

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 014**

21 Número de solicitud: 201830606

51 Int. Cl.:

A61K 36/48 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

21.06.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.12.2019

71 Solicitantes:

LABORATORIOS ABBAP PHARMA, S.L. (100.0%)
C/ Severo, Ochoa, 12
11540 Cádiz ES

72 Inventor/es:

BARES LÓPEZ, Lydia y
BARES DOMÍNGUEZ, Miguel Ángel

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

54 Título: **COMPOSICIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE LAS HEMORROIDES**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición para la prevención y/o el tratamiento de las hemorroides que comprende un extracto de madera de *Ceratonia siliqua*, así como a un método para la preparación de la misma.

ES 2 736 014 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE LAS
HEMORROIDES

5

ANTECEDENTES

Las hemorroides, también llamadas almorranas, son venas hinchadas en el ano y en la parte inferior del recto, parecidas a várices. Las hemorroides son muy frecuentes, casi tres de cada cuatro adultos tienen hemorroides de vez en cuando. En ocasiones, no provocan la aparición de síntomas, pero a veces causan picazón, malestar y sangrado. Generalmente las hemorroides se tratan con remedios tópicos con Hamamelis o un agente entumecedor, supositorios con hidrocortisona o antiinflamatorios orales. Se han descrito parches con ingredientes naturales para el tratamiento de las hemorroides en CN106913674, CN105920174, CN103919916 y WO2004069323 A1. ES2549703 describe una composición natural para tratar las hemorroides que comprende aceite de oliva virgen y fruto de algarrobas para el tratamiento de hemorroides tanto externas e internas, así como un procedimiento para preparar la composición que comprende disponer en un recipiente el aceite de oliva y las algarrobas troceadas, dejar freír la mezcla a fuego lento, enfriar y colar. Dicha composición se aplica directamente en la zona afectada. ES2549703 no describe nada de la utilidad de la raíz, madera y/u hojas del agarrobo, sino solo de su fruto.

Las propiedades beneficiosas para la salud del agarrobo (*Ceratonia siliqua*) se han descrito en numerosas publicaciones. En 2014 Durazzo *et al.* (*Food Chem.* 2014, 153, 109) encontraron propiedades antioxidantes de la harina de semillas de algarrobo, de especial interés para la industria alimentaria. Benchikh *et al.* (*Ind. Crops. Prod.* 2014, 60, 98) evidenciaron una excelente fuente de antioxidantes naturales en extractos de *Ceratonia siliqua* no madura que podrían ser empleados en las industrias cosmética, farmacéutica y de alimentos. Por ejemplo, Rached *et al.* usaron el extracto de la pulpa de algarroba para el yogur de forma encapsulada y libre, siendo ésta última la que contiene un mayor poder antioxidante (*Food Funct.*, 2016, 7, 1319). Amessis-Ouchemoukh *et al.* demostraron que los extractos de *Ceratonia siliqua* son muy efectivos en la neutralización de radicales libres (*Ind. Crops. Prod.* 2017, 95, 6). En la industria cosmética se utilizan los extractos de la planta con propiedades antienvjecimiento (CN105640854; KR20150060004; KR101339915; KR20130113729; KR10080155).

35

Por otra parte, Mezziani *et al.* encontraron compuestos antimicrobianos en hojas y vainas de *Ceratonía siliqua* para la bacteria *Pectobacterium atrosepticum*, que causa la pudrición de la patata (*Microb. Pathogenesis* 2015, 78, 95). De manera simultánea, Hsouna *et al.* identificaron actividad antimicrobiana en aceite esencial de vainas de *Ceratonía siliqua* contra la *Listeria monocytogenes* en carne de vacuno picada (*Int. J. of Food Microbiol.*, 2011, 148, 66).

Así mismo, se ha descrito que la pulpa de la algarroba contiene polifenoles que sirven para el tratamiento de la diabetes en humanos (S. Gruendel, A.L. Garcia, B. Otto, K. Wagner, M. Bidlingmaier, L. Burget, *et al.*, *Br. J. Nutr.* 2007, 98, 1170), como tratamiento antitumoral (Custodio *et al.*, *Rec. Nat. Prod.*, 2013, 7, 225), con efecto hepatoprotector y nefroprotector (Hsouna *et al.*, *Food Chem. Toxicol.*, 2011, 49, 3183), o para enfermedades del corazón (Nasar-Abbas *et al.*, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2016, 15, 63).

Carvalho *et al.* realizaron un estudio en el que encontraron que para la producción de ácido succínico con base biológica se usa como materia prima las vainas crudas de algarroba (*Bioresource Technol.*, 2016, 218, 491).

Rtibi *et al.* encontraron en la *Ceratonía siliqua* propiedades contra la inflamación crónica y el estrés oxidativo (*RSC Adv.*, 2016, 6, 65483). De forma simultánea, US2016310552 describe el uso del extracto de algarrobo en conjunción con extractos de té verde y alubias blancas para el tratamiento y la prevención del síndrome de colon irritable.

Asgari *et al.* (*The Natural Products Journal*, 2012, 2, 1) describieron que el algarrobo tiene propiedades antidiarreicas, no sólo actuando para la desintoxicación y el estreñimiento, sino también proporcionando una rica fuente de calorías. WO2011089012 describe un método para producir un producto medicinal para la diarrea a través del extracto del fruto de *Ceratonía siliqua*.

Por tanto, existe la necesidad de un remedio para la efectiva prevención y/o el tratamiento de las hemorroides de aplicación cómoda e indolora.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un remedio efectivo para las hemorroides basado en ingredientes naturales y que además puede aplicarse de forma indolora y extremadamente

cómoda, directamente sobre la piel y lejos del lugar afectado, lo que evita tener el sufrimiento por contacto en la aplicación del remedio.

Los inventores de la presente invención han encontrado que la aplicación transdérmica de una composición farmacéutica que comprende un extracto de madera, hojas y/o raíz de algarrobo (*Ceratonia siliqua*), es altamente eficiente a la hora de prevenir y/o tratar las hemorroides.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende un extracto de madera, hojas y/o raíz de *Ceratonia siliqua* para la prevención y/o el tratamiento de las hemorroides. En una realización preferida, el extracto es de madera de *Ceratonia siliqua*. En otra realización preferida, el extracto es de hojas de *Ceratonia siliqua*. En otra realización preferida, el extracto es de madera y de hojas de *Ceratonia siliqua*. Otras realizaciones preferidas pueden comprender un extracto de raíz de *Ceratonia siliqua*. El extracto de la presente invención puede obtenerse de múltiples maneras conocidas por el experto en la materia, como por ejemplo el prensado, la maceración, la absorción o la destilación. Un ejemplo de extracto de hojas de *Ceratonia siliqua* es un concentrado de una infusión de dichas hojas.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición es un parche transdérmico. Preferiblemente, el parche transdérmico comprende un adhesivo. Preferiblemente, el parche transdérmico comprende una membrana porosa. En una realización preferida, la membrana porosa comprende madera de *Ceratonia siliqua*. En otra realización preferida, el parche de la presente invención comprende madera y corteza de *Ceratonia siliqua*. Los autores de la presente invención han observado que un disco de 7 mm de diámetro y 2 mm de espesor de madera de *Ceratonia siliqua* es capaz de eliminar totalmente los síntomas de las hemorroides cuando se pone en contacto con la piel de un sujeto afectado.

Además, los inventores han observado que el disco es igual de efectivo cuando comprende la corteza de *Ceratonia siliqua* alrededor del disco de madera central, resultante del corte transversal de una rama en secciones de 2 mm de espesor.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, el parche transdérmico comprende al menos una capa externa barrera y una capa interna que comprende el extracto. Preferiblemente, la composición comprende agua, etanol, acetona, metanol o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, la composición comprende

acetona. En una realización preferida, la composición comprende metanol. En una realización preferida, la composición comprende etanol.

5 En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición además comprende al menos un plastificante. Preferiblemente, el plastificante se selecciona de entre dibutilftalato, trietilcitrato, polietilén glicol, polipropilén glicol o mezclas de los mismos.

10 En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición además comprende al menos un potenciador de la permeabilidad.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la composición del primer aspecto que comprende las siguientes etapas:

- a. obtener un extracto de madera, hojas y/o raíz de *Ceratonia siliqua*;
- 15 b. diluir el extracto obtenido en la etapa (a) en al menos un disolvente aceptable, y;
- c. cargar el extracto diluido en la etapa (b) en un sustrato.

20 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un extracto de madera y/u hojas de *Ceratonia siliqua* para la prevención y/o el tratamiento de las hemorroides. Preferiblemente, la composición es un parche transdérmico.

25 Esta invención proporciona un método para suministrar el extracto de madera y/u hojas de *Ceratonia siliqua* a través de la piel de un sujeto que comprende la administración de un parche transdérmico a la piel de dicho sujeto.

Esta invención proporciona un método para tratar a un sujeto humano afligido de hemorroides que comprende la administración periódica de un parche transdérmico a dicho sujeto humano.

30 Esta invención proporciona un parche transdérmico como se describe aquí para usarse en la prevención y/o el tratamiento de un sujeto humano afligido de hemorroides.

35 En una realización preferida, el parche transdérmico además comprende una membrana altamente porosa. En otra realización preferida, la composición farmacéutica además comprende de un adhesivo. En otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende al menos un potenciador de la permeabilidad. En una realización, el parche

transdérmico es un parche de matriz. En otra realización, el parche de matriz comprende de un adhesivo. En una realización, el parche transdérmico es un parche de depósito. En otra realización, el parche de depósito además comprende de una membrana altamente porosa. En otra realización, el parche de depósito comprende al menos un potenciador de la permeabilidad. En otra realización, el potenciador de la permeabilidad se selecciona de entre un grupo que consiste de ácido graso, un alcohol, dietilenglicol, monoetil, alfa-tocoferol, un sulfóxido, una azona, una pirrolidona o un derivado de la misma, un terpeno, un terpenoide, acetato de metilo, acetato de butilo y una ciclodextrina. En otra realización, el potenciador de la permeabilidad es ácido oleico. En otra realización, el potenciador de la permeabilidad es miristato de isopropilo. Aún en otra realización, el potenciador de la permeabilidad es una azona.

En una realización, el parche transdérmico tiene un área total de aproximadamente 5-50 cm². En otra realización, el parche transdérmico tiene un área total de aproximadamente 5-30 cm². En otra realización, el parche transdérmico tiene un área total de aproximadamente 5-20 cm². En otra realización, el parche transdérmico tiene un área total de aproximadamente 5-10 cm². En otra realización, el parche transdérmico tiene un área total de 5 cm². En otra realización, el parche transdérmico tiene un área total de 10 cm². En otra realización, el parche transdérmico tiene un área total de 20 cm².

En una realización, el revestimiento es un revestimiento de tereftalato de polietileno (PET por sus siglas en inglés). En otra realización, el revestimiento PET es siliconado o tiene una capa fluoropolimérica. Y aun en otra realización, una capa de respaldo comprende de un polímero seleccionado de un grupo que consiste de PET, polipropileno y poliuretano.

Esta invención también proporciona un método para suministrar un extracto de madera y/u hojas de *Ceratonía siliqua* a través de la piel de un sujeto que comprende la administración de un parche transdérmico a la piel de un sujeto como se describe en la presente descripción.

Un "parche transdérmico" puede incluir, por ejemplo, parches de matriz y parches de depósitos. Los parches de matriz contiene el extracto que se suministrara en una matriz semisólida que comprende de un extracto y un adhesivo. El parche de depósitos contiene una capa, separada del adhesivo, que contiene el extracto a ser suministrado.

Un "parche de agujas" es un parche transdérmico con pequeñas agujas que micro-perforan la piel a fin de aumentar la permeación o permeabilidad del extracto que se administra a través de la barrera. En una realización, el parche transdérmico descrito en la presente es un parche de agujas.

5

Una "membrana altamente porosa" es una membrana que tiene una alta permeabilidad de gas, aire y líquido. Los parámetros de la membrana que afectan su permeabilidad pueden ser, por ejemplo, peso total por área de superficie, espesor, porosidad, tamaño de poro de flujo medio, y permeabilidad del aire Número Gurley (una unidad que describe el número de segundos requeridos para que 100 centímetros cúbicos de aire pasen a través de un material dado de 6,45 cm² (1,0 pulgada cuadrada) a una presión diferencial de 0,013 kg/cm² (4,88 pulgadas de agua (0,188 psi) (ISO 5636-5:2003)).

10

El flujo disminuye con el aumento del número de Gurley y aumenta el espesor de la membrana. Otros factores que afectan el flujo incluyen el tamaño del poro de la membrana y el peso por área de superficie. Además, los números más bajos de Gurley están asociados con un mayor riesgo de fugas del depósito. Los parámetros de membranas adecuadas deben seleccionarse tal que 1) el flujo a través de la membrana no se afecte, y 2) proporciona una barrera efectiva para prevenir que el líquido del depósito se fugue.

15

20

En una realización, la membrana altamente porosa tiene los siguientes parámetros: 1-20 g/m² de peso total por área de superficie, 8-120 micras de espesor, 40-99% volumen de porosidad, opcionalmente, 75-90% volumen de porosidad, 1-200 s/50 ml de Número Gurley, y hasta 1,1 micras del tamaño del poro de flujo medio. En otra realización, la membrana altamente porosa tiene los siguientes parámetros: 3,0-16 g/m² de peso total por área de superficie, 20-120 micras de espesor, 80-90% volumen de porosidad, 1-5 s/50 ml Número Gurley, y 0,3 – 1,1 micras del tamaño del poro de flujo medio.

25

En otra realización, la membrana altamente porosa tiene los siguientes parámetros: 40-50% volumen de porosidad, 8-35 micras de espesor, 4-20 g/m² de peso base, y 20-200 s/50 ml de Número Gurley, y < 0,1 micras de tamaño del poro. Y aun en otra realización, la membrana altamente porosa tiene los siguientes parámetros: 75-90% volumen de porosidad, 10-120 micras de espesor, 3-20 g /m² de peso base, 1-100 s/50 ml de Número Gurley, y 0,05-1,0 micras tamaño del poro.

30

35

El término "composición" se entiende como en una composición farmacéutica, nutracéutica o como un producto sanitario y se pretende que abarque un producto que comprende de un extracto de madera y/u hojas de *Ceratonia siliqua* y un ingrediente inerte (s) o vehículo o portador

5

Los "potenciadores de permeación o permeabilidad" son agentes que aumentan la biodisponibilidad del extracto. Los potenciadores de permeación incluyen, pero no están limitados a, ácidos grasos que incluyen ácido oleico, propilenglicol, aceite aloe vera, miristato de isopropilo, n-dodecil heterocíclico de nitrógeno heptano-2-cetona, aceite de

10 soya, dietilenglicol monoetil, alfa-tocoferol, alcohol (por ejemplo, etanol o isopropanol), sulfóxido (por ejemplo, sulfóxido de dimetil), azonas (por ejemplo, caprolactona de lauril), pirrolidona (y derivados de la misma), terpenos, terpenoides, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo y ciclodextrinas.

15 En una realización, el potenciador de permeación es un ácido oleico. En otra realización, el potenciador de permeación es un miristato de isopropilo. Y aun en otra realización, el potenciador de permeación es un azona. En una realización, los potenciadores de permeación pueden ser hasta 15% por peso de la composición.

20 Una "capa de respaldo" es una capa de cubierta flexible impermeable que protege al parche del ambiente exterior. Una capa de respaldo puede componer de un material tal como un polímero que incluye, pero no está limitado a, PET, polipropileno y poliuretano.

"Administrando al sujeto" o "administrando al paciente (humano)" significa entrega de,

25 dispensación de, o aplicación de la composición de la presente invención.

Se entiende por "tratamiento", por ejemplo, inducir la inhibición, regresión, o estasis de una afección o enfermedad, inhibiendo, reduciendo o disminuyendo la gravedad o eliminando sustancialmente, o mejorando un síntoma de la enfermedad o trastorno. En el presente

30 caso, la composición de la invención ha demostrado eliminar completamente los síntomas de las personas afectadas de hemorroides tratadas con dicha composición.

Un parche transdérmico consiste normalmente en una pequeña venda adhesiva que contiene el fármaco que debe administrarse y estas vendas pueden presentar varias formas.

35 El tipo más sencillo es un adhesivo de una sola pieza que comprende un depósito que contiene fármaco colocado sobre un soporte. El depósito está formado típicamente por un

adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable, pero, en algunos casos, puede estar formado por un material no adhesivo, cuya superficie en contacto con la piel está provista de una capa fina de un adhesivo adecuado. Debido a que los parches transdérmicos liberan el fármaco por difusión a través de la piel, la velocidad de liberación del fármaco desde el parche está gobernada por la ley de Fick y es proporcional a la concentración de saturación del fármaco en el depósito.

Por lo tanto, la presente invención se centra en un dispositivo transdérmico de liberación de compuestos con actividad antioxidante a partir de partículas de *Ceratonia siliqua* para el tratamiento de la *Haimorrhoides phlebes*, que hasta entonces no había sido recogido como método de tratamiento ni como cura de dicha enfermedad en la literatura científica.

El problema técnico resuelto con esta invención es el tratamiento para la inflamación, dolor y picor causada por la *Haimorrhoides Phlebes* mediante un tratamiento con *Ceratonia siliqua*, siendo éste no invasivo, puesto que el producto actúa solamente en contacto con la piel, pudiendo colocarse lejos de la zona afectada.

La principal ventaja que aporta este producto es que, a menudo, los tratamientos convencionales para la *Haimorrhoides phlebes* no funcionan o resultan muy molestos a la hora de su utilización, además de estar compuestos por compuestos químicos cuya exposición continuada puede causar graves efectos secundarios. El producto está realizado a base de extractos naturales y produce un alivio inmediato solamente al estar en contacto con la piel, sin tener que aplicar ningún ungüento o la ingestión de comprimidos, ni realizar ningún tratamiento en la zona afectada.

Un ejemplo de parche transdérmico objeto de la presente invención consiste en un disco de unos 7 mm de diámetro y 2 mm de espesor de madera de *Ceratonia siliqua* que se ha impregnado en un extracto de la propia madera para mejorar sus propiedades. La madera de *Ceratonia siliqua* ha demostrado poseer propiedades antihemorroidales por sí misma, pudiendo utilizarse discos de la misma en contacto con la piel para obtener el efecto deseado. otro ejemplo de parche transdérmico objeto de la presente invención consiste en una membrana porosa a la que se le aplica un extracto de raíz, madera y/u hojas de *Ceratonia siliqua*.

La inclusión de la madera en el interior de un parche y el aumento de la concentración de los compuestos activos que supone el impregnarla con un extracto de la misma planta supone

una ventaja adicional, ya que permite reducir el tamaño del dispositivo, sin perder el efecto beneficioso del mismo.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Figura 1. Poder antioxidante del extracto de *Ceratonia Siliqua* medido en tiempo (minutos) en el eje de abcisas y en absorbancia a 515 nm en el eje de ordenadas (blanco, diclorometano (DCM), hexano, acetona, metanol).

10 EJEMPLOS

Esta invención se entenderá mejor por referencia a los ejemplos a continuación, pero aquellos expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los ejemplos específicos detallados solamente son ilustrativos de la invención.

15

Ejemplo 1: obtención del extracto de madera de *Ceratonia siliqua*.

La madera de *Ceratonia siliqua* se pulverizó hasta un tamaño de partícula inferior a 1 mm y se extrajeron los componentes activos con una mezcla etanol/agua 1:1 a temperatura ambiente, durante 24 h en la oscuridad, en una relación sólido/líquido 1/10. Transcurrido ese tiempo se filtró el extracto a través de papel Whatman nº 1 y se llevó a sequedad a presión reducida hasta peso constante.

Ejemplo 2: medida de la actividad antioxidante del extracto

25

La actividad antioxidante del extracto obtenido en el ejemplo 1 se analizó mediante el método descrito en Brand-Williams, W. et al. (1995) LWT – Food Science and Technology, 28(1), 25–30, adaptado como se describe en Carmona-Jiménez, Y et al. (2014) Food Chemistry 165, 198–204. Dicha actividad se ensayó en diluciones del extracto en distintos disolventes: diclorometano (DCM), hexano, acetona y metanol y se muestra en la figura 1. Se observó que el extracto diluido en acetona o metanol presenta una alta actividad antioxidante, mejor que cuando se emplean los otros disolventes. Estos disolventes son además. más amigables con el medio ambiente.

35

Ejemplo 3: preparación de un parche transdérmico que comprende el extracto.

El extracto obtenido como se explica en el ejemplo 1 se redisolvió en etanol para formar una disolución de 500 mg de extracto/ml y en ella se sumergieron láminas de madera de *Ceratonia siliqua* de 2 mm de espesor para enriquecerlas en los componentes activos.

- 5 La madera se dejó en contacto con el extracto durante 48 h a temperatura ambiente y en oscuridad. Una vez impregnadas, las láminas de madera se dejaron secar y se cortaron con la forma deseada. Los discos de madera impregnada así obtenidos se pusieron en contacto directo con la piel.
- 10 Se prepararon parches transdérmicos con una capa de soporte que contiene un elemento adhesivo sobre la que se colocó un disco de 7 mm de diámetro y 2 mm de espesor de madera de *Ceratonia siliqua* impregnada en el extracto anteriormente descrito. Mediante el soporte adhesivo, el parche transdérmico pudo fijarse a la piel cómodamente de forma que el disco de madera impregnado de extracto de madera de *Ceratonia siliqua* quedase en
- 15 contacto con la piel, permitiendo la absorción de los compuestos activos del extracto por parte del organismo.

Ejemplo 4: efectividad del parche transdérmico

- 20 La composición de la presente invención se ensayó en 40 adultos de entre 25 y 75 años. De entre ellos, 4 presentaban una situación más grave de hemorroides y estaban esperando a ser tratados con cirugía. En el 100 % de los casos, los pacientes refirieron una mejoría parcial a los 30 minutos tras la aplicación del parche y una mejoría total a la hora. Interesantemente, el 70% de los sujetos en los que se ensayó el parche no creían en la
- 25 medicina natural, mientras que el 100% obtuvo resultados positivos. Los 4 adultos con cirugía programada la cancelaron ante la mejoría obtenida con el parche de la presente invención.

Ejemplo 5: análisis de la composición del extracto del ejemplo 1.

- 30 La composición química del extracto del ejemplo 1 se analizó mediante HPLC tal y como se explica en Torres, J. L. et al. (2002) Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50(26), 7548–7555; Villaño, D. et al. (2005) Analytica Chimica Acta, 538(1–2), 391–398; Hanan A. Jambi (2015) Life Science Journal 12(12), 1-5.

35

La tabla 1 recoge la concentración en mg/kg de extracto y la abundancia relativa de una serie de compuestos en el extracto del ejemplo 1. La tabla 2 muestra la concentración y abundancia relativa de flavonoides en el extracto del ejemplo 1. La tabla 3 muestra la concentración y abundancia relativa de compuestos volátiles en el extracto del ejemplo 1.

- 5 Finalmente, la tabla 4 muestra las concentraciones y abundancias relativas de algunos compuestos en el parche obtenido según el ejemplo 3, y cómo hay un aumento de concentración de estos compuestos en el parche del ejemplo 3 en comparación con el extracto.

- 10 Tabla 1. Resultados del análisis de polifenoles en el extracto de madera de *Ceratonia siliqua* preparado según el ejemplo 1.

Compuesto	Concentración (mg/ kg extracto)	Abundancia relativa (%)
acido gálico	328	15,33
pyrogallol	600	28,05
3-OH-tirosol	180	8,42
4-Amino benzoico	30	1,40
protocatchnico	75	3,51
chlorogenico	160	7,48
catecol	10	0,47
catequeína	85	3,97
cafeína	14	0,65
P-OH-benzoico	40	1,87
cafeico	10	0,47
vainilínico	5	0,23
ferúlico	20	0,94
iso-ferúlico	22	1,03
e-vanílico	306	14,31
resveratrol	27	1,26
<i>alpha</i> -cumárico	12	0,56
benzoico	150	7,01

3,4,5-metoxicinámico	12	0,56
salicílico	35	1,64
cumarina	16	0,75
<i>p</i> -cumárico	2	0,09

Tabla 2. Resultados del análisis de flavonoides en el extracto de madera de *Ceratonia siliqua* preparado según el ejemplo 1.

Compuesto	Concentración (mg/kg extracto)	Abundancia relativa (%)
naringina	14	7,78
rutina	32	17,78
hisperidina	25	13,89
ácido rosmarínico	7	3,89
quercetrina	54	30,00
quercotina	4	2,22
hisptina	16	8,89
kampferol	8	4,44
apegenina	19	10,56
7-OH-flavona	1	0,56

Tabla 3. Resultados del análisis de compuestos volátiles en el extracto de madera de *Ceratonia siliqua* preparado según el ejemplo 1.

Compuesto	Concentración (mg/kg extracto)	Abundancia relativa (%)
Hidrocarburos		
naphthaleno	0,4	0,42
β -cedreno	7,3	7,70
heptadecano	2,5	2,64
eicoseno	20,6	21,73

nonadecano	1,3	1,37
heneicosano	10,4	10,97
Terpenos		
limoneno	1,2	1,27
camphor	1,3	1,37
nerolidol	0,5	0,53
β -patchouleno	1,6	1,69
farnesol	15,3	16,14
Ésteres		
tiglato	0,6	0,63
hexanoato de metilo	0,5	0,53
butirato de isoamilo	0,7	0,74
isobutirato de geranilo	3,1	3,27
feniletil tiglato	9,4	9,92
Aldehídos y cetonas		
benzaldehído	0,6	0,63
2-hexanona	1,2	1,27
Alcoholes		
3-Hexanol	0,8	0,84
ácidos		
ftálico	3,8	4,01
hexadecanoico	6,5	6,86
octadecanoico	5,2	5,49

Tabla 4. Concentración de algunos compuestos en el parche descrito en el ejemplo 3.

Compuesto	Concentración (mg/kg extracto)	Abundancia relativa (%)
ácido gálico	428	16,75
pirogalol	650	25,44

3-OH-tirosol	190	7,44
4-amino benzoico	32	1,25
protocatchnico	78	3,05
clorogénico	167	6,54
catecol	11	0,43
catequeína	87	3,41
cafeína	16	0,63
P-OH-benzoico	43	1,68
cafeico	10	0,39
vainilínico	5	0,20
ferúlico	22	0,86
	25	0,98
	315	12,33
resveratrol	30	1,17
	15	0,59
benzoico	159	6,22
3,4,5-metoxicinámico	12	0,47
salicílico	40	1,57
cumarina	19	0,74
	2	0,08
naringina	15	0,59
rutina	35	1,37
hisperidina	27	1,06
ácido rosmarínico	7	0,27
quercetrina	58	2,27
quercetina	4	0,16
hispetina	20	0,78
kaempferol	10	0,39
apigenina	22	0,86
7-OH-flavona	1	0,04

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un extracto de madera, hojas y/o raíz de *Ceratonia siliqua* para la prevención y/o el tratamiento de las hemorroides.
5
2. La composición según la reivindicación 1, donde el extracto es de madera de *Ceratonia siliqua*.
3. La composición según la reivindicación 1, donde el extracto es de hojas de *Ceratonia siliqua*.
10
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha composición es un parche transdérmico.
5. La composición según la reivindicación 4, donde el parche transdérmico comprende un adhesivo.
15
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, donde el parche transdérmico comprende una membrana porosa.
20
7. La composición según la reivindicación 6, donde la membrana porosa comprende madera de *Ceratonia siliqua*.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde el parche transdérmico comprende al menos una capa externa barrera y una capa interna que comprende el extracto.
25
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha composición comprende agua, etanol, acetona, metanol o combinaciones de los mismos.
30
10. La composición según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende acetona.
11. La composición según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende metanol.
35

12. La composición según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende etanol.

13. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que además comprende al menos un plastificante.

5

14. La composición según la reivindicación 13, donde el plastificante se selecciona de entre dibutilftalato, trietilcitrate, polietilén glicol, polipropilén glicol o mezclas de los mismos.

10

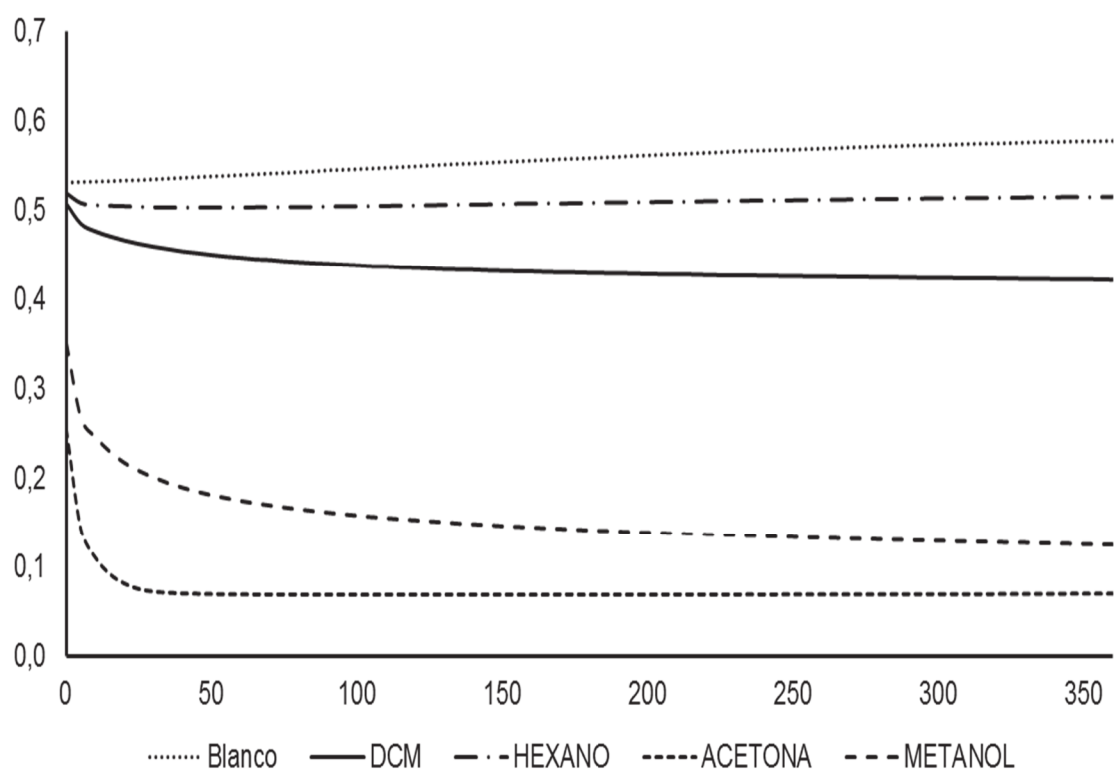
15. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que además comprende al menos un potenciador de la permeabilidad.

16. Procedimiento para la preparación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende las siguientes etapas:

15

- a. obtener un extracto de madera, hojas y/o raíz de *Ceratonia siliqua*;
- b. diluir el extracto obtenido en la etapa (a) en al menos un disolvente aceptable, y:
- c. cargar el extracto diluido en la etapa (b) en un sustrato.

FIG. 1





- ②① N.º solicitud: 201830606
②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.06.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K36/48** (2006.01)
A61P9/14 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2549703 A1 (MUÑOZ DE HOCES ANTONIO) 30/10/2015, resumen	1-16
A	CN 105343245 A (XU SHIQIN) 24/02/2016, reivindicaciones	1-16
A	WO 2004069323 A1 (PARK SANG-TAE) 19/08/2004, resumen	1-16

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
07.08.2018

Examinador
I. Rueda Molíns

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, XPESP, BIOSIS, WPI, TCM, EMBASE