

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 548**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
B01D 11/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 36/9068 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2011** **E 11740605 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2598156**

54 Título: **Formulaciones que contienen extractos de Echinacea angustifolia y Zingiber officinale que son útiles en la reducción de la inflamación y del dolor periférico**

30 Prioridad:

26.07.2010 IT MI20101373

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2014

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano , IT

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO y
MORAZZONI, PAOLO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 477 548 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

Formulaciones que contienen extractos de *Echinacea angustifolia* y *Zingiber officinale* que son útiles en la reducción de la inflamación y del dolor periférico

Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen extractos lipófilos de *Echinacea* spp. y *Zingiber officinale* que son útiles en el tratamiento tópico del picor, dolor periférico, estados inflamatorios superficiales y profundos y dolorosos, y dolor asociado con espasmos musculares. Las formulaciones de acuerdo con la invención también son particularmente útiles en el tratamiento del dolor por herpes y radiodermatitis causada por radioterapia oncológica, con o sin infecciones fúngicas o bacterianas.
- 10 Las formulaciones también pueden utilizarse en el campo cosmético para reducir el edema y los estados irritativos de todo tipo.

Estado de la técnica

- 15 Los extractos lipófilos de *Echinacea* spp., preferentemente los de *Echinacea angustifolia* descritos en el documento EP 0464298, poseen actividad antiinflamatoria cuando se administran ya sea por vía tópica o sistémica. Se ha demostrado que su actividad farmacológica es atribuible a las isobutilamidas, ligandos de receptores canabinoideos CB1 y CB2.

Las isobutilamidas poseen actividad inmunoestimuladora que caracteriza el uso tradicional y farmacéutico de los extractos de *Echinacea*.

- 20 Las raíces y rizomas de *Zingiber officinale*, tratadas de diversas formas, se utilizan como especias en India y China. Los usos descritos en la medicina tradicional incluyen el tratamiento de la indigestión, flatulencia, diarrea, tos y otros trastornos correlacionados. Los extractos de esta planta se consideraron en particular por su efecto antináuseas. Sin embargo, los datos comunicados en ensayos clínicos controlados son contradictorios, y la Farmacopea de los Estados Unidos recomienda una revisión completa de las propiedades atribuidas a la planta debido a la ausencia de documentación convincente. Algunos de los datos conflictivos se deben en parte a la inestabilidad de los principios
- 25 activos de los extractos normalmente utilizados.

El extracto utilizado en la presente invención es un extracto lipófilo, estabilizado y preparado con dióxido de carbono en condiciones supercríticas bien definidas.

Descripción de la invención

- 30 Sorprendentemente, se ha descubierto recientemente que la combinación de extractos lipófilos o parcialmente hidrófilos de raíces de *Echinacea* spp y rizomas con extractos lipófilos de *Zingiber officinale* produce una fuerte actividad antiinflamatoria y analgésica, mayor de la que puede obtenerse con extractos no combinados de *Echinacea* y *Zingiber officinale*.

- 35 La combinación de acuerdo con la invención puede utilizarse en el tratamiento de dolor periférico de todos los tipos, que abarca desde neuropatía diabética a radiodermatitis, dolor muscular y articular de diferentes orígenes y dolor por herpes, incluso en ausencia de un tratamiento antivirico específico.

Los extractos lipófilos de *Echinacea* spp pueden obtenerse mediante la extracción a partir de las raíces o rizomas con alcoholes, cetonas o éteres alifáticos, o preferentemente con dióxido de carbono en condiciones supercríticas.

Los extractos de raíces y rizomas de *Zingiber officinale* también pueden obtenerse mediante extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas.

- 40 Para la preparación de los extractos contenidos en las composiciones de acuerdo con la invención, se prefiere la extracción simultánea de las raíces y rizomas finamente molidos de *Echinacea* spp y *Zingiber officinale* con dióxido de carbono en condiciones supercríticas, en distintas proporciones que se regulan de acuerdo con la dosificación de las biomásas de los principios activos, en particular de acuerdo con el contenido de isobutilamida para *Echinacea* (expresado como pelitorina u otras isobutilamidas específicas) y el contenido de gingerol para *Zingiber officinale*. La
- 45 proporción de las dos biomásas puede variar entre 1:1 y 1:0,1, preferentemente 1:0,5. El proceso de extracción con dióxido de carbono supercrítico garantiza la estabilidad de los componentes activos, evitando la formación de compuestos tales como shogaol y otros productos de oxidación inactivos.

- 50 Las biomásas finamente molidas se extraen durante 1-10 horas, preferentemente 7 horas, a una temperatura de entre 40 y 60 °C, preferentemente 50 °C, y a una presión de entre 20.000 kPa y 26.000 kPa, preferentemente 23.500 kPa. El extracto se recoge en el condensador, y después de la eliminación de agua mediante solubilización del residuo oleaginoso en acetato de etilo que contiene palmitato de ascorbilo y deshidratación en sulfato de sodio anhidro, se concentra hasta la sequedad al vacío a una temperatura que no supere los 40 °centígrados. El extracto así obtenido puede diluirse directamente en aceites en presencia de tensioactivos o fosfolípidos, o formularse con

excipientes adecuados para la administración a animales o a seres humanos.

En otra realización, la invención proporciona una composición que contiene la combinación de extractos lipófilos o parcialmente hidrófilos de raíces y rizomas de *Echinacea* spp con extractos lipófilos de *Zingiber officinale* como se describió anteriormente, junto con vehículos y excipientes fisiológicamente compatibles. En una realización preferida, la composición está en una forma adecuada para administración tópica.

La composición de acuerdo con la invención puede fabricarse mezclando los extractos obtenidos por separado, de tal forma que la proporción entre las isobutilamidas obtenidas de *Echinacea* spp y el gingerol de *Zingiber officinale* se encuentre entre 1:1 y 1:0,1. Para este fin, puede utilizarse un extracto de *Echinacea angustifolia* descrito en el documento EP 0464298, y un extracto lipófilo de *Zingiber officinale* preparado mediante extracción de las raíces y rizomas de la planta con dióxido de carbono en condiciones supercríticas similares a las anteriormente descritas, extrayendo el polvo de las raíces y rizomas a presiones de entre 23.000 kPa y 26.000 kPa, preferentemente 23.500 kPa, y a una temperatura de entre 40 y 60 °C, preferentemente 50 °C, durante un tiempo que oscila entre 1 y 10 horas, preferentemente siete horas; el extracto se recoge en el condensador y se deshidrata en gas inerte disuelto en n-hexano o heptano que contiene un antioxidante lipófilo, preferentemente palmitato de ascorbilo o tocoferol, y se concentra al vacío a una temperatura que no supera los 40 °C.

El extracto de raíz de *Echinacea angustifolia* contiene típicamente del 15 al 45 % de isobutilamidas, mientras que el extracto de rizoma de *Zingiber officinale* contiene del 15 al 30 % de gingerol junto con otros terpenos.

Las composiciones tópicas de acuerdo con la invención contienen típicamente del 0,1 al 1 % en peso de extractos de las dos especies de plantas, en particular del 0,2 al 0,8 % del extracto compuesto de las dos especies o del 0,1 al 0,3 % de extracto de *Zingiber officinale* y del 0,2 al 0,5 % de extracto de *Echinacea*.

La composición se ha demostrado particularmente útil en el tratamiento tópico del picor, dolor periférico, estados inflamatorios superficiales y profundos y dolorosos, y dolor asociado con espasmos musculares. Las formulaciones también son particularmente útiles en el tratamiento del dolor por herpes y radiodermatitis causada por radioterapia oncológica, con o sin infecciones fúngicas o bacterianas.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden usarse en el campo cosmético para reducir el edema y los estados irritativos de todo tipo, incluyendo los causados por exposición excesiva a la luz solar.

La composición puede aplicarse directamente a la piel en el aceite en que se solubiliza, o incorporarse en cremas o pomadas adecuadas para administración. El tratamiento puede efectuarse de una o tres veces al día, aplicando una dosis de 0,5-5 g de la formulación tópica a la parte del cuerpo afectada por el trastorno doloroso.

Las composiciones farmacéuticas o cosméticas de acuerdo con la invención se formularán de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las descritas en "Remington's Pharmaceutical Handbook" Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1 – Aceite que contiene extracto compuesto de *Echinacea angustifolia* y *Zingiber officinale*

Extracto de <i>Echinacea angustifolia</i> y <i>Zingiber officinale</i> (isobutilamidas 10 mg/ gingerol 1,3 mg)	0,3 g
Vitamina E	1,0 g
Aceite de argán	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo 2 – Emulsión de aceite/agua que contiene extracto compuesto de *Echinacea angustifolia* y *Zingiber officinale*

Extracto de <i>Echinacea angustifolia</i> y <i>Zingiber officinale</i> (isobutilamidas 10 mg/gingerol 1,3 mg)	0,5 g
Palmitato de ascorbilo	0,5 g
Aceite de onagra	4,0 g
Estearato de polietilenglicol-20-glicerilo	10,0 g
Triglicéridos C10-C18	10,0 g
Glicerina	5,0 g
Lanolina hidroxilada	0,5 g
Hidroxietilcelulosa	0,5 g
Parabenos	0,2 g
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100,0 g

Ejemplo 3 – Crema que contiene extracto compuesto de *Echinacea angustifolia* y *Zingiber officinale*

Extracto de <i>Echinacea angustifolia</i> y <i>Zingiber officinale</i> (isobutilamidas 20 g/gingerol 2,6 g)	0,6 g
Vitamina E	1,0 g
Aceite de linaza	4,0 g
Ácido esteárico	12,0 g
Glicerina	10,0 g

(continuación)

Alcohol cetosteárilico	2,0 g
Hidróxido de potasio	0,9 g
Parabenos	0,2 g
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100,0 g

Ejemplo 4 – Aceite que contiene extractos de *Echinacea angustifolia* y *Zingiber officinale*

Extracto de <i>Echinacea angustifolia</i>	0,2 g
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1 g
Palmitato de ascorbilo	1,0 g
Aceite de argán	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo 5 – Preparación de extracto compuesto de *Echinacea angustifolia* y *Zingiber officinale*

- 5 Se muelen finamente 10 kg de una mezcla de raíces de *Zingiber officinale* que contienen aproximadamente 3 % de gingerol (1 parte) y raíces de *Echinacea angustifolia* que contienen aproximadamente 1 % de isobutilamidas (3 partes) y se extraen con dióxido de carbono en condiciones supercríticas a una temperatura de 50 °C y a una presión de 23.500 kPa durante 7 horas. Después de la extracción, se elimina el disolvente y el material extraído, que consiste en un residuo oleaginoso, se recupera en el condensador y se recoge con 1,5 l de acetato de etilo que contiene 0,5 g de palmitato de ascorbilo. La solución orgánica se deshidrata en Na₂SO₄ y se concentra al vacío a una temperatura que no supere los 30 °C. Se obtienen 110 g de un aceite espeso, amarillo oscuro con un contenido de 20 % de isobutilamida y 12 % de gingerol. Este extracto puede utilizarse “como tal” en formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

Ejemplo 6 – Preparación de extracto lipófilo de *Zingiber officinale*

- 15 Se muelen finamente 10 kg de raíces de *Zingiber officinale* que contienen aproximadamente 1,2 % de gingerol y se extraen con dióxido de carbono en condiciones supercríticas a una temperatura de 50 °C y a una presión de 23.500 kPa durante 7 horas. Después de la extracción, el disolvente se elimina y el material extraído, que consiste en un residuo oleaginoso, se recupera en el condensador y se recoge con 1,5 l de hexano que contiene 0,5 g de palmitato de ascorbilo. La solución orgánica se deshidrata en Na₂SO₄ y se concentra al vacío a una temperatura que no supere los 40 °C. Se obtienen 400 g de un aceite espeso, amarillo oscuro con un contenido de 20 % de gingerol. Este extracto puede utilizarse “como tal” en formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

Ejemplo 7 – Evaluación de la actividad analgésica en rata

- 25 La actividad analgésica de la composición de acuerdo con la invención se evaluó con el ensayo de la sacudida de la cola en rata. Antes del tratamiento, se efectuaron 3 mediciones básicas en los animales para asegurarse de que fuesen adecuados para la manipulación y aparatos involucrados. Los parámetros utilizados con evaluación de la sacudida de la cola fueron 15 V de calor radiante y un límite de 15 segundos (para evitar un daño irreversible a los animales). Los animales se trataron con 0,1 ml de aceite de acuerdo con la composición descrita en el ejemplo 4, a 5 cm del nacimiento de la cola. El efecto analgésico se midió a los 15 y 30 minutos después de la administración. Los dos principios individuales de la composición se evaluaron con el mismo modelo experimental, en una formulación que contenía la misma cantidad de principio activo que la composición descrita en el ejemplo 4. Los animales control se trataron con 0,1 ml del aceite utilizado para disolver los dos principios (transportador). Los resultados se exponen en la Tabla 1 a continuación

Tabla 1

Tratamiento	Tiempo de latencia			
	después de 15 min	% de incremento	después de 30 min	% de incremento
Transportador	4,5 ± 0,33	--	4,6 ± 0,45	--
Composición descrita en el ejemplo 4	12,6 ± 0,61	180	8,5 ± 0,43	84,8
Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	6,1 ± 0,44	35,5	4,8 ± 0,63	4,4
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	4,2 ± 0,63	--	4,6 ± 0,48	--

Ejemplo 8 – Evaluación de la actividad analgésica en pacientes que padecen osteoartritis de la rodilla

- 35 Cuarenta (40) pacientes que padecían osteopatía de la rodilla con dolor constante se asignaron al azar y se trataron por vía tópica con el aceite descrito en el ejemplo 1, con un placebo (que consistía únicamente en el transportador),

o con los principios individuales disueltos en el placebo a las mismas concentraciones que las del aceite descrito en el ejemplo 1. Se evaluó la eficacia en una escala análoga internacional de dolor con puntuaciones de 0 a 10 puntos, indicando 10 el máximo dolor y 0 la desaparición del dolor. El efecto se evaluó a los 15 y 60 minutos después del tratamiento.

5 Los resultados se exponen en la Tabla 2 a continuación

Tabla 2

Tratamiento	Dolor (puntuaciones) al tiempo		
	0	15 min	60 min
Transportador	8,3 ± 1,7	9,1 ± 2,2	8,2 ± 1,9
Composición descrita en ejemplo 1	9,4 ± 2,6	4,3 ± 0,9	2,5 ± 1,4
Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	8,7 ± 1,4	7,1 ± 1,4	7,8 ± 2,6
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	8,2 ± 1,6	7,2 ± 0,6	8,6 ± 1,8

Ejemplo 9 – Efecto sobre el picor inducido por radiación

10 Se trataron 10 pacientes que padecían eritema causado por rayos ultravioleta con la cantidad de una solución al 0,1 % en aceite de oliva del extracto descrito en ejemplo 1 necesaria para cubrir la zona irritada. La irritación se redujo significativamente tan solo 15 minutos después de la aplicación, mientras que el picor desapareció inmediatamente después de la aplicación. Se comprobó que el transportador no tiene actividad en las mismas condiciones.

Ejemplo 10 – Cápsulas de gelatina blanda

Composición unitaria:	
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	5,0 mg
Lecitina de soja	10,0 mg
Aceite de linaza	110,0 mg

15 **Ejemplo 11 – Evaluación de la actividad analgésica en pacientes que padecen osteoartritis de la rodilla**

20 Sesenta (60) pacientes que padecían osteopatía de la rodilla con dolor constante se asignaron al azar y se trataron por vía oral con las cápsulas descritas en el ejemplo 10, con un placebo (que consistía únicamente en el transportador), o con los principios individuales disueltos en el placebo a las mismas cantidades que en las cápsulas descritas en el ejemplo 10. La eficacia se evaluó en una escala de dolor análoga internacional con puntuaciones de 0 a 10 puntos, indicando 10 el máximo dolor y 0 la desaparición del dolor. El efecto se evaluó a los 60 y 120 minutos después del tratamiento.

Los resultados se exponen en la Tabla 3 a continuación

Tabla 3

Tratamiento	Dolor (puntuaciones) al tiempo		
	0	60 min	120 min
Transportador	7,6 ± 0,9	8,9 ± 1,2	7,4 ± 1,9
Cápsulas del ejemplo 10	8,3 ± 1,6	3,5 ± 1,9	2,1 ± 0,6
Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	8,1 ± 0,9	8,1 ± 1,6	7,9 ± 1,6
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	7,9 ± 1,1	7,7 ± 0,9	7,6 ± 0,9

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de extractos lipófilos de *Zingiber officinale* y *Echinacea angustifolia* para su uso en el tratamiento del picor; dolor periférico; afecciones inflamatorias profundas o superficiales y dolorosas; dolor relacionado con espasmos musculares; dolor por herpes; radiodermatitis inducida por radioterapia oncológica, con o sin infecciones bacterianas o fúngicas; edema y afecciones irritativas de la piel, incluyendo las debidas a exposición excesiva a la luz solar.
2. Una combinación para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que los extractos de ambas especies se obtienen mediante extracción de raíces o rizomas con dióxido de carbono supercrítico.
- 10 3. Una combinación para su uso como se reivindica en las reivindicaciones 1-2, que contiene isobutilamidas de *Echinacea angustifolia* y gingerol de *Zingiber officinale* en proporciones en peso que varían de 1:1 a 1:0,1.
4. Una combinación para su uso como se reivindica en la reivindicación 3, que contiene isobutilamidas de *Echinacea angustifolia* y gingerol de *Zingiber officinale* en una proporción en peso de 1:0,5.
- 15 5. Una composición que contiene la combinación de extractos lipófilos de *Zingiber officinale* y *Echinacea angustifolia* de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, junto con vehículos y excipientes fisiológicamente compatibles, para su uso en el tratamiento del picor; dolor periférico; afecciones inflamatorias superficiales o profundas y dolorosas; dolor relacionado con espasmos musculares; dolor por herpes; radiodermatitis inducida por radioterapia oncológica, con o sin infecciones bacterianas o fúngicas; edema y afecciones irritativas de la piel, incluyendo las debidas a exposición excesiva a la luz solar.
- 20 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que está en una forma adecuada para administración tópica.
7. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5-6, en la que los extractos están formulados en aceites en presencia de tensioactivos o fosfolípidos.