



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102009901695361
Data Deposito	20/01/2009
Data Pubblicazione	20/07/2010

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONI A BASE DI ESTRATTI LIPOFILI DI ZINGIBER OFFICINALE E DI ECHINACEA
ANGUSTIFOLIA PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DEL RIFLUSSO GASTRO-
ESOFAGEO E DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPICI

8525 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MAB/mc **“COMPOSIZIONI A BASE DI ESTRATTI LIPOFILI DI *ZINGIBER OFFICINALE* E DI *ECHINACEA ANGUSTIFOLIA* PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DEL RIFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO E DELL’EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPICI”**

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

con sede in: Milano

* * *

Riassunto

La presente invenzione riguarda composizioni costituite da un’associazione di estratti lipofili di *Zingiber officinale* e di *Echinacea angustifolia*, utili per la prevenzione e il trattamento del reflusso esofageo e dell’emesi indotta da chemioterapici.

Stato della Tecnica

Il cancro del tratto gastro-intestinale è il secondo per diffusione ed è anche la seconda causa di morte quando questa zona viene colpita. Il cancro all’esofago e allo stomaco nei paesi industrializzati, sebbene non molto diffusi, sono estremamente letali.

Per questi due tumori sono state individuate varie concause, quali l’abuso di superalcolici, spesso abbinati al fumo, una dieta ricca di nitrati e/o prodotti o abitudini che inducono la rottura della barriera di muco a livello di stomaco ed esofago. In base all’esame delle abitudini alimentari e della carenza di alcuni oligoelementi in popolazioni di continenti diversi (Sindromi di Plummer-Vinson o di Paterson-Kelly) si è cercato di porre rimedio all’insorgenza del carcinoma dello stomaco e dell’esofago correndo le

concause individuate, modificando le abitudini alimentari e lo stile di vita, utilizzando farmaci o prodotti dietetici. Sebbene molte di queste concause siano state eliminate, l'incidenza globale è aumentata perché è incrementato il numero delle persone affette da reflusso gastro-esofageo, legato spesso all'alimentazione e/o ernia iatale, che costituisce una delle concause principali di tumore esofageo. L'adenocarcinoma si manifesta infatti nell'epitelio colonnare displastico della parte distale dell'esofago quasi sempre in presenza di reflusso cronico e di metaplasia gastrica dell'epitelio (Esofago di Barrett), comuni nelle persone obese, e in più del 50% dei casi diventa maligno.

Pertanto appare evidente l'estrema importanza di cercare di ridurre questa patologia.

Di conseguenza, la ricerca si è orientata verso farmaci in grado di ridurre il reflusso, in modo particolare agendo sullo svuotamento gastrico. In particolare, si cerca di sviluppare procinetici naturali ben tollerati, in considerazione del fatto che il potenziale farmaco va assunto cronicamente per molti anni come preventivo o in modo discontinuo a seconda della necessità digestiva.

Tuttavia, molti farmaci ad azione sullo svuotamento gastrico utilizzati negli ultimi tempi presentavano spesso gravi effetti collaterali a livello del SNC o azione tumorigena, per cui sono stati ritirati dal commercio o lo saranno a breve. Attualmente il reflusso gastro-esofageo viene curato con cocktail di farmaci quali inibitori della pompa protonica (ranitidina, prazoli o semplici antiacidi), enzimi, digestivi vari e procinetici quali il domperidone. Tuttavia spesso l'uso prolungato di inibitori della pompa protonica comporta notevoli problemi di carattere digestivo.

La ricerca è quindi orientata verso nuovi approcci terapeutici.

Descrizione dell'invenzione

Si è ora trovato che un'associazione a base di estratti lipofili di *Zingiber officinale* e di *Echinacea angustifolia*, entrambi preparati per estrazione con anidride carbonica in condizioni supercritiche, esercita una sorprendente attività procinetica e antiemetica, lasciando inalterata la funzione digestiva ed eliminando il senso di pesantezza di stomaco e di nausea che sono concausa del reflusso esofageo, risultando quindi utile per la prevenzione e il trattamento del reflusso esofageo e dell'emesi da chemioterapici.

Pertanto la presente invenzione riguarda composizioni comprendenti:

- a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*, e
- b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*,

per la prevenzione e il trattamento del reflusso esofageo e dell'emesi da chemioterapici.

Più specificamente, secondo la presente invenzione, l'estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* sarà preparato per estrazione con anidride carbonica in condizioni supercritiche in accordo con quanto riportato nel brevetto EP 464298 a nome della richiedente. Anche l'estratto lipofilo di *Zingiber officinale* può essere estratto nelle stesse condizioni a partire dalle radici polverizzate.

Le radici e i rizomi dello zenzero (*Zingiber officinale*) variamente trattati sono utilizzati, soprattutto nei paesi asiatici e del medio oriente, come spezie e in medicina popolare per il trattamento dell'indigestione, della flatulenza, della diarrea, della tosse e, in minor misura, per la protezione delle

mucose, contro l'infiammazione, per l'incontinenza urinaria ecc.

I principi attivi presenti nell'estratto lipofilo di *Zingiber officinale*, sono costituiti principalmente dai gingeroli (generalmente presenti in concentrazioni dal 10 al 15%), che possiedono attività antidispetica, antinausea e antivomito, utili per il trattamento della nausea da cinetosi, delle eruttazioni, dell'indigestione, delle coliche, del vomito, della dispepsia e dei dolori dello stomaco e del colon. Tuttavia, studi clinici recenti hanno dimostrato che l'estratto lipofilo di *Zingiber officinale* preparato secondo i metodi tradizionali presenta scarsa attività, data la ben nota instabilità chimica dei gingeroli, al punto che la stessa farmacopea americana consiglia una completa revisione delle proprietà attribuite alla pianta per mancanza di documentazione convincente. Infatti i gingeroli contenuti nell'estratto lipofilo di *Zingiber officinale* preparato secondo i metodi tradizionali si degradano rapidamente dando origine a una serie di composti, come lo shogaolo e altri prodotti di ossidazione, che sono privi di efficacia. Tali dati contrastanti sono in parte da attribuire all'instabilità dei principi attivi negli estratti normalmente impiegati. Al contrario, l'estratto impiegato nella presente invenzione è un estratto lipofilo, stabilizzato e preparato con anidride carbonica in condizioni supercritiche ben definite.

L'estratto lipofilo delle radici e delle parti aeree di *Echinacea angustifolia* è caratterizzato dalla presenza di isobutilamidi di acidi poli-insaturi per le quali sono descritte proprietà analgesiche, antinfiammatorie, attività antinausea ed antivomito legate alla loro interazione con i recettori dei cannabinoidi. L'associazione della presente invenzione ha dimostrato di possedere un effetto procinetico e antidispettico

sorprendentemente marcato, lasciando inalterata la funzione digestiva ed eliminando il senso di pesantezza di stomaco e di nausea che sono concausa del reflusso esofageo. Questa associazione pertanto può essere utilizzata favorevolmente nella prevenzione e nel trattamento del reflusso esofageo e dell'emesi da chemioterapici.

L'effetto delle composizioni dell'invenzione di incremento dello svuotamento gastrico si è dimostrato estremamente potente e del tutto inaspettato: infatti nella totalità dei pazienti trattati, tale attività non solo non è dimostrabile per i singoli componenti, ma, come sopra menzionato, si è osservato che la somministrazione delle alchilamidi dell'*Echinacea angustifolia* induce un rallentamento dello svuotamento gastrico ed intestinale, anziché favorirlo.

Secondo un aspetto preferito, le composizioni dell'invenzione conterranno i due componenti entro i seguenti intervalli ponderali:

- a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*: da 1 a 25 mg; e
- b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*: da 1 a 10 mg.

Secondo un aspetto particolarmente preferito, le composizioni conterranno i due componenti nelle seguenti quantità ponderali:

- a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*: 12,5 mg; e
- b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*: 5 mg.

Secondo un aspetto preferito, le composizioni dell'invenzione conterranno un estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* preparato secondo il procedimento descritto in EP 464298, caratterizzato da un contenuto in isobutilammidi, in particolare isobutilammide dell'acido dodeca-2E,4E,8Z,10Z-tetraenoico, dal 25 al 50%.

Secondo un aspetto preferito, l'estratto lipofilo di *Zingiber officinale* e l'estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* saranno formulati in oli vegetali ricchi in acidi grassi poli-insaturi $\omega 3/\omega 6$, come per esempio l'olio di *Enothera biennis*.

Secondo un ulteriore aspetto, le composizioni dell'invenzione potranno essere somministrate in concomitanza con altre sostanze ad attività utile o complementare.

I dosaggi dimostratisi attivi nell'uomo saranno da 1 a 25 mg di estratto lipofilo di *Zingiber officinale* e da 1 a 10 mg di estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* pro dose; più particolarmente di 12,5 mg di estratto lipofilo di *Zingiber officinale* e di 5 mg di estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* pro dose, da assumere ad ogni pasto principale o comunque adattati alla patologia da trattare.

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 lipofili per la somministrazione orale, prevalentemente come compresse sublinguali o in capsule di gelatina molle o di cellulosa per oli a rapida dispersione nello stomaco. La forma lipofila usa come mezzo disperdente dei principi attivi oli ricchi di acidi grassi ω -3 che favoriscono un rapido assorbimento del principio attivo. Esempi di formulazioni orali sono compresse, confetti, capsule di gelatina molle e dura e capsule di cellulosa.

Gli esempi seguenti contribuiranno a illustrare ulteriormente

l'invenzione.

Esempio 1 - Capsule di gelatina molle

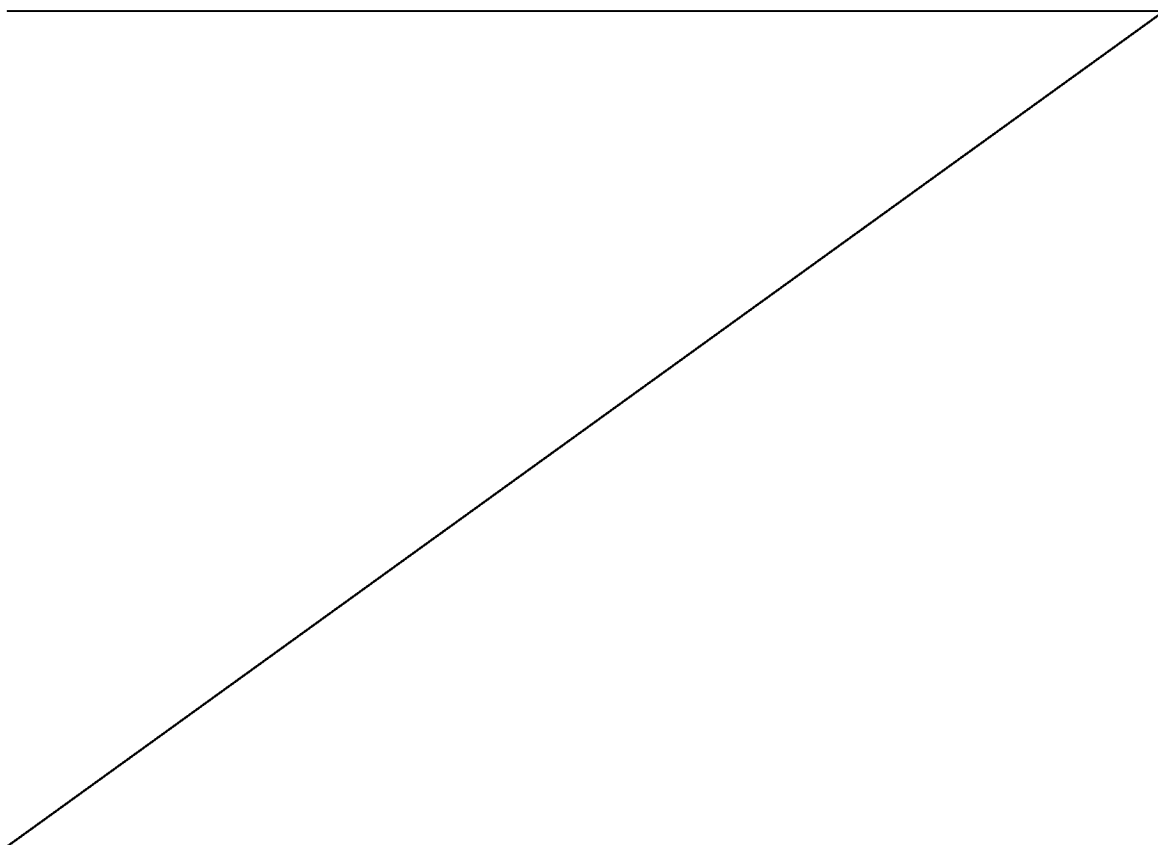
Composizione unitaria:

Estratto lipofilo di <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Estratto lipofilo di <i>Echinacea angustifolia</i>	5 mg
Lecitina di soia	10 mg
Estratto lipofilo di <i>Enothera biennis</i>	150 mg

Esempio 2 - Capsule di cellulosa

Composizione unitaria:

Estratto lipofilo di <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Estratto lipofilo di <i>Echinacea angustifolia</i>	5 mg
Lecitina di soia	10 mg
Estratto lipofilo di <i>Enothera biennis</i>	150 mg



RIVENDICAZIONI

1. Composizioni contenenti:
 - a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*, e
 - b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*ottenuti per estrazione con anidride carbonica in condizioni supercritiche.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, contenenti i due componenti entro i seguenti intervalli ponderali:
 - a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*: da 1 a 25 mg; e
 - b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*: da 1 a 10 mg.
3. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2, contenenti i due componenti nelle seguenti quantità ponderali:
 - a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*: 12,5 mg; e
 - b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*: 5 mg.
4. Composizioni secondo le rivendicazioni precedenti, contenenti un estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia* con un contenuto in isobutilammidi dal 25 al 50%.
5. Composizioni secondo le rivendicazioni precedenti, per la somministrazione orale.
6. Composizioni secondo la rivendicazione 5 in forma di capsule di gelatina molle o capsule di cellulosa adatte a contenere sostanze oleose.
7. Uso di:
 - a) estratto lipofilo di *Zingiber officinale*, e
 - b) estratto lipofilo di *Echinacea angustifolia*,ottenuti per estrazione con anidride carbonica in condizioni supercritiche, per la preparazione di una composizione per la prevenzione e il

trattamento del reflusso esofageo e dell'emesi da chemioterapici.

Milano, 20 gennaio 2009