



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) **CH 704 631 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K 36/185** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) **FASCICOLO DEL BREVETTO**

(21) Numero della domanda: 00540/08	(73) Titolare/Titolari: Monica Ancora, via Comacini 13 6500 Bellinzona (CH)
(22) Data di deposito: 07.04.2008	
(24) Brevetto rilasciato: 28.09.2012	
(45) Fascicolo del brevetto pubblicato: 28.09.2012	(72) Inventore/Inventori: Monica Ancora, 6500 Bellinzona (CH)

(54) **Prodotti per uso orale comprendenti estratti di boehmeria nipononivea.**

(57) Le forme farmaceutiche per uso orale prevedono la somministrazione di estratto secco di *Boehmeria nipononivea* in quantità di circa 350 mg di estratto secco ad uso giornaliero, dispersi in eccipiente inerte come silice colloidale anidra.

Descrizione

Oggetto e/o ambito tecnico

[0001] L'invenzione concerne la produzione di forme ad uso orale in particolare compresse e capsule a base di Boehmeria Nipononivea o Niponivea Koidz.

Esposizione dell'invenzione:

Stato della tecnica

[0002] L'alopecia androgenetica nell'arco complessivo della vita colpisce circa l'80% degli uomini e il 50% delle donne. L'alopecia androgenetica è caratterizzata dalla minaturizzazione strutturale dei follicoli del capello androgeno-sensibile in individui suscettibili ed è anatomicamente definito per un certo tipo di cuoio capelluto. Biochimicamente, un fattore predisponente di questo disordine oltre a quello genetico, è la conversione del testosterone a diidrossitosterone (DHT) via enzima 5 a redattasi. Sembra che la presenza del DHT a livello dei follicoli piliferi sia nocivo per i bulbi piliferi e sia dannoso per il capello. Questo metabolismo è anche la chiave di inizio e progressione dell'iperplasia prostatica benigna e molti farmaci usati per questa patologia hanno dato buoni risultati inaspettati sulla alopecia androgenetica.

In uno studio pilota controllato, con maschi tra i 23 e 64 anni con lieve o moderata alopecia androgenetica si è osservato che l'estratto liposterolico di *Serenoa repens* e 8-sitosterolo apportano miglioramento dell'alopecia nel 60% dei pazienti trattati. Questo studio ha confermato per la prima volta la possibile efficacia degli inibitori della 5 a redattasi per la cura della calvizie.

Studi di competizione enzimatica in vitro sull'enzima 5 a redattasi confermano come certi acidi polinsaturi (α,γ -linolenico) siano in grado di inibire l'attività di questo enzima.

[0003] L'estratto di *B. nipononivea* ha una potente attività inibitoria della enzima 5 a redattasi e la promozione della ricrescita del pelo sui topi. L'attività sull'enzima 5 a redattasi è da imputarsi alla presenza di 6 acidi grassi (α -linolenico, linoleico, palmitico e in minima quantità elaidico, oleico e stearico), mentre l'attività dell'estratto di *B. nipononivea* sulla ricrescita del pelo è stata attribuita anche alla presenza di altri fitocostituenti non identificati ad azione non androgeno-dipendente. Confermando studi precedenti, è stato verificato che nelle frazioni di estratto di *B. nipononivea* l'acido α -linolenico, linoleico e oleico sono ora i più attivi nell'inibire l'enzima 5 a redattasi.

Importante è notare che il modello animale usato per l'esperimento non ha una calvizia androgeno-dipendente ed è stata solo misurata la facilitazione alla ricrescita di pelo precedentemente rasato. La ragione dell'induzione della crescita del pelo nei topi è stata attribuita in particolar modo all'acido α -linolenico, elaidico e stearico, e certamente l'alto contenuto in acidi grassi inibitori dell'enzima 5 a redattasi nella *B. nipononivea*, rendono questa pianta la preferita nella ricrescita del capello.

Svantaggi

[0004] Finora sono stati utilizzati prodotti che aumentano la vascolarizzazione locale a base di vasodilatatori ormonali, ormoni veri e propri oppure prodotti con miscele di integratori alimentari e piante ad azione fitoterapica. Tranne che i prodotti di sintesi ad attività ormonale (come la finasteride, il minoxidil, gli spironolattoni e il progesterone ed altri: con notevoli e scientificamente provati effetti collaterali a livello generale: diminuzione della libido, disfunzioni dell'erezione e disordini dell'eiaculazione, problemi di malformazioni fetali in donne in gravidanza, etc.), le varie miscele di piante e oligoelementi, vitamine oppure altri tipi di integratori non hanno portato un'azione mirata ad azione locale e duratura sulla ricrescita del capello e sui bulbi piliferi.

Obiettivo

[0005] La presente invenzione mira a sviluppare un prodotto somministrabile per uso orale sicuro che permetta la ricrescita dei bulbi piliferi e aumenti la midollare del capello e la densità follicolare, e abbia attività sull'alopecia androgenetica. L'azione prevalente è diretta sull'enzima steroideo 5 a redattasi.

Soluzione

[0006] L'obiettivo è raggiunto grazie alle caratteristiche della rivendicazione 1.

Vantaggi

[0007] Le rivendicazioni dipendenti evidenziano alcuni sviluppi vantaggiosi. L'invenzione comporta i seguenti vantaggi: ha attività sull'alopecia androgenetica a lunga durata con azione sull'enzima steroideo 5 a redattasi a livello locale solo sul cuoio capelluto, senza avere effetti collaterali, precauzioni e tossicità ad oggi conosciute.

L'invenzione permette la ricrescita dei bulbi piliferi, aumenta la midollare del capello e la densità follicolare attraverso un meccanismo non androgeno-dipendente attraverso fitocomplessi ad oggi non ben conosciuti.

Introduzione

[0008] La *Boehmeria niponivea* o *niponivea* Koidz è denominata anche Kara Musi oppure Karamushi o Kogane Mushi ed appartiene alla famiglia delle Urticaceae. È una pianta perenne originaria del Giappone che cresce sui suoli boscosi fino ad un'altezza di 1.5 m con foglie simili a quelle dell'ortica. Le foglie sono verdi nella parte superiore e bianche nella parte inferiore. In medicina popolare viene usata come emmenagogo e diuretico. La *Boehmeria Niponivea* è una sottospecie della *Boehmeria nivea*. Tra le specie di *Boehmeria* esistono la *B. cylindrica*, *B. japonica*, *B. macrophylla*, *B. malabaric*, *B. platyphylla*, *B. spicata*, *B. tricuspiss*, *B. Boehmeria* e *B. nivea*, che è conosciuta come ramie o ramia ed è utilizzata per la produzione delle fibre tessili.

[0009] Sono stati effettuati studi sulla *B. niponivea* per stabilire la capacità sulla ricrescita del pelo dei topi sono stati identificati e quantificati, nell'estratto in acetone della pianta, degli acidi grassi polinsaturi quali l'acido α -linoleico, linoleico, palmitico, elaidico, oleico e steariche che hanno azione inibitoria nei confronti dell'enzima 5 α -reduttasi. Il contenuto di questi acidi grassi è stato confrontato con le altre specie di piante, ed appare essere uno dei più elevati con un valore attorno al 15% in peso nell'estratto in acetone.

Caratteristiche chimiche, organolettiche, fisiche dell'estratto secco.

[0010] La parte della pianta da utilizzare comprende le parti aeree.

Se necessario il supporto sul quale si può unire la pianta è costituito da maltodestrine USP.

Il solvente di estrazione è costituito da alcool etilico 30% in acqua distillata 70%. Il rapporto di estrazione deve essere intorno tra i 15–30:1 (preferibilmente con metodo spray dry). L'aspetto della pianta deve essere bruno-marrone chiaro, di odore e gusto caratteristico (test organolettico). Il saggio degli acidi grassi deve variare tra il 10–33% (metodo HPLC oppure UVvis). Il mesh size ottenuto con l'80 Mesh deve essere tra 80–100 mesh. La densità (bulk density) deve essere tra 0.4–0.8 gm/ml (metodo USP23), mentre il tapped density deve essere tra 0.5–0.95 gm/ml (metodo USP 23). La solubilità deve essere buona sia in acqua che in alcool (metodo IP). Il pH in soluzione dell'1% deve essere tra 6–8 se il rapporto di estrazione è 15:1, altrimenti tra 3.5–5 se il rapporto è 30:1. Il tasso di umidità deve essere inferiore a 5, e la titolazione di rutina deve essere superiore al 5%. La pianta deve essere priva di metalli pesanti, pesticidi, organismi geneticamente modificati, aflatossine, lieviti, muffe, *Escherichia coli*, *Staphylococchi* e altri microrganismi eventuali.

Metodologia di lavorazione

[0011] La *B. niponivea* deve essere miscelata in presenza di silicea colloidale anidra detta commercialmente Aerosil 200, la sua area superficiale specifica può variare da 50 a 450 m²/g con un diametro delle particelle compreso fra 10 e 40 nm, in rapporto ponderale 7:2 espresso in grammi per un incapsulamento di 60 capsule di gelatina dura di tipo 0.

Ogni capsula di tipo 0 deve contenere 116 mg di estratto secco e 33 mg di silice colloidale anidra.

La miscelazione deve avvenire con un miscelatore omologato per miscelazioni di polveri ad uso medicale con numero di giri minimo (intensità 1) al minuto non superiore ai 20 000, ed il tempo di miscelazione deve essere di 15–18 minuti. La miscela deve presentarsi omogenea, non ci devono essere flocculi di silicea colloidale anidra. La presenza della silice non deve più percepirsi, l'odore della *B. niponivea* non deve essere intenso. Il colore deve essere omogeneo.

[0012] L'incapsulamento deve avvenire in opercoli duri di tipo 0, con densità di circa 0.68 ml misurato con cilindro graduato per capsule e contenuto totale della polvere da incapsulare pari a circa 150 mg di polvere a singola capsula da incapsulare. La variazione dipende dalla densità apparente della miscela di polvere da incapsulare e dall'umidità dell'estratto secco. Tenere sempre presente che il peso finale della capsula deve rispondere al controllo dell'uniformità di massa previsto dalle varie farmacopee.

[0013] La posologia della formulazione è di 2–3 capsule al giorno da assumere indifferentemente prima, durante e dopo i pasti.

[0014] Bibliografia

– <http://www.calvizie.net>

– http://www.ibiblio.org/pfaf/gibin/arr_html?Boehmeria+niponivea&CAN=LATIND

– Britton. N. L. Brown. A. An Illustrated Flora of the Northern United States and Canada Dover Publications. New York. 1970 ISBN 0-486-22642-5 Reprint of a 1913 Flora, but still a very useful book.

– Ohwi. G. Flora of Japan. (English translation) Smithsonian Institution 1965

– Asiatica International Rare Plant Resource http://asiaticanursery.com/product_info.php/products_id/698

http://www.homolaicus.com/scien2a/erbario/utility/botanica_sistematica/hypertext/1540.htm

– Agricultural Research Service [http://www.arsgrin.gov/cgi-bin/duke/ethnobot.pl?ethnobot.taxon=Boehmeria %20niponivea](http://www.arsgrin.gov/cgi-bin/duke/ethnobot.pl?ethnobot.taxon=Boehmeria%20niponivea)

Kunkel. G. Plants for Human Consumption. Koeltz Scientific Books 1984 ISBN 3874292169 An excellent book for the dedicated. A comprehensive listing of latin names with a brief list of edible parts.

The Global Compendium of Weeds <http://www.hear.org/gcw/html/autogend/species/2821.HTM>

– Krmptotic E, Farnsworth NR, Messmer WM. Cryptopleurine, an active antiviral alkaloid from *Boehmeria cylindrica* (L.) Sw. (Urticaceae). J Pharm Sci. 1972 Sep;61(9): 1508-9.

- Takemoto T, Miyase T. [Studies on the constituents of *Boehmeria tricuspis* Makino. II (author's trans)] [Article in 5 apmese] *Yakugaku Zasshi*. 1975 Feb; 95(2): 180-4.
- Bruhlmann F, Leupin M, Erismann KH, Fiechter A. Enzymatic degumming of ramie bast fibers. *Biotechnol*. 2000 Jan 7;76(1):43-50.
- Shimizu K, Kondo R, Sakai K, Shoyama Y, Sato H, Ueno T. Steroid 5 alpha-reductase inhibitory activity and hair regrowth effects of an extract from *Boehmeria nipononivea*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2000 Apr;64(4):875-7
- <http://www.lapelle.it/dermatologia/calvizia.htm>
- Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med*. 2002 Apr;8(2): 143-52.
- Liang T, Liao S. Inhibition of steroid 5 alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. *Biochem J*. 1992 Jul 15;285 (Pt2):557-62.
- Pham H, Ziboh VA. 5 alpha-reductase-catalyzed conversion of testosterone to dihydrotestosterone is increased in prostatic adenocarcinoma cells: suppression by 15-lipoxygenase metabolites of gamma-linolenic and eicosapentaenoic acids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002 Nov;82(4-5):393-400.
- Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, Johnson GA, Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan 49001. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hairfollicles. *J Invest Dermatol*, 95: 5,1990 Nov, 553-7
- Zappacosta AR: Reversal of baldness in a patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med* 303:1480-1481, 1980
- Olsen EA, Weiner MS, Delong ER, et al.: Topical minoxidil in early male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol* 82:90–93, 1984
- Weiss VC, West DP, Mueller CE: Topical minoxidil in alopecia arcata. *J Am Acad Dermatol* 5:224–226,1981
- Weiss VC, Uno H, Buys CM, et al.: Histologic and immunopathic profiles in alopecia totalis patients receiving topical minoxidil (1% and 5%). *J Invest Dermatol* 84:360, 1985
- Tosti A, Bardazzi F, DePadova MP, et al.: Contact dermatitis due to minoxidil. *Contact Derm* 13:275–276,1985
- Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K.
- Ronald O. Perelman Department of Dermatology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA. Dermatite allergica da contatto dovuta a soluzioni topiche di minoxidil: eziologia (branca della scienza che studia l'origine delle malattie) e trattamento.) *Am Acad Dermatol*. 2002 Feb.; 46(2):309–12. Related Articles, Links PMID: 11 807 448 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- J Rundegren, R Cuddihy, JR Spindler, R Trancik. Prevention or Stabilization of Hair Loss with Minoxidil Topical Solution: Can It Be Quantitated? Presented at the 60th American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting February 2002.
- F. Bettiol, *Manuale delle preparazioni galeniche, Tecniche nuove* 1996
- *The Japanese Pharmacopeia XV editino*, 2006
- P. Jäger, *Formulario Galenico Europeo, Edioptima edizione*, 2005
- G. Proserpio, *La Neogalenica, dalla galenica tradizionale alla neogalenica nelle preparazioni topiche*, OEMF ed.1995
- M. Amorosa, *Principi di tecnica farmaceutica*, Libreria Universitaria L.Tinarelli Bologna, 1995

Rivendicazioni

1. Forme ad uso orale, come capsule oppure compresse, comprendenti un estratto ottenuto dall'estrazione idroalcolica di *Boehmeria Niponivea*; in cui la concentrazione ponderale di acidi grassi è compresa tra il 10 e il 33% misurata col metodo HPLC oppure UV visibile e una concentrazione di rutina titolata superiore al 5% in peso; dette forme comprendendo inoltre eventualmente della silicea anidra colloidale, in modo che il rapporto ponderale tra l'estratto secco e la silicea sia di 7:2.
2. Forme secondo la rivendicazione 1 in capsule per somministrazione singola oppure multipla, caratterizzate da una dose giornaliera di 350 mg di estratto secco, in cui le capsule sono di tipo duro o molle, eventualmente gastroresistenti, preferibilmente di tipo 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ovvero di capacità compresa tra i 0.15 e i 0.95 ml.
3. Forme secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui nelle capsule l'estratto di *Boehmeria* si trova come forma secca, olio fluido oppure incorporato in uno sciroppo.
4. Forme secondo una delle rivendicazioni precedenti, comprendenti l'estratto secco e altri ingredienti inerti.
5. Forme secondo una delle rivendicazioni 1 o 4 in compresse preparate per compressione diretta oppure in presenza di ingredienti inerti.
6. Forme secondo una delle rivendicazioni precedenti, comprendenti inoltre estratti di altri generi di piante della *Boehmeria*, ad esempio la *Boehmeria platanifolia* o *sieboldiana*.
7. Forme secondo una delle rivendicazioni precedenti, comprendenti inoltre additivi scelti tra: eccipienti inerti, lubrificanti, adsorbenti, glidanti, sospendenti, addensanti, antiaderenti, gastroresistenti, viscosizzanti, coloranti, sostanze che generino effervescenza, disaggreganti, lattosio, lattosio spray dried, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, talco, calcio stearato, magnesio stearato, carbonato di calcio, amido di mais, caolino, argilla, amido pregelatinizzato, silicato di alluminio o magnesio, o loro miscele come ad esempio:
 - lattosio, eventualmente lattosio spray dried, 98% in magnesio stearato 2%;

CH 704 631 B1

- lattosio, eventualmente lattosio spray dried, 98–99% in talco 1–2%;
- amido di mais 32%, cellulosa microcristallina 59%, magnesio stearato 4.5%, talco 4.5%;
- lattosio, eventualmente lattosio spray dried, 98.5%, talco 1%, silicea colloidale anidra 0.5%;
- amido pregelatinizzato 97.5%, magnesio stearato 1.5%, talco 0.5%, silicea colloidale anidra 0.5%;
- amido pregelatinizzato 96.5%, magnesio stearato 1.5%, acido tartarico 1%, silicea colloidale anidra 1%;
- lattosio, eventualmente lattosio spray dried, 75%, amido di mais 15%, silice colloidale anidra 7–8%, magnesio stearato 2–3%,
le percentuali essendo espresse in parti ponderali della miscela di additivi.

8. Forme ad uso orale secondo una delle rivendicazioni precedenti da 1 a 7, sotto forma di cachet, sacchetto oppure di forma sublinguale.
9. Supplemento alimentare comprendente le forme ad uso orale secondo una delle rivendicazioni precedenti, comprendente un estratto secco di *Boehmeria Nipononivea* alla concentrazione di 350 mg al giorno.