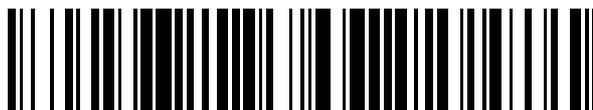


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 925**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 36/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07006918 .2**

96 Fecha de presentación: **03.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1842531**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **COMPOSICIÓN QUE CONTIENE EXTRACTOS NATURALES DE CAPSICUM.**

30 Prioridad:
07.04.2006 IT mi20060691

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
**PH & T S.P.A.
VIA ARIOSTO 34
20145 MILANO, IT**

72 Inventor/es:
**Niccolai, Fabrizio y
Ciabatti, Pier Guido**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 925 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

Composición que contiene extractos naturales de capsicum

La presente invención se refiere a una composición oleosa que contiene extractos naturales de capsicum, adecuada para administración nasal y útil como adyuvante en el tratamiento de los síntomas de rinitis hiperreactiva.

- 5 La administración nasal de sustancias con efecto beneficioso local se ha conocido durante algún tiempo y hay disponible una serie de productos en el mercado. Las investigaciones también se realizaron con preparaciones a base de capsaicina, el ingrediente activo de Capsicum (Martindale Ed. 34, página 1.667; USP 27, página 317).

La capsaicina (USP 27, página 316) es un polvo blanco con un punto de fusión entre 57° y 66°, prácticamente insoluble en agua fría y soluble en alcohol y cloroformo.

- 10 Debido a la deficiente solubilidad en agua, las composiciones de capsaicina para uso rinológico contienen cantidades de alcohol relativamente altas para mantener el ingrediente activo en disolución. Esto presenta dos efectos no deseados, es decir:

- se nebulizan cantidades importantes de alcohol en la mucosa nasal, causando irritación;

- se absorbe capsaicina por la mucosa nasal causando de ese modo efectos sistémicos.

- 15 Stjaerne P et al: American Journal of Rhinology, vol. 5, n° 4, (1.991), páginas 145-151, por ejemplo, divulga que la hiperreactividad de la mucosa nasal se beneficia de la aplicación local de una disolución etanólica de capsaicina a base de agua.

En la ausencia de disolvente orgánico o con una cantidad insuficiente del mismo, la capsaicina precipita, con la consecuencia de que la dosis administrada no es precisa y que el orificio dispensador puede llegar a obstruirse.

- 20 Es objeto de la presente invención una composición líquida para administración nasal, que contiene oleorresina de capsicum en un portador oleoso, sin alcohol o con una concentración baja de alcohol – que no excede del 2% en peso - y que contiene una cantidad de capsaicinas totales que oscila de 10 a 100 µg/ml para el tratamiento de síntomas de rinitis hiperreactiva. La composición de la invención no irrita la mucosa nasal y permite el suministro óptimo del ingrediente activo a la mucosa nasal; por otra parte, es estable en el tiempo y no causa la precipitación de la capsaicina.

- 25 Para aumentar el tiempo de residencia de la capsaicina dentro de la cavidad nasal y en particular el tiempo de contacto con la mucosa nasal, se estudiaron preparaciones en que se disolvió capsaicina en diferentes portadores oleosos. Se observó que algunos aceites vegetales, tales como aceite de girasol, de almendras dulces, de maíz, de sésamo, de soja, de oliva y de cacahuete eran ventajosos sobre composiciones a base de agua ya que después de la nebulización se adhieren a la nariz y no se eliminan fácilmente mediante secreciones nasales.

- 30 La oleorresina de capsicum usada en la composición de la invención se describe en la Farmacopea de EE.UU. (USP 27, página 318) y se estandariza en el contenido de capsaicina. Es un extracto alcohólico de frutos maduros secos de *Capsicum annum* var. *minimum* y algunas variedades de frutos pequeños de *C. frutescens* (Solanaceae), con color rojo oscuro y que no contienen menos del 8% de capsaicinas totales (capsaicina, dihidrocapsaicina y nordihidrocapsaicina).

- 35 Se puede preparar la composición diluyendo una cantidad adecuada de oleorresina de capsicum en el portador oleoso, en particular aceite de girasol, de almendras dulces, maíz, sésamo, soja, oliva, cacahuete, o una combinación de los mismos, de manera que se obtenga una disolución clara que contenga una cantidad de capsaicina que oscile de 10 a 100 µg/ml. Alternativamente, una cantidad de oleorresina de capsicum que proporcione una concentración final de capsaicina que oscile de 10 a 100 µg/ml se puede diluir primero con 96,5% de alcohol etílico, después con un aceite vegetal de manera que se obtenga una microemulsión estable que no contenga más del 2% de alcohol etílico.

- 40 Además de los componentes ya mencionados, la composición de la invención puede contener conservantes, antioxidantes, agentes estabilizantes, sales y agentes tampón. Todos los excipientes serán fisiológicamente compatibles y en particular serán adecuados para uso nutricional o farmacéutico.

- 45 Un aspecto más de la invención se refiere a frascos o viales provistos de dispensadores de aerosol o nebulizadores, que contienen la composición ya descrita. Según una realización preferida, la composición se dosifica en botes o viales de vidrio ámbar provistos de nebulizadores capaces de suministrar cantidades que oscilan de 50 µl a 100 µl por pulverización.

50 Ejemplo 1 - Preparación

Se prepararon composiciones de capsicum que contienen de 10 µl/ml a 100 µl/ml de capsaicina en portador oleoso (aceite de girasol, almendras dulces, maíz, sésamo, soja, oliva y cacahuete) y se llenaron frascos provistos de

bombas nebulizadoras capaces de suministrar de 50 μ l a 100 μ l por pulverización. Con detalle:

5 Se disuelve 1 gramo de oleorresina de capsicum que contiene 10% de capsaicinas totales en un litro con aceite de almendras dulces con agitación suave y manteniéndose a la temperatura entre 20°C y 30°C hasta homogeneidad de la disolución (tiempo requerido aproximadamente 15 minutos). La disolución contiene 100 μ l/ml de capsaicinas totales y se puede diluir además con aceite de almendras dulces hasta diez veces usando las mismas condiciones de elaboración para obtener una concentración final de capsaicinas totales tan baja como 10 μ l/ml.

La disolución a la concentración deseada de capsaicinas totales se dosifica en viales de vidrio ámbar adecuados para alojar una bomba nebulizadora capaz de suministrar de 50 μ l a 100 μ l por pulverización.

Ejemplo 2 - Preparación

10 Se diluyeron 2 gramos de oleorresina de capsicum que contenían 10% de capsaicinas totales a 100 ml con 96,5% de alcohol etílico con agitación suave y manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C hasta homogeneidad de la disolución (tiempo requerido aproximadamente 5 minutos). Esta disolución contiene 2 mg/ml de capsaicinas totales.

15 Esta disolución se diluye de 20 veces a 200 veces con aceite de almendras dulces, con agitación suave y manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C hasta homogeneidad de la disolución (tiempo requerido aproximadamente 15 minutos).

La disolución a la concentración deseada de capsaicinas totales se dosifica en viales de vidrio ámbar adecuados para alojar una bomba nebulizadora capaz de suministrar de 50 μ l a 100 μ l por pulverización.

Ejemplo 3 - Caracterización químico-física y estabilidad

20 Las composiciones preparadas según los ejemplos 1 y 2 aparecen como un líquido oleoso amarillo pálido, de sabor acre que tiene viscosidad de aproximadamente 50 mPascal/s y densidad de 0,9 g/ml (a 25°C).

El contenido de capsaicina y de cualquier producto de degradación se determinó por HPLC, que permite cuantificar nordihidrocapsaicina, capsaicina y dihidrocapsaicina, así como productos de degradación de las mismas. No se detectaron productos de degradación después de almacenamiento a 25°C durante un periodo de 20 meses.

Todas las composiciones se sometieron a estudios de estabilidad a 4°C, 25°C y 40°C.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición líquida que contiene oleorresina de capsicum disuelta en un portador oleoso y opcionalmente alcohol etílico en una cantidad que no excede del 2% en peso y que contiene una cantidad de capsaicinas totales que oscila de 10 $\mu\text{g/ml}$ a 100 $\mu\text{g/ml}$, para ser administrada de manera nasal para uso en el tratamiento de los síntomas de la rinitis hiperreactiva.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el vehículo oleoso se elige de aceite de girasol, aceite de almendras dulces, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva y aceite de cacahuete o una mezcla de los mismos.
- 10 3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que contiene además conservantes, antioxidantes, agentes estabilizantes, sales y agentes tampón fisiológicamente compatibles.