



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 124 675**

② Número de solicitud: 9701693

⑤ Int. Cl.⁶: A61K 35/78
A23L 1/29

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **30.07.97**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.99**

Fecha de concesión: **09.08.99**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.10.99**

⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.10.99

⑰ Titular/es: **Helsint, S.A.L.**
Pedro Antonio de Alarcón, 9
18005 Granada, ES
Helechos Internacional Honduras, S.A. de C.V.

⑱ Inventor/es: **Yesares Ferrer, Miguel;**
Mendoza Medina, Jorge A.;
Ruiz Cáceres, Giovanna y
Alcaide García, Antonio

⑳ Agente: **Isern Jara, Nuria**

㉔ Título: **Formulaciones a base de una fracción hidrosoluble de *phlebodium decumanum*, y su uso en el tratamiento del síndrome caquéctico en enfermos de sida.**

㉖ Resumen:

Formulaciones a base de una fracción hidrosoluble de *Phlebodium decumanum*, y su uso en el tratamiento del síndrome caquéctico en enfermos de SIDA. Las formulaciones comprenden EXPLY-37, una fracción hidrosoluble de frondes, purificada y estandarizada, de la variedad de *Phlebodium decumanum* cultivada en la plantación del Lago Yojoa (Honduras), junto con, opcionalmente, rizoma de *Phlebodium decumanum* triturado, extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum*, y los excipientes apropiados para la presentación de estas formulaciones en forma de polvo, cápsulas o jarabes. Estas formulaciones son adecuadas para el tratamiento por vía oral del síndrome caquéctico en enfermos de SIDA.

ES 2 124 675 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Formulaciones a base de una fracción hidrosoluble de *Phlebodium decumanum*, y su uso en el tratamiento del síndrome caquético en enfermos de SIDA.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la preparación de formulaciones a base de EXPLY-37, una fracción hidrosoluble de los frondes de una variedad cultivada de *Phlebodium decumanum* y a su utilización en el tratamiento de la malnutrición, pérdida de peso, deterioro general y síndrome caquético en enfermos de SIDA.

Antecedentes de la invención

Es un hecho admitido que un porcentaje elevado (50-90%) de enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) experimenta alguna forma de malnutrición que puede atribuirse a alteraciones en la ingesta, absorción y metabolismo de los alimentos [C. Fields-Gardner, Nutr. Clin. Pract. 1995, 10 (5), 167-176].

La pérdida de peso severa está íntimamente ligada al incremento de la mortalidad en pacientes afectados por el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Puede estar relacionada, por otra parte, con algún tipo de patología gastro intestinal, anorexia e infecciones sistémicas y suele manifestarse, de forma general, en pacientes con la enfermedad avanzada y recuento de CD4+ inferior a 100 [D.P. Kotler, AIDS Res. Hum. Retroviruses 1994, 10(8), 931-934].

El síndrome caquético (wasting syndrome) que se manifiesta en la infección por VIH está caracterizado por la pérdida progresiva de peso y el aumento de la debilidad, frecuentemente asociados a fiebre y diarrea. Las causas de estas alteraciones son complejas y multifactoriales y parecen estar relacionadas con dietas inadecuadas, fenómenos de malabsorción, desequilibrios metabólicos y actividad de algunas citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), I1-1 (interleucina-1), I1-6 (interleucina-6) y α -IFN (alfainterferón) [S.E. Weinroth et al., Infect. Agents Dis. 1995, 4, 76-94].

P. Kelly et al. [Q.J. Med. 1996, 89 (11), 831-837] han encontrado que la severidad del síndrome caquético en un grupo de varones africanos enfermos de SIDA está relacionada con una elevada actividad de citocinas, especialmente con altas concentraciones de sTNF55 y no con la presencia de candidiasis esofágica o alguna infección oportunista intestinal.

La relación entre el deterioro caquético y los bajos niveles séricos de testosterona ha sido puesta de manifiesto en varones con SIDA por A.S. Dobs et al. [J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81(11), 108-112].

Entre los tratamientos del síndrome caquético en enfermos de SIDA figuran dietas especiales, testosterona, nandrolona [J. Gold et al., 1996, 10(7), 745-752] y hormona de crecimiento [M. Shambelan et al., Ann. Inter. Med. 1996, 125(11), 873-882].

La relación entre nutrición, infección por VIH y sistema inmune, ya resaltada por J.M. Hoyt et al. [J. Assoc. Nurses AIDS Care 1991, 2(3), 16-28], así como el papel de ciertas citocinas en el síndrome de deterioro en enfermos de SIDA evocada por C. Grunfeld et al. [J. Nutr. 1992, 122, 749-753], pueden constituir la base de nuevos tratamientos basados en la utilización de inmunomoduladores. Cabe destacar en este sentido el empleo de talidomida, fármaco con perfil inmunomodulador, en el tratamiento del síndrome caquético asociado a SIDA [G. Reyes Terán et al., AIDS, 1996, 10, 1501-1507].

El helecho conocido durante años como *Polypodium leucotomos* ha sido utilizado históricamente por los nativos de Honduras, en forma de infusión de fronde y rizoma, para el tratamiento de tumores malignos, artritis reumatoide y psoriasis. Horvath et al. [Nature 1967, 214, 1256-1258] demostraron el efecto antitumoral *in vitro* e *in vivo* de un extracto acuoso de dicho helecho. Desde esa fecha, una fracción hidrosoluble obtenida de los frondes de *Polypodium leucotomos* ha sido profusamente estudiada, habiéndose descrito su perfil inmunomodulador/inmunosupresor y sus propiedades antioxidantes y antirradicales libres [M.D. Fernández et al., 1st World Congress on Medicinal and Aromatic Plant for Human Welfare.. Maastricht, 1992; J. Rayward et al., 2nd International Congress on Biological Response Modifiers, San Diego, EEUU; S. González et al., Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 1996, 12, 45].

La utilización de extractos de helechos del género *Polypodium* y más específicamente de *Polypodium leucotomos* como agentes antioxidantes y fotoprotectores ha sido reivindicada en la solicitud de patente

PCT/US 96/01808 por M. Pathak et al. (1996).

La presente invención proporciona formulaciones a base de EXPLY-37, fracción hidrosoluble de los frondes de una variedad cultivada de *Phlebodium decumanum*, el procedimiento de obtención de dichas formulaciones y su uso en el tratamiento del síndrome caquéctico en enfermos de SIDA.

Compendio de la invención

Se han obtenido formulaciones que contienen fracciones hidrosolubles de frondes de *Phlebodium decumanum*, cultivado en la plantación del Lago Yojoa (Honduras), en particular, una fracción hidrosoluble de frondes, purificada y estandarizada (EXPLY-37) que puede administrarse por vía oral:

- a) pura
- b) en forma de jarabe con excipientes, sólo o combinada con fracción hidrosoluble de rizoma;
- c) mezclada con fracción hidrosoluble de rizoma;
- d) mezclada con rizoma triturado.
- e) mezclada con fracción hidrosoluble de rizoma y con polvo de rizoma.

Los métodos de tratamiento del síndrome caquéctico en pacientes con enfermedad avanzada por VIH incluyen la administración oral de dichas formulaciones a dosis diarias de 1 a 5 gramos (g) expresadas como EXPLY-37.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida, aunque no limitada, a la obtención de formulaciones a base de EXPLY-37, fracción hidrosoluble de frondes de una variedad cultivada de *Phlebodium decumanum* y a su uso en el tratamiento por vía oral del síndrome caquéctico en pacientes con enfermedad avanzada por VIH.

1. *Phlebodium decumanum*

La planta cultivada en la plantación del Lago Yojoa, antigua propiedad de SERTECNY (Honduras), hoy propiedad de HELSINT S.A.L. (España) y explotada por Helechos Internacional, Honduras, S.A. (HIH), ha sido considerada durante años como *Polypodium leucotomos*. Los estudios *in situ* del Prof. Cirile Nelson, Director del Herbario TEFH del Departamento de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (Tegucigalpa, Honduras), en 1992, han permitido reclasificar la planta como *Phlebodium decumanum*. A la misma conclusión han llegado el Prof. Finn Sandberg, de la Universidad de Uppsala (Suecia) en 1992 y el Prof. Antonio Molina, del Herbario Paul C. Standley y de la Escuela Agrícola Panamericana. La relación entre las diferentes especies de *Polypodium* ha sido recogida por M. Vasänge en su Tesis Doctoral (Universidad de Uppsala, Suecia, 1996).

La citada plantación es la única existente en el mundo donde se cultiva el helecho *Phlebodium decumanum*. Las formulaciones a que se refiere la presente invención se obtienen a partir de fronde y rizoma y comprenden dicha fracción hidrosoluble de fronde junto con, opcionalmente, rizoma y/o fracción hidrosoluble de rizoma.

2. Fracciones hidrosolubles de *Phlebodium decumanum*

EXPLY-37 es la marca registrada, propiedad de HELSINT S.A.L., y utilizada para designar al Extracto de *Phlebodium decumanum* del Lago Yojoa. El n° 37 corresponde al procedimiento de extracción elegido entre los muchos ensayados para la obtención de dicho extracto a partir de los frondes de la planta y está basado en lo publicado previamente en GB 2.024.622-A, GB 2.075.834-A, ES P8902092 y recogido recientemente en WO 96/25139.

Los frondes esporulados de *Phlebodium decumanum*, secos y triturados, se deslipidan por tratamiento con éter de petróleo, cloruro de metileno o mezclas de éter de petróleo/cloruro de metileno y se extraen, posteriormente, con una mezcla de metanol/agua. Un método alternativo consiste en la extracción previa con una mezcla de metanol/agua y deslipilación posterior con éter de petróleo, cloruro de metileno o mezclas de éter de petróleo/cloruro de metileno. La eliminación del metanol a presión reducida suministra la fracción hidrosoluble que se purifica por paso a través de una columna mixta cambiadora de iones,

ES 2 124 675 B1

tratamiento con carbón activo, metabisulfito sódico y filtración. Dicha fracción hidrosoluble purificada se concentra hasta una composición constante y reproducible, lote a lote, dentro de ciertos límites. En el Ejemplo 1 se describe un procedimiento para la obtención de una fracción hidrosoluble de frondes de *Phlebodium decumanum* identificada como EXPLY-37 así como una composición típica de dicha fracción [Tabla 1].

La marca EXPLY-37 ha sido solicitada por HELSINT S.A.L. para distinguir el extracto de *Phlebodium decumanum* cultivado en el Lago Yojoa y obtenido por este procedimiento y diferenciarlo de otros extractos que pudieran obtenerse de variedades silvestres de *Phlebodium* procedentes de otros orígenes.

A partir del rizoma se obtiene, igualmente, una fracción hidrosoluble (o extracto), purificada y estandarizada, por el siguiente procedimiento.

El rizoma una vez desprovisto de vellosidades, lavado con solución antiséptica y agua desionizada, se seca, tritura y extrae con una mezcla de metanol/agua. Después de la eliminación del metanol a presión reducida, la fracción hidrosoluble turbia se trata con éter de petróleo, cloruro de metileno o mezclas de éter de petróleo/cloruro de metileno para eliminar lípidos residuales, se decolora con carbón activo, se trata con metabisulfito sódico, se filtra y se concentra hasta una composición constante y reproducible, lote a lote, dentro de ciertos límites. En el Ejemplo 2 se describe un procedimiento para la obtención de una fracción hidrosoluble, o extracto, de rizoma de *Phlebodium decumanum* así como una composición típica de dicha fracción [Tabla 2].

3. Formulaciones conteniendo EXPLY-37 para uso por vía oral

La invención proporciona unas formulaciones para el tratamiento por vía oral del síndrome caquético en enfermos de SIDA, que comprenden una fracción hidrosoluble de frondes, purificada y estandarizada, de la variedad de *Phlebodium decumanum* cultivada en la plantación del Lago Yojoa (Honduras), identificada como EXPLY-37. Estas formulaciones conteniendo EXPLY-37 pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en forma de polvos, en forma de cápsulas de gelatina blanda o dura, o en forma de jarabe.

3.1 Formulaciones sólidas

a) Mezcla de polvo de rizoma y EXPLY-37

El procedimiento comprende las etapas de:

- lavado del rizoma sucesivamente con agua conteniendo cloro activo, agua desionizada, alcohol etílico y agua desionizada;
- secado del rizoma; trituración del rizoma y homogeneización hasta un tamaño de partícula adecuado;
- incorporación de EXPLY-37; y
- secado.

Si se desea, esta mezcla de EXPLY-37 y rizoma de *Phlebodium decumanum* triturado y homogeneizado, en forma de polvo seco, se puede utilizar para rellenar cápsulas de gelatina dura que pueden contener cantidades de dicha mezcla sólida comprendidas entre 100 y 500 mg. La relación ponderal *rizoma triturado y homogeneizado* : EXPLY-37 presente en la mezcla, está comprendida entre 4:1 y 1:1.

b) Mezcla de polvo de rizoma, EXPLY-37 y extracto de rizoma.

El procedimiento de obtención es análogo al resumido en 3.1.a) excepto que en la penúltima etapa se incorpora una mezcla con proporciones variables de EXPLY-37 y extracto de rizoma en proporciones variables (50:50 a 95:5). Si se desea, esta mezcla de EXPLY-37 y extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum*, en forma de polvo seco, se puede utilizar para rellenar cápsulas de gelatina dura que pueden contener cantidades de dicha mezcla sólida comprendidas entre 100 y 500 mg. La relación ponderal (*EXPLY-37 + extracto de rizoma*) : *rizoma triturado y homogeneizado* presente en la mezcla está comprendida entre 4:1 y 1:1.

ES 2 124 675 B1

3.2 Formulaciones líquidas de EXPLY-37

Estas formulaciones pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina blanda y de jarabes.

5 a) Cápsulas de gelatina blanda conteniendo EXPLY-37

La dilución de EXPLY-37 hasta una viscosidad adecuada permite el llenado de cápsulas de gelatina blanda por inyección y la obtención de cápsulas esféricas que pueden contener de 50 a 750 mg de EXPLY-37.

10 b) Cápsulas de gelatina blanda conteniendo EXPLY-37 y extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum*

El procedimiento de obtención comprende las siguientes etapas:

- 15 - preparación de una mezcla homogénea de EXPLY-37 y extracto de rizoma en proporciones variables dentro de un amplio intervalo (50:50 hasta 95:5); y
- dilución adecuada de la mezcla para inyección en cápsulas de gelatina blanda, esféricas con un contenido de extracto total (EXPLY-37 + extracto de rizoma) de 50 a 750 mg por cápsula.

20 c) Jarabe

Jarabe que se obtiene homogeneizando EXPLY-37 con los siguientes componentes:

- 25 - extracto fluido de *Sacharum officinarum*
- extracto fluido de *Glycyrrhiza glabra*
- ácido cítrico

30 Las formulaciones preferidas pueden contener entre 50 y 500 mg de EXPLY-37 por gramo.

d) Jarabe

Jarabe que se obtiene homogeneizando EXPLY-37 y extracto de rizoma en proporciones variables (50:50 hasta 95:5) con los siguientes componentes:

- 35 - extracto fluido de *Sacharum officinarum*
- extracto fluido de *Glycyrrhiza glabra*
- 40 - ácido cítrico

Las formulaciones preferidas son aquellas que contienen entre 50 y 500 mg de extracto total (EXPLY-37 + extracto de rizoma) por gramo.

45 e) Jarabe

Jarabe que se obtiene mediante la incorporación de EXPLY-37 a una disolución acuosa que contiene como excipientes:

- 50 - azúcar invertido
- sorbitol
- propilenglicol.

55 Las formulaciones preferidas son aquellas que contienen entre 20 y 500 mg de EXPLY-37 por mililitro.

f) Jarabe

Jarabe que se obtiene por incorporación de una mezcla que contiene proporciones variables de EXPLY-37 y extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum* (50:50 a 95:5), a una disolución acuosa de los siguientes excipientes:

- 60 - azúcar invertido

ES 2 124 675 B1

- sorbitol
- propilenglicol.

5 Las formulaciones preferidas son aquellas que contienen entre 20 y 500 mg de EXPLY-37 + extracto de rizoma por mililitro.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

Los frondes esporulados de *Phlebodium decumanum* se secan durante 1 semana en cámaras en las que se insufla aire a 40-50°C. Una vez secas, las hojas se trituran hasta obtener una mezcla de pequeñas partículas y polvo fino.

15 100 kilogramos (kg) de hoja triturada y seca se extraen 3 veces con 400 litros (L) de una mezcla de metanol/agua desionizada (7:3) a la temperatura de 40°C durante 12 horas. Los extractos hidrometanólicos se reúnen y concentran a presión reducida a 40°C hasta eliminación completa de metanol. Se obtiene una suspensión acuosa fina que se trata 3 veces con un volumen igual de un disolvente apolar, preferentemente éter de petróleo o mezclas de éter de petróleo y diclorometano, para eliminar lípidos residuales. La fracción hidrosoluble se purifica mediante paso por una resina cambiadora de iones, posterior tratamiento con metabisulfito sódico y filtración. La concentración final a presión reducida hasta un contenido en agua del 20% suministra entre un 5 y un 10% de EXPLY-37, caracterizado por una composición constante y reproducible, lote a lote, dentro de ciertos límites (Tabla 1).

25 TABLA 1

Composición de la fracción hidrosoluble de fronde de Phlebodium decumanum purificada y estandarizada (EXPLY-37)

		%
30	Contenido total de sólidos	79,5 - 81,5
	Cenizas	10 - 12
	N total	0,7 - 0,9
35	Proteínas totales	4,9 - 5,9
	Lípidos	< 0,2
	Carbohidratos	60,5 - 64,5
	pH	5 - 5,1
40	Índice de refracción	1,4 - 1,5
	Máximos de absorción a 235-237 y 274-284 nm	
	Absorbancia a 290 nm	2,5 - 5

Ejemplo 2

45 100 kg de rizoma húmedo de *Phlebodium decumanum*, recién recolectado de la plantación, se tratan a 40°C durante 10 horas con:

- 50 a) 400 L de metanol puro
- b) 400 L de metanol/agua (8:2)
- c) 400 L de metanol/agua (7:3)

55 Se combinan los extractos y se evapora la mezcla a 40°C y 25 mm hasta eliminación completa del metanol. La solución acuosa turbia se extrae con un volumen igual de cloruro de metileno o mezclas de cloruro de metileno y éter de petróleo (dos veces).

60 La fase acuosa se trata, posteriormente, con carbón activo hasta una absorbancia de 0,5 a 1,5 a 290 nanómetros (nm) y se concentra a 40°C y 25 mm de presión hasta una concentración final de sólidos del 80%. Se obtienen entre 1 y 3 kg de extracto de rizoma purificado y estandarizado, de composición constante y reproducible, lote a lote, dentro de ciertos límites (Tabla 2).

ES 2 124 675 B1

TABLA 2

Composición de la fracción hidrosoluble de rizoma de Phlebodium decumanum purificada y estandarizada

	%
5	
	<hr/>
	Contenido total de sólidos 80 - 81
	Cenizas 10 - 12
10	N total 0,6 - 0,7
	Proteínas totales 4 - 4,5
	Lípidos 0,5
	Carbohidratos 65 - 66
	pH 5 - 5,1
15	Índice de refracción 1,4 - 1,5
	Análisis UV, máximos de absorción a 237 y 272 nm.
	Absorbancia a 290 nm 0,5 - 1,5

20 Ejemplo 3

50 kg de rizomas frescos de *Phlebodium decumanum* desprovistos de vellosidades se sumergen, sucesivamente, en disolución acuosa diluida de cloro activo, agua desionizada, etanol absoluto y agua desionizada estéril. Se secan a continuación en un secador de lecho fluido a 40-50°C durante 2 horas. Se muelen y tamizan hasta obtener un polvo fino.

25 A 22,5 kg de rizoma triturado y tamizado se incorporan, paulatinamente, en una amasadora de acero inoxidable de 100 L de capacidad, 7,5 kg de EXPLY-37, y se mezcla hasta obtención de una masa homogénea que se seca en estufa de bandejas a una temperatura de 40-50°C durante 24 horas. El polvo se tamiza por una malla de 18 mesh.

30 Con este polvo se preparan cápsulas que contienen 300 mg.

Ejemplo 4

35 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3, se prepara la mezcla final con 25,5 kg de rizoma triturado, tamizado y seco, y 18,5 kg de EXPLY-37. Una vez seco, se preparan cápsulas de gelatina dura conteniendo 440 mg de polvo.

40 Ejemplo 5

Mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3, se prepara una mezcla final que contiene 26,8 kg de rizoma triturado, tamizado y seco, 10 kg de EXPLY-37 y 3,2 kg de extracto de rizoma. Se preparan cápsulas con 400 mg de polvo seco. Las proporciones relativas de EXPLY-37 y extracto de rizoma pueden variar entre amplios límites (50:50 a 95:5).

Ejemplo 6

50 En un reactor/mezclador de acero inoxidable provisto de un agitador de paletas a velocidad de agitación de 20 revoluciones por minuto (rpm) se prepara una mezcla homogénea de 7,8 kg de extracto fluido de *Sacharum officinarum* y 190 g de extracto fluido de *Glycyrrhiza glabra* (regaliz). A la masa homogénea se incorporan 10 g de ácido cítrico. Se añaden, finalmente, con agitación y a 37°C, 2 kg de EXPLY-37 hasta homogeneización. Se obtiene un jarabe que contiene 200 mg de EXPLY-37 por gramo.

55 Utilizando distintas cantidades de EXPLY-37 y haciendo las correcciones ponderales correspondientes de excipientes, se obtienen jarabes de concentraciones en EXPLY-37 de 50 a 500 mg por gramo.

Ejemplo 7

60 Se siguen los pasos descritos en el Ejemplo 6. Se agregan al final 1 kg de EXPLY-37 y 1 kg de extracto de rizoma, obteniéndose un jarabe con una concentración total de extracto de 200 mg/g.

Se pueden obtener, igualmente, jarabes con una composición de 50 a 500 mg de extracto total por

ES 2 124 675 B1

gramo, siendo el extracto total la mezcla en proporciones variables (50:50 a 95:5) de EXPLY-37 y extracto de rizoma.

Ejemplo 8

En un reactor de vidrio provisto de agitador de ancla y velocidad variable, se agregan sucesivamente sobre 2.450 mL de agua desionizada, 5.000 g de azúcar invertido, 2.500 g de sorbitol y 50 g de propilenglicol. Cuando la mezcla se ha hecho homogénea, se agregan, con agitación suave y a temperatura de 30 a 40°C, 2,5 kg de EXPLY-37, ó 2 kg de EXPLY-37 y 0,5 kg de extracto de rizoma.

Concentración del jarabe: 200 mg/mL, expresado en EXPLY-37 o en EXPLY-37 + extracto de rizoma.

Siguiendo la misma técnica, se han preparado jarabes que contienen un amplio intervalo de concentraciones (20 a 500 mg/ml).

Resultados clínicos

Pacientes con infección avanzada por VIH

El número de enfermos infectados con VIH está alcanzando niveles alarmantes en países de Centroamérica y el Caribe. El caso de Honduras es conocido por el número de pacientes que se estima en fases avanzadas de la infección, la baja edad de muchos de estos enfermos y la falta de recursos para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad con agentes anti-retrovirales.

Pacientes hondureños, conocedores de la existencia de la plantación del Lago Yojoa han venido solicitando algún remedio compasivo para mejorar su estado. HIIH decidió preparar diversas formulaciones, ejemplos de las cuales se incluyen en esta solicitud de patente, y administrarlas como suplemento dietético y energizante a aquellos enfermos que lo solicitaban.

1. *Exploración de dosis en pacientes aislados*

Los primeros resultados se obtuvieron con cinco pacientes que se encontraban en estado de deterioro muy avanzado, y a los que no se aplicó ningún criterio de inclusión. Estos pacientes recibieron, como suplemento a su dieta normal, jarabe de EXPLY-37 preparado por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 y conteniendo únicamente EXPLY-37, a dosis variables comprendidas entre 1 y 3 g/día, repartidas en 3 tomas. Al cabo de un mes se unificaron todas las dosis a 3 g/día. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3

Resultados en pacientes aislados

Paciente	Edad/Sexo	Apetito	Meses de tratamiento	Peso corporal. Calidad de vida
1	52/V	5+	9	Recuperación de su peso normal. Reanudación de su actividad profesional al 2º mes
2	21/M	4+	5	Recuperación de su peso normal y de la calidad de vida

TABLA 3 (Continuación)

Paciente	Edad/Sexo	Apetito	Meses de tratamiento	Peso corporal. Calidad de vida
3	22/V	4+	5	Recuperación de su peso normal y de la calidad de vida
4	27/V	3+	4	Recuperación del 60% de la pérdida de peso. Reanudación de su actividad profesional al primer mes
5*	20/V			

* Este paciente falleció de neumonía el día que inició el tratamiento.

Escala arbitraria de apetito: 1+ a 5+.

2. Grupos de pacientes controlados

A un primer grupo de 6 pacientes se aplicó un protocolo de estudio simple de acuerdo con los siguientes criterios:

Edad: 18 - 35 años

Número de pacientes: 10, ambos sexos

Criterios de inclusión:

Infeción avanzada por VIH

Ausencia de infección oportunista

Sin tratamiento con fármacos anti-retrovirales

Recuento de CD4+ no inferior a 400

Pérdida de peso corporal en los 6 meses previos, no inferior al 10%.

Parámetros a evaluar:

Recuperación del apetito

Evolución del peso corporal

Calidad de vida

Este grupo de pacientes se encuentra en su segundo mes de observación y está recibiendo como aporte dietético 3 dosis/día de 1 gramo de EXPLY-37 en forma de jarabe preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

TABLA 4

Resultados en grupos de pacientes controlados

Paciente	Edad/Sexo	Apetito	Meses de tratamiento	Peso corporal. Calidad de vida
1	32/V	3+	2	Recuperación progresiva de peso. Mejora de la calidad de vida.
2	33/M	3+	2	Recuperación progresiva de peso y de la calidad de vida.
3	26/M	3+	2	Recuperación progresiva de peso y de la calidad de vida.
4	27/V	4+	2	Recuperación progresiva de peso. Mejora de la calidad de vida.
5*	33/M	3+	2	Recuperación progresiva de peso. Mejora de la calidad de vida.

A partir del paciente n° 6 se han flexibilizado los criterios de inclusión al encontrarse dificultades en la selección de pacientes con un recuento de CD4+ no inferior a 400: la mayoría de los enfermos examinados tenía dicha cifra entre 100 y 200 padeciendo además infecciones respiratorias asociadas.

Un segundo grupo de pacientes, sometido a los nuevos criterios de inclusión más flexibles está siendo tratado con cápsulas de EXPLY-37 y rizoma, análogas a las descritas en el Ejemplo 4, a dosis de 6-12 cápsulas/día. Los primeros 4 pacientes que se encuentran en su tercera semana de tratamiento, han experimentado de forma general una mejoría similar a la ya observada en los grupos previos: recuperación inmediata del apetito, recuperación regular y progresiva del peso corporal, mejora de la calidad de vida y reanudación de las actividades personales y profesionales en aquellos casos en los que se había producido un abandono de las mismas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaciones para el tratamiento por vía oral del síndrome caquético en enfermos de SIDA, que comprenden una fracción hidrosoluble de frondes, purificada y estandarizada, de la variedad de *Phlebodium decumanum* cultivada en la plantación del Lago Yojoa (Honduras), identificada como EXPLY-37.
- 10 2. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 como componente único y se presentan en cápsulas de gelatina blanda conteniendo entre 50 y 750 mg de EXPLY-37.
- 15 3. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 junto con un extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum* y se presentan en forma de cápsulas de gelatina blanda conteniendo entre 50 y 750 mg de dicha mezcla de EXPLY-37 y extracto de rizoma.
- 20 4. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 3, en las que las proporciones de EXPLY-37 y extracto de rizoma están comprendidas entre 50:50 y 95:5.
- 25 5. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 mezclado con rizoma de *Phlebodium decumanum* triturado y homogeneizado y se presentan en forma de polvo seco en cápsulas de gelatina dura que pueden contener cantidades de dicha mezcla sólida comprendidas entre 100 y 500 mg.
- 30 6. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 5, en las que la relación ponderal *rizoma triturado y homogeneizado* : EXPLY-37 presente en la mezcla está comprendida entre 4:1 y 1:1.
- 35 7. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 mezclado con extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum* y con rizoma de *Phlebodium decumanum* triturado y homogeneizado, y se presentan en forma de polvo seco en cápsulas de gelatina dura que pueden contener cantidades de dicha mezcla comprendidas entre 100 y 500 mg.
- 40 8. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 7, en las que las proporciones de EXPLY-37 a extracto de rizoma están comprendidas entre 50:50 y 95:5.
- 45 9. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 7, en las que la relación ponderal (*EXPLY-37 + extracto de rizoma*) : *rizoma triturado y homogeneizado* presente en la mezcla está comprendida entre 4:1 y 1:1.
- 50 10. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 junto con los excipientes adecuados para su presentación en forma de formulaciones líquidas.
- 55 11. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 10, en las que dichos excipientes se seleccionan entre extracto fluido de *Sacharum officinarum*, extracto fluido de *Glycyrrhiza glabra*, ácido cítrico, y sus mezclas, y se presentan en forma de un jarabe en el que la concentración de EXPLY-37 está comprendida entre 50 y 500 mg/g.
- 60 12. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 junto con extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum*, extracto fluido de *Sacharum officinarum*, extracto fluido de *Glycyrrhiza glabra*, ácido cítrico, y sus mezclas, y se presentan en forma de un jarabe en el que la concentración de EXPLY-37 más extracto de rizoma está comprendida entre 50 y 500 mg/g.
13. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 12, en las que las proporciones de EXPLY-37 a extracto de rizoma están comprendidas entre 50:50 y 95:5.
14. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 10, en las que los excipientes se seleccionan entre azúcar invertido, sorbitol, propilenglicol y sus mezclas, y se presentan en forma de jarabes en los que la concentración de EXPLY-37 está comprendida entre 20 y 500 mg/ml.
15. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden EXPLY-37 junto con extracto de rizoma de *Phlebodium decumanum*, y excipientes seleccionados entre azúcar invertido, sorbitol, propilenglicol y sus mezclas, y se presentan en forma de jarabes en los que la concentración de EXPLY-37 + extracto de rizoma está comprendida entre 20 y 500 mg/ml.
16. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 15, en las que las proporciones EXPLY-37: *extracto de rizoma* pueden estar comprendidas entre 50:50 y 95:5.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.⁶: A61K 35/78, A23L 1/29

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 471572 A (CONRAD LIMITED) 16.01.1979, páginas 5,9.	1-10,13
A	ES 8104315 A (CONRAD LIMITED) 16.04.1981, páginas 11,12,14.	1-10,13
A	EP 0503208 A1 (MARACUYAMA INTERNATIONAL, S.A.) 16.09.1992, página 2, líneas 45-58; página 4, línea 5 - página 5, línea 17; reivindicación 1.	1-10, 13-15
A	ES 2068163 B1 (ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CENTRUM, S.A.) 01.04.1995, páginas 2,3.	1,10
A	ES 2088770 A1 (ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CENTRUM, S.A.) 01.09.1996	1,10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
30.10.98

Examinador
Asha Sukhwani

Página
1/1