

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 372**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/593	(2006.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/353	(2006.01) A61K 9/24	(2006.01)
A61P 27/14	(2006.01) A61K 36/535	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 37/08	(2006.01)	
A61K 31/352	(2006.01)	
A61K 36/53	(2006.01)	
A61K 31/05	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2015** **PCT/IB2015/057267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016** **WO16046728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2015** **E 15791737 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 3197556**

54 Título: **Composición para la prevención y/o tratamiento de los síntomas de alergia**

30 Prioridad:

22.09.2014 IT MI20141641

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2024

73 Titular/es:

NTC S.R.L. (100.0%)
Via L. Razza, 3
20124 Milano, IT

72 Inventor/es:

BUSETTI, CESARE;
NICCOLAI, FABRIZIO y
ZELASCHI, DANIELA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 968 372 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 para la prevención y/o tratamiento de los síntomas de alergia

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o a una composición de complemento alimenticio y uso de la misma en la prevención y/o tratamiento de los síntomas de alergia, preferentemente los síntomas de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica.

10 Como se sabe, las alergias son causadas por una respuesta del sistema inmunitario a una clase de sustancias conocidas como alérgenos, que generalmente no generan trastornos en la mayoría de las personas. La manifestación del fenómeno alérgico ocurre en dos pasos secuenciales: un primer paso de sensibilización y un segundo paso en donde ocurre la reacción alérgica real. Durante el paso de sensibilización, el sistema inmunitario reconoce y memoriza el alérgeno, con la producción resultante de inmunoglobulina E (IgE), específica para cada alérgeno. Las IgE pasan rápidamente a la sangre, donde se fijan a la superficie de los mastocitos. En el segundo paso, ocurre la reacción alérgica real, durante la cual ocurre el contacto entre el alérgeno y el organismo sensibilizado. El enlace entre las IgE y el alérgeno provoca la desgranulación de los mastocitos, con la liberación resultante de histamina y mediadores lipídicos, tales como leucotrienos y prostaglandinas. Una vez que la histamina llega a los sitios de los receptores específicos, por ejemplo aquellos ubicados en la mucosa o conjuntiva nasal, desencadena los síntomas de alergia, tales como estornudo, prurito e hiperemia conjuntival.

20 A tal fin, se conoce el uso de antihistamínicos contra la acción de la histamina. Particularmente, la quercetina, que pertenece a la clase flavonol, representa la parte aglicónica de varios glucósidos y se considera un antihistamínico natural capaz de bloquear el reclutamiento, la activación y la desgranulación de los mastocitos. De manera ventajosa, la quercetina no provoca los efectos secundarios habituales de laxitud y somnolencia causados por otros antihistamínicos.

25 De manera similar, los extractos de la planta *Perilla frutescens* despiertan un gran interés, dado que dichos extractos contienen varios componentes funcionales, entre ellos las agliconas de los flavonoides, tales como la luteolina, la apigenina y el ácido rosmarínico, que están provistos de una actividad inhibidora contra la liberación de interleuquinas, leucotrienos y citoquinas de los mastocitos y los basófilos. De hecho, algunos estudios celulares han mostrado que los extractos de perilla tienen una actividad inhibidora sobre la desgranulación y la liberación de histamina de los mastocitos, así como también bloquean la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa, que participa en la producción de intermediarios de la inflamación. Otros estudios mostraron que los extractos de perilla inhiben la producción de las IgE y reducen el grado de gravedad del asma.

35 A partir de varios estudios, se sabe que la biodisponibilidad de quercetina aumenta con una dieta enriquecida con lípidos (S. Lesser *et al.*, British Journal of Nutrition (2006), 96, 1047-1052).

40 La administración oral de ingredientes activos siempre ocurre considerando los procedimientos fisiológicos de absorción y excreción.

45 Actualmente, varios tipos de formulaciones para la liberación de ingredientes activos están disponibles; los comprimidos, las cápsulas y los sobres o paquetes de barra son las formas preferidas para la administración oral. Dichas formulaciones pueden hacerse para permitir la liberación y adsorción del ingrediente activo en diferentes niveles del tracto gastrointestinal, de acuerdo con la cinética de absorción deseada. El documento US 2012020902 divulga formas de dosificación oral que comprenden catequina y quercetina.

50 El documento WO 01/28526 divulga una formulación de liberación retardada de ingredientes activos, preferentemente en forma de comprimido, que comprende al menos un ingrediente activo y un ácido graso hidrogenado. Por lo tanto, trata de una formulación de liberación lenta en el tiempo, de modo que el ingrediente activo se libere de la formulación al imitar la condiciones fisiológicas del procedimiento digestivo, que normalmente ocurre en el estómago.

55 En vista de lo anterior, es evidente la necesidad de tener una composición farmacéutica o una composición de complemento alimenticio para la prevención y/o tratamiento de los síntomas de alergia, preferentemente los síntomas de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica, que mejore la absorción de los ingredientes activos contenidos en la composición en sí.

60 El solicitante ha encontrado que dicho problema técnico se resuelve mediante una composición como se define a continuación, en donde la quercetina se combina con un extracto de *Perilla frutescens* o un constituyente del mismo seleccionado de entre luteolina, ácido rosmarínico, apigenina, catequina, ácido ferúlico, ácido cafeico, o mezclas de los mismos, en donde la quercetina está inserta en un componente de liberación lenta, en cambio, el extracto de *Perilla frutescens* (en lo sucesivo «perilla»), a saber, al menos un constituyente del mismo como se define anteriormente, está inserto en un componente de liberación rápida. De ese modo, la absorción de los dos ingredientes activos diferentes ocurre en trectos diferenciados del tracto gastrointestinal, para mejorar la acción de ambos.

65 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición que comprende:

- al menos un componente de liberación lenta que comprende quercetina incorporada en el mismo; y
 - al menos un componente de liberación rápida que comprende un extracto de *Perilla frutescens* o un constituyente del mismo incorporado en el mismo, seleccionándose dicho constituyente de entre luteolina, ácido rosmarínico, apigenina, catequina, ácido ferúlico, ácido cafeico, o mezcla de los mismos;
 en donde el componente de liberación lenta comprende un compuesto liposoluble, seleccionado de entre ácidos grasos de C8-C24, glicéridos, alcohol graso de C8-C24, o mezcla de los mismos;
 en donde dicho componente de liberación rápida es un componente, separado de dicho componente de liberación lenta, que es capaz de desintegrarse por completo en el agua, a la temperatura de 37 °C, en un tiempo no mayor de 10 minutos;
 en donde dicho componente de liberación lenta es un componente, separado de dicho componente de liberación rápida, que es capaz de desintegrarse por completo en el agua, a la temperatura de 37 °C, en un tiempo no menor de 1 hora;
 en donde dicho componente de liberación rápida y dicho componente de liberación lenta son sólidos.

De manera ventajosa, de acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la composición antes mencionada está en forma de comprimido, e incluso más preferentemente en forma de comprimido bicapa, en donde una capa es una capa de liberación lenta y la otra capa es una capa de liberación rápida. La composición de la invención imita la absorción de grasas en el tracto gastrointestinal y simultáneamente permite que mejore la absorción de los ingredientes activos contenidos en la composición en sí. Este efecto es particularmente evidente en la forma de realización como comprimido, preferentemente en forma de capa, e incluso más preferentemente en forma de bicapa.

Una ventaja adicional de la forma de realización preferida está representada por que la composición de la presente invención permite sacar provecho de las diferentes propiedades de los dos componentes, particularmente de las capas que forman la composición bicapa, con la liberación selectiva resultante de los ingredientes activos. Eso corresponde a un aumento de la eficacia contra los síntomas de alergia con respecto a las composiciones conocidas que se usan en dichos tratamientos. Este resultado depende tanto de las características de los componentes como de los ingredientes de la composición según la invención.

La composición según la invención, así como previene y/o trata los síntomas de la reacción alérgica, también es particularmente útil para reducir la cantidad de otros ingredientes activos desde el punto de vista farmacéutico, usados habitualmente para el tratamiento de los síntomas de alergia. Por ejemplo, en el caso de pacientes ya tratados con otros fármacos antialérgicos, la composición de la invención permite reducir las cantidades administradas de dichos otros fármacos y así limitar los efectos secundarios de estos últimos, tales como, por ejemplo, somnolencia, descoordinación, alteración de la vista y trastornos digestivos del tipo anticolinérgico. Por lo tanto, la composición según la invención representa una herramienta excelente contra las manifestaciones alérgicas, preferentemente caracterizadas por rinitis y conjuntivitis, debido a la alergia estacional al polen.

Asimismo, se demostró la ausencia de efectos secundarios, tanto cuando la asociación de los ingredientes activos quercetina y perilla se administró sola, como cuando se administró en conjunto con otros fármacos, tales como los fármacos antialérgicos.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes en la siguiente descripción detallada.

Por lo que respecta a la quercetina, está incorporada en el componente de liberación lenta que prolonga su disolución en el tiempo, y también aumenta la biodisponibilidad y, por lo tanto, la eficacia terapéutica. Eso permite posponer la liberación en el intestino y facilitar la absorción en el mismo intestino, gracias a la formación *in situ* de una estructura micelar.

La quercetina deriva de una fuente natural o sintética. Cuando la quercetina deriva de una fuente natural, preferentemente deriva de *Sophora Japonica* o *Dimorphandra mollis*, más preferentemente de *Sophora Japonica*.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, la quercetina está en forma de sus glucósidos y/o sales de la misma, más preferentemente la quercetina es quercetina deshidratada.

Preferentemente, la quercetina está en un porcentaje del 1 % al 70 %, preferentemente del 3 % al 60 %, más preferentemente del 5 % al 50 %, donde cada % se refiere al peso total de la composición.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la quercetina está en la composición en una cantidad de 50 mg a 1 000 mg, preferentemente de 75 mg a 500 mg, más preferentemente de 100 mg a 500 mg.

El componente de liberación lenta puede comprender colecalciferol (vitamina D3), preferentemente en una cantidad de 1 µg a 10 µg.

Por lo que respecta al extracto de *Perilla frutescens*, dicho extracto es preferentemente hidrosoluble. Preferentemente, el extracto de *Perilla frutescens* tiene un contenido elevado de flavonoides, luteolina y apigenina, en particular el

contenido total de apigenina y luteolina está preferentemente comprendido entre el 0,001 % en peso y el 2 % en peso, más preferentemente comprendido entre el 0,01 % en peso y el 1 % en peso, donde los porcentajes en peso se refieren al peso total del extracto.

- 5 Preferentemente, dicho extracto deriva de las hojas o semillas de *Perilla frutescens*, más preferentemente las semillas de *Perilla frutescens*.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la invención, dicho extracto es un extracto seco. También es posible usar un extracto líquido, particularmente en el caso en que se pretende hacer productos como líquido o gel.

- 10 De acuerdo con otra forma de realización preferida, la composición de la invención comprende una cantidad de extracto de perilla de 5 mg a 500 mg, más preferentemente de 25 mg a 300 mg, incluso más preferentemente de 50 mg a 300 mg.

- 15 Preferentemente, dicho extracto de perilla está en un porcentaje del 1 % al 50 %, más preferentemente del 2 % al 40 %, incluso más preferentemente del 3 % al 30 %, donde cada % se refiere al peso total de la composición.

- 20 De acuerdo con la invención, el componente de liberación lenta (o capa de liberación lenta) comprende un compuesto liposoluble, seleccionado de entre ácidos grasos de C₈-C₂₄, glicéridos, alcohol graso de C₈-C₂₄, o mezcla de los mismos, que actúan como agentes retardantes y/o activadores de la absorción.

- 25 Los ácidos grasos preferidos son los ácidos grasos saturados de C₁₂-C₁₈, insaturados, hidrogenados, o mezcla de los mismos, más preferentemente seleccionados de entre ácido láurico (C₁₂) (p. ej. disponible en el mercado como Neo-Fat 12), ácido mirístico (C₁₄), ácido palmítico (C₁₆), ácido esteárico (C₁₈), ácido linoleico (C₁₈) (p. ej. disponible en el mercado como Emersol 310), o mezcla de los mismos.

- 30 Los glicéridos preferidos son mono-, di-, triglicéridos (por ejemplo, acilglicerolos de C₈-C₂₂), más preferentemente seleccionados de entre aceite de castor hidrogenado (por ejemplo, Cutin HR), aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, disponible en el mercado como Lubritab), behenato de glicerilo (por ejemplo, disponible en el mercado como Compritol E), monoestearato de glicerilo (por ejemplo, disponible en el mercado como Imwitor 900), hidroxiestearato de PEG-15 (por ejemplo, disponible en el mercado como Solutol HS 15), estearina vegetal, o mezcla de los mismos, incluso más preferentemente estearina vegetal.

- 35 Los alcoholes alifáticos preferidos que pueden estar comprendidos en el componente de liberación lenta son los alcoholes de C₁₂-C₁₈, más preferentemente seleccionados de entre alcohol cetílico (por ejemplo, disponible en el mercado como Codacod C70), alcohol cetoestearílico (por ejemplo, disponible en el mercado como Lanette O), alcohol estearílico (por ejemplo, disponible en el mercado como Crodacol S95), o mezcla de los mismos.

- 40 De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el componente de liberación lenta puede comprender además al menos una vitamina liposoluble, preferentemente la vitamina E TPGS (succinato de d-α-tocoferol-polietilenglicol 1000), y/o al menos un tensioactivo, preferentemente un tensioactivo con HLB comprendido entre 8 y 18.

- 45 Los tensioactivos preferidos que pueden estar comprendidos en el componente de liberación lenta son lecitina (por ejemplo, disponible en el mercado como Epikuron, Lipoid), sucroésteres (por ejemplo, disponibles en el mercado como Ryoto Sucrose Esters S-1570), copolímeros de POE-POP (por ejemplo, disponibles en el mercado como Pluronic), ésteres de polioxietilenglicol (por ejemplo, disponibles en el mercado como Gelucire 44/14), o mezcla de los mismos.

- 50 El componente de liberación rápida de las composiciones según la presente invención puede comprender agentes desintegrantes, excipientes diluyentes, adyuvantes, lubricantes (agentes fundentes), edulcorantes, o mezcla de los mismos.

- 55 Presuntamente, el componente de liberación rápida se disuelve en el estómago y se adsorbe principalmente en el intestino delgado.

- 60 Con el fin de obtener una liberación diferenciada de los varios ingredientes activos, los dos componentes, ambos sólidos, deben estar separados en un grado macroscópico o microscópico. Por ejemplo, en el primer caso, cada uno de los dos componentes puede formar una capa del comprimido bicapa, o cada componente puede estar hecho en forma de minicomprimidos, que están mezclados dentro de una cápsula. Alternativamente, los dos componentes pueden prepararse por separado, por ejemplo en forma de granulados, y a continuación asociarse entre sí, y de esta forma resultan indistinguibles en un grado macroscópico, por ejemplo mediante un mezclado simple de los dos granulados que están empaquetados en sobres, o la mezcla de los dos granulados puede usarse para hacer comprimidos monocapa.

En cualquier caso, la quercetina está incorporada en el componente de liberación lenta de forma separada del componente de liberación rápida, en el que el extracto de *Perilla frutescens* o un constituyente del mismo está incorporado como se define anteriormente.

- 5 En la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, la expresión «componente de liberación rápida» significa un componente, separado del componente de liberación lenta, que es capaz de desintegrarse por completo en el agua, a la temperatura de 37 °C, en un tiempo no mayor de 10 minutos, preferentemente no mayor de 5 minutos, más preferentemente no mayor de 2 minutos.
- 10 En la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, la expresión «componente de liberación lenta» significa un componente, separado del componente de liberación rápida, que es capaz de desintegrarse por completo en el agua, a la temperatura de 37 °C, en un tiempo no menor de 1 hora, preferentemente no menor de 2 horas, más preferentemente no menor de 3 horas.
- 15 En ambos casos, el tiempo de desintegración se determina de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea europea (5.^a edición), "2.9.1. "Disintegration of tablets and capsules", págs. 225-227.

Los agentes desintegrantes preferidos son almidón de maíz, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica (por ejemplo, disponible en el mercado como Ac-di-Sol), crospovidona, preferentemente polivinilpirrolidona reticulada (por ejemplo, disponible en el mercado como Kollidon CL), carboximetilalmidón sódico, polisacárido de soja (por ejemplo, disponible en el mercado como Emcosoy), y mezcla de los mismos.

- 25 Los excipientes diluyentes preferidos son almidón, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de arroz y/o trigo, almidón pregelatinizado, lactosa monohidrato, lactosa DC, manitol (por ejemplo, disponible en el mercado como Pearlitol), sorbitol, fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidrato (por ejemplo, disponible en el mercado como Emcompress), fosfato de calcio tribásico, carbonato de calcio DC (por ejemplo, disponible en el mercado como PharMagnesia CC Type 140), celulosa microcristalina (por ejemplo, disponible en el mercado como Avicel), hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, disponible en el mercado como Klucel), hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC), carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, disponible en el mercado como Blanose), celulosa en polvo (por ejemplo, disponible en el mercado como Arbocel), dextratos (por ejemplo, disponible en el mercado como Emdex), sacarosa DC (por ejemplo, disponible en el mercado como Comprizucker), isomaltosa (por ejemplo, disponible en el mercado como Isomaltidex 16500), maltodextrina (por ejemplo, disponible en el mercado como Glucidex), o mezcla de los mismos, preferentemente celulosa microcristalina y/o maltodextrina.

- 35 Los adyuvantes preferidos están disponibles en el mercado y son, por ejemplo, Prosolv EasyTab, a saber, una mezcla de celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, glicolato sódico de almidón, estearilfumarato sódico, Prosolv SMCC, a saber, celulosa microcristalina silicificada, Cellactose 80, a saber, una mezcla de lactosa coprocesada y celulosa, Starlac, a saber, una mezcla de lactosa coprocesada y almidón, Microcelac, a saber, una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina, Lycatab Mineral, a saber, una mezcla de carbonato de calcio coprocesado y almidón, o mezcla de los mismos.

- 45 Los lubricantes o agentes fundentes preferidos son sílice coloidal anhidra (por ejemplo, disponible en el mercado como Aerosil), sílice coloidal hidratada (por ejemplo, disponible en el mercado como Sipernat), talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato sódico (por ejemplo, disponible en el mercado como PRUV), o mezcla de los mismos, preferentemente estearato de magnesio.

Los edulcorantes preferidos son sacarina sódica, acesulfamo de potasio, aspartamo, ciclamato de sodio, sucralosa, estevia, taumatina, o mezcla de los mismos.

- 50 De acuerdo con una forma de realización preferida, la composición según la invención puede comprender uno o más aromas naturales, sintéticos o artificiales.

- De acuerdo con otra forma de realización preferida, la composición objetivo de la invención comprende además un componente de formación de película. Preferentemente, dicha capa de formación de película comprende etilcelulosa, talco, cera de carnauba, o mezcla de los mismos. De manera ventajosa, la formación de película permite evitar la formación de polvo durante las operaciones de empaquetamiento y la producción de ampollas no perfectamente selladas.

- 60 De acuerdo con una forma de realización preferida, la composición de la invención puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres o granulado para la administración oral, más preferentemente en forma de comprimidos.

- De acuerdo con una segunda forma de realización, la presente invención se refiere a la composición como se define anteriormente para el uso en la prevención y/o tratamiento de los síntomas de alergia, preferentemente los síntomas de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica.

De acuerdo con una tercera forma de realización, la presente invención se refiere a la composición como se define anteriormente para el uso como complemento alimenticio.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, la presente invención se describirá, con fines ilustrativos, pero no limitativos, de acuerdo con sus formas de realización preferidas, con referencia en particular a las figuras de los dibujos adjuntos, en donde:

- la figura 1 muestra los datos relacionados con la reducción promedio total de los síntomas (6DS), obtenida al comparar la gravedad de los síntomas encontrados en la visita inicial y final luego de la administración de una composición según la invención, como se informa en la experimentación del ejemplo 1;
- la figura 2 muestra los datos relacionados con la reducción de la puntuación total de los síntomas para cada paciente, obtenida al comparar los resultados obtenidos en la visita inicial y final luego de la administración de una composición según la invención, como se informa en la experimentación del ejemplo 1;
- la figura 3 muestra los datos relacionados con la reducción de los diferentes síntomas considerados individualmente, al comparar los resultados obtenidos en la visita inicial y final luego de la administración de una composición según la invención, como se informa en la experimentación del ejemplo 1.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un ensayo clínico con el fin de demostrar la eficacia de la composición de la invención en la reducción de los síntomas nasales y oculares en los sujetos alérgicos que participaron. De manera similar, se evaluó el efecto de la ingestión de la composición sobre el consumo de otros fármacos antialérgicos.

Los sujetos que participaron en el ensayo eran 23 adultos, a saber, 16 mujeres con una edad promedio de 44 años y 7 hombres con una edad promedio de 46 años. Todos los sujetos tenían antecedentes de rinitis y/o conjuntivitis alérgica durante al menos un año y mostraron positividad en la prueba de punción o RAST para el polen de *Parietaria officinalis*. En el momento de la participación en el ensayo, todos los sujetos presentan los síntomas nasales y/u oculares de la rinitis alérgica estacional.

Se excluyeron del ensayo los sujetos que padecieron infecciones bacterianas o víricas de los tractos respiratorios superior o inferior, senos paranasales u oído, dentro de los treinta días antes de su participación en el ensayo. De manera similar, se excluyeron las embarazadas o las mujeres en periodo de lactancia o las mujeres que pretendían comenzar un embarazo dentro del periodo del ensayo.

La experimentación se llevó a cabo de acuerdo con un ensayo clínico abierto mediante la administración de la composición de la invención, como se informa en el ejemplo 2, en forma de comprimido, dos veces al día (mañana y noche), durante o después de las comidas, durante 30 días consecutivos. Luego de haber llevado a cabo las dos administraciones diarias, los pacientes informaron los síntomas mediante el llenado en una hoja de evaluación que incluía seis parámetros, a saber, estornudo, rinorrea, obstrucción nasal, prurito ocular, lagrimeo, congestión de la conjuntiva, de acuerdo con una puntuación numérica que varía de 0 a 3 (escala de calificaciones: 0 = ningún episodio; 1 = 1-5 episodios/día; 2 = 6-10 episodios/día; 3 = >11 episodios/día). Los pacientes se sometieron a un total de dos visitas clínicas (visita inicial, antes de comenzar el ensayo, y visita final, al final del ensayo) llevadas a cabo con un mes de diferencia (la duración del tratamiento fue de alrededor de 30 días). Particularmente, durante la primera visita, se recolectó la información siguiente para cada paciente: los detalles demográficos, la historia clínica, con referencia en particular al inicio de la patología alérgica en curso, la evaluación de los síntomas nasales y/u oculares, la evaluación del consumo de fármacos antialérgicos, los criterios de inclusión o exclusión, la ingestión simultánea de otros fármacos, con efectos secundarios posibles, así como también la solicitud del consentimiento informado. En cambio, durante la segunda visita, se evaluó la información siguiente: la evaluación de la gravedad de los síntomas nasales y/u oculares alcanzados durante el periodo de administración de los fármacos, la evaluación del consumo de fármacos antialérgicos y efectos secundarios posibles alcanzados durante el periodo de administración de la composición según la invención. Simultáneamente, se llevó a cabo la vigilancia de los alérgenos de *Parietaria Officinalis* en la atmósfera del distrito de Imperia, donde se llevó a cabo el ensayo, durante todo el ensayo.

Resultados

La comparación entre las puntuaciones obtenidas de las dos visitas (inicial y final) simultáneamente muestra una reducción promedio de alrededor del 70 % para las puntuaciones sintomatológicas y de alrededor del 73 % en lo que respecta al consumo de otros fármacos antialérgicos. En las figuras 1 y 3 se informan, respectivamente, los datos relacionados con la reducción promedio total de los síntomas y la reducción de los varios síntomas considerados individualmente, siempre comparando los resultados obtenidos en la primera y la segunda visitas.

Particularmente, al comparar los resultados obtenidos para ambos sexos (véase la tabla 1), es evidente la misma tendencia, con resultados ligeramente mejores para las mujeres (menos del 72 % de síntomas y menos del 76 % de consumo de otros fármacos) con respecto a los resultados obtenidos para los hombres (menos del 68 % de síntomas y menos del 67 % de consumo de otros fármacos).

Tabla 1 (valores promedio)

	Mujeres (n=16)	Hombres (n=7)
Edad (años)	44	46
Reducción de los síntomas	720	68 %
Reducción del consumo de fármacos antialérgicos	760	67 %

5 Ninguno de los sujetos tuvo un efecto secundario relevante y ninguno de los sujetos interrumpió el tratamiento antes de los treinta días esperados.

10 En el periodo considerado, la concentración de los alérgenos de *Parietaria* en la atmósfera siempre fue elevada, como se vigiló semanalmente mediante la lectura de las concentraciones de *Urticaceae* en el boletín regional de polen, estación de Imperia, publicado en línea en el sitio web de ARPAL (ORGANISMO REGIONAL PARA LA PROTECCIÓN AMBIENTAL DE LIGURIA).

Ejemplo 2

15 A continuación, se informa un ejemplo de la preparación de una composición según la invención, en forma de comprimido bicapa, a saber, que comprende tanto el componente de liberación rápida como el componente de liberación lenta en dos capas separadas.

20 Las cantidades de los ingredientes usados en el siguiente procedimiento de preparación se indican en la tabla 2, informada a continuación.

De acuerdo con el procedimiento llevado a cabo, la quercetina y la vitamina D₃ se mezclaron con estearina fusionada, obteniéndose un granulado enfriado a la temperatura ambiente (20-25 °C). Luego del enfriamiento, el granulado se hizo uniforme por medio de un tamiz.

25 La celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y el estearato de magnesio se añadieron al granulado, y se mezcló todo hasta obtener un granulado homogéneo. Dicha preparación representa el componente (o capa) de liberación lenta.

30 Los ingredientes del componente (o capa) de liberación rápida, a saber, el extracto seco de las semillas de perilla, la carboximetilcelulosa sódica reticulada (CMC Na reticulada), la maltodextrina, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y el estearato de magnesio, se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea.

35 El granulado (componente de liberación lenta) y la mezcla (componente o capa de liberación rápida) alimentaron por separado las estaciones de carga de una máquina adecuada de formación de comprimidos para formar los comprimidos bicapa.

Se obtuvieron comprimidos con un diámetro de 9 mm, formados por dos capas distintas, caracterizados por un perfil de disolución diferente. A continuación, los comprimidos se protegieron con una capa de formación de película que consistía en metilcelulosa, talco y cera de carnauba.

40

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad
Componente de liberación lenta	
Quercetina	150,0 mg
Vitamina D ₃	5,0 µg
Estearina vegetal	35,0 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Dióxido de silicio	1,5 mg
Estearato de Mg	2,0 mg
Componente de liberación rápida	
Semillas de perilla (extracto seco hidrosoluble)	80,0 mg
CMC Na reticulada	3,0 mg
Maltodextrina	40,0 mg
Celulosa microcristalina	18,5 mg
Dióxido de silicio	0,8 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Componente de formación de película	
Etilcelulosa	2,0 mg
Talco	1,0 mg
Cera de carnauba	0,2 mg

Los comprimidos así obtenidos se sometieron a una prueba de desintegración en el agua, a la temperatura de 37 °C, de acuerdo con lo descrito en la Farmacopea europea (5.^a edición), "2.9.1. "Disintegration of tablets and capsules", págs. 225-227. La primera capa, que consistía en el componente de liberación rápida, se desintegró en menos de 2 minutos, en cambio, la segunda capa, que consistía en el componente de liberación lenta, se desintegró en alrededor de 3 horas y 50 minutos.

Ejemplo 3

A continuación, se informa un ejemplo de la preparación de una composición según la invención, en forma de comprimido monocapa.

Las cantidades de los ingredientes usados en el siguiente procedimiento de preparación se indican en la tabla 3, informada a continuación.

De acuerdo con el procedimiento llevado a cabo, la quercetina, la vitamina D₃ y la celulosa microcristalina se mezclaron y se amasaron con behenato de glicerilo fusionado. Luego del enfriamiento, el granulado se hizo uniforme por medio de un tamiz.

Todos los otros ingredientes se añadieron al granulado. Luego del mezclado, se fabricaron los comprimidos de un peso de 450 mg. A continuación, los comprimidos se cubrieron con una capa de formación de película que consistía en metilcelulosa, talco y cera de carnauba.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad
Quercetina	150,0 mg
Semillas de perilla (extracto seco hidrosoluble)	80,0 mg
Vitamina D ₃	5,0 ug
Behenato de glicerilo	50,0 mg
Maltodextrina	80,0 mg
Celulosa microcristalina	70,0 mg
Glicolato sódico de almidón	13,0 mg
Ácido esteárico	4,6 mg
Componente de formación de película	
Etilcelulosa	2,0 mg
Talco	1,0 mg
Cera de carnauba	0,2 mg

Ejemplo 4

A continuación, se informa un ejemplo de la preparación de una composición según la invención, en forma de sobre.

Las cantidades de los ingredientes usados en el siguiente procedimiento de preparación se indican en la tabla 4, informada a continuación.

De acuerdo con el procedimiento llevado a cabo, la quercetina, la vitamina D₃ y la maltodextrina se mezclaron y se amasaron con ésteres de polioxietilenglicol (Gelucire 44/14) (fundido), obteniéndose un granulado. Luego del enfriamiento, el granulado se hizo uniforme por medio de un tamiz.

Todos los otros componentes se añadieron al granulado, se mezclaron hasta obtener una preparación homogénea. La mezcla se dosificó en sobres de un peso de 3 g/sobre.

Tabla 4

Ingrediente	Cantidades
Quercetina	200,0 mg
Semillas de perilla (extracto seco hidrosoluble)	100,0 mg
Vitamina D ₃	5,0 µg
Gelucire 44/14	200,0 mg
Sucroester P1570	100,0 mg
Maltodextrina	500,0 mg
Manitol	2 000,0 mg
Fructosa	1 832,6 mg
Sacarina sódica	15,0 mg
Aroma	50,0 mg

Ejemplo 5

A continuación, se informa un ejemplo de la preparación de una composición según la invención, en forma de cápsula.

- 5 Las cantidades de los ingredientes usados en el siguiente procedimiento de preparación se indican en la tabla 5, informada a continuación.

10 De acuerdo con el procedimiento llevado a cabo, la quercetina, la vitamina D3 se mezclaron con celulosa microcristalina y se amasaron con ácidos grasos hidrogenados fundidos. Luego del enfriamiento, el granulado se hizo uniforme por medio de un tamiz. La maltodextrina, el dióxido de silicio y el estearato de magnesio se añadieron al granulado calibrado, con el mezclado subsiguiente hasta obtener una preparación homogénea. El granulado se comprimió mediante troquelados lenticulares de 2 mm de diámetro, obteniéndose minicomprimidos de alrededor de 20 mg en peso (minicomprimidos de liberación lenta).

15 Los componentes de los minicomprimidos de liberación rápida (extracto seco de las semillas de perilla, maltodextrina, HPC, dióxido de silicio, estearato de magnesio) se mezclaron hasta obtener una preparación homogénea. La mezcla se comprimió mediante troquelados lenticulares de 2 mm de diámetro, obteniéndose minicomprimidos de alrededor de 20 mg en peso (minicomprimidos de liberación rápida).

20 Alrededor de 15 minicomprimidos de liberación lenta y alrededor de 8 minicomprimidos de liberación rápida se dosificaron, mediante un encapsulador automático adecuado, en cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) formato 1.

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad
Minicomprimidos de liberación lenta	
Quercetina	150,0 mg
Vitamina D3	5,0 µg
Ácidos grasos hidrogenados	40,0 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Maltodextrina	71,5 mg
Dióxido de silicio	1,5 mg
Estearato de Mg	2,0 mg
Minicomprimidos de liberación rápida	
Semillas de perilla (extracto seco hidrosoluble)	80,0 mg
Maltodextrina	61,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	10,0 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Dióxido de silicio	0,8 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg

25

Ejemplo 6

30 A continuación, se informa un microestudio preliminar llevado a cabo en un paciente con alergia conocida al polen del abedul y una fuerte sintomatología nasal y ocular, que normalmente necesita un tratamiento farmacológico tópico (pulverizador nasal y/o colirios) y/o sistémico. Siguiendo el calendario semanal de polen, el producto según el ejemplo 2 se administró al paciente con el aumento de la concentración de polen, incluso debajo de los límites que causan la sintomatología. El paciente nunca presentó ningún síntoma ni tomó ningún tipo de fármaco antialérgico, como se dedujo del calendario diario.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

- 5 - al menos un componente de liberación lenta que comprende quercetina incorporada en el mismo; y
 - al menos un componente de liberación rápida que comprende un extracto de *Perilla frutescens* o un constituyente del mismo incorporado en el mismo, seleccionándose dicho constituyente de entre luteolina, ácido rosmarínico, apigenina, catequina, ácido ferúlico, ácido cafeico, o mezcla de los mismos;
 en donde el componente de liberación lenta comprende un compuesto liposoluble, seleccionado de entre ácidos grasos de C₈-C₂₄, glicéridos, alcohol graso de C₈-C₂₄, o mezcla de los mismos;
 10 en donde dicho componente de liberación rápida es un componente, separado de dicho componente de liberación lenta, que es capaz de desintegrarse por completo en el agua, a la temperatura de 37 °C, en un tiempo no mayor de 10 minutos;
 en donde dicho componente de liberación lenta es un componente, separado de dicho componente de liberación rápida, que es capaz de desintegrarse por completo en el agua, a la temperatura de 37 °C, en un tiempo no menor de 1 hora;
 15 en donde dicho componente de liberación rápida y dicho componente de liberación lenta son sólidos.
2. Composición según la reivindicación 1, en donde la quercetina está en forma de sus glucósidos y/o sus sales, preferentemente la quercetina es quercetina deshidratada.
- 20 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la quercetina deriva de *Sophora Japonica* o *Dimorphandra mollis*, preferentemente *Sophora Japonica*.
- 25 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la quercetina está en un porcentaje del 1 % al 70 %, preferentemente del 3 % al 60 %, más preferentemente del 5 % al 50 %, donde cada % se refiere al peso total de la composición.
- 30 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la quercetina está en la composición en una cantidad de 50 mg a 1 000 mg, preferentemente de 75 mg a 500 mg, más preferentemente de 100 mg a 500 mg.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el extracto de perilla es hidrosoluble.
- 35 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el extracto de perilla deriva de las hojas o semillas de *Perilla frutescens*, preferentemente las semillas de *Perilla frutescens*.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el extracto de perilla está en un porcentaje del 1 % al 50 %, preferentemente del 2 % al 40 %, más preferentemente del 3 % al 30 %, donde cada % se refiere al peso total de la composición.
- 40 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende una cantidad de extracto de perilla de 5 mg a 500 mg, preferentemente de 25 mg a 300 mg, más preferentemente de 50 mg a 300 mg.
- 45 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente de liberación lenta comprende al menos una vitamina liposoluble y/o al menos un tensioactivo, preferentemente un tensioactivo con HLB de 8 a 18.
- 50 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente de liberación lenta comprende además colesteciferol.
12. Composición según la reivindicación 11, que comprende una cantidad de colesteciferol de 1 µg a 10 µg.
- 55 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente de liberación rápida comprende agentes disruptivos, excipientes diluyentes, adyuvantes, lubricantes, edulcorantes, o mezcla de los mismos.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de comprimidos, minicompresidos, cápsulas o granulado.
- 60 15. Composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para el uso en la prevención y/o tratamiento de los síntomas de alergia, preferentemente los síntomas de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica.
- 65 16. Composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-14 para el uso como complemento alimenticio.

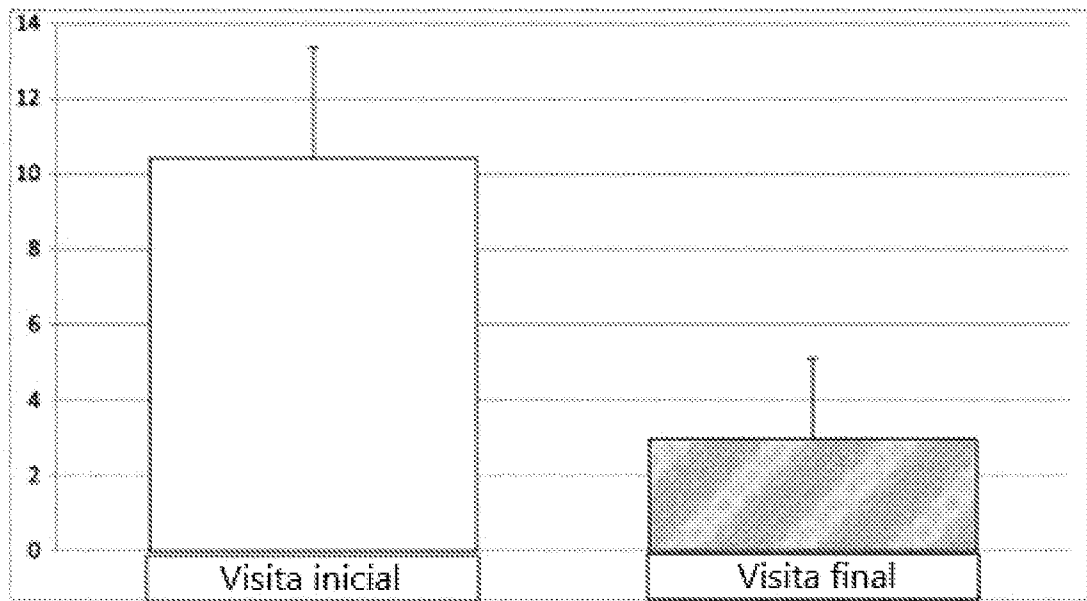


Fig. 1

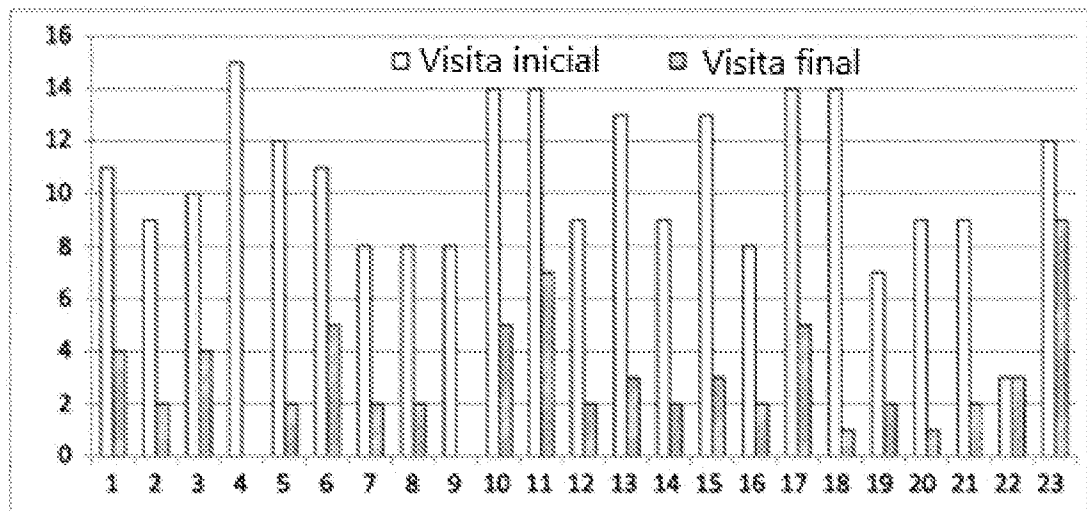


Fig. 2

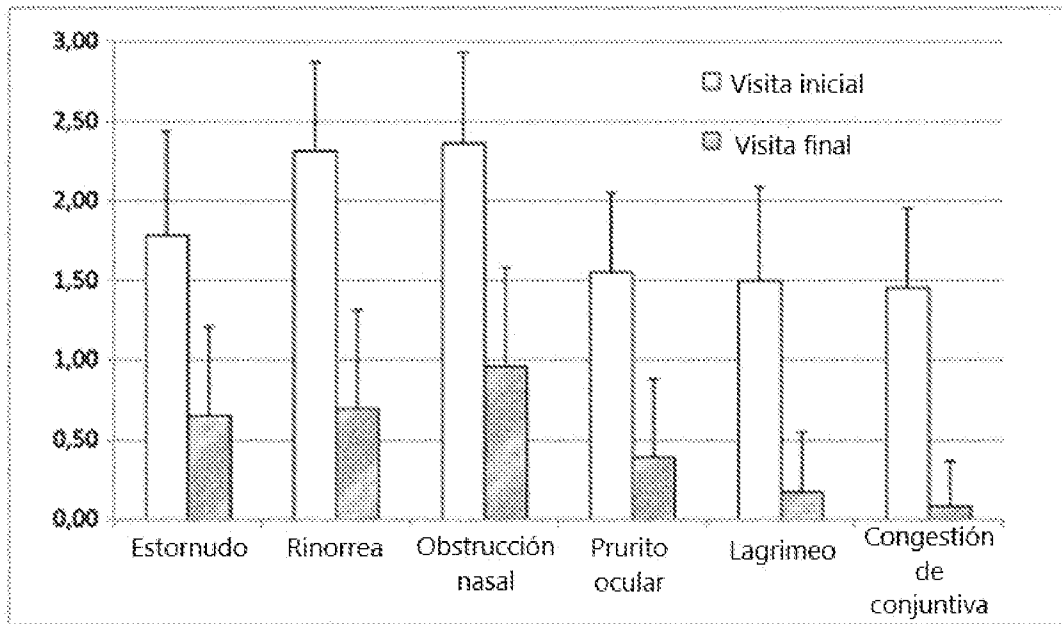


Fig. 3