

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.01.16	(73) Titular(es): INSTITUT PHYTOCEUTIC
(30) Prioridade(s): 2003.01.17 FR 0300506	37, RUE ALBERT EINSTEIN, Z.I. LA PALUD F-83600 FREJUS FR
(43) Data de publicação do pedido: 2006.02.01	(72) Inventor(es): BERNADETTE VERNEAU FR
(45) Data e BPI da concessão: 2007.06.06 046/2007	(74) Mandatário: MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL QUE COMPREENDE CAPSAICINOIDES**

(57) Resumo:
COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL QUE COMPREENDECAPSAICINOIDES

DESCRIÇÃO

**COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL QUE COMPREENDE
CAPSAICINOIDES**

A presente invenção tem por objecto uma composição para uma administração por via oral que contém capsaicinoides e a sua utilização como medicamento, alimento, complemento alimentar ou produto dietético. Esta composição apresenta a vantagem de ser desprovida do efeito irritante sobre a mucosa gástrica.

O fruto do Pimento, fresco ou seco, é utilizado, em geral, como especiaria. O seu poder picante, ao nível da cavidade bucal, é função do seu teor em capsaicinoides.

Os capsaicinoides são constituídos maioritariamente por capsaicina, e minoritariamente de homocapsaicina e de dihidrocapsaicina.

Os trabalhos científicos realizados após vários anos permitiram demonstrar que os capsaicinoides contidos no Pimento (ou capsicum) possuem a capacidade de estimular a termogénese.

A termogénese é o desenvolvimento contínuo e regular do calor nos seres vivos. Um dos métodos farmacológicos, reconhecido actualmente, para o tratamento e a prevenção da obesidade é o estímulo da termogénese, apresentando um aumento do consumo energético e, assim, um maior consumo de calorias.

O aumento da termogénese pelos capsaicinoides, contidos no Pimento, está ligado à estimulação do sistema simpático. O aspecto metabólico deste aumento da termogénese é diferente de acordo com os estudos. Em certos estudos, está ligado a um

aumento da oxidação dos lípidos. Noutros estudos está ligado ao aumento de oxidação dos glúcidos. Todavia, quando a refeição é rica em lípidos, a oxidação destes últimos é preponderante.

A capacidade dos capsaicinoides, contidos no Pimento, de estimular a termogénese e favorecer a oxidação dos lípidos é muito interessante para evitar o armazenamento das gorduras e favorecer a eliminação das que estão armazenadas. Observou-se, também, que este aumento da termogénese pelos capsaicinoides, contidos no Pimento, é acompanhado por uma redução de apetite.

Além disso, o Pimento é usado, tradicionalmente, para tratar problemas circulatórios, em particular a hipercolesterolemia, ou certos problemas digestivos, tal como as flatulências, as úlceras gástricas, os refluxos gastro-esofágico e as infecções intestinais.

Todavia, o Pimento apresenta muitas vezes o inconveniente de irritar a mucosa gástrica.

O estudo de YEOH K. G. et al. "How does chilli cause upper gastro-intestinal symptoms" J. Clin. Gastroenterol., 1995, 21, p. 87-90 demonstra que as dores digestivas induzidas pela ingestão de 5 g de Pimento contém 0,048 % em peso de capsaicinoides, que estarão ligados à estimulação da terminação nervosa local ao nível do esófago.

As populações na Europa e nos Estados Unidos mostram-se ainda mais sensíveis ao carácter irritante desta especiaria sobre a mucosa gástrica do que as populações da Ásia uma vez que o consumo do Pimento é muito mais fraco.

O problema da irritação da mucosa gástrica devida ao Pimento limita, assim, a administração dos capsaicinoides por via oral.

Para diminuir a sensação de azia que o pimento poderá ocasionar após a ingestão, a patente US 5,273,754 propõe a associação a este de uma substância carminativa refrescante, tal como a menta apimentada, o mentol, a menta verde, ou a carvona. Todavia, estas substâncias são fortemente odorantes e podem incomodar as pessoas que não apreciam o gosto da menta. Também pode ser desejável dispor de uma composição à base de capsaicinoides sem aroma nem odor.

A US 6022718 está relacionada com as composições estimulantes da termogénese à base de capsaicinoides e de um óleo vegetal.

O teor em capsaicinoides do Pimento fresco varia de 0,01 a 510 µg/g de acordo com REILLY. CA. (2001). A óleoresina (ou resina de capsicum) é um extracto orgânico do Pimento, largamente utilizado na indústria alimentar para a aromatização de chapas industriais. Permite fornecer um gosto picante de forma reprodutível e sob forma concentrada.

A óleoresina é lipofílica, os óleos aceitáveis para uma administração oral são bem adaptados para a formulação dos capsaicinoides.

De forma totalmente surpreendente, os inventores verificaram que incorporar, neste óleo, um aditivo lipofílico sólido ou pastoso à temperatura ambiente, a composição assim obtida fica desprovida de todos os efeitos irritantes sobre a mucosa gástrica.

A presente invenção tem por objecto uma composição para uma administração por via oral que contém capsaicinoides em associação com uma base de formulação aceitável para a administração por via oral, a referida base de formulação compreende um óleo e um aditivo lipofílico sólido ou pastoso à temperatura ambiente.

Entende-se por base de formulação, uma substância de suporte inerte no qual são introduzidos os elementos activos.

A composição, objecto da presente invenção, apresenta-se de forma vantajosa sob a forma sólida ou pastosa à temperatura ambiente.

O aditivo lipofílico representa, de forma vantajosa, de 5 a 20% em peso, de preferência de 8 a 15% em peso da composição.

De modo vantajoso, o aditivo lipofílico possui um ponto de fusão compreendido entre 30 e 80 °C, se bem que é sólido ou pastoso à temperatura ambiente e pode ser fundido num óleo através dos equipamentos industriais padrão.

O aditivo lipofílico é escolhido, de preferência, entre as ceras, os mono-, di- ou triglicéridos dos ácidos gordos, os ácidos gordos e os polietilenoglicóis e os ésteres de ácidos gordos de polietilenoglicol, bem como misturas destes.

As ceras podem ser a cera de abelha, a cera de candelila, a cera de carnaúba, a cera de polietileno oxidado ou a cera de petróleo (ou cera microcristalina). Utiliza-se, de forma vantajosa, a cera de abelha.

Os mono-, di- ou triglicéridos dos ácidos gordos podem ter diferentes graus de esterificação. Utiliza-se, de forma vantajosa, o palmitoestearato de glicerol.

Os ácidos gordos podem ser escolhidos entre o ácido palmítico, o ácido esteárico ou o ácido behénico, bem como os seus sais de cálcio, de sódio, de potássio ou de magnésio.

Os polietilenoglicóis e os ésteres de ácidos gordos de polietilenoglicol possuem, de forma vantajosa, um peso molecular compreendido entre 600 e 6000.

De modo preferencial, o aditivo lipofílico é constituído por uma mistura de cera de abelha e de palmitoestearato de glicerol, cuja razão mássica preferida é de cerca de 1.

O Pimento é o fruto de uma planta herbácea anual da família das Solanáceas. As duas espécies mais usadas são *Capsicum annuum* e *Capsicum frutescente* que são objecto de culturas, em especial na Europa, em África e na América do Norte e do Sul.

Além dos capsaicinoides, os frutos do Pimento contêm carotenóides tal como o beta-caroteno, a zeaxantina, a violaxantina, a capsantina e a capsorubina (estes 2 últimos são específicos do género *Capsicum*).

Os capsaicinoides podem ser incorporados na composição sob a forma de fruto seco ou de resina de capsicum (ou óleoresina).

A resina de capsicum pode conter entre 3 e 50 % em peso, de preferência entre 5 e 20 % em peso de capsaicinoides.

Os capsaicinoides são incorporados, de forma vantajosa, na composição sob a forma de resina de capsicum.

Os capsaicinoides representam, de forma vantajosa, entre 0,02 e 5% em peso, de preferência de 0,1 a 2 % em peso da composição.

O óleo é escolhido, vantajosamente, entre os óleos vegetais tal como o óleo de soja, o óleo de girassol, o óleo de milho, o azeite ou o óleo de noz e entre os óleos minerais tal como o óleo de parafina, bem como misturas destes.

A composição compreende, de forma vantajosa, um ou vários compostos fisiologicamente activos além dos capsaicinoides. Estes outros compostos fisiologicamente activos representam, de forma vantajosa, de 10 a 30 % em peso da composição e podem ser escolhidos entre os estimulantes da termogénese ou do trânsito.

Os trabalhos científicos realizados ao longo de vários anos permitiram demonstrar certos alimentos possuem a capacidade de estimular a termogénese: é, em especial, o caso da cafeína contida no café e o chá. Por outro lado, o *Ascophyllum nodosum* é um estimulante do trânsito.

Vantajosamente, pelo menos um dos outros compostos fisiologicamente activos é um vegetal ou um extracto deste, escolhido entre o chá verde, a alga *Ascophyllum nodosum*, o mate, o guarana, a éfedra ou a laranja amarga verde (*citrus aurantium*), bem como misturas destes, e/ou um óleo de girassol rico em ácido linoleico conjugado.

A composição, de acordo com a presente invenção, pode apresentar-se sob a forma de uma cápsula mole ou dura. O revestimento das cápsulas moles ou duras é, de forma vantajosa, em gelatina bovina, em gelatina de peixe, em hidroxipropilmetilcelulose ou noutro polímero de origem vegetal ou animal.

As cápsulas duras não possuem um sistema de fecho hermético, simplesmente é necessário colocar um procedimento que permita o fecho (cintagem ou selagem interna).

A composição, objecto da presente invenção, é preparada de acordo com as técnicas clássicas conhecidas pelo perito:

- 1) O aditivo lipofílico é incorporado no óleo que é aquecido a uma temperatura suficiente para permitir fundir completamente o aditivo lipofílico e obter uma mistura homogénea,
- 2) Após arrefecimento a cerca de 50 °C, são incorporados nesta mistura, sob agitação, os outros compostos tal como a óleoresina de capsicum e os compostos estimulantes da termogénese,
- 3) A mistura assim obtida é arrefecida a uma temperatura compreendida entre 25 e 40 °C,
- 4) Realiza-se eventualmente o enchimento das cápsulas moles ou duras com esta mistura.

Tal como formulado, a composição objecto da presente invenção não apresenta, de forma vantajosa, nenhuma sedimentação dos outros compostos estimulantes da termogénese, tal como o extracto de chá verde, ou estimulantes do trânsito, tal como o pó de alga *Ascophyllum*.

A presente invenção tem também por objecto a utilização da composição como alimento, como complemento alimentar ou como produto dietético (alimento destinado a uma alimentação particular).

A composição pode ser incorporada nos alimentos que são preparados industrialmente ou artesanalmente, tal como os óleos, a manteiga, a margarina, os patés de chocolate para barrar. Também se pode apresentar sob a forma de um pó para diluir em água ou de barras alimentares.

A composição, de acordo com a presente invenção, é usada de forma vantajosa para estimular a termogénese, eventualmente com redução de apetite, sem que produza um efeito irritante sobre a mucosa gástrica.

De forma vantajosa, a composição de acordo com a presente invenção também pode ser usada para reduzir ou prevenir o aparecimento da celulite, ou para reduzir ou prevenir o excesso de peso.

De forma muito vantajosa, a composição de acordo com a presente invenção pode ser usada como complemento alimentar destinado às pessoas que desejem reduzir a sua massa gorda reduzindo o armazenamento das gorduras alimentares e eliminando mais gorduras.

A presente invenção tem também por objecto a utilização da composição como medicamento.

É usada, de forma vantajosa, para estimular a termogénese, eventualmente com redução do apetite, sem produzir um efeito irritante sobre a mucosa gástrica.

Permite, assim, tratar ou prevenir a obesidade, os problemas circulatórios ou certos problemas digestivos, como as flatulências, as úlceras gástricas, os refluxos gastro-esofágicos e as infecções intestinais.

Pode também ser utilizada para o tratamento sintomático da zona, das dores reumáticas, das neuropatias diabéticas e da psoríase.

A) Exemplos de composições sob a forma de cápsulas moles

As composições foram preparadas sob forma de cápsula mole a partir de óleoresina de capsicum, de óleo de soja, cerca de 5 % em peso de cera de abelha e cerca de 5 % em peso de palmitoestearato de glicerol.

Formulação 1:

- 15 mg de óleoresina de capsicum,
- 150 mg de extracto de chá verde,
- 75 mg de óleo de girassol rico em ácido linoleico conjugado,
- 200 mg de óleo de soja,
- 16 mg de lecitina de soja,
- 29 mg de cera amarela de abelha,
- 25 mg de palmitoestearato de glicerol,

Revestimento da cápsula mole: Gelatina, Glicerol, Sorbitol, corantes.

Formulação 2:

- 15 mg de óleoresina de capsicum,
- 150 mg de pó de *Ascophyllum nodosum*,
- 75 mg de óleo de girassol rico em ácido linoleico conjugado,
- 200 mg de óleo de soja,
- 16 mg de lecitina de soja,
- 29 mg de cera amarela de abelha,
- 25 mg de palmitoestearato de glicerol,

Revestimento da cápsula mole: Gelatina, Glicerol, Sorbitol, corantes.

As formulações 1 e 2 foram preparadas da seguinte forma:

- 1)** No óleo de soja aquecido a cerca de 60 °C, deixou-se fundir a cera de abelha e o palmitoestearato de glicerol,
- 2)** Arrefeceu-se a mistura descrita acima a cerca de 50 °C e incorporou-se, sob agitação, o óleo de girassol rico em CLA, a lecitina de soja, a óleoresina de capsicum e o extracto de chá verde ou o *Ascophyllum nodosum*,
- 3)** Arrefeceu-se a mistura a uma temperatura compreendida entre 25 e 40 °C,
- 4)** Procedeu-se ao enchimento das cápsulas moles segundo o procedimento clássico.

As formulações 1 e 2 apresentam-se sob forma pastosa à temperatura ambiente.

Num estudo realizado com uma mulher, YOSHIOKA M. et al. «Effects of red pepper added to high fat and high carbohydrate meals on energy metabolism» Br. J. Nut., 1998, nº 80, p. 503-510, os autores colocam a hipótese de uma diferença de resposta metabólica no que diz respeito à tomada de Capsicum entre os homens e as mulheres.

Com efeito, os músculos das mulheres contêm uma percentagem mais elevada de fibras do tipo 1 do que os homens. Ora, estas fibras do tipo 1 reforçam 3 vezes mais os receptores beta-adrenérgicos do que as fibras do tipo 2. Esta diferença explicará que, neste estudo, a resposta metabólica nas mulheres conduz a uma oxidação muito mais importante de lípidos do que os homens.

A formulação 1 contém um extracto de chá verde rico em cafeína que é um estimulante do sistema beta-adrenérgico. Por esta razão, a formulação 1 será vantajosamente utilizada pelo homem.

B) Testes in vitro de libertação do conteúdo da cápsula mole

Estes testes foram realizados a partir da formulação 1 com a ajuda de um aparelho de medida do tempo de dissolução (aparelho com pás em espiral) descrito na farmacopeia europeia.

As cápsulas moles são colocadas em 1000 ml de água a 37 °C.

Foram obtidos os seguintes resultados:

Cera de abelha (% em peso em relação à composição total)	Palmitoestearato de glicerol (% em peso em relação à composição total)	Enchimento das cápsulas moles	Tempo de dissolução
2%	0%	OK	Libertação completa em menos de 30 minutos
3%	0%	OK	
4%	0%	OK	
5%	0%	OK	
6%	0%	Viscosidade muito importante para o enchimento das cápsulas moles	--
5%	3%	OK	Libertação completa em 90 minutos
5%	6%	Viscosidade muito importante para o enchimento das cápsulas moles	--
5%	5%	OK	Libertação completa em 120 minutos

Estes resultados mostram que o tempo de dissolução *in vitro* das composições depende da proporção de cera de abelha e de palmitoestearato de glicerol incorporado.

Certas proporções obtêm um elevado ponto de fusão da mistura. Em consequência, a temperatura de enchimento da mistura

oleosa na cápsula mole torna-se demasiado elevada para permitir o enchimento das cápsulas moles.

Uma dissolução completa de cerca de 120 min é obtida com uma composição contendo 5% em peso de cera de abelha e 5% em peso de palmitoestearato de glicerol.

O tempo mínimo de dissolução aceitável é de pelo menos 1 hora.

De preferência pelo menos 90 minutos, e de maneira ainda mais preferida de pelo menos 120 minutos.

C) Teste de tolerância nos sujeitos saudáveis

O melhoramento da tolerância digestiva do capsicum por associação com a cera de abelha-palmitoestearato de glicerol foi testada em 20 sujeitos saudáveis recebendo sucessivamente e numa ordem aleatória:

- uma composição sem cera e sem palmitoestearato de glicerol,
- para as mulheres: a composição 2, e para os homens: a composição 1.

	Percentagem de sujeitos que apresentam problemas de tolerância digestiva tal como dores gástricas e sensação de azia	Percentagem de sujeitos que apresentam uma boa tolerância digestiva
Composição sem cera e sem palmitoestearato de glicerol	55%	45%
Composição que contém 5% em peso de cera de abelha e %% em peso de Palmitoestearato de glicerol	0%	100%

Este teste demonstra que as composições que contêm uma mistura de cera de abelha e de palmitoestearato de glicerol no que respeita ao aditivo lipofílico sólido ou pastoso à temperatura ambiente, apresentam para uma mesma dose de óleoresina de capsicum menos azias digestivas do que as cápsulas moles que não contêm nenhum aditivo lipofílico sólido ou pastoso à temperatura ambiente.

17-07-2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composição estimulante da termogénese, para uma administração por via oral dos capsaicinóides em associação com uma base de formulação aceitável para a administração por via oral, caracterizada pela referida base de formulação compreender um óleo vegetal e/ou mineral e um aditivo lipofílico sólido ou pastoso à temperatura ambiente, o aditivo lipofílico sólido ou pastoso à temperatura ambiente representa de 5 a 20% em peso, de preferência de 8 a 15% em peso da composição.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo aditivo lipofílico ser escolhido entre as ceras, os mono-, di- ou triglicéridos dos ácidos gordos, os ácidos gordos e os polietilenoglicóis e os ésteres de ácidos gordos de polietilenoglicol, bem como misturas destes.
3. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo aditivo lipofílico ser uma mistura de cera de abelha e de palmitoestearato de glicerol.
4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pela razão mássica entre a cera de abelha e o palmitoestearato de glicerol ser de cerca de 1.
5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelos capsaicinóides estarem presentes na composição sob a forma de uma resina de capsicum.
6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelos capsaicinóides representarem de

0,02% a 5% em peso, de preferência de 0,1 a 2% em peso da composição.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo óleo vegetal ser escolhido entre o óleo de soja, o óleo de girassol, o óleo de milho, o azeite ou o óleo de noz e o óleo mineral é um óleo de parafina.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada por compreender, além disso, um ou vários compostos fisiologicamente activos diferentes dos capsaicinoides.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelos outros compostos fisiologicamente activos representarem 10 a 30% em peso da composição.

10. Composição de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado em que pelo menos um entre os outros compostos fisiologicamente activos seja um óleo vegetal ou um extracto deste, escolhido entre o chá verde, a alga *Ascophyllum nodosum*, o mate, o guarana, a éfedra ou a laranja amarga verde (*citrus aurantium*), bem como misturas destes.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada em que pelo menos um entre os outros compostos fisiologicamente activos seja um óleo de girassol rico em ácido linoleico conjugado.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada por se apresentar sob a forma sólida ou pastosa à temperatura ambiente.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada por estar na forma de uma cápsula mole ou dura.

17-07-2007