



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 308 940**

② Número de solicitud: 200750035

⑤ Int. Cl.:
A61K 36/38 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **07.12.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2008**

Fecha de la concesión: **14.10.2009**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **27.10.2009**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:
27.10.2009

⑦ Titular/es:
**ASAC PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL AIE
c/ Sagitario, 14
03006 Alicante, ES**

⑧ Inventor/es: **Sánchez-Covisa Villa, Ángel;
Pardo Zapata, José;
Brotons Oliver, Alberto;
Pamies Mira, David;
Tovar Oliva, José Antonio;
Villalba García, José Fernando y
Sánchez Gallego, María José**

⑨ Agente: **No consta**

⑩ Título: **Composiciones farmacéuticas.**

⑪ Resumen:

Composiciones farmacéuticas.

Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un extracto de *Hypericum perforatum*, con un contenido en Hiperforinas entre el 10-15% (peso/peso), disuelto en aceite de oliva a una concentración entre el 0.5-1.5% (peso/peso) del extracto en aceite. Se describe el uso de dichas formulaciones como medicamento y, especialmente, como medicamento veterinario para el tratamiento de tumores y patologías del aparato locomotor.

ES 2 308 940 B1

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención describe las composiciones que comprende un extracto de *Hypericum perforatum* con un contenido en Hiperforinas entre el 10-15% (peso/peso) disuelto en aceite de oliva.

10 **Antecedentes de la invención**

Los excipientes utilizados en las formulaciones farmacéuticas influyen en la estabilidad de las formulaciones, en su forma de administración, e incluso, en la eficacia de las formulaciones. Una misma concentración de principio activo con diferentes excipientes puede producir respuestas biológicas diferentes.

15 Los extractos vegetales son conocidos por su actividad farmacológica. Los extractos de Curcuma, extractos de *Hypericum perforatum*, extractos de *Polypodium*, extractos de *Olea europea*, por ejemplo, han mostrado actividad dermatológica. Los extractos se pueden utilizar para la fabricación de especialidades farmacéuticas, pero a veces es necesario utilizar medios para estabilizar los marcadores de los extractos que poseen la actividad farmacológica.

20 Las hiperforinas, que son los responsables de la actividad farmacológica de los extractos de *Hypericum*. Las hiperforinas se degradan en algunos disolventes por la acción de la luz o del calor. De esta forma, es necesario utilizar medios para estabilizar los extractos. El aceite de *Hypericum*, obtenible por maceración de las hojas de *Hypericum* en un aceite, no presenta hiperforinas porque se degradan.

25 EP 1345614 describe geles que comprenden un extracto de *Hypericum* estabilizado y su uso como agente dermatológico para el tratamiento de diferentes patologías dermatológicas tales como psoriasis, acné o varicela.

30 El documento más cercano a la invención, WO 01/66121, describe una oleorresina de *Hypericum* estabilizada, su uso para la fabricación de geles hidrosolubles, su actividad cicatrizante y su actividad reguladora la expresión de los componentes de la matriz extracelular. La viscosidad de los geles fabricados según WO 01/66121 es aproximadamente 40000 cp a 20°C.

35 Las composiciones cicatrizantes utilizadas en el estado de la técnica poseen una elevada viscosidad para garantizar el contacto del principio activo con la epidermis. Si la viscosidad disminuye la composición no contacta con la epidermis y la composición pierde efectividad. Sin embargo, las formulaciones viscosas no son de utilidad cuando se aplican sobre tejido piloso. Las cremas, geles o ungüentos no alcanzan la epidermis, por consiguiente, la eficacia del medicamento queda reducida. Este problema está incrementado cuando el medicamento se aplica en animales con pelo: perros, caballos, gatos. Además, la aplicación de un producto tópico en animales heridos es dificultosa y peligrosa. El animal se asusta y puede lesionar al veterinario.

40 La solución a los problemas anteriores es el uso de aerosoles. En los aerosoles, el medicamento está envasado en un recipiente a presión junto con un líquido que posee un punto de vaporización por debajo de la temperatura ambiente. Cuando se abre la válvula, el medicamento es expulsado a presión formándose micro-gotas con un diámetro típico de 5 micras, pero debido al reducido tamaño de la gota la formulación queda retenida en el pelo del animal. Así, para conseguir una correcta aplicación del producto es necesario realizar varias pulverizaciones. El ruido producido al pulverizar produce un gran nerviosismo que se acentúa al realizar varias aplicaciones seguidas. El ruido producido lesiona el oído del animal y los propelentes producen alergias en los caballos. Además, los aerosoles no son utilidad para el tratamiento de grandes heridas como son las cicatrices quirúrgicas.

50 Las heridas por incisión son habituales tanto en animales como en humanos. Para conocer el alcance interno de las lesiones y la evolución de la cicatrización es necesario realizar endoscopias de exploración por personal cualificado y con material idóneo. El tratamiento de heridas en animales de granja tiene diferentes problemas asociados: infección de las heridas, infestación por larvas de insectos e incluso en el caso de los caballos o animales de gran valor, el traslado del animal a un quirófano para ser intervenido quirúrgicamente.

60 Por otra parte, la psoriasis es una patología proliferativa. La psoriasis está caracterizada por un proceso inflamatorio y lesiones escamosas simétricas en codos y rodillas. La simetría de las lesiones permite comparar la eficacia de diferentes fármacos sobre un mismo paciente. Actualmente, el tratamiento establecido para la psoriasis y otras patologías proliferativas son los corticoides, pero los corticoides tienen asociados importantes efectos secundarios y no evitan la aparición de las recidivas.

65 El estado de la técnica describe el uso de los extractos de *Hypericum* para el tratamiento de la psoriasis. EP 1345614 describe el uso de un gel que comprende un extracto de *Hypericum* estabilizado, pero este documento guarda silencio sobre las recidivas. EP 1131063 describe cremas y pomadas caracterizadas por la presencia de hiperforina, dichas composiciones muestran una actividad antiproliferativa y a antiinflamatoria. Este documento describe que el aceite de *Hypericum* (obtenido mediante maceración) no muestra actividad en las lesiones psoriáticas y las lesiones empeoraron.

Objeto de la invención

El problema que resuelve el primer aspecto de la invención es mejorar la aplicación de principios activos en formulaciones tópicas en animales sin lesionar el oído de los animales y sin anestesiarse al animal de una forma segura para el veterinario.

La solución encontrada por los inventores, como se describe en la reivindicación 1, es una composición que comprende un extracto de *Hypericum perforatum*, con un contenido en Hiperforinas entre el 10%-15% (peso/peso), caracterizada porque el extracto de *Hypericum* está disuelto en aceite de oliva en una concentración entre 0.5-1.5% (peso/peso).

En un modo preferente, la composición es solución de aceite de oliva está saturada con el extracto de *Hypericum*, lo que rinde una disolución con un contenido del 1-1.5% (peso/peso) de Hiperforinas.

En un modo preferente, las soluciones se acondicionan recipientes que contienen medios de vertido por goteo, como se describe en la reivindicación 4. De esta forma, la composición farmacéutica obtenida se aplica de forma homogénea, rápida y segura del producto en la zona deseada.

En otro modo preferente, el proceso comprende el acondicionamiento en un recipiente que tiene medios de medida de volumen, según la reivindicación 5. El problema resuelto por dichas formulaciones obtenibles según el proceso de la reivindicación 5 es evitar la realización de endoscopias para evaluar las heridas incisas. Midiendo el volumen administrado de la composición farmacéutica se evalúa el alcance de la lesión y el proceso de cicatrización.

Las composiciones de la presente invención muestran una mayor eficacia que los geles de *Hypericum* descritos en el estado de la técnica. Existe un efecto sinérgico entre los extractos de *Hypericum* y el aceite de oliva. La curación de las lesiones psoriáticas fue más rápida usando el extracto de *Hypericum* en aceite de oliva que usando corticoides o geles de *Hypericum*. Además, en los pacientes tratados con el extracto de *Hypericum* en aceite de oliva no se produjeron recidivas al finalizar el tratamiento. Por el contrario, en los pacientes tratados con corticoides o con geles de *Hypericum* aparecieron recidivas al finalizar el tratamiento.

Otra ventaja más de las soluciones descritas en las reivindicaciones 1-3 es su actividad antiséptica y cicatrizante en ambientes muy contaminados microbiológicamente, como establos, cuadras o explotaciones porcinas. Por consiguiente, no es necesario trasladar a los animales a una zona limpia para su tratamiento, la intervención se puede realizar en el establo sin riesgo a sufrir infecciones o infestaciones.

Otra ventaja de utilizar el aceite de oliva como excipiente en las formulaciones tópicas de *Hypericum* es que la curación es más rápida de lo esperado por el experto para cada tipo de lesión. Además, las composiciones que comprenden un extracto de *Hypericum* en aceite de oliva han mostrado una nueva actividad farmacológica en las lesiones traumatológicas: tendinitis, esguinces, etc.

Otros aspectos de la invención son las soluciones obtenibles cuando el proceso incluye el acondicionado en envases con medios de vertido por goteo, y especialmente, las disoluciones de extractos de *Hypericum* en aceite de oliva.

El último aspecto de la invención relata el uso de las composiciones como medicamento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención tiene por objeto desarrollar composiciones farmacéuticas para uso tópico e intra-tumoral de aplicación mejorada.

El término "principio activo" se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que tienen una acción farmacológica.

El término "extracto vegetal" se refiere a una combinación de sustancias químicas obtenibles por medios de extracción, purificación y/o concentración a partir de una matriz vegetal.

El término "extracto vegetal" no se refiere a los productos obtenibles mediante maceración de una matriz en un disolvente, por ejemplo, en un aceite. Por consiguiente, el aceite de *Hypericum* no es objeto de la presente invención.

Los recipientes con medios de vertido por goteo incluyen las jeringas, frascos lavadores, botellas con obturador, etc. Las composiciones acondicionadas en los recipientes con medios de vertido por goteo pueden ser aplicadas a una distancia de 0.75 - 1 metros del paciente de una forma precisa sobre las lesiones sin anestesiarse al paciente.

Los envases con medios de medida de volumen incluyen probetas, jeringas, cuentagotas o recipientes aforados. Analizando el volumen de líquido administrado en la cavidad traumática durante el proceso de cicatrización se evalúan dichos procesos y se evita realización de las endoscopias.

ES 2 308 940 B1

Los extractos de *Hypericum*, valorados en hiperforinas, (Hiperforina y Adhiperforina), pueden ser obtenidos por diferentes medios de extracción y purificación. Opcionalmente, medios de estabilización de las hiperforinas pueden ser adicionados en los extractos, como se describe en EP 1345614.

5 En un modo preferente, los extractos de *Hypericum* son obtenibles según el método descrito en WO 01/66121, extracción mediante disolventes apolares para producir una oleorresina. Este método de extracción permite obtener extractos de *Hypericum* estabilizados con un contenido hiperforinas superior al 10%. Las formulaciones que son de objeto de la invención son disoluciones que comprenden un extracto de *Hypericum* disuelto en aceite de oliva. La concentración preferible de las soluciones son soluciones saturadas del extracto de *Hypericum* en aceite, dichas disoluciones tienen una concentración aproximada del 1,5% (peso/peso) del extracto en el aceite. Así, una oleorresina con un contenido del 10% en hiperforinas disuelta al 1,5% en aceite rinde una concentración 1.5 mg/ml de hiperforinas. Sin embargo, concentraciones más bajas también son efectivas. Como se describe en el ejemplo 5, soluciones al 0.5% de extracto de *Hypericum* (15% en hiperforinas) en aceite mostraron actividad terapéutica mayor que los geles de *Hypericum* con la misma concentración de hiperforinas, y más activos que los corticoides. Las disoluciones al 0.5% de los extractos de *Hypericum* en aceite de oliva evitaron la aparición de las recidivas en pacientes psoriáticos.

Las disoluciones de extractos de *Hypericum* en aceite de oliva también fueron efectivas después de almacenarlas durante 6 meses a 40°C.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

25 *Tratamiento heridas inciso contusas*

Caballo de tres años se clava un hierro. El hierro produce una herida inciso contusa con gran traumatismo en región pélvica. El hierro se dobla al sacarlo y se observa una mancha de sangre que alcanza los 22 cm.

30 No se realiza endoscopia exploratoria por lo que no se sabe el alcance interno del traumatismo.

El tratamiento seguido fue:

- Profilaxis antitetánica.

35 - Antibioterapia: Bencilpenicilina 4M cada 12 horas IM; Dihidroestreptomicina sulfato 5 g. cada 12 horas IM; Gentamicina 1,6 gramos cada 12 horas y Flunixin meglumine 500 mg IV sólo administrado el primer día. Este tratamiento se realizó durante 14 días.

40 - Aceite de Oliva con extracto *Hypericum perforatum* por vía intra traumática administrada con una jeringa.

El primer día de tratamiento se administraron 500 ml del aceite. La cantidad de aceite fue disminuyendo conforme la herida iba cicatrizando. No se administraron antiinflamatorios.

45 No existió presencia de inflamación en la región de la grupa, nalga, muslo, pierna, región del periné, región testicular o pene ningún día desde el accidente. Las constantes fisiológicas se mantuvieron normales todos los días.

El tamaño de la herida interna (conocido sólo por la disminución del volumen administrado) fue disminuyendo progresivamente sin presencia de infección, infestación o signos de dolor.

50 A los 14 días la herida está prácticamente cerrada y no era posible inyectar más solución por la herida.

A los 18 días la herida está totalmente cicatrizada.

55 Ejemplo 2

Tratamiento heridas incisas en la cuartilla

60 Un potro de 1 año presenta una herida incisa sobre la región lateral de la cuartilla (falangiana proximal) de la extremidad posterior derecha. La herida tenía una longitud de 5 cm, afectaba a piel y paquete vascular (arteria y vena digital lateral). La herida fue intervenida quirúrgicamente y se suturó con grapas quirúrgicas. Se administró el tratamiento antibiótico y antitetánico habitual.

65 La herida fue cubierta con un apósito impregnado en una solución de extracto de *Hypericum* (10% hiperforinas) en aceite de oliva al 1,5%. El apósito se cambiaba cada 48 horas. A los 5 días, no existe inflamación ni infección. A los 15 días se eliminan las grapas, estando completamente cicatrizada la herida.

ES 2 308 940 B1

Ejemplo 3

Tratamiento de las patologías de los tendones

5 Una potra de pura raza española presentaba al nacer una gran disminución de la longitud y elasticidad de los tendones flexores de ambas extremidades anteriores, llegando a apoyar la cara anterior de los menudillos (región metacarpo falangiana) al estar plantada y caminar. La piel había desapareciendo en esa zona, quedando expuesta la vaina del tendón extensor digital común.

10 La potra fue tratada con antibióticos, además tópicamente se le administró una solución de un extracto de *Hypericum* (10% Hiperforinas) en aceite de oliva al 1.5% durante 40 días. A los 40 días la herida estaba completamente cicatrizada, no observándose infección en las extremidades.

15 Al final de tratamiento se observó un aumento en la longitud y elasticidad de los tendones flexores y la potra caminaba sin el apoyo en los menudillos en el suelo. A los cuatro meses no se observan alteraciones en la locomoción.

Ejemplo 4

20 *Tratamiento de heridas incisas. Actividad anti-inflamatoria, cicatrizante y antiséptica*

En una explotación porcina, una yegua se produjo una herida incisa que afectaba a piel, subcutáneo, partía completamente el pectoral cleidoescapular derecho, teniendo una profundidad de 20 cm y una longitud cráneo-caudal de 30 cm. No estuvo afectado el plexo axilar. La herida se lavó internamente con una solución al 1.5% (peso/peso) de extracto de *Hypericum* en aceite de oliva. Mediante cirugía de pie con sedación, se realizó el cierre de la herida con 25 100 centímetros de sutura, dejando un drenaje en la región del codo.

30 A la yegua se le administró el tratamiento. antitetánico profiláctico, el tratamiento antibiótico habitual y se administró diariamente 20 ml de una solución de extracto de *Hypericum* estabilizado (15% hiperforinas) al 1.5% en aceite de oliva por el drenaje. No se administraron ni analgésicos ni antiinflamatorios.

35 No se observó inflamación, ni de infección, ni infestación. Tampoco se evidenció cojera ni dolores manifiestos, que eran los esperados por el tipo de lesión. Por consiguiente, la eficacia de la composición es superior a otros productos descritos en el estado de la técnica, en base al tiempo de curación y resultados obtenidos.

Ejemplo 5

Estudio comparativo en psoriasis

40 Sobre 6 humanos afectados de psoriasis vulgar se realizó el siguiente estudio comparativo.

45 Sobre el codo derecho se administró tres veces al día el gel de *Hypericum* descrito en WO 01/66121 (Gel que contiene 0.5%(p/p) de una oleoresina de *Hypericum perforatum* y donde la oleoresina tiene una concentración del 15% en hiperforinas).

Sobre la rodilla derecha se administró una vez al día un corticoide, concretamente metil-prednisolona al 0,1%.

50 Sobre las rodillas izquierda y sobre los codos izquierdos de los 6 pacientes se administró una solución al 0.5% (p/p) de un extracto estabilizado de *Hypericum perforatum* en aceite de oliva. El extracto de *Hypericum* tenía una concentración del 15% en hiperforinas y fue obtenido según WO 01/66121.

| | Lado izquierdo | Lado derecho |
|---------|------------------|---------------|
| Codo | Hypericum aceite | Gel Hypericum |
| Rodilla | Hypericum aceite | Corticoide |

55 A los 7 días de tratamiento había desaparecido la inflamación y la placa psoriática en el lado izquierdo, tratado con aceite de *Hypericum*. Las lesiones del lado derecho, tratadas con gel de *Hypericum* o con corticoides, desaparecieron a los 15 días.

60 A los dos meses de finalizado el tratamiento, aparecieron recidivas en las rodillas y codos derechos de los pacientes tratados con corticoides o geles de *Hypericum*. Sin embargo, en las rodillas y codos izquierdos de los pacientes tratados con extractos de *Hypericum* en aceite de oliva no hubo recidivas.

ES 2 308 940 B1

Ejemplo 6

Tiempo de resolución de diferentes patologías

5 A continuación se describe el tiempo de evolución de diferentes patologías en humanos.

El tratamiento fue la administración tópica de un extracto de *Hypericum* (15% hiperforinas) al 1% en aceite de Oliva. No se administró ningún tratamiento simultáneo.

| | Nºpacientes | Tiempo resolución | |
|----|-------------------------------|-------------------|-----------|
| 10 | | | |
| | Picaduras de insectos | 2 | 3 días |
| 15 | Dermatomicosis | 1 | 2 semanas |
| | Heridas incisas | 3 | 3 días |
| | Quemaduras 1º y 2º grado | 2 | 1 semana |
| 20 | Hematomas y contusiones | 1 | 2 semanas |
| | Esquince tobillo | 1 | 3 días |
| 25 | Varicela | 4 | 2 semanas |
| | Inflamación por desmitis en | | |
| | La región tibitarsial | 1 | 2 semanas |
| 30 | Otitis media | 1 | 1 semana |
| | (tratamiento intra auricular) | | |

35

Ejemplo 7

Tratamiento de una potra herida

40 Una potra sin domar de un año se lesionó las cuatro patas en un accidente. El alcance de las lesiones era similar en las cuatro patas. Las patas delanteras se trataron con una solución recién preparada y las patas traseras se trataron con una solución almacenada a 40°C durante 6 meses. La concentración de ambas disoluciones era del 1% de un extracto de *Hypericum* estabilizado (15% hiperforinas). El tratamiento fue de 7 días. La solución se administró mediante la ayuda de un frasco lavador a una distancia de 1 metro de las patas de la potra y no fue necesario anestesiarse a la potra.

45 A los 7 días de tratamiento había desaparecido el tejido exuberante de granulación en todas las patas de la potra.

Ejemplo 8

50

Tratamiento tumores cutáneos

Un caballo de 2 años padecía un melanoma melanocítico de 4 centímetro de diámetro y 1 centímetro de profundidad. Se le administró por vía intratumoral y subcutánea mediante jeringa durante 25 días 1 ml de solución al 1% de un extracto de *Hypericum* estabilizado (15% hiperforinas) en aceite de oliva. A los 25 días no había señales del tumor.

55

60

65

ES 2 308 940 B1

REIVINDICACIONES

5 1. Composición que comprende un extracto de *Hypericum perforatum*, con un contenido en Hiperforinas entre el 10%-15% (peso/peso), **caracterizada** porque el extracto de *Hypericum* está disuelto en aceite de oliva en una concentración entre 0.5-1.5% (peso/peso).

2. Composición según la reivindicación 1 **caracterizada** porque es una solución saturada de un extracto de *Hypericum perforatum* en aceite de oliva.

10 3. Composición según la reivindicación 2 **caracterizada** porque la solución saturada de aceite de oliva tiene una concentración del 1 - 1.5% (peso/peso) en hiperforinas.

15 4. Composiciones según las reivindicaciones 1-3 **caracterizadas** porque están acondicionadas en recipientes que contiene medios de vertido por goteo.

5. Composiciones según la reivindicación 4 **caracterizadas** porque contienen medios de medida de volumen.

20 6. Uso de las composiciones según las reivindicaciones anteriores para la fabricación de un medicamento veterinario.

7. Uso de las composiciones según las reivindicaciones 1-5 para la fabricación de un medicamento veterinario antitumoral, **caracterizado** porque dichas composiciones se administran por vía intra tumoral.

25 8. Uso de las composiciones según las reivindicaciones 1-5 para la fabricación de un medicamento para tratamiento de patologías traumatológicas, tales como, esguinces, tendinitis o lesiones de los tendones.

30 9. Uso de las composiciones descritas en las reivindicaciones 1-5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

35

40

45

50

55

60

65

70



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 308 940

② Nº de solicitud: 200750035

③ Fecha de presentación de la solicitud: 07.12.2004

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | US 6576269 B1 (KORNEYEV) 10.06.2003, columna 3, líneas 23-36; columna 4, líneas 26-27; columna 8, líneas 40-47; ejemplos 3-5; reivindicaciones 9,11,14. | 1,2,6-9 |
| A | GB 1456275 A (SALJIC, J.) 24.11.1976, página 1, columna 1, líneas 19-22; página 2, columna 1, líneas 22-49. | 1,2,6-9 |
| A | DE 19712729 A1 (MARSCHALL, F.) 01.10.1998, columna 1, líneas 6-16. | 1,2,8,9 |
| A | WO 0166121 A1 (ASAC COMPAÑÍA DE BIOTECNOLOGÍA E INVESTIGACIÓN, S. A.) 13.09.2001, página 3, líneas 9-34; página 4, líneas 10-12,27-28. | 1,2,8,9 |
| A | RU 2205017 C1 (TSENTRAL'NYJ SIBIRSKIJ BOTANICHESKIJ SAD SO RAN) 27.05.2003, página 2, resumen en inglés. | |

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 nº:

Fecha de realización del informe

10.11.2008

Examinador

Asha Sukhwani

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 36/38 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)