(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 467 104**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4741 (2006.01)
A61K 36/75 (2006.01)
A61K 36/66 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2009** **E 09718874 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2262503**

(54) Título: **Formulaciones con sanguinarina, queleritrina o quelidonina para el tratamiento de verrugas, verrugas comunes y placas psoriáticas**

(30) Prioridad:

10.03.2008 IT MI20080395

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2014

(73) Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT

(72) Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO;
FONTANA, GABRIELE;
MORAZZONI, PAOLO;
RIVA, ANTONELLA y
RONCHI, MASSIMO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 467 104 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

Formulaciones con sanguinarina, queleritrina o quelidonina para el tratamiento de verrugas, verrugas comunes y placas psoriáticas

Sumario

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de las verrugas comunes de la piel y verrugas, verrugas anales y vulvares.

Las formulaciones de la invención contienen alcaloides libres o salificados de benzofenantridina y vehículos adecuados, en función de la zona a tratar. Dichos alcaloides poseen una potente acción antiproliferativa, antibacteriana, antifúngica, analgésica, antiangiogénica y anti-inflamatoria que los hace útiles para el tratamiento de verrugas comunes y verrugas.

Los aceites vegetales ricos en ácidos poliinsaturados se utilizan como vehículos para facilitar la absorción de alcaloides.

Antecedentes técnicos

Las verrugas comunes y las verrugas son el resultado de infecciones de los epitelios de la piel y las membranas mucosas por el virus del papiloma humano y el citomegalovirus y se pueden considerar como neoplasias. Estas infecciones pueden estar asociadas con una amplia variedad de tumores benignos y malignos, y por lo tanto requieren un tratamiento adecuado. Las verrugas comunes, dependiendo del tipo de virus que infecta, están por lo general presentes en todas las partes del cuerpo, en las manos y la cara y especialmente en la región anogenital. Las verrugas anogenitales normalmente invaden la piel y la mucosa proximal. En los hombres circuncidados y en los hombres homosexuales, el glande y el meato uretral también están involucrados. En las mujeres, estas verrugas pueden degenerar en fibroepiteliomas y una variedad de tumores benignos o malignos mucocutáneos. En muchos casos, las complicaciones de las verrugas comunes incluyen picazón severa, sangrado ocasional y a menudo infecciones bacterianas y fúngicas. Otra forma generalizada de las verrugas afecta a las personas de edad avanzada; estas verrugas se encuentran en la cara, el cuello y el pecho, causando una apariencia antiestética y deterioro funcional.

Los pacientes que sufren de verrugas a menudo desarrollan ansiedad y depresión. Los tratamientos actuales para este trastorno, que no siempre son completamente efectivos, implican el uso de antimetabolitos virales tales como 5-fluorouracilo o productos como la podofilotoxina y el interferón, aplicados por vía tópica y sistémica, con resultados mediocres. Un extracto de té para el tratamiento de las verrugas comunes y las verrugas, que requiere la aplicación tópica durante meses, fue aprobado recientemente en los Estados Unidos de América. El tratamiento de primera línea para las verrugas comunes y verrugas externas sigue siendo quirúrgico, que incluye la ablación de los medios extirpables y la repetición del tratamiento varias veces para garantizar la erradicación completa. Varios meses es un tiempo inaceptablemente largo para erradicar la enfermedad, teniendo en cuenta lo contagiosa que es.

Una de las plantas que ha sido más ampliamente estudiada es *Sanguinaria canadensis*, ya utilizada por los nativos americanos para tratar tumores y úlceras en la piel. Numerosos alcaloides, como la sanguinaria, queleritrina, quelidonina y otras sustancias minoritarias, que también son comunes en otras *Papaveraceae*, se han aislado de esta planta, especialmente de sus raíces.

Todas estas plantas se han estudiado desde el comienzo de este siglo, en vista de su uso como plantas medicinales en la medicina popular. El látex amarillo de *Chelidonium majus* se utilizó en el pasado para tratar verrugas comunes, verrugas y tumores benignos de la piel; sin embargo, su uso a largo plazo ha sido abandonado debido a problemas de tolerabilidad significativos. El uso más extendido de estos alcaloides, especialmente quelidonina, era para tratar enfermedades infecciosas, tales como la tuberculosis, o protozoos tales como la leishmaniosis y la malaria; sin embargo, su toxicidad sistémica ha impedido su uso a largo plazo.

El uso de alcaloides de benzofenantridina o sales de la misma para la preparación de medicamentos para el tratamiento de tumores se desvela en la solicitud de patente italiana nº MI2008A284, presentada el 20 de febrero de 2008 por el mismo solicitante. Se desvela en particular el uso de alcaloides de benzofenantridina seleccionados de sanguinarina, queleritrina o quelidonina.

La solicitud de patente italiana nº MI2008A38, presentada el 11 de enero de 2008 por el mismo solicitante, describe formulaciones que contienen sanguinarina o queleritrina, o sus sales o extractos que las contienen, para el tratamiento y la prevención de la mucositis, especialmente la mucositis inducida por quimioterapia, radioterapia o tratamiento inmunosupresor.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los alcaloides benzofenantridina sanguinarina, queleritrina y quelidonina, en forma libre o salificada, o los extractos que los contienen en combinación con isobutilamidas de

Echinacea angustifolia se puede utilizar ventajosamente para tratar las verrugas comunes de la piel y las verrugas (incluyendo las que son típicas de las personas de edad avanzada) y las verrugas anales y vulvares.

Por consiguiente, la invención proporciona formulaciones que contienen sanguinarina, queleritrina o quelidonina o sus sales o extractos que las contienen, en combinación con isobutilamidas de *Echinacea angustifolia*, mezcladas con vehículos y/o excipientes adecuados, para el tratamiento de verrugas comunes de la piel y verrugas, verrugas anales y vulvares.

La sanguinarina, la queleritrina y la quelidonina pueden estar presentes en forma sustancialmente pura o en forma de extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa* o *Chelidonium majus*.

La invención se refiere al uso de sanguinarina, queleritrina o quelidonina, o sales o extractos que las contienen, en combinación con isobutilamidas de *Echinacea angustifolia*, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de verrugas comunes de la piel y verrugas, verrugas anales y vulvares.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, administradas por aplicación locorregional, eliminan rápidamente las verrugas comunes y las verrugas, sin irritar el tejido circundante. Los tratamientos curan la enfermedad en menos de un mes, sin causar efectos secundarios, lo que requiere la interrupción del tratamiento.

También se ha encontrado que las sales de estos alcaloides con ácido luteico son particularmente eficaces para los fines de esta invención. Dichas sales se preparan por reacción de los sulfatos o cloruros de los alcaloides con sal de sodio o potasio de ácido luteico y la posterior cristalización.

Las formulaciones de la invención también pueden contener procianidinas, como tal o en forma de extractos que los contienen, para reforzar la actividad antiviral.

De acuerdo con un aspecto preferido, por lo tanto, las formulaciones de la invención pueden contener compuestos procianidólicos, en particular extracto de *Vitis vinifera* y procianidina A2, B2 y B6. De acuerdo con un aspecto particularmente preferido, las formulaciones de la invención se pueden combinar con proantocianidina A2.

Por otra parte, dado que las verrugas comunes y las verrugas a menudo causan picor, los alcaloides de acuerdo con la invención se pueden combinar con isobutilamidas de ácidos o extractos poliinsaturados que los contienen, que reducen el dolor periférico y el picor debido a su capacidad para unirse a los receptores cannabinoides CB1 y CB2. La combinación de alcaloides con isobutilamidas funciona sinérgicamente mediante la eliminación de las verrugas comunes y las verrugas, la inflamación en la zona afectada por el virus y el picor, lo que en algunos casos, hace difícil la vida social.

En consecuencia, las formulaciones de la invención también contienen un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o isobutilamidas aisladas de la misma.

De acuerdo con un aspecto preferido, las formulaciones de la invención contendrán preferiblemente sanguinarina, queleritrina o quelidonina, en forma libre o salificada, en cantidades que oscilan entre 0,1 mg y 1 mg por centímetro cuadrado de piel humana.

De acuerdo con un aspecto preferido, las formulaciones de la invención contendrán preferiblemente entre 0,01 mg y 0,1 mg de dichas isobutilamidas, como tal o en forma de extractos que las contienen.

De acuerdo con un aspecto preferido, las formulaciones de la invención pueden ser formuladas en emulsiones de agua/aceite o en aceites ricos en ácidos grasos poliinsaturados, en particular ω-3, tales como los aceites de *Enothera biennis*, *Linum usatissimum*, *Ribes nigrum* y similares, que aumentan el tejido y la permeación celular de los componentes activos.

Las formulaciones de la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos, tales como los descritos en Pharmaceutical Handbook de Remington, Mack Publishing Co., NY, EE.UU., junto con excipientes adecuados. Ejemplos de formulaciones de acuerdo con la invención incluyen cremas, pomadas, polvos, lociones y similares.

Para las verrugas internas, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular en forma de pesarios vaginales o supositorios o formulaciones equivalentes para el tratamiento vaginal o anal, incluyendo cápsulas que se disuelven a la temperatura corporal interna.

Los ejemplos que figuran a continuación ilustran la invención.

Ejemplo 1 - Suspensión oleosa para cápsulas de gelatina blanda diseñadas para ser insertadas en el meato vaginal

Macleaya cordata, extracto lipófilo (75%)	15 mg
Procianidina A2	20 mg
Echinacea angustifolia, isobutilamidas	0,5 mg
Lecitina de soja	50 mg
Cera de abejas	50 mg
Aceite vegetal c.s. para	800 mg

Ejemplo 2 – Pesario vaginal

Macleaya, fracción alcaloide	3,0 mg
Proantocianidina A2	20,0 mg
Echinacea angustifolia, isobutilamidas	0,5 mg
Glicéridos de ácidos grasos c.s. para	2,0 g

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones que contienen sanguinarina, queleritrina o quelidonina o sus sales o extractos que las contienen en combinación con isobutilamidas de *Echinacea angustifolia* y con vehículos y/o excipientes adecuados para su uso en el tratamiento de las verrugas comunes de la piel y las verrugas, verrugas anales y vulvares.

2. Formulaciones para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que contienen sanguinarina.

3. Formulaciones para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que contienen queleritrina.

4. Formulaciones para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que contienen quelidonina.

5. Formulaciones para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que contienen extractos de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa* o *Chelidonium majus*.

6. Formulaciones para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en las que la sanguinarina, queleritrina o quelidonina están en la forma de una sal con ácido luteico.

7. Formulaciones para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que también contienen compuestos procianidólicos elegidos de extracto de *Vitis vinifera*, procianidina A2, B2 y B6 y proantocianidina A2.

8. Formulaciones para su uso como se reivindica en la reivindicación 7, que contienen proantocianidina A2.

9. Formulaciones para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la forma de cremas, pomadas, polvos, lociones, pesarios vaginales o supositorios, cápsulas que se disuelven a la temperatura corporal interna o formulaciones equivalentes.