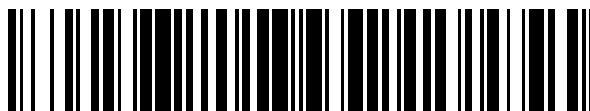


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 953**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2011** **E 11724579 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2575971**

54 Título: **Extractos de plantas combinados para usar en el tratamiento de infecciones microbianas**

30 Prioridad:

24.05.2010 IT MI20100933

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

23.02.2016

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)

Viale Ortles, 12

20139 Milano, IT

72 Inventor/es:

GIORI, ANDREA;

MOMBELLI, GIACOMO y

TOGNI, STEFANO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 560 953 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

Extractos de plantas combinados para usar en el tratamiento de infecciones microbianas

5 Campo técnico de la invención

La presente invención describe el uso del polisacárido de la semilla de tamarindo como un agente antimicrobiano y en composiciones antimicrobianas que lo contienen como ingrediente activo.

10 Antecedentes de la invención

El polisacárido de la semilla de tamarindo (TSP) es un polímero de polisacárido natural que se obtiene de las semillas de *Tamarindus indica*, una planta perenne que puede alcanzar una altura de metros y produce fruto en forma de vainas.

15 Es muy común en la India, África y en todo el Lejano Oriente, donde se cultiva principalmente como alimento. La fruta contiene grandes semillas con un alto porcentaje de polisacáridos, que tienen la función de acumular y preservar sustancias que dan energía vital. Las semillas de tamarindo, que originalmente se consideran como productos de desecho, han encontrado posteriormente diferentes aplicaciones después del triturado para obtener un producto farináceo (conocido como goma de tamarindo o polvo de nuez de tamarindo). La más importante de estas aplicaciones
20 es en la industria textil y la industria del papel, donde se usa la goma de tamarindo como un agente de engomado y adhesión, y en la industria alimentaria, donde, como otros polisacáridos, se usa como un agente espesante, gelificante, estabilizador y aglutinante en diversos productos. La goma de tamarindo en bruto es un producto comercialmente disponible que contiene de 65% a 73% en peso de polisacárido, de 15% a 23% en peso de material de proteína, de 3% a 8% en peso de grasas y aceites, y de 2% a 4% en peso de ceniza, junto con cantidades más pequeñas de fibra en
25 bruto, taninos y otras impurezas.

Más recientemente, TSP se ha usado además en el campo farmacéutico como ingrediente activo en las lágrimas artificiales (WO2009/044423), como un portador de medicamentos oftálmicos de liberación lenta para la administración tópica (WO97128787) y, más generalmente, como un excipiente debido a sus características mucoadhesivas
30 (WO2006113 1262).

Un bálsamo cutáneo diseñado para acondicionar e hidratar las zonas de la piel ásperas o agrietadas y que comprende como ingredientes activos el polisacárido de la semilla de *Tamarindus indica* y el extracto de hojas de *Aesculus hyppocastanum* (castaño de indias) se describe en la Base de Datos de Nuevos Productos Globales (www.gnprd.com; número de acceso 1054545).

Chemotherapy 1997, 43, 211-217 describe el uso antibacteriano de la goma de tamarindo (glicoide) frente a la multiplicación de *Chlamydia trachomatis* en células Hela 229.

40 Resumen de la invención

La presente invención describe el uso del polisacárido de la semilla de tamarindo en la prevención y/o tratamiento de las infecciones microbianas.

45 La invención también da a conocer un producto farmacéutico antimicrobiano y/o composición dermocosmética que comprende el polisacárido de la semilla de tamarindo como ingrediente activo mezclado con uno o más excipientes aceptables.

50 El objetivo de la presente invención es un producto farmacéutico antimicrobiano y/o composición dermocosmética que comprende el polisacárido de la semilla de tamarindo en combinación con un extracto de *Helichrysum italicum* o *Echinacea* spp como ingredientes activos, mezclado con uno o más excipientes aceptables.

Descripción detallada de la invención

55 En la actualidad, se ha encontrado que el polisacárido de la semilla de tamarindo (denominado de aquí en adelante TSP) tiene propiedades antimicrobianas, especialmente cuando se administra por vía tópica.

La presente invención describe, por tanto, el uso de TSP como un agente antimicrobiano y, particularmente, el uso de TSP como un agente antimicrobiano para la administración tópica.

60 Una descripción adicional de la presente invención es un producto farmacéutico antimicrobiano y/o composición dermocosmética que comprende TSP mezclado con uno o más excipientes aceptables y, más particularmente, un producto farmacéutico antimicrobiano y/o composición dermocosmética para la administración tópica que comprende TSP mezclado con uno o más excipientes aceptables.

La TSP se puede usar, como un agente antimicrobiano de acuerdo con la presente invención, solo o en combinación con otros ingredientes activos.

5 Una descripción adicional de la presente invención es por lo tanto, el uso de la TSP como un agente antimicrobiano en combinación con uno o más ingredientes activos y, más particularmente, el uso de TSP como un agente antimicrobiano para la administración tópica en combinación con uno o más ingredientes activos.

10 El producto farmacéutico antimicrobiano y/o composiciones dermocosméticas y, más particularmente, el producto farmacéutico antimicrobiano y/o composiciones dermocosméticas para la administración tópica, que comprenden TSP en combinación con uno o más ingredientes activos mezclados con uno o más excipientes aceptables, forman también, la descripción de la presente invención.

15 De acuerdo con la presente invención, "TSP" significa una fracción enriquecida en polisacárido obtenida a partir de la goma de tamarindo comercialmente disponible, por ejemplo de Dainippon Sumitomo Pharma Ltd. bajo la marca comercial Glyloid® o de Indena SpA bajo la marca comercial Xilogel®.

20 Los ingredientes activos que se pueden usar en combinación con TSP son, por ejemplo, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes de curación de heridas.

Los agentes antimicrobianos preferidos son antibióticos tales como clindamicina, eritromicina, bencilpenicilina, tetraciclina, cloranfenicol, vancomicina y linezolid.

25 Los agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos, tal como cortisona y medicamentos antiinflamatorios no-esteroideos, tales como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno.

Los agentes de curación de heridas pueden ser de origen natural o sintético.

30 Particularmente preferida es la combinación de TSP con otros extractos de origen vegetal, especialmente los extractos de origen vegetal que poseen propiedades antimicrobianas y/o antiinflamatorias y/o de curación de heridas.

El uso de TSP en combinación con otros extractos de origen vegetal puede tener un efecto sinérgico sobre la actividad antimicrobiana.

35 Los ejemplos preferidos de los extractos de origen vegetal que se pueden usar en combinación con TSP son los extractos de *Helichrysum italicum*, *Echinacea* spp, *Aesculus hippocastanum* y *Zanthoxylum bungeanum*. El producto farmacéutico antimicrobiano y/o composición dermocosmética que contiene TSP en combinación con extractos de *Helichrysum italicum* o *Echinacea* spp. es el objetivo de la presente invención.

40 Los extractos de *Helichrysum italicum*, *Echinacea* spp. Y *Aesculus hippocastanum* se conocen individualmente por su acción antimicrobiana.

45 Los ingredientes activos en el extracto de *Helichrysum italicum* se encuentran en las partes aéreas de la planta, que contiene polifenoles prenilados no flavonoides. Los extractos de *Helichrysum italicum* son conocidos y pueden prepararse por métodos convencionales.

Los ingredientes activos del extracto de *Echinacea* spp. se encuentran en la parte aérea de la planta, que contiene equinacósido. Los extractos de *Echinacea* spp. son conocidos y pueden prepararse por métodos convencionales.

50 Los ingredientes activos del extracto de *Aesculus hippocastanum* se encuentran en la semilla y en la corteza de la planta, que contiene proantocianidina A2 (PA2).

Los extractos de *Aesculus hippocastanum* son conocidos y pueden prepararse por métodos conocidos.

55 Los ingredientes activos en el extracto de *Zanthoxylum bungeanum* se encuentran en el pericarpio, que contiene alcaloides. Los extractos de *Zanthoxylum bungeanum* son conocidos y pueden prepararse por métodos convencionales.

60 Para usar como un agente antimicrobiano de acuerdo con la presente invención, TSP se formula en productos farmacéuticos adecuados y/o composiciones dermocosméticas, preferentemente en productos farmacéuticos tópicos y/o composiciones dermocosméticas. El producto farmacéutico tópico y/o composiciones dermocosméticas de acuerdo con la invención comprenden TSP mezclado con uno o más excipientes adecuados y pueden ser, por ejemplo, en forma de crema, pomada, gel, goma de mascar, pasta de dientes, enjuague bucal o champú.

65 La TSP puede usarse generalmente, en cantidades de entre 0,1% y 5% en peso, preferentemente entre 0,1% y 2% en peso, y aún con mayor preferencia entre 0,2% y 1% en peso.

Los otros ingredientes activos opcionalmente presentes en combinación con TSP se usan en cantidades eficaces adecuadas. En el caso de otros extractos de origen vegetal usados en combinación con TSP, su cantidad está generalmente comprendida entre 0,1% y 5% en peso, preferentemente entre 0,1% y 2% en peso, y aún con mayor preferencia entre 0,2% y 1% en peso.

Los ejemplos de excipientes adecuados que se pueden usar en las composiciones de acuerdo con la invención son disolventes, diluyentes, agentes deslizantes, agentes conservantes, gomas de mascar, edulcorantes, agentes de recubrimiento, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, colorantes, agentes saborizantes, agentes antiadherentes, tensioactivos, plastificantes, emulsionantes, agentes quelantes y emolientes.

El disolvente preferentemente usado es el agua, pero los alcoholes u otros disolventes orgánicos se pueden usar además, posiblemente mezclados con agua.

La elección de los excipientes es parte del conocimiento normal de una persona con experiencia en la técnica, y dependerá principalmente del producto farmacéutico y/o forma dermatocósmica seleccionada.

Por ejemplo, una crema se puede preparar mediante la incorporación de TSP en un portador tópico que consiste en parafina líquida, dispersada en un medio acuoso por medio de lubricantes. Una pomada se puede preparar mediante la mezcla de TSP con un portador tópico tal como aceite mineral o cera. Un gel se puede preparar mediante la mezcla de TSP con un portador tópico que contiene un agente gelificante.

El producto farmacéutico y/o composición dermatocósmica de acuerdo con la invención puede ser además un, tejido o no tejido, material recubierto y/o impregnado con una mezcla de TSP con un portador adecuado o una matriz en la que el TSP se dispersa de manera que entra en contacto con la piel para la administración transdérmica. Ejemplos específicos son tiritas, gasas, toallitas, etc.

La elección del tipo de forma de producto farmacéutico y/o dermatocósmico dependerá principalmente del área que se trata y es parte del conocimiento normal de una persona con experiencia en la técnica. Por ejemplo, una goma de mascar o enjuague bucal puede ser más adecuado para tratar la cavidad oral, mientras que una crema, pomada, loción o toallitas puede ser adecuado para la piel de la cara.

El tratamiento con TSP descrito en la presente invención es eficaz al estimular la respuesta antimicrobiana, especialmente cuando se administra por vía tópica a la piel y a la mucosa.

De acuerdo con la invención, el término "infección microbiana" se refiere a la colonización dañina de un organismo huésped por una o más especies microbianas. El organismo huésped puede ser humano o animal, preferentemente humano. El microbio que causa la infección puede ser una bacteria, una levadura, un virus o un hongo. TSP se indica particularmente para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas.

Las composiciones de acuerdo con la invención son por lo tanto útiles para tratar cualquier trastorno de la piel o mucosa causada por la presencia de uno o más microbios. El contacto entre la piel o mucosa y una composición de acuerdo con la invención reduce la carga biológica, es decir el número de microbios, en el área de contacto.

El término "piel" se usa de acuerdo con la presente en su significado convencional, es decir, un órgano externo que incluye el tejido epitelial. El término "mucosa" además se usa con su significado habitual, que se relaciona con todas las barreras de la mucosa en el cuerpo, tales como la gastrointestinal, pulmonar, sublingual, bucal, rectal, vaginal, nasal, uretral y barreras oculares.

Las composiciones de acuerdo con la invención se aplican preferentemente mediante administración tópica directamente al área de la piel o mucosa que presenta, o se supone que presenta, una infección microbiana u otros trastornos causados por la presencia de microbios. La infección frecuentemente se origina en una parte de la piel o mucosa que presenta una lesión, tal como una herida, laceración o quemadura. En tal caso, la composición de acuerdo con la invención se puede aplicar directamente a la lesión y/o al área circundante.

Numerosos trastornos de la piel y de la mucosa causados por microbios son conocidos. Por ejemplo, un trastorno de la piel o mucosa que se puede tratar o prevenir eficazmente mediante la aplicación de una composición de acuerdo con la invención es la úlcera, es decir, una herida abierta en la piel o mucosa que por lo general es causada inicialmente por una abrasión seguida por una infección microbiana.

Las úlceras en cada etapa (de 1 a 6 en el sistema de clasificación del Manual de Merck) se pueden tratar con las composiciones de acuerdo con la invención. Las úlceras son más frecuentes en pacientes con diabetes (úlceras diabéticas, especialmente úlceras del pie diabético).

Las ulceraciones de la mucosa oral se pueden tratar además con las composiciones de acuerdo con la invención.

Particularmente, la TSP se puede usar para el tratamiento tópico de la mucositis y estomatitis.

Los términos mucositis y estomatitis frecuentemente se usan indistintamente, aunque los dos trastornos pueden presentar algunas diferencias.

La mucositis es una reacción inflamatoria tóxica que afecta el tracto gastrointestinal y se puede causar por la exposición a los agentes de quimioterapia o radiación ionizante. La mucositis generalmente se manifiesta como una lesión eritematosa similar a una quemadura o como una lesión ulcerativa aleatoria desde focal a difusa.

La estomatitis es una reacción inflamatoria que afecta a la mucosa oral, con o sin ulceración, que se puede causar o intensificar por tratamientos farmacológicos, especialmente quimioterapia, o por radioterapia.

El grado de estomatitis puede ir desde leve hasta severo y el paciente con estomatitis severa puede ser incapaz de comer o beber o tomar medicamentos por vía oral.

Muchas mujeres sufren de úlceras en la boca, en ciertas fases del ciclo menstrual y, al mismo tiempo presentan el mismo tipo de úlceras en el tracto genital, especialmente la vulva y la vagina. A veces son muy severas y pueden causar retención de orina y requieren analgésicos y sedantes fuertes. El más grave se conoce como Síndrome de Behcet.

De acuerdo con la invención, el término más general de mucositis además se usará para indicar estomatitis.

La mucositis eritematosa puede aparecer ya en tres días después de la exposición a la quimioterapia o la radioterapia, pero aparece más comúnmente después de 5-7 días. El progreso de la mucositis ulcerativa tiene lugar dentro de los 7 días del inicio de la quimioterapia y en ocasiones pueden llegar a ser tan severa como para requerir la interrupción del tratamiento farmacológico. La mucositis puede implicar la boca y el tracto orofaríngeo, así como el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. En el presente contexto, a menos que se especifique de cualquier otra forma, se hace referencia a la mucositis que se refiere a las regiones más fácilmente accesibles tales como la boca, faringe, esófago y recto.

Como un alto porcentaje (30-40%) de los pacientes que reciben quimioterapia desarrollan mucositis de diversos grados de severidad, existe una necesidad particular de un tratamiento eficaz y conveniente. Ningún tratamiento eficaz está disponible actualmente, y los intentos de resolver el problema implica el uso de analgésicos, antisépticos y medidas de higiene oral o atenuación de los síntomas.

Además, el problema no se limita a pacientes con cáncer, debido a que la mucositis frecuentemente se produce además en pacientes con VIH, especialmente cuando se asocia con el sarcoma de Kaposi, en pacientes que sufren linfoma no Hodgkin, en pacientes ancianos debilitados y en pacientes que reciben tratamientos con BRM (Modificadores de Respuesta Biológica) tal como la interleucina-2, interferones, linfocitos activados por linfocinas y similares.

Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Crema para uso tópico (no forma parte de la invención)

	TSP (polisacárido de la semilla de tamarindo)	0.200% (p/p)
5	Extracto de <i>Aesculus hyppocastanum</i>	0.200% (p/p)
	<i>Extracto de Helichrysum italicum</i>	0.200% (p/p)
	Agua	75.150% (p/p)
10	Montanov 202	5.000% (p/p)
	Lanol 99	10.000% (p/p)
	Sepilift DPHP	1.000% (p/p)
15	Mantequilla de Monoi	2.000% (p/p)
	Sepifeel One	1.000% (p/p)
	Aquaxyl	3.000% (p/p)
20	Pantenol	1.000% (p/p)
	Acetato de tocoferilo	0.600% (p/p)
	Sepicide HB	0.300% (p/p)
25	Perfume	0.250% (p/p)
	Hidróxido sódico (30% sol.)	0.100% (p/p)
	Total	100.000% (p/p)

30 Ejemplo 2 - Pasta oral (no es parte de la invención)

	TSP (polisacárido de la semilla de tamarindo)	0.300% (p/p)
35	<i>Extracto de Aesculus hyppocastanum</i>	0.200% (p/p)
	Extracto de <i>Zanthoxylum bungeanum</i>	0.100% (p/p)
	Sorbito1	50.000% (p/p)
40	Agua destilada	35.040% (p/p)
	Sílice hidratada	8.000% (p/p)
	Carboximetilcelulosa	5.000% (p/p)
	Sorbato potásico	0.300% (p/p)
45	Benzoato sódico	0.300% (p/p)
	Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0.160% (p/p)
	Sacarina de sodio	0.100% (p/p)
50	Saborizante	0.500% (p/p)
	Total	100.000% (p/p)

55 Ejemplo 3 - Crema Vaginal (no forma parte de la invención)

60

65

5	TSP (polisacárido de la semilla de tamarindo)	0.200% (p/p)
	Extracto de <i>Aesculus hippocastanum</i>	0.200% (p/p)
	Agua destilada	73.300% (p/p)
	Parafina líquida	15.000% (p/p)
10	Alcohol cetearilo- estearato de PEG-20	9.000% (p/p)
	Dimeticona	1.000% (p/p)
	Fenoxietanol	0.500% (p/p)
15	Imidazolidinilurea	0.300% (p/p)
	Propilparaben	0.150% (p/p)
	Metilparaben	0.150% (p/p)
20	EDTA sódico	0.100% (p/p)
	Ácido láctico	0.100% (p/p)
	Total	100.000% (p/p)

25

Ejemplo 4 - Expresión de defensina beta en NHEK

Los queratinocitos humanos se cultivaron en medio Eagle Modificado de Dulbecco5 con 10% de FBS (suero fetal bovino) y 10 ml/L de penicilina/estreptomicina. NHEK (queratinocitos epidérmicos humanos normales) queratinocitos humanos primarios se cultivaron en KGM (Medio de Crecimiento de Queratinocito) en un medio ambiente libre de suero. Las células se cultivaron en medio solo (referencia negativa) o en un medio se añadió con LPS (lipopolisacáridos, referencia positiva 10) a partir de Escherichia coli (5 mcg/ml).

Diferentes extractos botánicos estandarizados (al 0,2% de concentración en el medio libre de LPS) ya sea solo o en combinación con Polisacárido de la Semilla de Tamarindo (a la concentración de 0,2% en el medio libre de LPS) se diluyeron en el medio libre de LPS con queratinocitos cultivados en placas de Petri. Los detalles se informan en la Tabla 1.

40

TABLA 1	
Productos	Concentración
Ref. Negativa (control)	-
Ref. Positiva (LPS)	5 mcg/ml
Polisacárido de la semilla de tamarindo (TSP)	0,2%
Extracto de <i>Helichrysum italicum</i> (HIE)	0,2%
HIE + TSP	0,2% + 0,2%
Extracto de <i>Aesculus hippocastanum</i> (AHE)	0,2%
AHE + TSP *	0,2% + 0,2%
Extracto de equinacea (EE)	0,2%
EE+ TSP	0,2% + 0,2%
<i>Zanthoxylum alatum</i> (ZA)	0,2%
ZA + TSP *	0,2% + 0,2%

60

*No forma parte de la invención

La expresión general de DEFB2 (P-defensina 2) se cuantificó después de 18 horas de incubación en sobrenadantes NHEK ce 11 usando un estuche de inmunoensayo enzimático (ELISA). Los resultados se informan en la Tabla 2.

65

5
10
15
20
25
30

TABLA 2	
Productos probados	Expresión de DEFB2 (pg/ml)
Ref. Negativa (control)	0
Ref. Positiva (LPS)	12
Polisacárido de la semilla de tamarindo (TSP)	40*
Extracto de Helichrysum italicum (HIE)	21
HIE + TSP	140*
Extracto de Aesculus hyppocastanum (AHE)	23
AHE + TSP §	158*
Extracto de equinacea (EE)	27
EE+ TSP	164*
Zanthoxylum alatum (ZA)	32*
ZA + TSP §	170*
*$p < 0.001$ vs. control § No forma parte de la invención	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un producto farmacéutico antimicrobiano y/o composición dermocosmética que comprende polisacárido de la semilla de tamarindo en combinación con un extracto de *Helichrysum italicum* o *Echinacea* spp como ingredientes activos, mezclado con uno o más excipientes aceptables.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para administración tópica.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en forma de crema, pomada, gel, loción, goma de mascar, pasta de dientes, enjuague bucal o champú.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicaciones 1-3, que comprende al menos un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos y agentes de curación de heridas.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicaciones 1-4, en donde la cantidad del polisacárido de la semilla de tamarindo está en el intervalo de 0,1% a 5% en peso.
- 20 6. Una composición de las reivindicaciones 1-5 para usar en la prevención y/o tratamiento de infecciones microbianas.