

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 239**

51 Int. Cl.:  
**A61K 36/66** (2006.01)  
**A61K 31/473** (2006.01)  
**A61K 36/185** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 31/16** (2006.01)  
**A61K 36/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09757190 .5**  
96 Fecha de presentación: **25.05.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2285393**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio superior y síndromes de influenza**

30 Prioridad:  
**05.06.2008 IT MI20081029**  
**12.06.2008 EP 08425420**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.12.2012**

73 Titular/es:  
**INDENA S.P.A. (100.0%)**  
**Via Ortles, 12**  
**20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:  
**BOMBARDELLI, EZIO**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 393 239 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 trastornos del tracto respiratorio superior y síndromes de influenza

**Resumen de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones en base a alcaloides de benzofenantridina, extracto de *Hippophae rhamnoides* y extracto de *Echinacea angustifolia*, que poseen actividad antibacteriana, antiviral y anti-inflamatoria y son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas y virales del tracto respiratorio superior, y en el tratamiento de influenza.

**Técnica anterior**

10 El tratamiento preventivo y curativo de la influenza es un objetivo importante, ya que esta enfermedad afecta, cada año, a millones de personas en todo el mundo, con una gran pérdida de horas de trabajo y serias complicaciones que, en pacientes debilitados, personas de edad avanzada y niños pequeños, puede ser incluso fatal.

15 La influenza es particularmente peligrosa en pacientes de edad avanzada, debido a sus complicaciones, especialmente si ya padecen los trastornos respiratorios típicos de la vejez. El mismo problema se da en los menores de edad, en quienes la influenza deja una secuela de resfriados y recaídas continuas. Durante muchos años, se consideró que la vacunación preventiva era el procedimiento más efectivo para tratar con las enfermedades virales. Sin embargo, en el caso de la influenza, la eficacia de esta medida es limitada debido a las inusuales mutaciones antigénicas causadas por la aparición de nuevas variantes resistentes del virus.

20 Por esta razón, la quimioterapia y la quimioprevención de infecciones virales son la regla de oro en la actualidad. Existen diversos productos para el tratamiento de la influenza, que van desde los antiguos adamantanos, introducidos en la década los 60, a los recientes inhibidores de neuraminidasa que, sin embargo, presentan una baja eficacia y frecuentemente problemas de toxicidad, y causan el desarrollo de resistencia viral. Estas sustancias tienen diferentes impactos sobre las cepas A y B, por lo que las sustancias que atacan ambas cepas son esenciales cuando el tipo de infección no se conoce a priori.

25 Eritema, inflamación e infección bacteriana y/o fúngica de la garganta, con la formación de placas, son síntomas comunes que acompañan a la influenza común, resfriados y trastornos similares. El resfriado común y la influenza, que afectan tanto a niños como a adultos hasta tres veces al año, en promedio, están asociados principalmente con infecciones virales, el 40% de las cuales son causadas por rinovirus, el 10% por coronavirus, y una proporción menor por adenovirus y virus parainfluenza. Aunque no hay un tratamiento específico para estos trastornos, los antihistamínicos, descongestionantes y agentes anti-inflamatorios se consideran útiles debido a que la reducción del edema alivia el dolor y acorta la duración del trastorno subyacente a la inflamación.

30 A veces, estos trastornos implican complicaciones debido a la aparición de infecciones bacterianas secundarias, ya que las salidas de los senos nasales son obstruidas frecuentemente por congestión de las membranas mucosas en las que pueden proliferar fácilmente gérmenes patógenos, causando fiebre y dolor localizado. En este caso, es necesario un tratamiento antibiótico, además de los tratamientos sintomáticos.

35 Las ayudas terapéuticas usadas en la actualidad se basan en la eliminación de las posibles complicaciones, y están representadas por los antibióticos, antiinflamatorios y antipiréticos. Sin embargo, no todas las preparaciones disponibles en la actualidad en el mercado pueden ser usadas por niños y mujeres embarazadas. Los antibióticos, especialmente en los menores de edad, reducen las defensas del cuerpo, llevando a recaídas. Esto significa que las preparaciones antivirales que son bastante inofensivas tanto para los pacientes adultos (incluidas las mujeres embarazadas) como para los niños, y que no causan el desarrollo de virus resistentes, son esenciales. Por lo tanto, la profesión médica requiere la posibilidad de combinar productos que son perfectamente tolerados y que actúan en todos los frentes de un trastorno.

45 Se ha informado en la literatura de que los alcaloides de benzofenantridina poseen actividad antimicrobiana, antifúngica, antiviral y antiangiogénica. El más representativo de estos compuestos es la sanguinarina, que se ha usado principalmente, hasta la fecha, en la profesión dental por su acción antibacteriana y anti-inflamatoria, que es útil en la inhibición de la placa y para proteger las encías. Los alcaloides de benzofenantridina se caracterizan también por un efecto antiinflamatorio asociado con una pluralidad de actividades, realizadas en concentraciones nanomolares, tales como:

50 – inhibición de NFkB, un factor nuclear implicado en la inflamación y en la respuesta inmune a las infecciones;

- 5
- actividad antiangiogénica: el proceso de angiogénesis está implicado en la inflamación y depende de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), cuyo efecto se ha demostrado *in vitro* sobre la migración de HUVEC e *in vivo* sobre la angiogénesis en modelos diferentes. *In vitro*, la sanguinarina suprime marcadamente la inducción de la migración celular, germinación y supervivencia de las células en un grado dependiente de la dosis;
  - inhibición de la 5- y 12-lipoxigenasa.

10 Estos alcaloides realizan una potente acción sinérgica hacia los procedimientos inflamatorios y en infecciones bacterianas y fúngicas, mientras que su actividad contra las infecciones virales es menos marcada. El extracto de *Hippophae rhamnoides* posee propiedades antivirales y débilmente antibacterianas. El documento WO-A-2006/063716 divulga composiciones que comprenden alcaloides obtenibles de extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Maclaya microcarpa*, y un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* para tratar las infecciones bacterianas y virales de la cavidad oral. Los documentos RU-C1-2 098 111 y WO-A-01/87247 divulgan que los extractos de *Hippophae rhamnoides* tienen acciones activirales y antibacterianas, y se usan para tratar dichas infecciones relacionadas con virus de influenza A, herpes y HIV en la cavidad oral.

### 15 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones en base a:

- a) alcaloides de benzofenantridina;
- b) extracto de *Hippophae rhamnoides*;
- c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*

20 que tienen actividad antibacteriana, antiviral y anti-inflamatoria, que son útiles en el tratamiento de influenza y trastornos del tracto respiratorio superior.

25 Las composiciones de la invención ejercen una fuerte actividad antiviral sobre las cepas más comunes de los virus de influenza, junto con una acción antibacteriana, que previene la formación de placas bacterianas e infecciones del tracto respiratorio superior, que frecuentemente son resultado de la influenza. Las composiciones según la invención están particularmente indicadas para otitis purulentas e infecciones bucales en general. Además, su acción antiinflamatoria es útil para tratar la fiebre y la inflamación que acompañan normalmente a los resfriados y a la influenza.

30 Ahora se ha encontrado, sorprendentemente, que las composiciones de la invención poseen una actividad antiviral, antibacteriana y antiinflamatoria extremadamente potente, mayor que la de la suma de los diversos componentes administrados por separado. Dicho efecto puede ser debido a un mecanismo de acción sinérgica no predecible a priori, que tiene lugar entre los diversos componentes de la combinación en cuestión.

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

- a) alcaloides de benzofenantridina: de 1 a 5;
- 35 b) extracto de *Hippophae rhamnoides*: de 10 a 100;
- c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: de 0,2 a 2.

Según un aspecto particularmente preferente, las composiciones en cuestión contendrán los diversos componentes dentro de los intervalos siguientes (en peso por dosis unitaria):

- a) alcaloides de benzofenantridina: de 2 a 4;
- 40 b) extracto de *Hippophae rhamnoides*: de 15 a 45;
- c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: de 0,5 a 1.

45 Según un aspecto preferente de la invención, los alcaloides de benzofenantridina se seleccionarán de entre sanguinarina, queleritrina y quelidonina, o pueden estar presentes en forma de extractos que los contienen, incluyendo sus formas isoméricas. Los ejemplos de dichos extractos son extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya microcarpa* y *Chelidonium majus*. Según un aspecto particularmente preferente, los alcaloides de benzofenantridina estarán presentes en la forma de un extracto purificado de *Macleaya cordata* que tiene una titulación de alcaloide de entre el 75 y el 100%.

Según un aspecto preferente, los alcaloides de benzofenantridina estarán presente 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 una cristalización subsiguiente, han demostrado ser particularmente eficaces para los propósitos de la presente invención.

5 Según un aspecto preferente de la presente invención, el extracto de *Hippophae rhamnoides* estará presente como extracto de *Hippophae rhamnoides* obtenido por extracción de las partes aéreas enriquecidas con derivados de ácido elágico. Según un aspecto particularmente preferente, el extracto de *Hippophae rhamnoides* tendrá una titulación de elagitanina del 90%.

10 El extracto de *Hippophae rhamnoides* se prepara mediante extracción de las partes aéreas con alcoholes que tienen de uno a tres átomos de carbono, diluidos de manera variada con agua, preferentemente con una mezcla 50% v/v de etanol/agua y, a continuación, concentrando el extracto de agua/etanol hasta una eliminación completa del disolvente orgánico y añadiendo a la suspensión turbia resultante una cantidad de polivinilpirrolidona que asciende al 2% del peso de la biomasa. La solución clara obtenida mediante filtración se absorbe en resina de poliestireno, y la resina se lava hasta que las sustancias solubles han sido eliminadas completamente. El  
15 ingrediente activo que constituye el extracto usado en la presente invención se recupera lavando la resina con 90% de etanol, concentrando el eluato de etanol a un volumen pequeño y secando el residuo bajo vacío a una temperatura no superior a 50°C.

20 El extracto de *Hippophae rhamnoides* presenta marcada actividad antiviral contra varias cepas de influenza A y B, y contra adenovirus, paramixovirus, virus *Herpes catarrhalis*, citomegalovirus y virus sincitial respiratorio. El extracto presenta también actividad antibacteriana, reforzada por el hecho de que los taninos elágicos forman complejos con los alcaloides, anclando el complejo con la parte hidrófila residual a las proteínas virales o bacterianas, previniendo, de esta manera, su multiplicación y al mismo tiempo reduciendo la toxicidad global de la combinación.

Los ensayos *in vitro* han demostrado que las composiciones de la invención inducen la producción de interferón, e inhiben la proliferación bacteriana y fúngica y la reacción inflamatoria y dolorosa.

25 Según un aspecto preferente, las composiciones de la invención contendrán también aceites esenciales de *Echinacea angustifolia*, o las isobutilamidas contenidas en los mismos, que poseen una potente actividad anti-inflamatoria y analgésica, ya que son ligandos de cannabinoides CB1 y CB2.

30 Las composiciones de la invención se formularán convenientemente en forma de comprimidos que se disuelven lentamente en la cavidad oral o gomas de mascar que liberan lentamente los componentes activos, enjuagues bucales, geles para la dispersión en la cavidad oral, o similares. Dichas formulaciones pueden prepararse según procedimientos convencionales bien conocidos, tales como los descritos en "Remington Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., NY, EE.UU., junto con excipientes adecuados.

La invención se ilustrará en detalle en el ejemplo siguiente.

**Ejemplo** – 1.000 mg de comprimidos masticables que contienen

Extracto de <i>Hippophae rhamnoides</i>	20 mg
Extracto liofilizado de <i>Echinacea angustifolia</i>	0,5 mg
Extracto alcohólico de <i>Macleaya cordata</i>	2 mg
Lecitina de soja	30 mg
Ácido cítrico anhidro	5 mg
L-cisteína	5 mg
Lactosa	200 mg
Manitol	567,5 mg
Metilcelulosa	40 mg
Palmitoestearato de glicerol	50 mg
Aromas frutales suaves	40 mg
Glicirricinato de potasio	5 mg

# ES 2 393 239 T3

Talco	10 mg
Bicarbonato de sodio	25 mg

**REIVINDICACIONES**

1. Composiciones en base a:
  - a) alcaloides de benzofenantridina;
  - b) extracto de *Hippophae rhamnoides*;
  - 5 c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*.
2. Composiciones según la reivindicación 1, en base a:
  - a) alcaloides de benzofenantridina seleccionados de entre sanguinarina, queleritrina y quelidonina;
  - b) extracto de *Hippophae rhamnoides* enriquecido con derivados de ácido elágico;
  - c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*.
- 10 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: de 1 a 5;
  - b) extracto de *Hippophae rhamnoides*: de 10 a 100;
  - c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: de 0,2 a 2.
- 15 4. Composiciones según las reivindicaciones anteriores, en las que los alcaloides de benzofenantridina sanguinarina, queleritrina y quelidonina están presentes en forma libre o salificada, como tales en forma sustancialmente pura o en forma de extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya microcarpa* o *Chelidonium majus*.
- 20 5. Composiciones según la reivindicación 4, en las que los alcaloides de benzofenantridina están presentes en forma salificada con ácido luteico.
6. Composiciones según las reivindicaciones 1-5, en las que el extracto de *Hippophae rhamnoides* está presente como extracto de *Hippophae rhamnoides* obtenido mediante extracción de las partes aéreas enriquecidas con derivados de ácido elágico.
- 25 7. Composiciones según la reivindicación 6, en las que el extracto de *Hippophae rhamnoides* tiene un 90% de contenido de elagitanina.
8. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de comprimidos que se disuelven lentamente en la cavidad bucal o gomas de mascar que liberan lentamente los ingredientes activos, enjuagues bucales, geles para la dispersión en la cavidad oral, o similares.
9. Composiciones en base a:
  - 30 a) alcaloides de benzofenantridina;
  - b) extracto de *Hippophae rhamnoides*;
  - c) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*para su uso en el tratamiento de trastornos bacterianos y virales del tracto respiratorio superior.
- 35 10. Composiciones para su uso según la reivindicación 9, en las que los trastornos bacterianos y virales del tracto respiratorio superior son debidos a secuelas de infecciones causadas por virus de influenza.