

6º Congreso de Fitoterapia de la SEFIT
Pamplona-Iruña. Universidad de Navarra
21-23 Octubre 2011



Nueva combinacion para el tratamiento de las patologias invernales. PROCOLD FORTE® (BIOVER)

PROCOLD FORTE

- Composición por 2 comprimidos
 - *Sambucus nigra* 300 mg
 - *Andrographis paniculata* extr. (Kalmcold™) 200 mg
 - *Thymus vulgaris* extr. 150 mg
 - *Pelargonium sidoides* extr. 80 mg
 - Vitamina C (200%*) 160 mg



Pelargonium sidoides



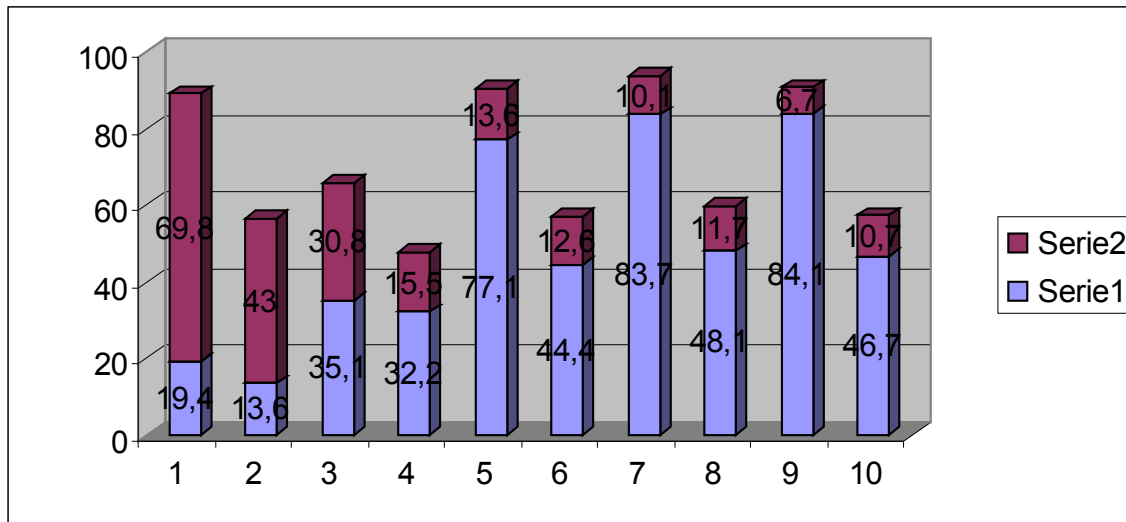
Bronquitis aguda (I)

- **Diseño del estudio**
 - Aleatorio, doble ciego, con control placebo
 - 468 pacientes con diagnóstico de bronquitis (BSS > 5 puntos)
 - Duración del estudio: 7 días
 - Estudio de los medicamentos: 3x equivalente de 133,5 mg. / día de raíz (EP 7630; Umckaloabo[®])

Bronquitis aguda (II)

- Resultado
 - Ya en el día 3-5 de pelargonium BSS: $4,8 \pm 2,3$ puntos en comparación con placebo $6,2 \pm 3,0$ puntos. (BSS: tos, esputo / expectoración, dolor en el pecho durante la tos, ruido pectoral, dificultad para respirar).
 - Altas tasas de recuperación en casos de ruidos en la respiración, dolor en el pecho y dificultad para respirar.
 - Disminución de la incapacidad de trabajo al 16% después de 7 días (placebo 43%, valor inicial 67%).
 - Los pacientes tratados fueron capaces de volver a trabajar casi 2 días antes.

Bronquitis aguda (III)



1 y sig.: Tratados

2 y sig.: No tratados

Conclusión

La raíz de *Pelargonium* tuvo más eficacia en comparación con el placebo en el tratamiento de adultos con bronquitis aguda.

Bronquitis aguda en adultos y niños (I)

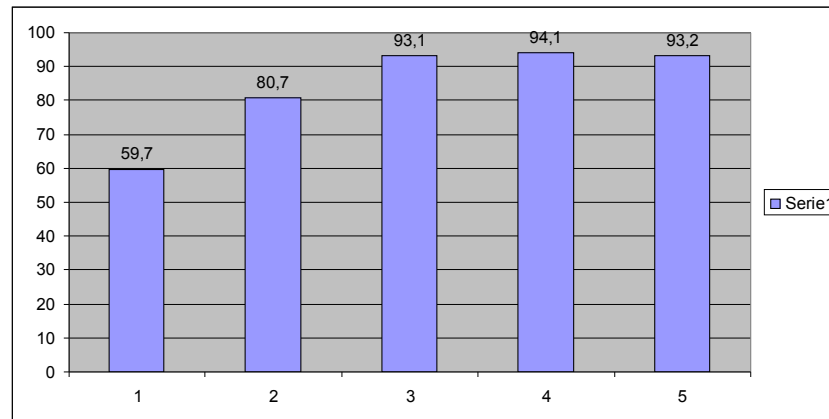
- **Diseño del estudio**

- Multi-centro, estudio observacional, prospectivo y abierto
- 2.099 pacientes (adultos y niños) con bronquitis aguda
- Duración del estudio: 14 días
- Estudio de la medicación (EP 7630, Umckaloabo®):
 - Adultos y niños > 12 años: equivalente a 400 mg raíces/día
 - Niños > 6 -12 años: equivalente a 267 mg /día de raíz
 - Los niños 1-6 años: equivalente a 133,5 mg /día de raíz

Bronquitis aguda en adultos y niños (II)

- Resultado
 - Casi 1 / 3 de los pacientes ya no tenían síntomas antes de la finalización del estudio.
 - La media de BSS (puntuación de gravedad de la bronquitis) se redujo de 7.1 + / - 2,9 puntos al inicio a 1,0 + /-1,9 puntos en la última visita (max.14 días) para todos los pacientes.
 - Los síntomas de la bronquitis específicas mostraron tasas de remisión * por encima del 80% para todos los pacientes a excepción de los síntomas de la tos (59,7%).
 - La recuperación total / mejora importante se dio en el 94,2% de los pacientes.

Bronquitis aguda en adultos y niños (III)



Conclusión

La raíz de *Pelargonium* fue un tratamiento efectivo y bien tolerado
Para reducir la severidad y acortar la duración de la bronquitis aguda.

Bronquitis aguda exacerbada (I)

- **Diseño del estudio**
 - Estudio multicéntrico, prospectivo, de resultado abierto
 - 205 pacientes adultos con bronquitis aguda o bronquitis aguda exacerbada crónica o recurrente
 - Duración del estudio: 7 días
 - Estudio de los medicamentos: 3x equivalente de 133,5 mg. / día de raíz (EP 7630, Umckaloabo®)

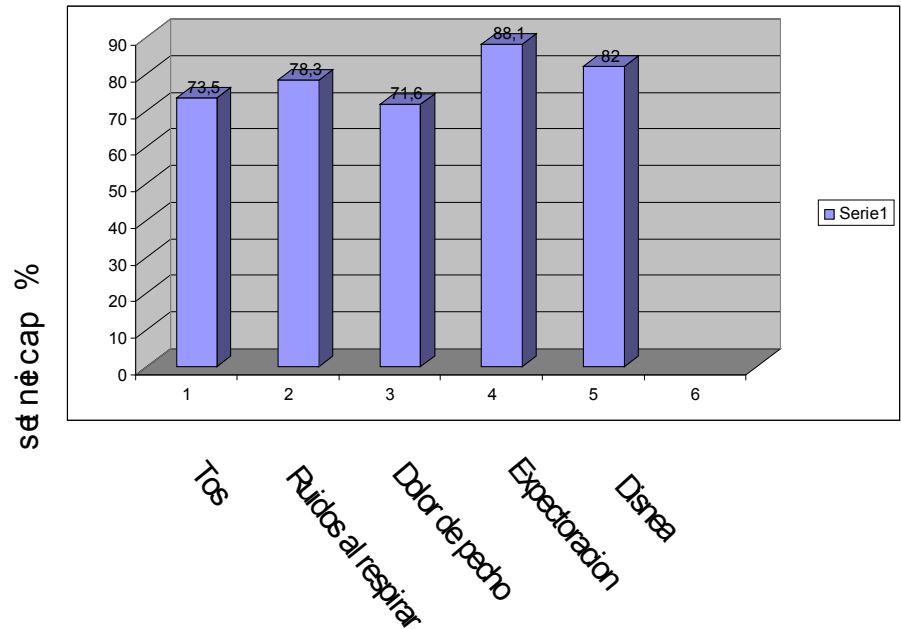
Bronquitis aguda exacerbada (II)

- **Resultado**

- Intervalo de inicio de la acción: 2 días en promedio.
- Reducción en la puntuación total de síntomas típicos de bronquitis en 3 puntos, desde 6,1 hasta 2,8 puntos.
- Remisión y la mejora de las tasas de síntomas típicos de bronquitis en más del 70%.
- El 78% de pacientes se mostraron satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento.

Bronquitis aguda exacerbada (III)

- **Conclusión**
- El tratamiento de la bronquitis aguda y las exacerbación de la bronquitis
- aguda crónica con raíces pelargonium fue efectivo y bien tolerado.



Faringoamigdalitis (I)

- **Diseño del estudio**
 - Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
 - 143 niños (6-10 años) con faringoamigdalitis no EBHGA (no pertenecientes al grupo A-beta estreptococo hemolítico)
 - Duración del estudio: 6 días
 - Estudio de los medicamentos: 3x equivalente de 89 mg / día de raíz (EP 7630, Umckaloabo®)

Faringoamigdalitis (II)

- **Resultado**

- Disminución estadística de la puntuación media de gravedad de la Faringoamigdalitis (TSS, dolor de garganta, dificultad para tragar, enrojecimiento, fiebre) ya en el día 2.
- Recuperación considerablemente más rápida (75,3% verum vs 32,9 % con placebo).
- Mejora significativa en el nivel de actividad de los sujetos.
- Retorno a la escuela más rápido dentro de los 6 días de tratamiento (80,8% verum vs 21,4 % con placebo).
- Reducción del consumo de medicamentos para el dolor (paracetamol).
- No se comunicaron efectos adversos graves.

Sinusitis (I)

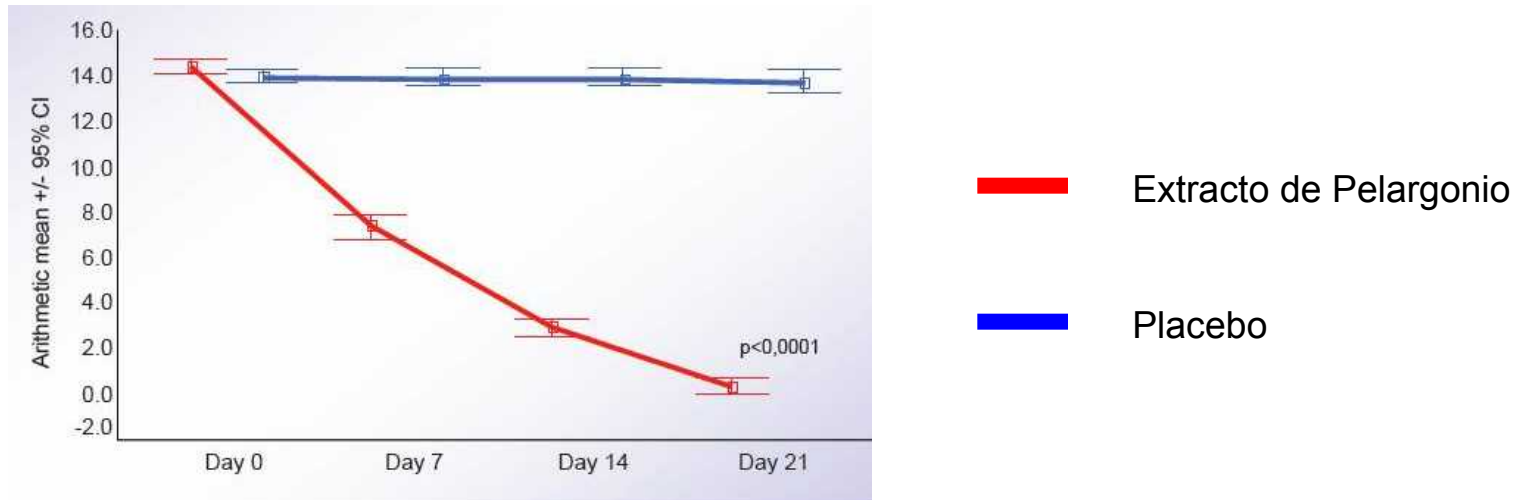
- **Diseño del estudio**
 - multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
 - 272 adultos con sinusitis aguda
 - Duración del estudio: 21 días
 - Estudio de los medicamentos: 3x 267 mg / día de raíz (EP 7630, Umckaloabo®)

Sinusitis (II)

- **Resultado**

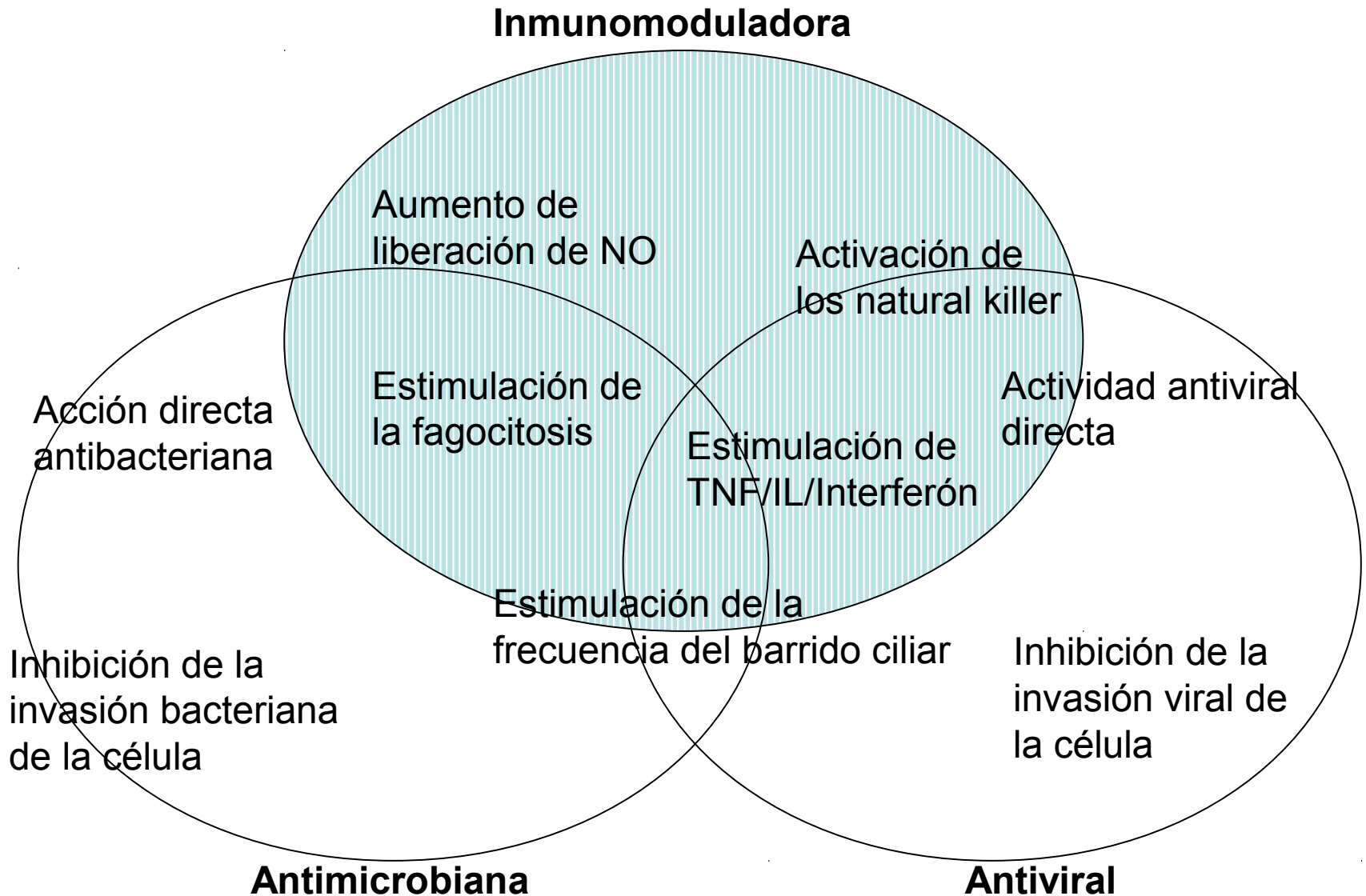
- Mejora significativa de la puntuación de gravedad de la Sinusitis ($- 7,0 \pm 3,2$ en el grupo tratado, no hay cambio en los pacientes no tratados) en el día 7.
- Significativamente mejor que el placebo en todos los resultados:
 - mejora general
 - Placa de senos
 - Estado de salud
 - Calidad de vida
 - Período de incapacidad laboral

Sinusitis (III)



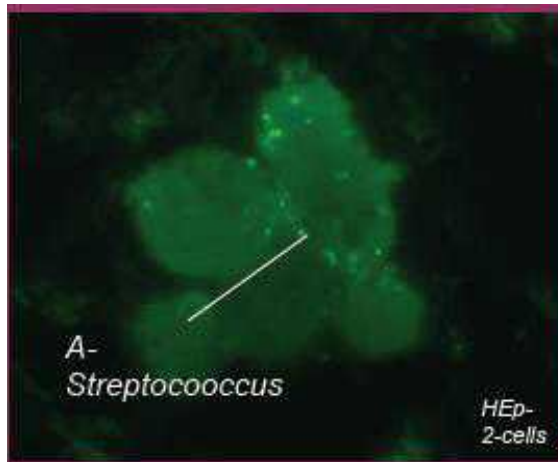
La raíz de *Pelargonium* fue un tratamiento efectivo y bien tolerado para reducir la severidad y acortar la duración de la sinusitis aguda.

Perfil de actividad

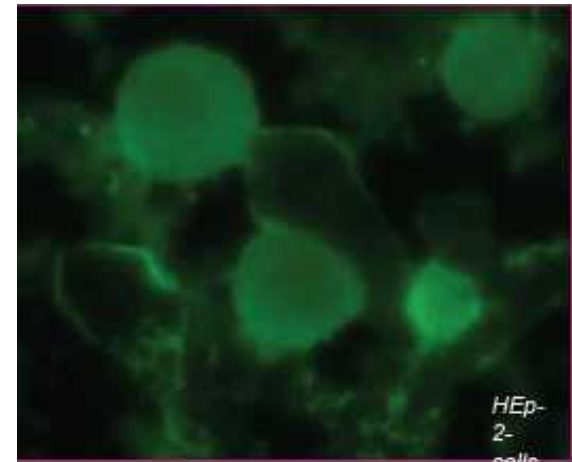


actividad antimicrobiana

SIN extracto de *Pelargonium*



CON extracto de raíz (EPs 7630)

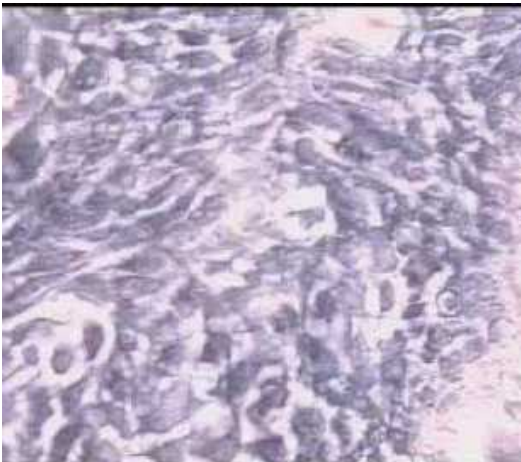


Conclusión

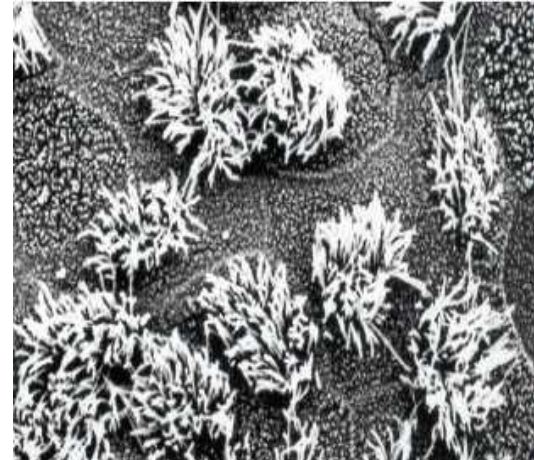
El extracto de raíz de *Pelargonium* rimpide la adhesión de la bacteria *A-Streptococcus* en células HEp-2 (células epiteliales humanas de la laringe)

Actividad Antimicrobiana / antiviral

Solvente



Extracto de raíz de Pelargonium (EPs 7630)



Conclusión

El extracto de raíz de *Pelargonium* estimula la frecuencia de batido ciliar un 123 % (30 $\mu\text{g/ml}^*$) y un 133 % (100* $\mu\text{g/ml}$)

* equivalente a 3/10 $\mu\text{g/ml}$ de raíz

Actividad antiviral

- Actividad antiviral directa
- Prevención de la penetración del virus en las células

Actividad Inmunomoduladora

- El extracto de raíz de *Pelargonium* activa el sistema inmune no específico a nivel celular y molecular
 - activando los mecanismos de defensa inmune, en particular en las células infectadas, en diferentes modelos de infección
 - Estimulando el TNF, IL, el interferón y activando la fagocitosis.

Conclusiones

- El extracto de raíz de Pelargonium acorta la duración y reduce la severidad de las irritaciones de garganta, nariz y bronquios
- El extracto de raíz de Pelargonium actúa rápido y se ha demostrado que es seguro para niños y adultos.
- La raíz de Pelargonium tiene un triple perfil de actividad (antiviral, antibacteriano, inmuno-modulador).
- EFLA ® 956 está estandarizado en Umckalin, un componente único del Pelargonium sidoides.

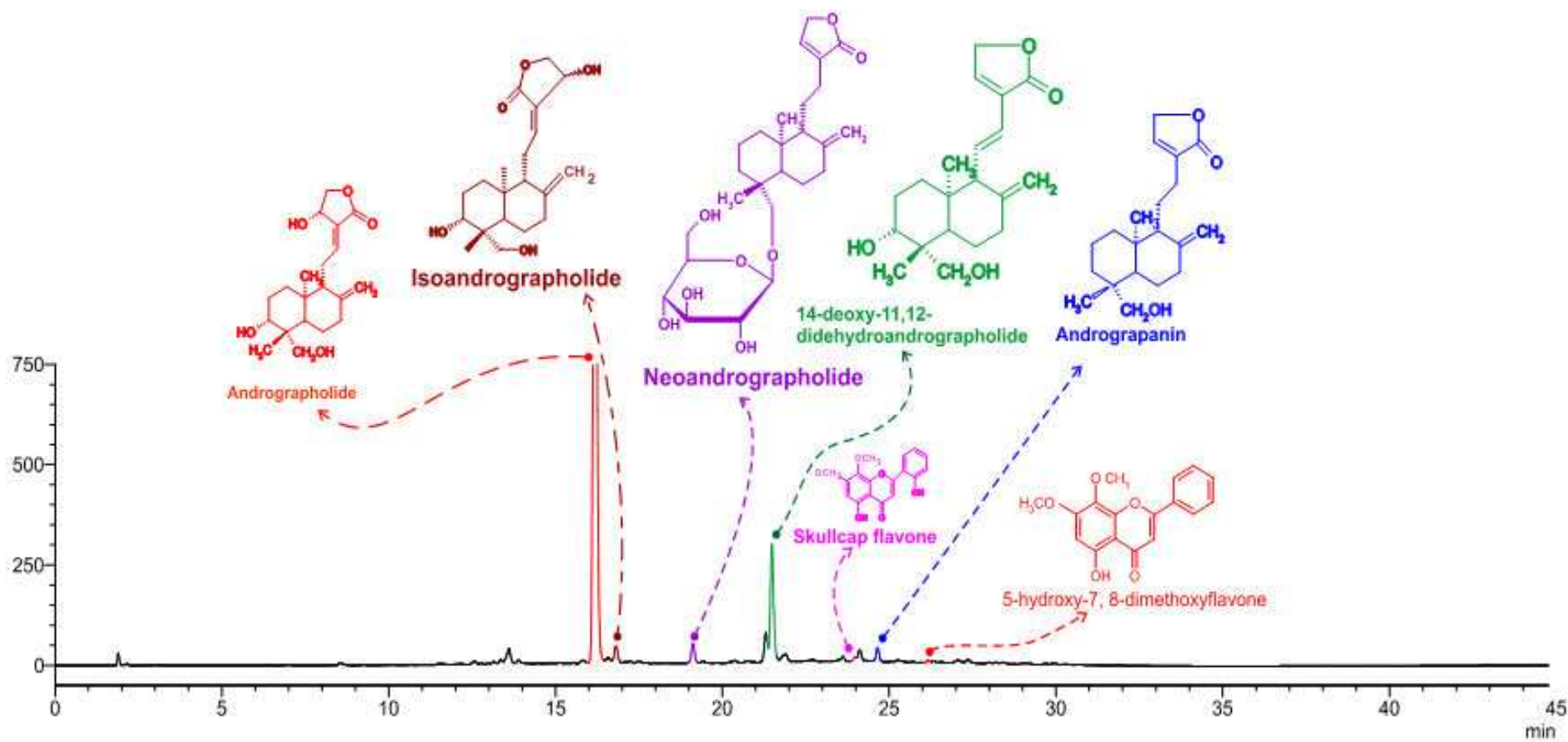
Andrographis paniculata Nees



- Planta empleada en medicina Ayurvédica como hepatoprotector, estomáquico, antipirético y recomendada en las infecciones de garganta y tos con esputos espesos.
- Diversos estudios científicos demuestran un efecto beneficioso en la gripe y el resfriado.

KalmCold™

- KalmCold™ es un extracto estandarizado de *A. paniculata* que contiene los siguientes compuestos bioactivos:
 - Andrografólido (no menos del 30% w / w)
 - Isoandrografólido (no menos de 0,3% w / w)
 - Neoandrografólido (no menos del 1% w / w)
 - Andrograpanina (no menos de 0,3% w / w)
 - Skullcapflavona-1 (no menos del 0,4% w / w)
 - 7-O-metilwogonina (no menos del 0,6% w / w)
 - andrografólidos totales (no menos de 33% w / w)
 - 14-desoxi-11, de 12 didehidroandrografólido (menos del 5% w / w)



Seguridad (I)

Toxicidad oral aguda

- Se estudio en ratas albinas hembra tipo Wistar, no mostrando ni mortalidad, ni tampoco signos clínicos anormales en las dosis probadas. Se mostró seguro tras la administración oral en dosis única de hasta 5000 mg / kg.

Seguridad (II)

- No presenta actividad mutagenica (Test Ames) ¹
- No es genotóxico (Test *in vitro* de aberraciones cromosómicas en mamíferos) ²
- No es citotóxico (BSLT) ³

1. Fluckiger-isler S et al., Mutation Research. 2004, 558: 181-97.

2. As per OECD guidelines, test No. 473

3. Hostettmann K et al., Methods in Plant Biochemistry, Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich, London, Vol.6: pp 1-3.

Ensayos de actividad

- **El uso de anti-inflamatorios** ayuda a aliviar los síntomas del resfriado. Se ensaya la actividad de KalmCold sobre sustancias pro-inflamatorias y mediadores inflamatorios: interleucina 1β (IL- 1β), lipoxigenasa (LOX), prostaglandina E_2 (PGE $_2$), leukotrieno B_4 (LTB $_4$), thromboxano B_2 (TXB $_2$) etc.

- Inhibe LOX dosis dependiente.
- Inhibe PGE2 en macrófagos
- Estimula la captura de NO en macrófagos.
- Inhibe los niveles de LTB4 en células leucémicas promielocíticas humanas HL-60.
- Inhibe TXB2 en células leucémicas promielocíticas humanas HL-60
- Inhibe los niveles de IL-1 β inducidos por LPS en macrófagos.

Estudios clínicos

Enfermedad respiratoria no complicada en niños

- En un estudio sobre 130 niños (4-11) durante 10 días, comparándolo con un producto conteniendo *Echinacea purpurea*, era más efectivo en los estadios iniciales del catarro común no complicado, disminuyendo los síntomas, sobre todo la secreción y la congestión nasal; disminuyendo el tiempo de recuperación, y la toma de fármacos asociados..

ITRS en niños incluyendo sinusitis

- 95 tratados y 90 placebo
- 5 días de tratamiento
- Temperatura, dolor de cabeza, síntomas musculares, síntomas en garganta, tos, síntomas nasales, malestar general, síntomas oculares
- Mejoría significativa en el grupo verum s/t en dolor de cabeza, síntomas nasales, de garganta y malestar general. No en tos y síntomas oculares.

Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, Wagner H. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002 Oct;9(7):589-97.

ITRSno complicada

- Revision sistematica y metaanálisis de ensayos controlados randomizados.
- 4 estudios (n=433)
- Mas efectivo que placebo. Diferencia media 2.13 puntos (95% CI 1.00-3.26 points, P=0.0002) sobre la escala de severidad de los sintomas.
- La diferencia en cuanto a la efectividad fue de 10.85 puntos (95% CI 10.36-11.34 points, P<0.0001).
- **CONCLUSION:** *A. paniculata* solo o en combinacion con *Acanthopanax senticosus* es mas efectivo que placebo en el tratamiento de las ITRS no complicadas.

Seguro y eficaz

- 70 ensayos clinicos controlados doble ciego (n=896)
- Los datos sugieren que *A. paniculata* es superior a placebo en el alivio de los sintomas subjetivos de ITRS no complicada.
- Hay evidencia asi mismo de efecto preventivo.
- No efectos adversos importantes.

Mejoría rápida de la sintomatología

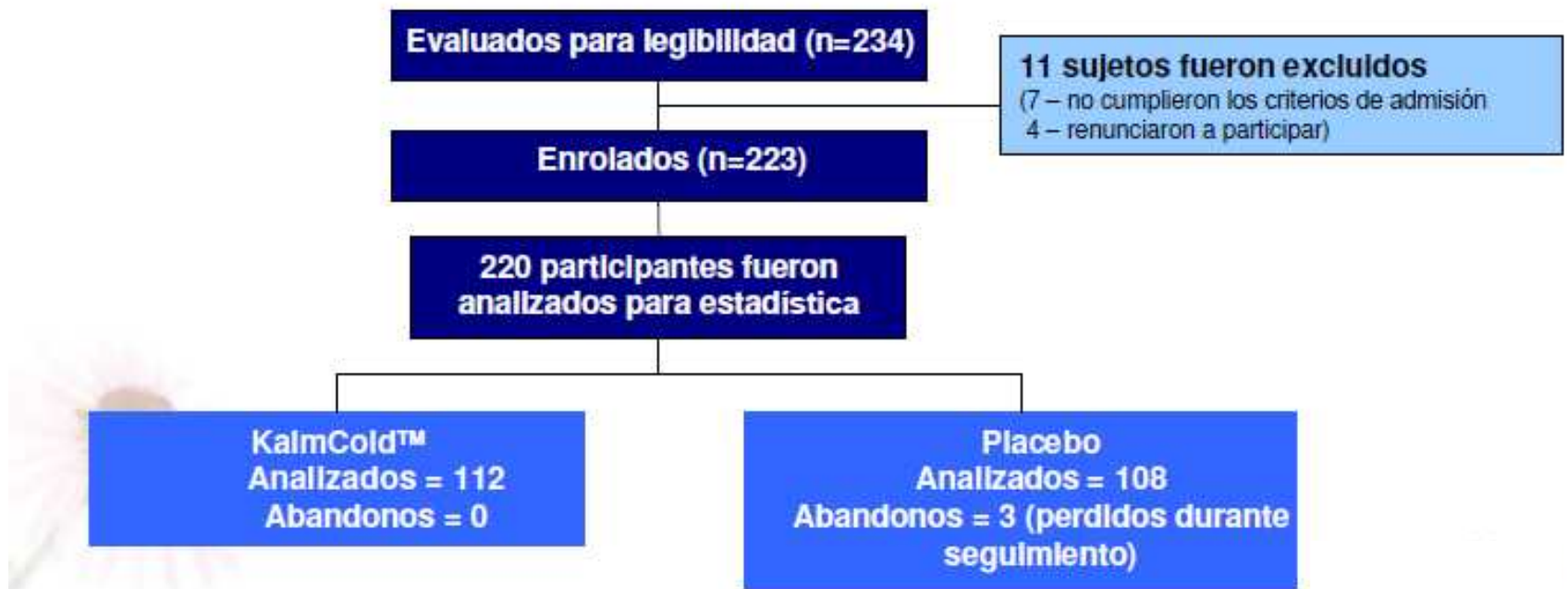
- ECRDCCP.
- N = 158, en dos grupos iguales.
- Dosis 1200 mg/día
- 5 días
- Evaluación días 0, 2 y 4
- Disminución el día 2 de síntomas de cansancio, somnolencia, dolor de garganta y secreción nasal. A los 4 días, todos habían mejorado

Ensayo clinico aleatorizado doble ciego con control placebo en pacientes con ITRS no complicadas



Saxena RC, Singh R, Kumar P, Yadav SC, Negi MP, Saxena VS, Joshua AJ, Vijayabalaji V, Goudar KS, Venkateshwarlu K, Amit A. A randomized double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. *Phytotherapy*. 2010 Mar;17(3-4):178-85. Epub 2010 Jan 25.

Perfil del estudio



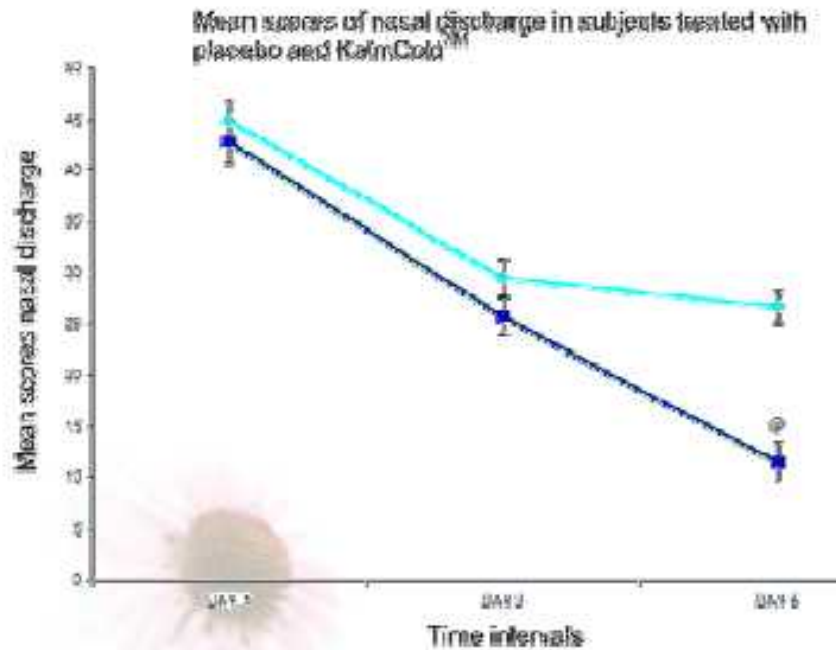
Resumen

- Evaluación de la eficacia en base a una escala analógica visual de las puntuaciones de los diversos síntomas de URTI, como tos, expectoración, secreción nasal, dolor de cabeza, fiebre, dolor de garganta, dolor de oídos, malestar general / fatiga y perturbación del sueño en los días 1, 3 y 5.
 - En ambos grupos (placebo **KalmCold™**), la media de las puntuaciones de todos los síntomas mostró una tendencia decreciente a partir del día 1 al día 3 , pero del día 3 hasta el día 5 muchos de los síntomas tratados en el grupo placebo permanecieron constantes (tos, dolor de cabeza y dolor de oído) o agravados (dolor de garganta y trastornos del sueño), mientras el grupo tratado con KalmCold™ mostró tendencia a la baja en todos los síntomas.
 - El estudio tuvo un bajo nivel de efectos secundarios en ambos grupos (**KalmCold™** y placebo).
 - Comparando ambos grupos la diferencia era significativa para el grupo tratado con KalmCold ($p \leq 0.05$), siendo 2.1 veces mayor en este grupo.

Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

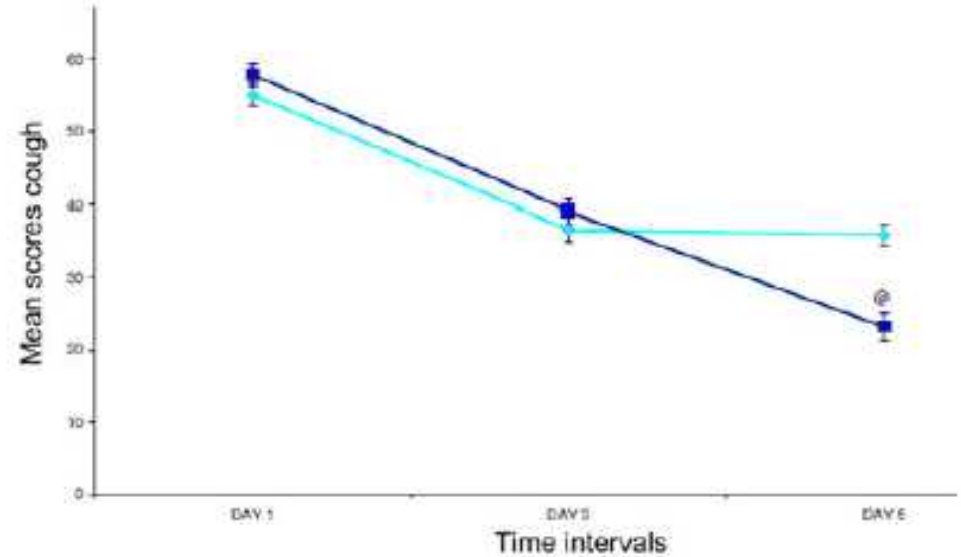
Descarga nasal

Media de descarga nasal en sujetos tratados con placebo y Kalmcold



Tos

Media de tos en sujetos tratados con placebo y Kalmcold



© 2011 B.B. Placebo Vs KalmCold™

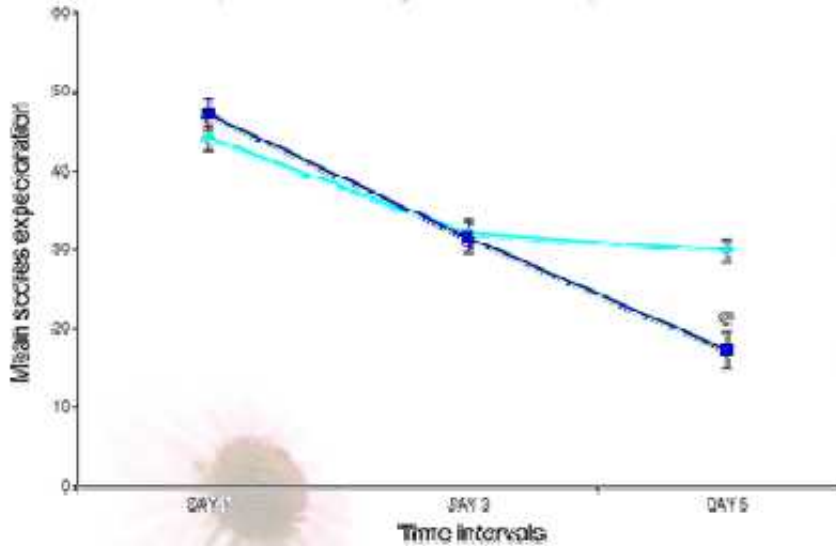
—●— Placebo
—■— KalmCold™

SelectLine™

Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

Expectoración

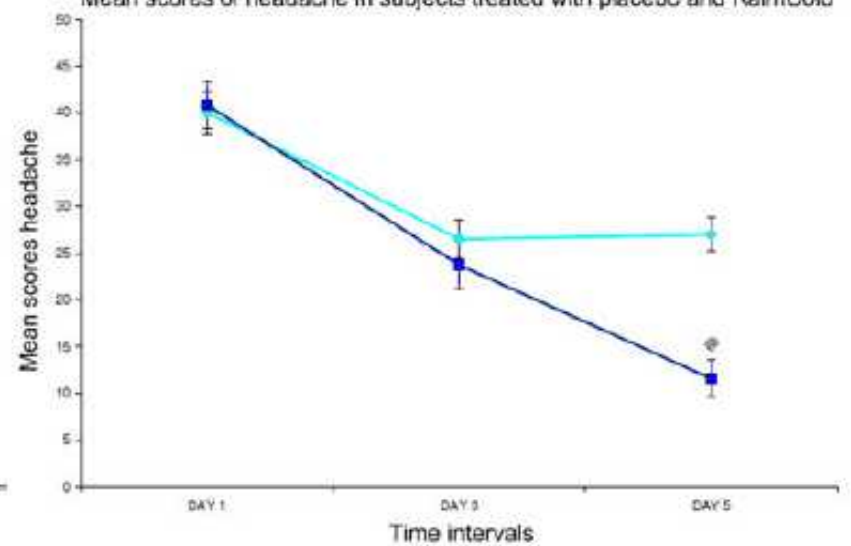
Media de expectoración en sujetos tratados con placebo y KalmCold™
Mean scores of expectoration in subjects treated with placebo and KalmCold™



^(a) $p < 0.05$ Placebo Vs KalmCold™

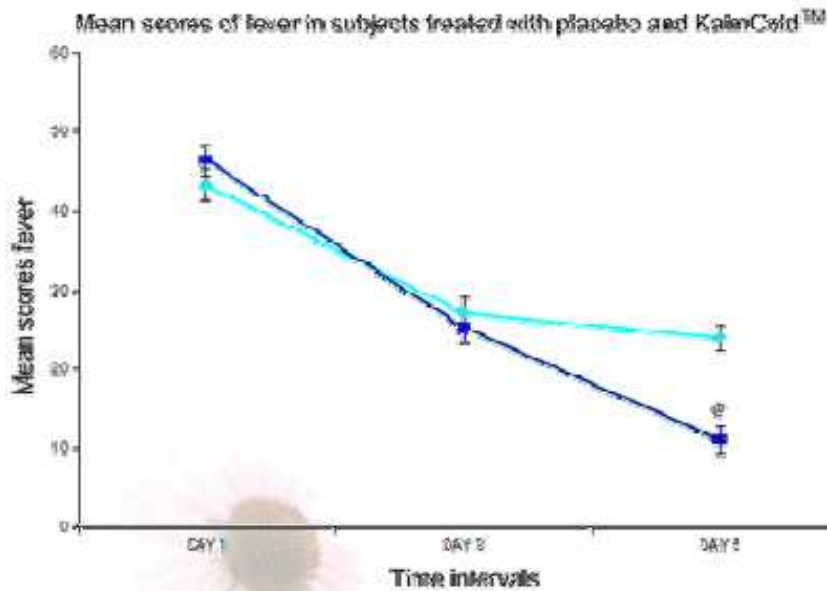
Dolor de cabeza

Media de dolor de cabeza en sujetos tratados con placebo y KalmCold™
Mean scores of headache in subjects treated with placebo and KalmCold™



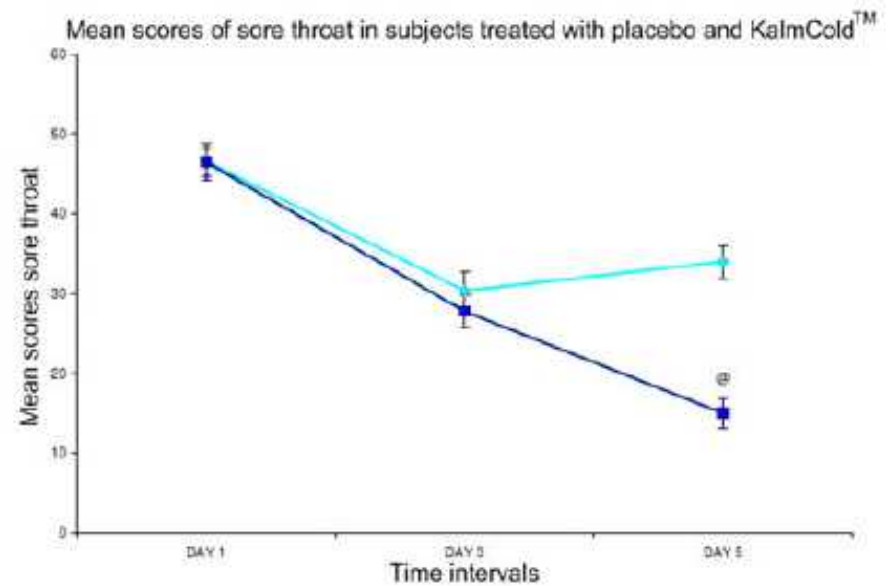
Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

Fiebre



Ⓢ $p < 0.05$ Placebo Vs KalmCold™

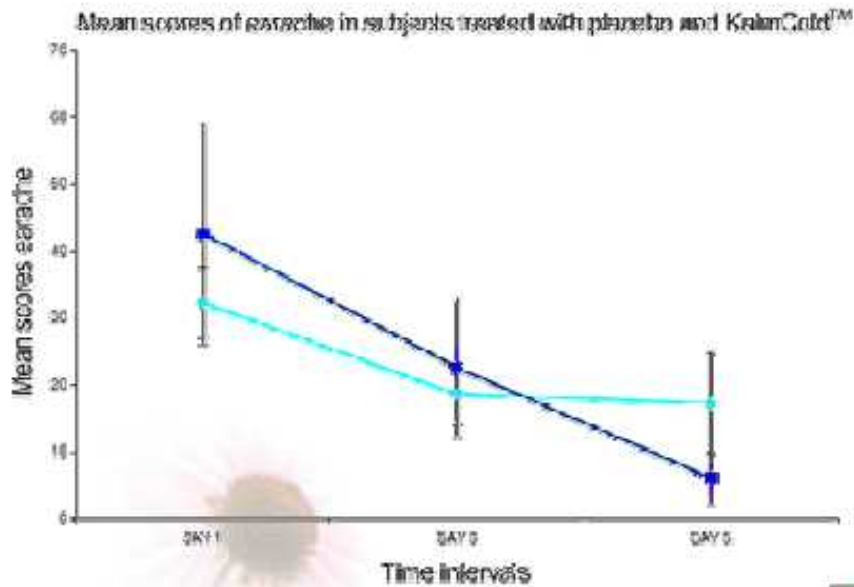
Garganta inflamada



SelectLine™

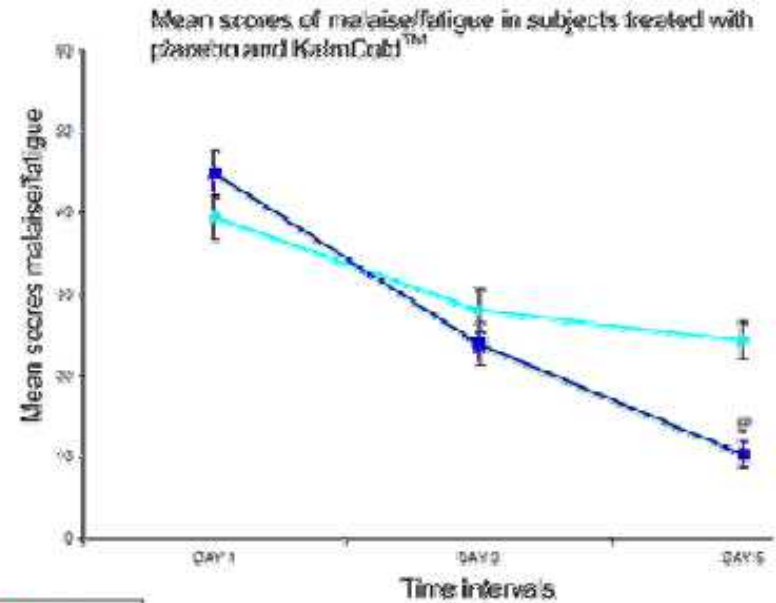
Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

Dolor de oídos



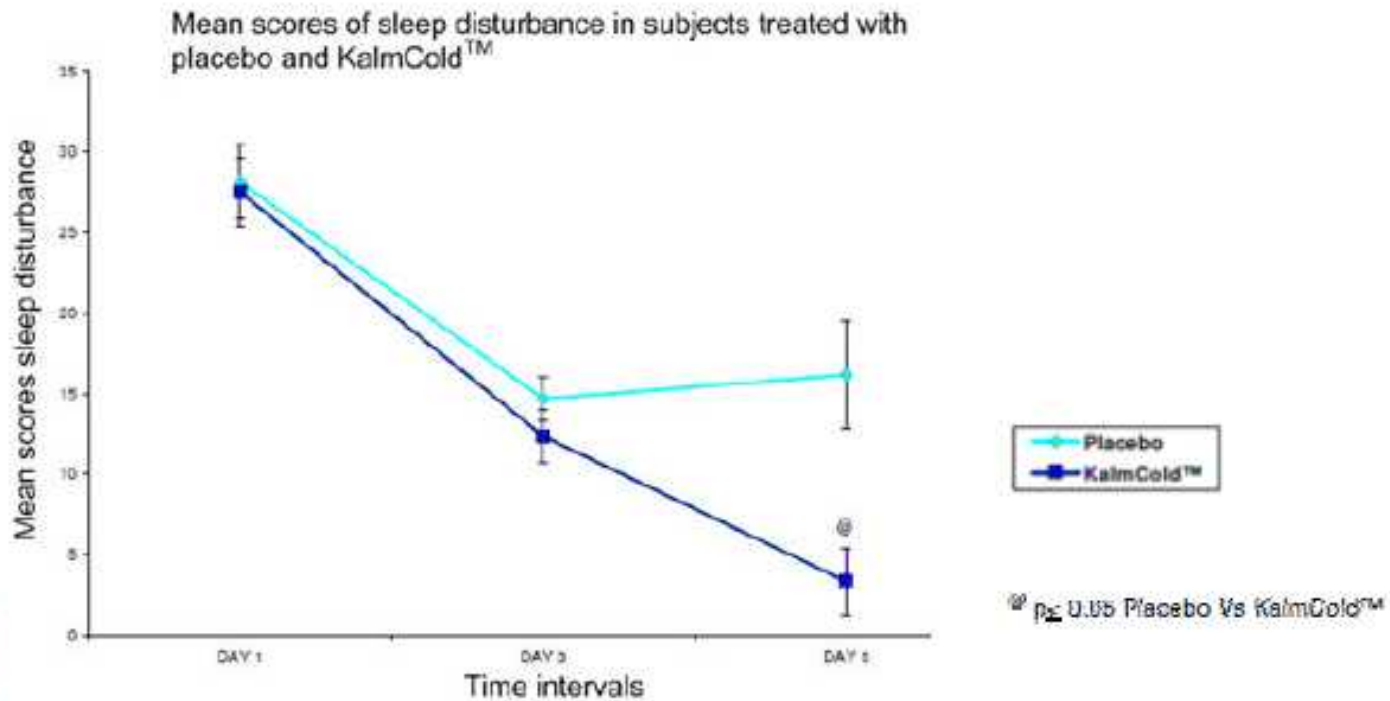
® $P < 0.05$ Placebo Vs KalmCold™

Fatiga



Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

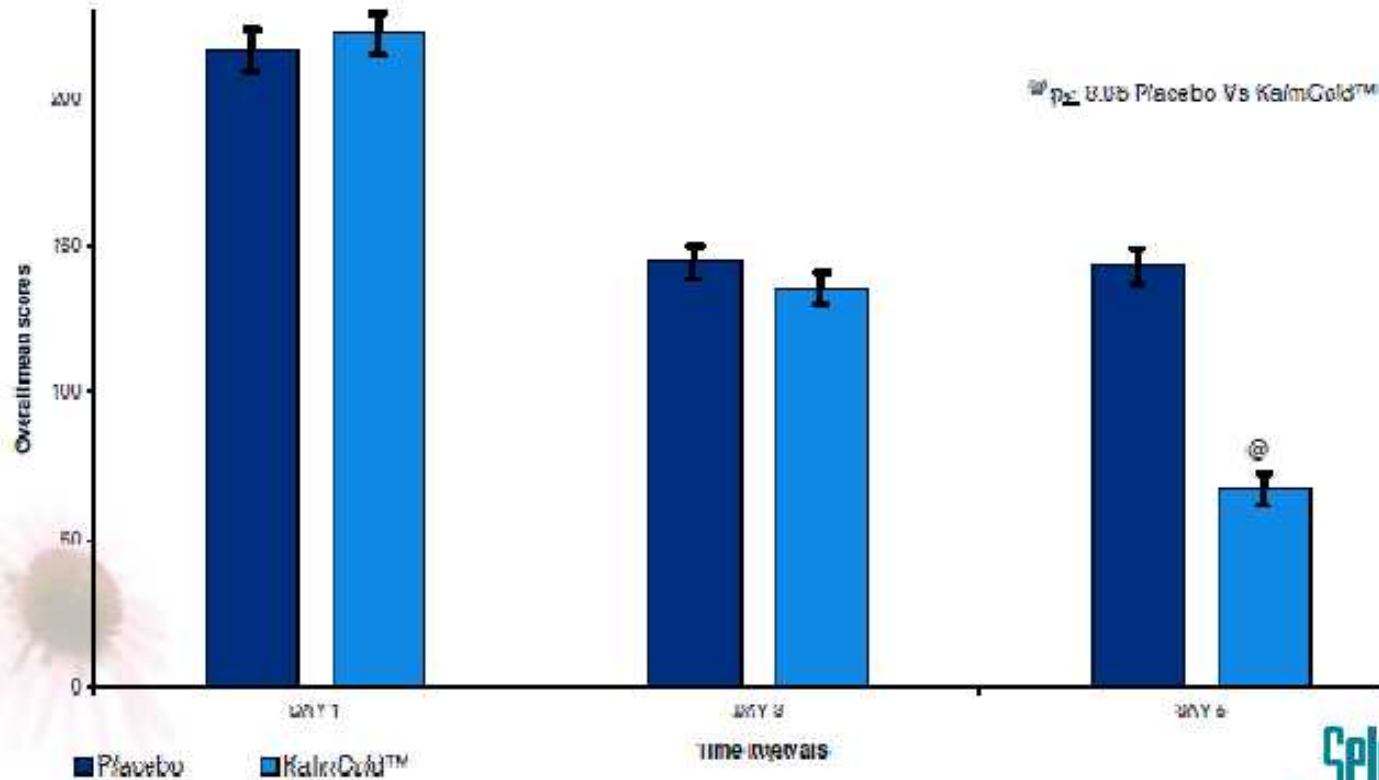
Alteraciones de sueño



Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

efectos de KalmCold en resfriado común durante diferentes intervalos de tiempo

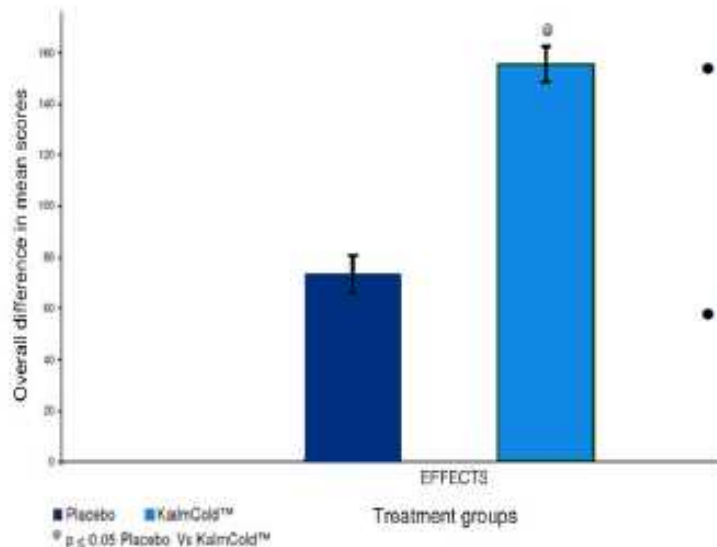
Effect of KalmCold™ on common cold during different time intervals



Efectos de KalmCold™ en varios síntomas

Efecto global de Kalmcold en resfriado común durante el tiempo que duró el estudio

Overall effect of KalmCold™ on common cold during the study period



- La comparación del efecto de **KalmCold™** sobre el placebo resultó ser significativa ($p \leq 0.05$) en todos los parámetros excepto el dolor de oídos.
- Este efecto global de **KalmCold™** sobre los síntomas resultó ser significativo ($p \leq 0.05$) y 2.1 veces o 52.7% más alto que el placebo

Dosis recomendada y duración del tratamiento

- 200 mg/día repartido en dos tomas durante 5 días

Muchas gracias

