi per migliorare la sintomatologia ma tutti con scarso successo.

Fra le terapie palliative oggi usate ci sono inibitori delle Cox-2, metilfedinipato per migliorare attenzione e vigilanza a livello cerebrale,

steroidi e glucocorticoidi; queste hanno sostanze importanti effetti collaterali, con rapporto rischio-beneficio a volte molto critico e soprattutto difficili da usare in combinazione.

Sono stati anche proposti trattamenti farmacologici con sostanze di origine naturale, quali estratti di piante medicinali.

Un esempio è costituito dagli estratti di Ginseng che, oltre a una nota azione antifatica ed energizzante, hanno proprietà immunostimolanti ed anticancro. Uno studio [*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003 Abst. 2947*] ha dato risultati incoraggianti con un miglioramento significativo della fatica rispetto al gruppo placebo. In altri studi i risultati emersi sono tuttavia erratici o dubbi e talora sfavorevoli, forse a causa alla non standardizzazione dei preparati.

La Silibina, presente nell'estratto di *Silybum marianum*, ha dimostrato in varie condizioni patofisiologiche una efficace azione di citoprotezione da sostanze citotossiche e sostegno delle funzioni epatiche, sia in modelli sperimentali nell'animale sia in studi clinici nell'uomo. La complessazione con fosfolipidi ne favorisce l'assorbimento, anche in condizioni di alterata funzionalità gastrointestinale. Nel campo specifico delle cure di sostegno al paziente oncologico, un recente studio su giovani sottoposti a terapia tipica della Leucemia Linfoblastica Acuta ha mostrato elevati livelli di safety ed una positiva riduzione degli indici di tossicità epatica [*Cancer, 2010, 116, 506-13.*]

Lo *Zingiber officinale*, grazie all'azione antiinfiammatoria dei gingeroli e dei loro congeneri, agisce mitigando lo stato infiammatorio correlato al rilascio di citochine proinfiammatorie, migliorando di conseguenza la qualità

della vita del paziente. Inoltre, per la sua ben nota azione antinausea, è già stato indicato da numerosi studi come efficace rimedio alla nausea da anticipazione che frequentemente compare nel paziente oncologico anche in assenza di sostanze emetogene (chemioterapici) [*Support Care Cancer*, 2012, 20 (7), 1479-89].

Gli estratti di Echinacea, dotati di proprietà immunostimolanti, migliorano il quadro di immunosoppressione evitando le recidive di processi infettivi o l'attacco di saprofiti che possono compromettere pesantemente il benessere e la qualità della vita del paziente [*Int Immunol. Pharmacol.* 9, 850-85, 2009]. Inoltre, le alchilammidi dell'*Echinacea angustifolia* hanno azione antiinfiammatoria ed analgesica, comparabile a quella di noti antinfiammatori steroidei e non, con i vantaggi di un più rapido assorbimento, di non intervenire sulla cascata dell'acido arachidonico, con i conseguenti danni gastrici, e di arrivare in quantità sufficiente al cervello dove, interagendo con i recettori dei cannabinoidi, sono in grado di modulare sia la risposta antidolorifica che sintomatica.

### **Descrizione dell'invenzione**

Si è ora trovato che l'associazione di estratti di estratti di *Panax ginseng* CA Mayer, *Zingiber officinale*, *Echinacea angustifolia* e *Silybum marianum* influenza in modo positivo il quadro nosologico, con effetti sinergici rispetto ai singoli estratti.

L'invenzione fornisce pertanto composizioni contenenti estratti di *Panax ginseng* CA Mayer, *Zingiber officinale*, *Echinacea angustifolia* e *Silybum marianum* come ingredienti attivi, in miscela con opportuni eccipienti.

Gli ingredienti attivi secondo l'invenzione sono noti, disponibili in commercio o preparabili con metodi noti.

L'estratto di ginseng è preferibilmente ottenuto da radici di almeno quattro anni di età per estrazione con miscele acqua ed etanolo. L'estratto ottenuto presenta un titolo in ginsenosidi del 8% con un rapporto Ginsenoside Rg1/Ginsenoside Rb1 0.5/1.

L'estratto di *Zingiber officinale* è preferibilmente un estratto lipofilo preparato per estrazione delle radici e dei rizomi della pianta con anidride carbonica in condizioni supercritiche estraendo la polvere della radice a pressioni comprese fra 230 e 260 bar nell'estrattore, preferibilmente 235 bars e ad una temperatura compresa fra 40 e 60°C, preferibilmente 50°C per un tempo variabile da 1 a 10 ore, preferibilmente sette ore; l'estratto viene raccolto nel condensatore e disidratato in gas inerte sciolto in n-esano od eptano e concentrato nel vuoto ad una temperatura non superiore a 40°C. Questo estratto contiene circa un 30% di gingeroli e può essere usato direttamente nelle formulazioni della presente invenzione.

Gli estratti di *Echinacea angustifolia* possono essere ottenuti come descritto in EP 464298 utilizzando l'anidride carbonica supercritica. Il titolo di isobutilammidi di tale estratto lipofilo è superiore al 20 % in peso.

Benché possa essere usato un estratto commerciale di *Silybum marianum* o il suo componente principale, silimarina (miscela di silibina, silidianina e silicristina), è preferito l'uso del complesso della silibina con fosfolipidi, in particolare lecitine di soia o fosfatidilcolina, ottenuto secondo quanto descritto in EP 209038.

I dosaggi degli ingredienti attivi in ogni singola forma di

somministrazione saranno in linea di massima compresi negli intervalli indicati di seguito:

- estratto di *Ginseng*: da 10 a 500 mg, preferibilmente da 50 a 250 mg;
- estratto di *Zingiber officinale*: da 5 a 100 mg, preferibilmente da 10 a 50 mg;
- estratto di *Echinacea*: da 1 a 50 mg, preferibilmente da 5 a 20 mg;
- complesso di silibina con fosfolipide: da 10 a 500 mg, preferibilmente da 50 a 250 mg.

Tali dosaggi saranno somministrati preferibilmente per via orale da una a quattro volte al giorno, preferibilmente tre volte al giorno.

Le composizioni dell'invenzione saranno formulate secondo tecniche convenzionali come descritto, per esempio, in "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA. In particolare, le composizioni dell'invenzione saranno formulate secondo tecniche convenzionali di formulazione di ingredienti vegetali che richiedono cura particolare nell'evitare interazioni con gli eccipienti e le matrici delle capsule. Esempi di formulazioni orali sono compresse, confetti, capsule di gelatina molle e dura e capsule di cellulosa.

Secondo un ulteriore aspetto, le composizioni dell'invenzione potranno essere somministrate in associazione con altre sostanze ad attività utile o complementare predisponendo il paziente ad una miglior resistenza a future terapie e ad un minor numero di recidive.

Gli esempi più sotto riportati illustreranno ulteriormente l'invenzione.

**Esempio 1****Composizione unitaria** (compressa filmata)

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| Estratto di Ginseng                   | 100,0 mg |
| Complesso di Silibina con fosfolipidi | 100,0 mg |
| Estratto di Zenzero                   | 20,0 mg  |
| Estratto di Echinacea                 | 5,0 mg   |
| Dicalcio fosfato                      | 115,0 mg |
| Cellulosa microcristallina            | 95,0 mg  |
| Sodio croscarmellose                  | 13,5 mg  |
| Biossido di silicio                   | 4,5 mg   |
| Magnesio stearato                     | 2,0 mg   |
| Idrossipropilmetilcellulosa           | 10,0 mg  |
| Talco                                 | 3,5 mg   |
| Titanio biossido                      | 1,5 mg   |

**Esempio 2 - Studio clinico**

Per la verifica dell'efficacia della combinazione sono stati scelti pazienti adulti che avevano una storia di fatica legata al cancro. Per la valutazione degli end points primari è stata impiegata la scala ESAS (Edmonton Symptoms Assessment Scale), strumento validato per l'accertamento dei sintomi nella pratica delle cure palliative. La scala ESAS valuta nove diversi sintomi con verifica parametri da 0 a 10 in cui 0 rappresenta l'assenza del sintomo e 10 il sintomo nella sua forma peggiore. È stato inoltre inserito un decimo parametro (Qualità della Vita) derivante dalla media degli score dei nove indicatori utilizzati.

La scelta dei pazienti aveva come primo criterio di inclusione la

presenza di fatica almeno da un mese ed una aspettativa di vita di almeno 8 mesi.

Una combinazione costituita da:

100 mg di estratto di Ginseng avente un titolo in ginsenosidi dell'8% con un rapporto Ginsenoside Rg1/Ginsenoside Rb1 0.5/1 preparato per estrazione idroetanolica da radici principali con almeno 4 anni di età,

20 mg di estratto lipofilo di *Zingiber officinale* (Zenzero) avente un contenuto in Gingeroli e Shogaoli del 25%,

5 mg di un estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* con un titolo del 25% in isobutilammidi,

100 mg di complesso di Silibina con fosfolipidi (fosfatidilcolina 30%) in rapporto 1 a 2,

è stata somministrata a pazienti di sesso maschile con pregresso trattamento radioterapico e chemioterapico con tumori primari al polmone, prostata, pancreas e colon per 60 giorni tre volte al giorno, due compresse 30 minuti prima dei pasti (colazione, pranzo e cena). Gli estratti erano formulati in compresse da 470 mg.

I pazienti sono stati divisi in 5 gruppi e trattati come segue:

Gruppo 1: trattato con placebo (eccipienti della composizione dell'esempio 1);

Gruppo 2: trattato con la composizione dell'esempio 1;

Gruppo 3: trattato con la composizione Zenzero/Echinacea (stesse dosi riportate nell'esempio 1);

Gruppo 4: trattato solo con silibina fosfolipide complesso (stessa dose riportata nell'esempio 1);

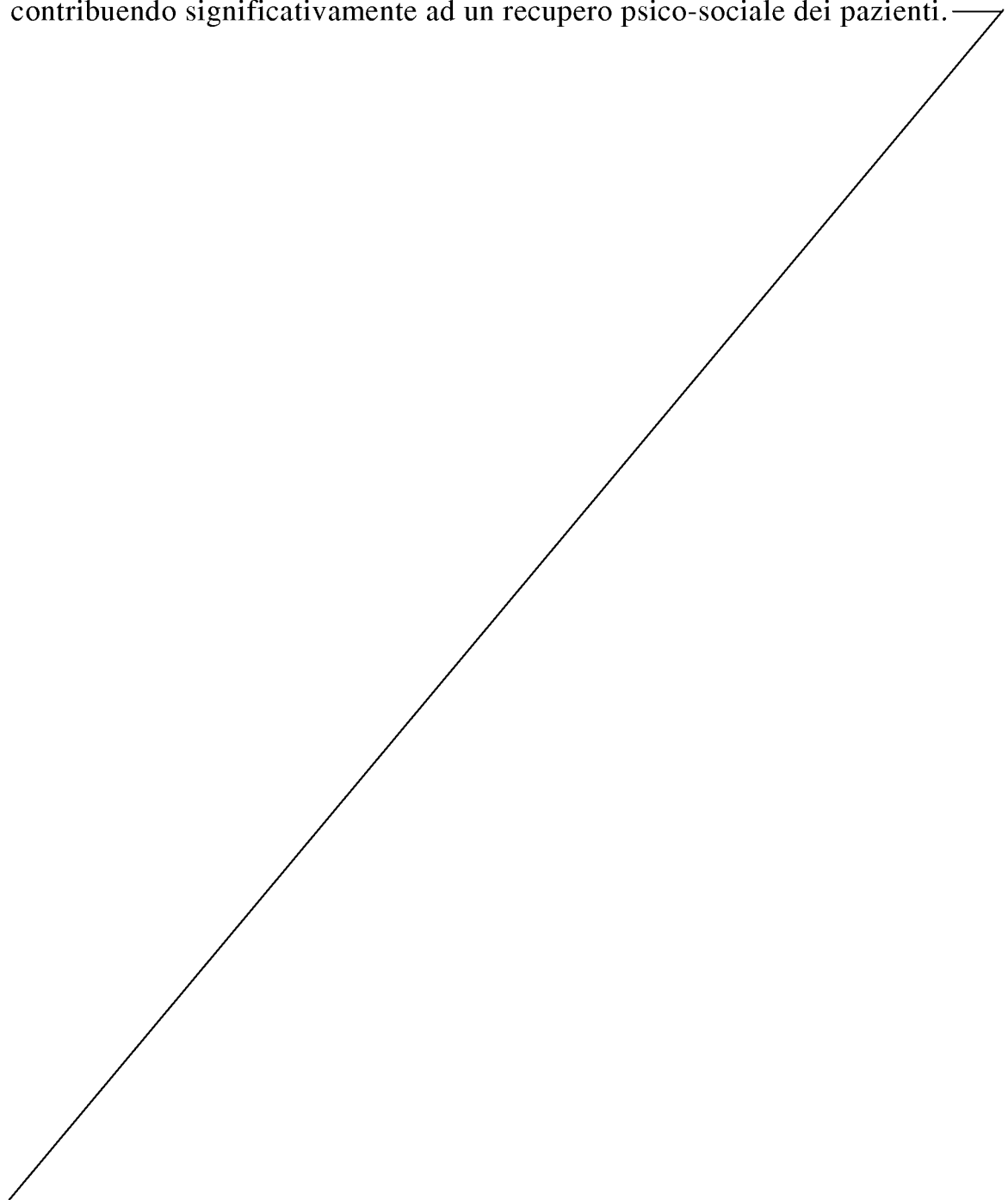
Gruppo 5: trattato con estratto di Ginseng (stessa dose riportata nell'esempio 1).

I risultati della sperimentazione sono riportati nella tabella seguente.

| Sintomo              | Placebo | Composizione dell'esempio 1 | Zingiber/<br>Echinacea | Complesso Silibina-fosfolipidi | Estratto di Ginseng |
|----------------------|---------|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Dolore               | 7,1     | 2,2                         | 6,1                    | 6,5                            | 7,0                 |
| Astenia              | 7,8     | 2,5                         | 7,5                    | 7,8                            | 4,1                 |
| Nausea               | 8,6     | 1,8                         | 4,6                    | 6,8                            | 6,5                 |
| Depressione          | 6,8     | 2,1                         | 6,5                    | 6,5                            | 5,5                 |
| Ansia                | 6,8     | 3,1                         | 6,9                    | 6,8                            | 5,5                 |
| Sonnolenza           | 7,8     | 2,8                         | 4,5                    | 5,9                            | 5,1                 |
| Inappetenza          | 8,1     | 3,0                         | 6,8                    | 6,5                            | 6,8                 |
| Assenza di benessere | 8,3     | 4,1                         | 6,5                    | 7,8                            | 5,9                 |
| Dispnea              | 6,8     | 2,5                         | 5,2                    | 6,3                            | 4,8                 |
| Qualità della vita   | 7,5     | 2,5                         | 7,0                    | 7,0                            | 5,0                 |

Come si evince da questi dati, la composizione dell'esempio 1 ha un marcato effetto sulla vitalità in generale, sul dolore periferico che influenza significativamente lo stato umorale e sull'appetito, sia probabilmente per un'accelerazione dello svuotamento gastrico che per la riduzione del senso di nausea o per una migliorata funzionalità epatica. Un diretto confronto tra il trattamento con la composizione dell'esempio 1 con gli altri trattamenti mostra come il punteggio medio ottenuto riconduca la qualità della vita di questo gruppo di pazienti ad uno stato di normalità (score 0-3), restando il gruppo placebo in una condizione patologica (score 6-7) e gli altri in un ambito di patologia subclinica (score 5-6) pur con l'atteso miglioramento di alcuni parametri. Il miglioramento importante ed inatteso della qualità della

vita attiva un processo positivo incrementando il desiderio di cibi proteici, probabilmente legato ad una riattivazione epatica ed a un miglioramento del transito intestinale per un probabile effetto coleretico del complesso di Silibina con fosfolipidi. L'assunzione di cibi proteici, con ripristino delle masse muscolari e delle attività fisiche, rappresenta una inversione del trend catabolico, alleviando la sensazione di fatica e, come alcuni studi dimostrano, contribuendo significativamente ad un recupero psico-sociale dei pazienti.



### **RIVENDICAZIONI**

1. Composizioni contenenti:

- (a) estratto di *Panax ginseng* CA Mayer,
- (b) estratto di *Zingiber officinale*,
- (c) estratto di *Echinacea angustifolia* e
- (d) estratto di *Silybum marianum* o il complesso fosfolipidico di silibina con fosfolipidi

come ingredienti attivi, in miscela con opportuni eccipienti.

2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui gli estratti di *Zingiber officinale* e di *Echinacea angustifolia* sono estratti lipofili.

3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il componente (d) è il complesso fosfolipidico di silibina con fosfolipidi.

4. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui l'estratto di Ginseng ha un contenuto di ginsenosidi del 8% con un rapporto Ginsenoside Rg1/Ginsenoside Rb1 0.5/1, l'estratto di *Zingiber officinale* ha un contenuto del 30% di gingeroli e l'estratto di *Echinacea angustifolia* presenta un titolo di isobutilammidi superiore al 20% in peso.

5. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 4 in forma di compresse, confetti, capsule di gelatina molle e dura e capsule di cellulosa.

6. Composizioni delle rivendicazioni 1-5 per l'uso nel trattamento della fatica oncologica.

Milano, 27 luglio 2012

## CLAIMS

1. Compositions containing:
  - (a) *Panax ginseng* CA Mayer extract,
  - (b) *Zingiber officinale* extract,
  - (c) *Echinacea angustifolia* extract and
  - (d) *Silybum marianum* extract or the phospholipid complex of silybin with phospholipidsas active ingredients, in mixture with suitable excipients.
2. Compositions according to claim 1 wherein the extracts of *Zingiber officinale* and *Echinacea angustifolia* are lipophilic extracts.
3. Compositions according to claim 1 or 2 wherein component (d) is the phospholipid complex of silybin with phospholipids.
4. Compositions according to one or more of claims 1 to 3 wherein the *Ginseng* extract has ginsenosides content of 8% with Ginsenoside Rg1/Ginsenoside Rb1 ratio of 0.5/1, the *Zingiber officinale* extract has gingerols content of 30% and the *Echinacea angustifolia* extract has isobutylamides content higher than 20% by weight.
5. Compositions according to one or more of claims 1 to 4 in the form of tablets, sugar-coated pills, soft- and hard-gelatin capsules and cellulose capsules.
6. Compositions of claims 1-5 for use in the treatment of cancer fatigue.