

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 825**

51 Int. Cl.:
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08425421 .8**
96 Fecha de presentación: **12.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2133079**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VAGINALES CON INFLAMACIÓN CRÓNICA.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2012

73 Titular/es:
INDENA S.P.A.
VIA ORTLES, 12
20139 MILANO, IT

72 Inventor/es:
Bombardelli, Ezio;
Fontana, Gabriele;
Giori, Andrea;
Morazzoni, Paolo;
Riva, Antonella y
Ronchi, Massimo

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 371 825 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

Composiciones para el tratamiento de infecciones vaginales con inflamación crónica.

5 **Sumario**

La presente invención se refiere a composiciones a base de compuestos de benzofurano y alcaloides de benzofenantridina, que tienen actividad antiinflamatoria, antibacteriana y antifúngica útil en el tratamiento de infecciones vaginales y los estados inflamatorios resultantes.

10

Técnica anterior

La vaginitis es a menudo inicialmente asintomática, pero con el tiempo puede degenerar en infecciones que pueden ser peligrosas. Las infecciones vulvovaginales, ya sean de origen viral, bacteriano, fúngico o protozoario (herpes, tricomoniasis, candidiasis) provocan picor vulvar, escozor, irritación y lesiones, seguidos de disuria externa y dispareunia vulvar. La vaginitis puede conducir a una serie de acontecimientos graves, con infecciones recurrentes, tales como toxicidad en otros órganos y aparatos. Este fenómeno es particularmente importante en muchos países en desarrollo, en los que estos acontecimientos predisponen al enfermo al riesgo de contraer VIH u otras enfermedades sexualmente transmisibles.

20

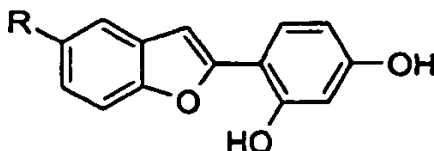
La tricomoniasis presenta síntomas tales como un exudado purulento, amarillento, con irritación vulvar, inflamación del epitelio vaginal y vulvar y lesiones petequiales del cuello uterino. El pH de la secreción es superior a 5, promoviendo así el desarrollo de tricomonas. En la candidiasis existe picor vulvar grave con eritema y edema y las secreciones son hediondas, como en el caso de la vaginitis bacteriana. Estos trastornos se tratan con antifúngicos y antibióticos orales administrados a dosis altas o con geles para el tratamiento local. Estos tratamientos siempre duran mucho tiempo y pueden tener efectos secundarios.

25

Los alcaloides de benzofenantridina aislados a partir de *Macleaya cordata*, *Macleaya microcarpa*, *Sanguinaria canadensis* y *Chelidonia majus* son particularmente activos en cepas implicadas directamente en infecciones vaginales, tales como *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y similares.

30

Según la invención, los compuestos de benzofurano tienen la siguiente fórmula



35

en la que R puede ser hidrógeno o una cadena de alquilo lineal o ramificada con de 2 a 6 átomos de carbono, o una cadena de alquilo sustituida con grupos nitro, amina; R es preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C3.

Se conocen dichos compuestos de benzofurano y pueden prepararse mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante la reacción de un fenol sustituido de manera adecuada con 2-fenoxi-2',4'-dimetoxiacetofenona en las condiciones notificadas en *Chimie Therapeutique* 1973, 8, 398, seguido de ciclación en presencia de ácido polifosfórico en xileno e hidrólisis de los grupos metoxilo e hidroxilo. Los compuestos de benzofurano usados en las composiciones según la invención tienen la fórmula estructural 1 y tienen una acción antibacteriana y antifúngica potente contra numerosas cepas de *Candida*.

45

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones a base de:

50

a) alcaloides de benzofenantridina; y

b) compuestos de benzofurano;

y posiblemente

55

c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*;

que tienen actividad antiinflamatoria, antibacteriana y antifúngica útil en el tratamiento de infecciones vaginales y los estados inflamatorios resultantes, especialmente vaginitis de diversos orígenes con problemas inflamatorios

asociados.

Más particularmente, la presente invención se refiere a formulaciones a base de:

- 5 a) alcaloides de benzofenantridina seleccionados de sanguinarina y/o queleritrina y/o derivados de las mismas; y
 b) compuestos de benzofurano tal como se especificó anteriormente;
 y posiblemente
 10 c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que las composiciones según la invención tienen una actividad
 15 antibacteriana, antifúngica y antienzimática superior a la de la suma de los diversos componentes administrados por separado. Dicho efecto puede deberse a un mecanismo de acción sinérgica que tiene lugar entre los diversos componentes de la asociación en cuestión. Las composiciones según la invención eliminan rápidamente estas infecciones, eliminando la presencia del saprofito y reduciendo la inflamación, picor y el pH vaginal.

Según la invención, las composiciones contendrán los diversos componentes en los siguientes intervalos (en peso
 20 por dosis unitaria):

- a) alcaloides de benzofenantridina: desde 0,15 mg hasta 15 mg; y
 b) compuestos de benzofurano: desde 0,2 hasta 25 mg;
 25 y posiblemente
 c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*: desde 0,1 hasta 10 mg.
 30 Según un aspecto particularmente preferido, las composiciones en cuestión contendrán los diversos componentes dentro de los siguientes intervalos (en peso por dosis unitaria):
- a) alcaloides de benzofenantridina: desde 0,4 hasta 10 mg; y
 35 b) compuestos de benzofurano: desde 0,4 hasta 10 mg;
 y posiblemente
 c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*: desde 0,2 hasta 5 mg.
 40

Los alcaloides de benzofenantridina sanguinarina y queleritrina pueden estar presentes en forma salificada o libre,
 como tal en forma sustancialmente pura o en forma de extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata*,
 45 *Macleaya microcarpa* o *Chelidonia majus*. Según un aspecto preferido, los alcaloides de benzofenantridina estarán presentes en forma salificada con ácido luteico. Se ha comprobado que dichas sales, que se preparan haciendo reaccionar los sulfatos o cloruros de los alcaloides con la sal de sodio o potasio de ácido luteico y posterior cristalización, son particularmente eficaces para los fines de esta invención. En particular, la sanguinarina es un factor antiangiogénesis potente que ayuda a reducir la inflamación (Jong-Pil Eun 2004). *In vivo*, la sanguinarina suprime la formación capilar en Matrigel y en la membrana corioalantoidea en embrión de pollo (Jong-Pil Eun 2004).

Dichos alcaloides de benzofenantridina no tienen sólo actividad antibacteriana, antifúngica y antitricomonas
 50 considerable, sino que también presentan actividad considerable contra citomegalovirus y papilomavirus. Por este motivo, los arquetipos de estos alcaloides, sanguinarina, queleritrina y quelidonina, que también tienen un efecto analgésico, son muy útiles en el tratamiento de vaginitis de diferentes etiologías. Estos compuestos actúan en sinergia entre sí para reducir la inflamación, y en consecuencia los síntomas, y suprimir el trastorno.

Los compuestos con una estructura de benzofurano descritos anteriormente pueden estar presentes como tales o en
 forma de extractos que los contienen, tal como extractos de *Krameria triandra*, *Eupomatia laurina* y *Piper sp*. Los
 60 compuestos aislados a partir de *Krameria triandra* que se ha comprobado que son particularmente activos son eupomatenoide 6 y neolignano 2-(2,4-dihidroxifenil)-5-(E)-propenil-benzofurano, que han mostrado actividad antibacteriana y antifúngica en numerosas cepas de bacterias Gram+, hongos y bacterias anaerobias.

Según un aspecto particularmente preferido, las composiciones en cuestión contendrán también un extracto de
 65 *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia* para ayudar a eliminar el picor y/o el dolor, cuando están presentes. Esta acción se debe a la presencia de isobutilamidas que se unen a los receptores de cannabinoides CB2 y CB1. Las formulaciones según la invención pueden prepararse según métodos convencionales bien

conocidos, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, junto con excipientes adecuados.

5 Las composiciones según la invención se formularán convenientemente en emulsiones de agua/aceite con otros excipientes compatibles para el tratamiento externo de la región anogenital; para tratamientos internos los compuestos se suspenderán en aceites en cápsulas de gelatina blanda que se disgregan fácilmente tras la introducción en el canal vaginal.

10 Los ejemplos de formulaciones según la invención incluyen cremas, pomadas, polvos, lociones y similares, óvulos vaginales o formulaciones equivalentes, incluyendo cápsulas que se disuelven a la temperatura corporal interna.

Los ejemplos expuestos a continuación ilustran la invención, sin limitar su alcance.

15 **Ejemplo 1 - Preparación de compuestos de benzofurano**

20 Etapa A. Preparación de 2-fenoxi-2',4'-dimetoxiacetofenona (a)

Se añadió una disolución de 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona (5 g, 19,1 mmoles) en 25 ml de 2-butanona a una suspensión de fenol (1,8 g, 19,1 mmoles), K₂CO₃ (2,6 g, 19,1 mmoles) y KI (41,5 mg, 0,25 mmoles) en 20,0 ml del mismo disolvente. Entonces se sometió la disolución a reflujo durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo obtenido en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa al 10% de NaOH y luego con agua. Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. Finalmente, se lavó el residuo bruto con Et₂O y se secó a baja presión para proporcionar 4,4 g (rendimiento: 84%) del compuesto del título.

25 Etapa B. Preparación de 2-(2',4'-dimetoxifenil)benzofurano (b)

Se añadieron 12 g de ácido polifosfórico a una disolución del compuesto obtenido en la etapa A (4,4 g, 16,2 mmoles) en 130,0 ml de xileno. Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. Entonces se decantó la disolución y se evaporó a baja presión. Se usó el residuo resultante (3,7 g, rendimiento: 90%) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa C. Preparación de 2-(2',4'-dihidroxifenil)benzofurano (1)

35 Se calentó una mezcla del compuesto preparado en la etapa B (3,7 g, 14,5 mmoles) y clorhidrato de piridina (11,1 g, 96,4 mmoles) hasta 225°C durante 45 minutos. Se vertió el producto rojo formado en HCl al 10%. Se lavó la mezcla repetidamente con EtOAc; se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc= 7:3) proporcionando el compuesto final que se obtuvo con un rendimiento del 41% (1,36 g) tras la cristalización en benceno.

40 Ejemplo de formulación 1

Suspensión oleosa para cápsulas de gelatina blanda que van a insertarse en el canal vaginal

Extracto lipófilo de <i>Macleaya cordata</i> (75%)	10 mg
2,4-Dihidroxifenil-3-benzofurano	10 mg
Lecitina de soja	60 mg
Cera de abejas	50 mg
Aceite vegetal c.s.p. hasta	800 mg

45 Ejemplo de formulación 2

Crema (emulsión de aceite en agua)

Extracto de <i>Krameria triandra</i>	0,4 g
Fracción alcaloide de <i>Macleaya cordata</i>	0,4 g
Extracto lipófilo de <i>Zanthoxylum bungeanum</i>	0,2 g
Propilenglicol	10,00 g
Miristato de isopropilo	5,00 g
Alcohol cetílico	5,00 g
Polisorbato 80	3,00 g
Carbómero	0,40 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,10 g
Parahidroxibenzoato de propilo	0,05 g
Agua purificada c.p.s. hasta	100 g

Ejemplo de formulación 3

Óvulo vaginal

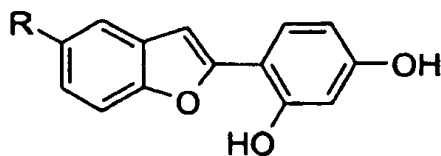
2,4-Dihidroxifenil-3-benzofurano	10 mg
Fracción alcaloide de <i>Macleaya</i>	3 mg
Glicéridos de ácidos grasos c.p.s. hasta	2,0 g

REIVINDICACIONES

1. Composiciones a base de:

a) alcaloides de benzofenantridina; y

b) compuestos de benzofurano de fórmula



en la que R puede ser hidrógeno o una cadena de alquilo lineal o ramificada con de 2 a 6 átomos de carbono, o una cadena de alquilo sustituida con grupos nitro, amina;

y posiblemente

c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*.

2. Composiciones según la reivindicación 1, a base de:

a) alcaloides de benzofenantridina seleccionados de sanguinarina, queleritrina o quelidonina o derivados de las mismas; y

b) compuestos de benzofurano tal como se especificó anteriormente;

y posiblemente

c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*.

3. Composiciones según las reivindicaciones 1 y 2, en las que los diversos componentes están presentes en los siguientes intervalos (en peso por dosis unitaria):

a) alcaloides de benzofenantridina: desde 0,15 mg hasta 15 mg; y

b) compuestos de benzofurano: desde 0,2 hasta 25 mg;

y posiblemente

c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*: desde 0,1 hasta 10 mg.

4. Composiciones según la reivindicación 3, en las que los diversos componentes están presentes en los siguientes intervalos (en peso por dosis unitaria):

a) alcaloides de benzofenantridina: desde 0,4 hasta 10 mg; y/o

b) compuestos de benzofurano: desde 0,4 hasta 10 mg;

y posiblemente

c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*: desde 0,2 hasta 5 mg.

5. Composiciones según las reivindicaciones anteriores, en las que los alcaloides de benzofenantridina sanguinarina y queleritrina están presentes en forma salificada o libre, como tal en forma sustancialmente pura o en forma de extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata*, *Macleaya microcarpa* o *Chelidonia majus*.

6. Composiciones según la reivindicación 5, en las que los alcaloides de benzofenantridina están presentes en forma salificada con ácido luteico.

7. Composiciones según las reivindicaciones 1-4, en las que los compuestos de benzofurano de fórmulas 1 y 2 están presentes como tales o en forma de extractos que los contienen.

8. Composiciones según la reivindicación 7, en las que los compuestos de benzofurano están presentes en forma de extractos de *Krameria triandra*, *Eupomatia laurina* y *Piper sp.*

5 9. Formulaciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de emulsiones de agua/aceite, cápsulas de gelatina blanda, óvulos vaginales o formulaciones equivalentes, cremas, pomadas, polvos, lociones y similares.

10. Uso de:

10 a) alcaloides de benzofenantridina; y

b) compuestos de benzofurano;

y posiblemente

15 c) extracto de *Zanthoxylum bungeanum* o *Echinacea angustifolia*

para la preparación de formulaciones tópicas para el tratamiento de infecciones vaginales y los estados inflamatorios resultantes.

20 11. Uso según la reivindicación 10, en el que las infecciones vaginales son vaginitis de diversos orígenes con problemas inflamatorios asociados.