

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS



11 Número de publicación: 2 383 223

(51) Int. CI.: A61K 31/343

(2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08425422 .6**
- (96) Fecha de presentación: **12.06.2008**
- Número de publicación de la solicitud: 2133076 97) Fecha de publicación de la solicitud: 16.12.2009
- 54 Título: Composiciones para el tratamiento y la prevención de infecciones de la cavidad oral
- (45) Fecha de publicación de la mención BOPI: 19.06.2012
- (73) Titular/es:

INDENA S.P.A. VIA ORTLES, 12 **20139 MILANO, IT** 

- (45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: 19.06.2012
- (72) Inventor/es:

Bombardelli, Ezio; Fontana, Gabriele; Giori, Andrea; Morazzoni, Paolo; Riva, Antonella y Ronchi, Massimo

(74) Agente/Representante: Lazcano Gainza, Jesús

ES 2 383 223 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 y la prevención de infecciones de la cavidad oral

#### 5 Sumario

La presente invención se refiere a composiciones a base de alcaloides de benzofenantridina, compuestos de benzofurano y polifenoles de catequina, que son útiles en el tratamiento y la prevención de infecciones de la cavidad oral.

10

Las composiciones de la presente invención tienen actividades antibacterianas, antifúngicas y antienzimáticas, que son útiles en la higiene oral y en el tratamiento y la prevención de formas patológicas de diversos orígenes asociadas con la dentadura, implantes y complicaciones de la cirugía de la cavidad oral.

15 Dich

Dichas composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos que se disuelven lentamente en la cavidad oral, o en forma de un enjuaque bucal o chicle.

#### Técnica anterior

La formación de películas bacterianas o fúngicas en la boca con mucha frecuencia da lugar a afecciones tales como caries dentales, piorrea e infecciones periodontales y gingivales. En particular, la formación de películas bacterianas o fúngicas es muy común en implantología, mantenimiento dental y pacientes odontológicos de edad avanzada en general.

Se ha notificado en la bibliografía que los alcaloides de benzofenantridina tienen actividad antibacteriana y antifúngica, en particular contra las bacterias Gram+, y pueden romper la película bacteriana, convirtiendo así al patógeno en sensible a los compuestos bacteriostáticos o antibióticos.

También se sabe que los compuestos de benzofurano con una estructura de neolignano inhiben la formación de películas bacterianas y fúngicas o rompen las películas ya formadas, evitando así su nueva formación, tales compuestos se encuentran en extractos de *Krameria triandra*, *Eupomatia laurina* y *Piper sp*, en particular eupomatenoides y 2-(2',4'-dihidroxifenil)-5-propenilbenzofurano.

Enzimas tales como α-amilasa, glucosidasa y takadiastasa que están presentes en la cavidad oral promueven la ruptura de hidratos de carbono; sin embargo esto conlleva la formación de glucosa que es muy perjudicial para la higiene oral porque contribuye a la formación de una película bacteriana en la cavidad oral. Por tanto, los inhibidores de estas enzimas ayudan a evitar la formación de la película bacteriana.

Las procianidinas, en particular los oligómeros de catequina esterificados con ácido gálico, son inhibidores de la 40 glucosidasa y de la takadiastasa.

Los polifenoles extraídos de Vitis vinifera son inhibidores potentes de la α-amilasa y de la glucosidasa.

#### Descripción de la invención

45

60

La presente invención se refiere a composiciones a base de:

- a) alcaloides de benzofenantridina;
- b) compuestos de benzofurano; y
  - c) polifenoles de catequina;

con actividades antibacterianas, antifúngicas y antienzimáticas, que reducen la formación de películas bacterianas y fúngicas en la cavidad oral, reduciendo así la halitosis y la formación de placa dental.

Los alcaloides de benzofenantridina preferidos son la queleritrina y la sanguinarina, mientras que los compuestos de benzofurano preferidos son compuestos con una estructura de neolignano, que se encuentran en extractos de *Krameria triandra*, *Eupomatia laurina* y *Piper sp*, en particular eupomatenoides y 2-(2',4'-dihidroxifenil)-5-propenilbenzofurano.

Según la invención, los compuestos de benzofurano tienen la siguiente 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, amino; R es preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C3.

- Dichos compuestos de benzofurano son conocidos y pueden prepararse mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante la reacción de un fenol sustituido de manera apropiada con 2-fenoxi-2',4'-dimetoxiacetofenona en las condiciones notificadas en Chimie Therapeutique 1973, 8, 398, seguida de ciclización en presencia de ácido polifosfórico en xileno e hidrólisis de los grupos hidroxilo y metoxilo.
- Ahora se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones según la invención tienen una actividad antibacteriana, antifúngica y antienzimática extremadamente potente, mayor que la obtenida 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.
- Por tanto, las composiciones según la invención son útiles en la higiene oral y en el tratamiento y la prevención de formas patológicas de diversos orígenes asociadas con la dentadura, la implantología y las complicaciones de la cirugía de la cavidad oral.

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

- a) alcaloides de benzofenantridina seleccionados de sanguinarina y/o queleritrina y/o derivados de las mismas;
- b) compuestos de benzofurano tal como se definieron anteriormente;
- c) polifenoles de categuina monoméricos u oligoméricos.

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

- 30 a) alcaloides de benzofenantridina: desde 0,5 mg hasta 10 mg;
  - b) benzofurano: desde 5 hasta 25 mg;

20

35

40

55

60

c) compuestos de polifenol: desde 10 hasta 100 mg.

Según un aspecto particularmente preferido, las composiciones presentarán los diversos componentes dentro de los intervalos siguientes (en peso por dosis unitaria)

- a) alcaloides de benzofenantridina: desde 2,5 hasta 5 mg;
- b) compuestos de benzofurano: desde 3 hasta 10 mg;
- c) compuestos de polifenol: desde 40 hasta 50 mg.
- Los alcaloides de benzofenantridina sanguinarina y queleritrina pueden estar presentes en la forma salificada o libre, como tal en forma sustancialmente pura o en forma de extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa*. Según un aspecto preferido, los alcaloides de benzofenantridina estarán presentes en una forma salificada con ácido luteico. 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 la cristalización posterior, han demostrado ser particularmente eficaces para los fines de la presente invención.

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

Los compuestos de polifenol pueden estar presentes en forma de unidades monoméricas tales como catequina, epicatequina y galocatequina, y sus ésteres gálicos en el hidroxilo C3, o unidades oligoméricas, preferiblemente hasta cinco unidades. Según un aspecto particularmente preferido, las unidades oligoméricas se esterificarán con ácido gálico en C3. Los compuestos de polifenol también pueden estar presentes en forma de extractos de semillas

o de partes aéreas de *Vitis vinifera*, *Aesculus hippocastanum*, *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao* y similares. Estos compuestos están particularmente indicados para la higiene oral, la halitosis y las infecciones gingivales.

Las composiciones según la invención se formularán convenientemente como comprimidos que se deshacen en la boca, enjuagues bucales, geles para su dispersión en la cavidad oral, chicles y similares. Dichas formulaciones pueden prepararse según métodos convencionales bien conocidos, tal como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., junto con excipientes adecuados.

Las formulaciones según la invención se administrarán a pacientes hasta 5 veces en 24 horas durante varios días, dependiendo de la afección que deba tratarse. Para la higiene oral sola, el número de administraciones podría reducirse hasta 2, tomadas con las comidas principales.

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

# Ejemplo 1 – Preparación de compuestos de benzofurano

5

15

25

30

35

40

#### 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), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 mediante evaporación el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa de NaOH al 10% y luego con agua. Se secó el extracto orgánico sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío.

Finalmente, se lavó el residuo crudo con Et<sub>2</sub>O y se secó a baja presión para proporcionar 4,4 g (rendimiento: 84%) del compuesto del título.

#### 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 luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego 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.

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

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 capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc = 7:3). Se obtuvo el compuesto final con un rendimiento del 41% (1,36 g) tras la cristalización en benceno.

#### Ejemplo de formulación 1 – Comprimidos que se deshacen en la boca

Alcaloide de benzofenantridina	2,5 mg
Compuesto de benzofurano	10,0 mg
Extracto de Vitis vinifera	50,0 mg
Xilitol	500,0 mg
Manitol	400,0 mg
Aromatizante de regaliz	50,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Acesulfamo K	5,0 mg
Ejemplo de formulación 2 – Gel oral	
Alcaloide de benzofenantridina	3,0 mg
Compuesto de benzofurano	10,0 mg
Extracto de Camellia sinensis	50,0 mg

# ES 2 383 223 T3

Glicerina	400,0 mg
Sorbitol líquido	200,0 mg
Hidroxietilcelulosa	30,0 mg
Aromatizante de menta	20,0 mg
Para-hidroxibenzoato de metilo	10,0 mg
Acesulfamo K	5,0 mg
Agua purificada c.s. hasta	2,0 mg

#### REIVINDICACIONES

- 1. Composiciones a base de:
- 5 a) alcaloides de benzofenantridina
  - b) compuestos de benzofurano de fórmula:

10

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, amino;

c) polifenoles de categuina.

15

- 2. Composiciones según la reivindicación 1, a base de:
  - a) alcaloides de benzofenantridina seleccionados de sanguinarina y/o queleritrina y/o derivados de las mismas:

20

- b) compuestos de benzofurano tal como se especificaron anteriormente, o extractos que los contienen;
- c) polifenoles de catequina monoméricos u oligoméricos.

25

3.

- Composiciones según las reivindicaciones 1 y 2, en las que los diversos componentes están presentes en los intervalos siguientes (en peso por dosis unitaria):
- a) alcaloides de benzofenantridina: desde 0,5 hasta 10 mg;

30

- b) compuestos de benzofurano: desde 5 hasta 25 mg;
- c) compuestos de polifenol: desde 10 hasta 100 mg.

35

- Composiciones según la reivindicación 3, en las que los diversos componentes están presentes en los intervalos siguientes (en peso por dosis unitaria):
  - a) alcaloides de benzofenantridina: desde 2,5 hasta 5 mg;

40

b) compuestos de benzofurano: desde 3 hasta 10 mg;

c) compuestos de polifenol: desde 40 hasta 50 mg.

45

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

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

50 7. Composiciones según las reivindicaciones 1 a 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.

55

Composiciones según las reivindicaciones 1 a 4, en las que los compuestos de polifenol están presentes en 9. forma de unidades monoméricas tales como catequina, epicatequina y galocatequina y sus ésteres gálicos en el hidroxilo C3, o unidades oligoméricas.

60

Composiciones según la reivindicación 9, en las que los compuestos de polifenol están presentes en forma 10. de extractos de semillas o de partes aéreas de Vitis vinifera, Aesculus hippocastanum, Camellia sinensis o

# ES 2 383 223 T3

# Theobroma cacao.

- 11. Formulaciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de comprimidos que se deshacen en la boca, enjuagues bucales, geles que se dispersan en la cavidad oral, chicles y similares.
- 5 12. Uso de:
  - a) alcaloides de benzofenantridina;
- 10 b) compuestos de benzofurano;

У

- c) polifenoles de catequina;
- para la preparación de formulaciones orales para la higiene oral y para el tratamiento y la prevención de afecciones de la cavidad oral de diversos orígenes.
- 13. Uso según la reivindicación 12, en el que las afecciones de la cavidad oral son formas patológicas asociadas con la dentadura, implantes o complicaciones de la cirugía de la cavidad oral.