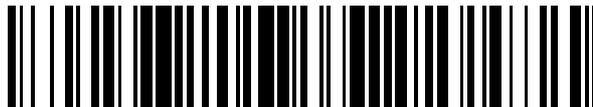


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 405**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012 E 12770001 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2755670**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de úlceras periféricas de varios orígenes**

30 Prioridad:

16.09.2011 IT MI20111671

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

14.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 577 405 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 úlceras periféricas de varios orígenes

5 La invención se describe en las reivindicaciones 1-6

En la presente descripción se describen aductos de bisulfito de antocianósidos puros derivados de extractos de *Vaccinium myrtillus* o contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus* para su uso como medicamentos tópicos en el tratamiento de úlceras y heridas.

10 En la presente descripción se describen composiciones que contienen dichos aductos de bisulfito como agentes estimulantes de proliferación de células en asociación con antiinflamatorios/analgésicos. En la presente descripción se describen composiciones útiles para el tratamiento de la dermatitis por radiación, quemaduras, úlceras periféricas de diversos orígenes, tales como úlceras diabéticas, úlceras causadas por estasis venosa de las extremidades, 15 úlceras por presión, y las infecciones de la piel asociadas.

En la presente descripción se describen composiciones que contienen aductos de bisulfito de derivados de antocianósido puro de extractos de *Vaccinium myrtillus* o contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus*, y extractos lipofílicos de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*. Las composiciones pueden contener también opcionalmente otros 20 ingredientes activos, tales como vasocinéticos naturales o sintéticos.

Antecedentes

25 Las úlceras periféricas, si son de origen traumático o metabólico, como las úlceras diabéticas o las causadas por estasis venosa de las extremidades, úlceras por presión e infecciones de la piel asociados, tienen diferentes etiologías, aunque tienen algunos síntomas en común. Algunos implican la microcirculación y la circulación periférica, y se conectan principalmente con la arteriosclerosis, lo que provoca la oclusión de las arterias medias y pequeñas con el edema consiguiente el cual, debido a causas accidentales o arañazos como un resultado de la picazón, puede conducir a una lesión que es lento de curar debido a la infección bacteriana y/o fúngica posterior. 30 Otras úlceras, tales como las causadas por la radiación o daños térmicos o mecánicos, y las úlceras por presión, tienen un origen definido.

Las úlceras asociadas con la insuficiencia venosa crónica requiere de un tratamiento a largo plazo con combinaciones de sustancias que tienen acciones sinérgicas diferentes. Las úlceras diabéticas tienen orígenes 35 similares a la primera, y se acompañan de dolor periférico y la púrpura. Las úlceras de origen traumático tienen un fuerte componente analgésico.

Los vasocinéticos y vasoprotectores en general mejoran la cicatrización de heridas, especialmente en el caso de las úlceras por presión, aunque ellos solos son capaces de curar la herida. La necesidad es, por tanto, optar por 40 tratamientos farmacológicos que combinan una cicatrización de heridas y la acción vasocinética con un analgésico y acción antiséptica/antibacteriano.

Mantener la microcirculación arterial activa y la eliminación de filtraciones de proteína de la zona ulcerada por medio de drenaje linfático acelera aún más la reepitelización del tejido. 45

Descripción de la invención

Se encontró que los aductos de bisulfito de antocianósidos en forma pura derivados de extractos de *Vaccinium myrtillus* o contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus* poseen mejor actividad biológica que el antocianósido 50 inicial.

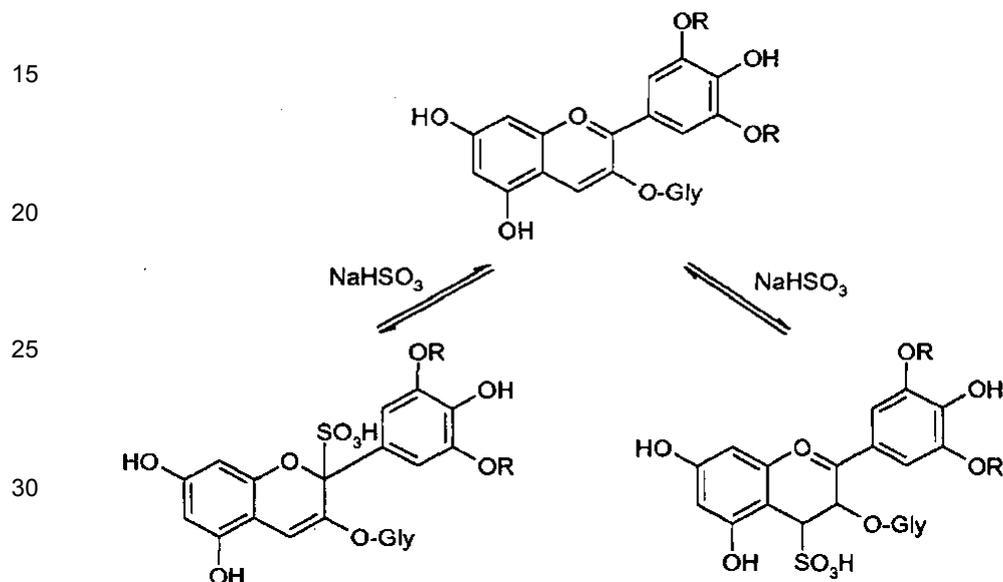
Se encontró además que la combinación de dichos aductos de bisulfito de antocianósidos con extractos lipofílicos de *Echinacea angustifolia* o *purpurea* induce sorprendentemente a la rápida cicatrización de heridas, con una reducción en el edema circundante y la reepitelización, debido a la reducción inmediata en la producción de fibrina y la 55 filtración de proteínas, lo que conlleva a la limpieza de la úlcera y la proliferación rápida del tejido de granulación.

La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-6. En la presente descripción se describen composiciones que contienen, como ingredientes activos:

- 60 a) aductos de bisulfito de antocianósidos derivados de extractos de *Vaccinium myrtillus* o contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus*,
 b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*, y opcionalmente
 c) sustancias con una acción vasocinética.

Las composiciones descritas en la presente son útiles para el tratamiento de úlceras periféricas de diversos orígenes, tales como dermatitis por radiación, quemaduras, hemorroides, estasis o úlceras diabéticas, úlceras por presión, y las infecciones de la piel asociadas.

- 5 Las sustancias con una cadena principal de antocianina se conocen por poseer actividad *in vitro* sobre la proliferación de fibroblastos, actividad antiproteasa sobre sustancia fundamental del tejido conectivo, y actividad vasocinética a nivel venoso y linfático. Sin embargo, estos compuestos no son adecuados para la administración tópica, ya que causan una tinción inaceptable, indeseable de las úlceras y el tejido proximal. Se conoce que el bisulfito y dióxido de azufre interactúan con las bases de oxonio para dar un compuesto incoloro que genera los siguientes aductos:



donde R es hidrógeno o metilo.

- 40 El uso de dicho aductos en formulaciones farmacéuticas explica su actividad antibacteriana y antifúngica considerable, lo que permite la eliminación de los estabilizadores antimicrobianos. Los aductos de bisulfito se equilibran con los compuestos de antocianina, pero no se tiñen los tejidos con los que entran en contacto.

- 45 Según la presente invención, dichos productos de adición se pueden formar directamente en la formulación mediante la mezcla de antocianinas/antocianósidos con sulfitos tales como metabisulfito de sodio. Los aductos pueden estar presentes en forma aislada, o en forma de extractos que los contienen, tal como se indica en las reivindicaciones. Cuando está presente en forma de extractos, se usan los extractos de *Vaccinium myrtillus*.

Se prefieren extractos de la fruta madura de *Vaccinium myrtillus*.

- 50 El término antocianósidos comprende antocianósidos propiamente dicho y sus agliconas (antocianinas).

- Los antocianósidos se derivan de extractos de arándano (*Vaccinium myrtillus*). Se conocen los extractos de arándano que tienen una actividad de curación de heridas marcado, con el resultado de que se han usado en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, y una acción antiinflamatoria marcada, especialmente a nivel tópico, debido a su actividad sobre la permeabilidad y la fragilidad capilar. Los antocianósidos del arándano también tienen una acción bacteriostática y antiviral.

La preparación de extractos de arándano que contienen antocianósidos se conoce.

- 60 El extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o *purpurea* ejerce una actividad analgésica, antiviral y antiinflamatoria que produce una mejora global en la cicatrización de heridas; también tiene un efecto significativo en todas las formas de picor, una afección que a menudo acompaña a la formación de llagas causadas por venostasis, y es útil en la curación, y sobre todo en la prevención, de las úlceras. El efecto analgésico debido al componente isobutilamida se asocia con su interacción con los receptores cannabinoides CB1 y CB2 y la activación de los vanilloides.

Los porcentajes de ingredientes activos pueden estar en el intervalo de 0,05 a 2% para los polifenoles o antocianósidos de catequina, o extractos que los contienen, y de 0,01 a 1% para el extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*.

5 Un agente vasocinético seleccionado de visnadina y/o esculósido se añade preferentemente para el tratamiento de úlceras por presión.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención contendrán preferentemente los componentes activos en los intervalos de porcentaje siguientes:

- a) aductos de bisulfito de antocianósidos derivados de extractos de *Vaccinium myrtillus* o contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus*: 0,05 a 2%, preferentemente 0,5 a 1%;
- 15 b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*: 0,01 a 1%, preferentemente 0,05 a 0,3%; y opcionalmente
- c) visnadina y/o esculósido de 0,1 a 1%, preferentemente visnadina en el porcentaje de 0,5%.

20 Los aductos de bisulfito se forman mediante la adición de las antocianinas o extractos que los contienen un bisulfito en la cantidad de aproximadamente la mitad del peso del antocianósido o de un extracto de antocianina que tiene un contenido de antocianósido de $36 \pm 5\%$.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrarse por vía tópica, por ejemplo como emulsiones agua/aceite, polvos asépticos o formulaciones oclusivas. De acuerdo con un aspecto preferido, las formulaciones oclusivas estarán en forma sólida, diseñadas para ser hidratadas en el momento de la aplicación, y contendrá ácido algínico como polisacárido gelificante.

Los excipientes preferidos para su uso en las formulaciones son polisacáridos, tales como ácido hialurónico, sulfato de condroitina o ácido algínico, que ayudan a formar una película protectora que estimula la cicatrización de heridas.

30 Las formulaciones se aplican a la herida, y la formulación se deja absorber. En particular, las heridas infectadas deben ser cubiertas con un esparadrapo. El tratamiento se repite una a tres veces al día, teniendo cuidado de proteger la herida o lлага contra traumas mecánicos.

35 Las composiciones de acuerdo con la invención se prepararán de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, junto con excipientes adecuados.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en detalle.

40 Ejemplo 1 - Gel acuoso

	<i>Vaccinium myrtillus</i> (36% antocianósidos)	0,50 g
	<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de la raíz)	0,25 g
45	Polietilenglicol 400	5,00 g
	Glicerina	5,00 g
	Carbómero	1,00 g
50	Solución de hidróxido de sodio 10%	2,00 g
	Bisulfito de sodio	0,20 g
	Propilparabeno	0,05 g
55	Polisorbato de sodio	0,15 g
	Agua purificada c.s. para	100 g

60 Ejemplo 2 - Crema (emulsión aceite/agua)

65

	<i>Vaccinium myrtillus</i> extracto seco	1,00 g
5	<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de la raíz)	0,25 g
	Parafina líquida	8.000 g
	Ácido esteárico	10,000 g
10	Sulfito de sodio	0,5 g
	Polisorbato 80	2.000 g
	Glicerina	12.000 g
15	Agua purificada c.s. para	100,000 g

Ejemplo 3 - Efecto en las úlceras causadas por estasis venosa de las extremidades inferiores

50 pacientes (10 en cada grupo) que sufren de úlceras de los miembros inferiores causadas por estasis venosa, no complicada por otros trastornos vasculares, se incluyeron en el estudio.

Los pacientes se trataron con la preparación descrita en el Ejemplo 1, aplicado a la lesión en cantidades de 2 cm (correspondientes a 1 g) dos veces al día. Las lesiones tratadas se cubrieron con un vendaje para asegurar que el gel no se eliminara, y para protegerlas contra agentes externos y/o traumas mecánicos. Las lesiones se monitorearon por 21 días, y se evaluó la reepitelización mediante la medición de dos diámetros.

Los resultados se expresaron como la media de los dos diámetros medidos

Los resultados se exponen en la tabla más abajo.

TRATAMIENTO	RE-EPITELIALIZACIÓN		
	7 días	14 días	28 días
Placebo	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,02
Ejemplo de preparación 1	2,14 ± 0,73**	4,9 ± 1,01**	8,30 ± 1,10**
Placebo + <i>Vaccinium myrtillus</i> 0,3%	0,10 ± 0,03	0,23 ± 0,13*	0,50 ± 0,23*
Placebo + <i>Echinacea angustifolia</i> 0,3%	0,01 ± 0,01	0,20 ± 0,02*	0,35 ± 0,02*
* P<0,05; **p<0,001 Prueba "t" de Student			

En el tratamiento de la dermatitis por radiación, se evaluó el tiempo de reparación de los daños causados por la radiación *in situ*: los tipos más frecuentes de dermatitis por radiación son los que se producen en el tratamiento de los tumores de cabeza, cuello, mama, útero y próstata. n estos últimos casos, el tratamiento de radiación causa úlceras en grandes áreas, y el ciclo de tratamiento se suspenderá si la rápida reepitelización es imposible.

Por ejemplo, en el caso de los tumores de las glándulas salivales, la remisión completa de la lesión primaria en la zona cérvico-facial externa se llevó a cabo en 48 horas, lo que compite con al menos una semana, en la práctica oncológica normal.

También se encontró sorprendentemente que las formulaciones de acuerdo con la invención reducen el tiempo de regresión de la proctitis inducida por radioterapia en 500% comparado con los controles no tratados y pacientes que reciben tratamiento convencional.

Reivindicaciones

1. Composiciones que comprenden:
 - 5 a) aductos de bisulfito of antocianósidos derivados de extractos de *Vaccinium myrtillus* o de antocianósidos contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus*,
 - b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*, y opcionalmente
 - 10 c) visnadina y/o esculósido.
2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen 0,05 a 2% de aductos de bisulfito de antocianósidos derivados de extractos de *Vaccinium myrtillus* o de antocianósidos contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus*, 0,01 a 1% de extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* o *purpurea* y opcionalmente 0,1 a 15 1% de visnadina y/o esculósido.
3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, adecuadas para la administración tópica.
4. Composiciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en el tratamiento de 20 úlceras periféricas, de radiodermatitis inducida por radioterapia y quimioterapia, de hemorroides ulceradas, de proctitis.
5. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde las úlceras son úlceras diabéticas, úlceras de los miembros debido a estasis venosa, úlceras debido a la radiación o lesiones mecánicas o 25 úlceras por presión.
6. Aductos de bisulfito de derivados de antocianósido puro a partir de extractos de *Vaccinium myrtillus* o de antocianósidos contenidos en extractos de *Vaccinium myrtillus* para su uso como medicamentos tópicos en el tratamiento de úlceras y heridas.