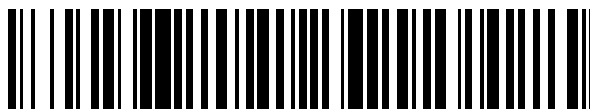


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 306**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 36/45 (2006.01)

A61K 36/87 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 36/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2007** **PCT/IB2007/002147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2008** **WO08012666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007** **E 07804655 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2046324**

54 Título: **Tratamiento y prevención de la mucositis mediante derivados de antocianidina**

30 Prioridad:

28.07.2006 EP 06015732

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.08.2017

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
VIA ORTLES, 12
20139 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**BOMBARDELLI, EZIO y
MORAZZONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 629 306 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

Tratamiento y prevención de la mucositis mediante derivados de antocianidina

Campo de la invención

En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas para tratar y prevenir la mucositis, en particular la mucositis después de la administración de fármacos quimioterápicos o de una combinación de dichos fármacos con radioterapia. Más específicamente, en el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende al menos un extracto derivado de *Vaccinium myrtillus*; un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* y un extracto de *Sanguinaria canadensis*, *Maclaea cordata* o *Maclaea microcarpa* para su uso en el tratamiento o en la prevención de la mucositis.

Antecedentes

El primer objetivo de la oncología es la erradicación completa del tumor por cualquier medio, incluso cuando esto cause efectos secundarios graves; el lema *primum non nocere* ("en primer lugar, no dañar") no se usa como directriz en el tratamiento de tumores, sino tiene que reemplazarse por *primum succerrere* ("en primer lugar, apresurarse a ayudar"). El tratamiento oncológico implica normalmente la cirugía radical, una radioterapia dirigida que incluye el tratamiento fotodinámico, altas dosis de fármacos quimioterápicos, radioterapia y la dosis máxima tolerada de citocinas cuando los pacientes presentan efectos secundarios graves. Además de estos tratamientos, se establece la práctica de administrar anticuerpos monoclonales para tumores específicos en combinación con la quimioterapia, lo que tiene efectos secundarios similares a los notificados para la combinación de quimioterapia y radioterapia. El desafío al que se enfrenta la profesión médica, en consecuencia, es usar todos los medios disponibles para maximizar el resultado terapéutico.

Sin embargo, los tratamientos actuales no son lo suficientemente selectivos para dirigirse solo a la célula tumoral; la quimioterapia también se dirige a todos los tejidos que proliferan activamente, creando problemas en los tejidos similares a los causados por la radioterapia. Estos tratamientos inducen procesos necróticos que causan respuestas inmunitarias negativas e inducen procesos inflamatorios graves.

Uno de los efectos secundarios de la radioterapia y sobre todo de la quimioterapia, es la mucositis, que normalmente afecta al tubo digestivo, especialmente la boca, el esófago, el estómago, el intestino y la vagina en las mujeres. El colon está implicado en la mayoría de los casos, al igual que otras membranas mucosas accesibles. Además, el tratamiento de la mucositis debe ajustarse para cada tipo de fármaco quimioterápico o antiproliferativo usado. La mucositis también puede afectar a los órganos sexuales.

Los fármacos que principalmente provocan mucositis son las antraciclinas, el fluorouracilo, el paclitaxel, la actinomicina, la mitramicina, el etopósido, el topotecán, la amsacrina, el metotrexato, la hidroxiurea y sus combinaciones con otros fármacos quimioterápicos tales como los complejos de platino, etc., que son los fármacos más habituales usados en el tratamiento oncológico.

La mucositis es un síntoma grave, que afecta negativamente a la calidad de vida del paciente, ya que hace difícil comer y conduce a infecciones que requieren la interrupción de la quimioterapia o el reemplazo de constituyentes efectivos de las mezclas, con una consiguiente reducción de la eficacia del tratamiento. La combinación de la quimioterapia y la radioterapia produce mucositis en el 90 % de los pacientes. La mucositis es provocada por reacciones inmunitarias, que todavía se están investigando, junto con el efecto directo de la quimioterapia sobre los tejidos que proliferan activamente. Como las membranas mucosas son tejidos que proliferan activamente, las lesiones que se forman durante la quimioterapia, debido al adelgazamiento de la capa mucosa, normalmente van seguidas de infecciones de origen bacteriano, fúngico y viral. En vista de la génesis de la mucositis, el tratamiento completo requiere generalmente la administración sistémica de antibióticos, antifúngicos o agentes antiinflamatorios con propiedades inmunoestimulantes, combinados con tratamientos tópicos que contienen compuestos que modulan la cicatrización de heridas y previenen la infección.

D16 desvela procedimientos para prevenir y tratar infecciones bacterianas de la cavidad bucal mediante el uso de una composición que comprende antocianósidos; procianidinas; *Sanguinaria canadensis*, *Maclaea cordata* o *Maclaea microcarpa*; y opcionalmente un extracto lipófilo de *Zanthoxylum bungeanum* y/o *Echinacea angustifolia*.

D17 desvela un procedimiento de tratamiento de lesiones mucosales de diversos orígenes, particularmente aquellas orales, anales, de la mucosa genital, así como lesiones cutáneas mediante el uso de una composición que comprende extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea* y *Sambucus nigra* y el o los extractos de al menos una planta adicional seleccionada entre el grupo que consiste en *Hypericum perforatum*, *Commiphora molmol*, *Centella asiatica* opcionalmente combinados con extractos adicionales de plantas seleccionadas entre el grupo que consiste en *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porteri*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra*.

D18 desvela una composición usada para tratar afecciones de la cavidad bucal y las vías respiratorias superiores, que comprende antocianósidos y/o procianidinas en combinación con floroglucinoles.

5 D19 desvela actividad antiúlceras de una antocianidina, cloruro de (3,5,7-trihidroxi-2-(3,4-dihidroxifenil)-1-benzopirilio (IdB 1 027)) de *Vaccinium myrtillus*. Las úlceras se indujeron mediante ligadura pilórica, estrés, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, etanol, reserpina, histamina y ulceración duodenal inducida por mercaptamina (cisteamina). Además, antagonizó úlceras gástricas crónicas inducidas por ácido acético.

D20 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden *Vaccinium myrtillus* seco, fruto maduro para tratamiento local de inflamación leve de las membranas mucosas de la boca y la garganta.

Sumario de la invención

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "antocianósido" o "antocianósidos" incluye los antocianósidos, las agliconas de los antocianósidos, es decir, las antocianidinas, así como las sales y los derivados de los mismos. Además, tal como se usa en el presente documento, el término "antocianósido" es intercambiable y sinónimo del
15 término "antocianina". Además, tal como se usa en el presente documento, el término "aglicona" es intercambiable y sinónimo del término "aglicón". Además, tal como se usa en el presente documento, el término "proantocianidina" es intercambiable y sinónimo del término "procianidina".

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de la mucositis, en las que las composiciones comprenden (1) al menos un extracto derivado de *Vaccinium myrtillus*, es decir, un extracto vegetal que comprende al menos uno de un antocianósido o una proantocianidina; un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* y un extracto de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya microcarpa*; y (2) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20

Los ejemplos de antocianósidos incluyen glucósidos de cianidina, delfinidina o pelargonidina o agliconas de dichos glucósidos. Los ejemplos de proantocianidinas incluyen proantocianidina A2 o proantocianidina B2. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del extracto derivado de *Vaccinium myrtillus* puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria. En otras realizaciones, la cantidad
25 terapéuticamente eficaz del extracto derivado de *Vaccinium myrtillus* puede ser de aproximadamente 3000 mg o menos por día. Además, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente mediante administración sistémica, tal como la administración oral o mediante administración tópica.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden comprender adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre un agente
30 antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un analgésico, un agente antimicrobiano o agente antifúngico. El agente antiinflamatorio, el agente inmunomodulador o el analgésico pueden comprender un andrografólido o un análogo natural o sintético del mismo, una lactona sesquiterpénica o un análogo natural o sintético de la misma, un partenólido o un análogo natural o sintético del mismo, una cinaropicrina o un análogo natural o sintético de la misma, o una isobutilamida de un ácido graso poliinsaturado, o un extracto lipófilo de *Zanthoxylum bungeanum*.

35 En ciertas composiciones, el extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* está presente en cantidades de aproximadamente 0,02 mg a 0,05 mg por dosis unitaria.

El agente antimicrobiano o el agente antifúngico pueden ser naturales o sintéticos. Por ejemplo, el agente antimicrobiano o el agente antifúngico pueden comprender miconazol; un antibiótico; un benzofurano; un alcaloide de isoquinolina, tal como un alcaloide de benzofenantridina o un alcaloide de fenantridina; una sanguinarina o un
40 análogo natural o sintético de la misma; queleritrina o un análogo natural o sintético de la misma; quelidonina o un análogo natural o sintético de la misma; eupomatenoide o un análogo natural o sintético del mismo; o un extracto, tal como un extracto vegetal, que comprende cualquiera de dichos compuestos. Además, las composiciones comprenden un extracto de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa*, agente antimicrobiano o agente antifúngico.

45 La composición farmacéutica puede estar en diversas formas. En algunos casos, está en forma de un comprimido, una cápsula, un chicle, una forma líquida, un gel vaginal o granulados. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, tal como un comprimido de disolución lenta y la cantidad terapéuticamente eficaz del extracto derivado de *Vaccinium myrtillus* está contenida en el comprimido en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por comprimido. En otra realización, la
50 composición farmacéutica está en forma de un comprimido y la cantidad terapéuticamente eficaz del agente antimicrobiano o del agente antifúngico está contenida en el comprimido en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg por comprimido.

La mucositis en diversas partes del cuerpo del paciente puede tratarse o prevenirse usando las composiciones que se describen en el presente documento. Por ejemplo, la mucositis puede aparecer en una parte del tubo digestivo
55 del paciente, tal como la boca, el estómago, el intestino o el colon del paciente. En otras realizaciones, la mucositis puede aparecer en un órgano sexual, tal como la vagina, o en la piel. En ciertos casos que implican un órgano sexual, puede administrarse al paciente o incluirse en las composiciones una cantidad terapéuticamente

eficaz de un alcaloide de benzofenantridina, un benzofurano o un análogo del mismo, una hiperforina o un análogo de la misma o un floriglucinol o un análogo del mismo.

En algunas realizaciones, el paciente tiene cáncer. Además, la mucositis puede aparecer en relación con la administración de quimioterapia o radioterapia al paciente, tal como la administración de una antraciclina, fluorouracilo, paclitaxel, actinomicina, mitramicina, etopósido, topotecán, amsacrina, metotrexato, hidroxiurea o un complejo de platino. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al paciente antes, después o mientras el paciente recibe quimioterapia.

Descripción detallada

Los antocianósidos y las proantocianidinas son sustancias con diferentes mecanismos de acción en parte asociados a su naturaleza química. Estas sustancias son antioxidantes potentes, estimuladores de la proliferación de fibroblastos y la producción de moco a nivel gástrico, inhibidores potentes de proteasas, (especialmente β -glucuronidasa, hialuronidasa y collagenasa) y agentes potentes de cicatrización de heridas. Una característica especial es su efecto sobre la fragilidad y la permeabilidad capilares, que con frecuencia conduce a una actividad antiinflamatoria tópica significativa. Los antocianósidos y las proantocianidinas, así como las composiciones que comprenden dichos compuestos se describen en la Publicación Internacional n.º WO 2006/063716A1 (solicitud PCT n.º PCT/EP2005/013047) que se incorpora en el presente documento en su totalidad para todos los fines. Los agentes de polifenol más apropiados se seleccionarán dependiendo de la zona afectada por la mucositis. Como los antocianósidos y las antocianidinas tienen una fuerte coloración roja debido a su naturaleza química, se usarán para el tratamiento del tubo digestivo. Para el tratamiento de los órganos sexuales o áreas expuestas de la piel, los antocianósidos se reemplazarán por proantocianidinas, que no tienen color y son igualmente activas para estos fines.

Los antocianósidos, especialmente los glucósidos de cianidina o delfinidina o las agliconas de dichos glucósidos, que están presentes abundantemente, por ejemplo, en los extractos de *Vaccinium myrtillus* y otras especies, han demostrado una actividad antiulcerosa preventiva y curativa significativa en la rata, cuando se administran por vía oral, en diversos modelos experimentales de úlceras gástricas (ligadura pilórica, reserpina, fenilbutazona, restricción y ácido acético) sin afectar a la secreción gástrica y aumentando la capa mucosa, como puede demostrarse histológicamente. De nuevo en la rata, estos compuestos protegen la mucosa gástrica frente a las lesiones inducidas por la aspirina, un descubrimiento que también se ha confirmado en el ser humano mediante la medición de sangre oculta en las heces.

Cuando se administran por vía gástrica, los compuestos inhiben la reducción del potencial transmucosa y aumentan la retrodispersión de H^+ inducida por salicilatos. Todos estos parámetros indican que la actividad gastroprotectora se asocia a la eficiencia de la barrera mucosa. En voluntarios, la administración de cianidina aumentó significativamente la secreción de PGE2 en comparación con los controles, lo que ayuda a explicar el efecto gastroprotector de los antocianósidos. La relación ARN/ADN y la síntesis de proteínas también aumentan, al igual que la secreción de moco. El fenómeno más notable se relaciona con la producción de moco y su almacenamiento después de la formación debido al efecto inhibitorio sobre las metaloproteasas, tales como la hialuronidasa, la collagenasa y la glucuronidasa. Estas acciones pueden documentarse mediante la acción directa tópica y sistémica. Tanto los antocianósidos como las proantocianidinas desvelados en el presente documento tienen una actividad de cicatrización de heridas notable, que es útil para proteger contra el daño tisular.

Por lo tanto, es muy importante usar estos productos para tratar pacientes que se someten a quimioterapia con fármacos que se sabe bien que provocan mucositis.

Como las infecciones bacterianas y/o fúngicas son especialmente frecuentes en la mucositis, es particularmente importante un tratamiento, tal como un tratamiento tópico, con sustancias que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos. Las sustancias o agentes antimicrobianos o antifúngicos seleccionadas para este fin incluyen alcaloides de isoquinolina, tales como alcaloides de benzofenantridina o alcaloides de fenantridina, sanguinarina, queleritrina y quelidonina, que inhiben el crecimiento de bacterias Gram+ y Gram- y numerosas cepas de *Candida* y otros hongos patógenos, a concentraciones nanomolares. Pueden usarse antifúngicos sintéticos, tales como el miconazol o antibióticos antifúngicos y benzofuranos tales como el eupomatenoide y sus análogos naturales o sintéticos, en combinación de diferentes maneras. La ventaja de los alcaloides de isoquinolina, tales como los alcaloides de benzofenantridina o los alcaloides de fenantridina, es que estos compuestos se absorben solamente en un pequeño grado por administración oral, son agentes antimicrobianos muy potentes y poseen una acción analgésica local fuerte. En algunas formulaciones para el tratamiento de la mucositis inducida por fármacos quimioterápicos, puede ser útil para algunas formas combinar isobutilamidas de ácidos grasos poliinsaturados que poseen un efecto agonista sobre los receptores de cannabinoide CB1 y CB2 y una acción antiinflamatoria y analgésica.

El tratamiento con las formulaciones desveladas en el presente documento tiene la característica inusual de que todos los constituyentes de la combinación se absorben en un grado insignificante en la administración oral, por lo que pueden administrarse de forma preventiva, antes de que comience la quimioterapia o simultáneamente, continuando el tratamiento entre los ciclos para reducir el riesgo de mucositis. Si estos componentes se absorben, tienen una actividad angiogénica como se informó en Free Radical Research, 36, 1023-1031, 2002, que inhibe la

expresión de VEGF. El tratamiento sistémico con antiinflamatorios inmunoestimulantes implica el uso de andrografólido y sus análogos naturales o sintéticos o el uso de lactonas sesquiterpénicas tales como partenólido, cinaropicrina o sus análogos naturales o sintéticos. Estos compuestos inhiben procesos inflamatorios actuando sobre TNF- α y NF- κ B y estimulan la reactividad inmunológica.

- 5 Además de agentes antimicrobianos alcaloideos, se eligieron benzofuranos naturales o sintéticos, que presentan una actividad complementaria a esos agentes, actuando con diferentes mecanismos.

10 Las composiciones desveladas en el presente documento previenen la formación de placas purulentas en la cavidad bucal infectadas de diversas maneras por saprofitos, evitando el uso de antibióticos y al mismo tiempo reduciendo la duración de la infección. Las composiciones farmacéuticas que se usarán se formulan principalmente en forma de comprimidos que se disuelven lentamente en la cavidad bucal o en forma de chicles que permiten la liberación lenta de los componentes activos. Estas composiciones se usan principalmente en tratamientos preventivos, pero también de forma curativa y para higiene bucal. De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones desveladas en el presente documento también contendrán aceites esenciales para aumentar su índice de aprobación en términos de frescura de la cavidad bucal.

15 En el tratamiento farmacológico de seres humanos, las dosis que han demostrado ser eficaces cuando se administran en un intervalo de formulación adecuado varían entre 10 y 200 mg por comprimido para los extractos derivados de *Vaccinium myrtillus*, y una concentración de un alcaloide de isoquinolina, tal como un alcaloide de benzofenantridina o un alcaloide de fenantridina, que varía entre 2 y 10 mg por comprimido o entre el 0,05 y el 0,2 % cuando se administra en formas líquidas para hacer gárgaras, etc. Además, las composiciones pueden comprender extractos derivados de *Vaccinium myrtillus* en cantidades de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg por dosis unitaria. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden extractos que contienen alcaloides de isoquinolina en cantidades de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg por dosis.

En particular, las composiciones desveladas en el presente documento ejercen no sólo un efecto preventivo sino también un efecto terapéutico, especialmente en lo que respecta a la duración de la forma patológica.

25 Las composiciones también incluyen formulaciones pediátricas, tales como formas de goma o de caramelo de disolución lenta compatibles con la estabilidad de los constituyentes activos. Se usarán comprimidos, cápsulas y granulados dispersables o formas líquidas orales que promuevan el contacto íntimo entre los constituyentes activos y las paredes del tubo digestivo para tratar la mucositis gástrica y colorrectal. Las formulaciones para esta indicación específica no pueden contener agentes antimicrobianos, pero siempre contendrán preferentemente agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. El tratamiento preferentemente se realizará con antocianósidos de *Vaccinium myrtillus*, a dosis comprendidas entre 50 y 500 mg por dosis unitaria con un tratamiento diario de hasta 3000 mg.

35 Las proantocianidinas, tales como proantocianidina A2 o B2, pueden usarse para tratar mucositis de los órganos sexuales, especialmente la vagina, preferentemente en combinación con alcaloides de isoquinolina, tales como alcaloides de benzofenantridina o alcaloides de fenantridina, o benzofuranos tales como eupomatenoide y sus análogos, o con terpenos tales como hiperforina y sus análogos y fluoroglucinos extraídos de *Myrtus communis* o *Humulus lupulus*. Estas formulaciones incluyen pesarios vaginales, espumas, geles o cremas, dependiendo de la tolerabilidad de las preparaciones para las membranas mucosas dañadas. Por lo tanto, estas composiciones se prepararán de acuerdo con procedimientos convencionales, como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., NY, EE.UU., junto con excipientes adecuados

40 Los siguientes ejemplos ilustrativos se exponen para ayudar a entender las composiciones que se describen en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo I - Comprimidos de 1000 mg

1.	Extracto alcohólico de <i>Vaccinium myrtillus</i>	40,0 mg
2.	Extracto alcohólico de <i>Sanguinaria canadensis</i>	2,0 mg
3.	Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	5,0 mg
4.	Lecitina de soja	30,0 mg
5.	Ácido cítrico anhidro	5,0 mg
6.	L-cisteína	5,0 mg
7.	Lactosa	200,0 mg
8.	Manitol	547,5 mg
9.	Metilcelulosa	40,0 mg
10.	Palmitoestearato de glicerol	50,0 mg

(continuación)

11.	Sabores de bayas	40,0 mg
12.	Acesulfamo potásico	0,5 mg
13.	Talco	10,0 mg
14.	Bicarbonato sódico	25,0 mg

El extracto de *Echinacea angustifolia* se adsorbió sobre una pequeña cantidad de manitol y se mezcló con los componentes restantes de la formulación junto con la porción restante del manitol. La mezcla se hizo pasar a través de un tamiz de malla 20 y se comprimió con punzones de tamaño adecuado para obtener comprimidos de 1000 mg.

Ejemplo II - Cápsulas de gelatina dura - composición por cápsula

Cianidina	250 mg
Lactosa	100 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Carboximetilcelulosa sódica reticulada	45 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg

Los polvos se mezclaron en un mezclador adecuado y la mezcla obtenida se usó para rellenar cápsulas de gelatina dura en una cantidad de 500 mg/cápsula

Ejemplo III - Cápsulas de gelatina dura - composición por cápsula

1.	Cianidina	200 mg
2.	Andrografólido	70 mg
3.	Lactosa	100 mg
4.	Celulosa microcristalina	100 mg
5.	Carboximetilcelulosa sódica reticulada	40 mg
6.	Dióxido de silicio coloidal	5 mg
7.	Estearato de magnesio	5 mg

El procedimiento de preparación para el ejemplo III fue similar al descrito para el ejemplo II.

Ejemplo IV - Granulado dispersable en agua

1.	Extracto alcohólico de <i>Vaccinium myrtillus</i>	100,0 mg
2.	Quelidonina	3,0 mg
3.	Manitol	1200,0 mg
4.	Maltodextrina	913,0 mg
5.	Goma guar	120,0 mg
6.	Hidroxipropilcelulosa	20,0 mg
7.	Sabor a fresa	15,0 mg
8.	Ácido cítrico anhidro	15,0 mg
9.	Aspartamo	10,0 mg
10.	Neohesperidina	4,0 mg

Se mezclaron extracto alcohólico de *Vaccinium myrtillus*, quelidonina, manitol, maltodextrina, goma guar, ácido cítrico anhidro, aspartamo y neohesperidina con un mezclador adecuado (por ejemplo un mezclador en V). La mezcla de polvos obtenida de este modo se mezcló con una solución alcohólica de hidroxipropilcelulosa (granulación en húmedo). La mezcla obtenida se granuló en un tamiz de malla 10, se secó en una estufa al vacío, se tamizó a través de un tamiz de malla 20 y se mezcló con los sabores. Se llenaron sobrecitos con el granulado obtenido de este modo, en la cantidad de 2400 mg/sobrecito.

Ejemplo V - Gel vaginal

1.	Proantocianidina A2	1,0 g
2.	Alcaloides de <i>Sanguinaria canadensis</i>	0,003 g
3.	Propilenglicol	10,0 g
4.	Etoxidiglicol	10,0 g
5.	Softigen 767	10,0 g
6.	Polisorbato 80	4,0 g
7.	Carbómero	2,0 g
8.	Solución de trietanolamina al 20 %	2,0 g
9.	Metilparabeno	0,2 g
10.	Propilparabeno	0,1 g
11.	Agua purificada c.s. para	100,0 g

5 Se añadieron proantocianidina A2 y alcaloide de *Sanguinaria canadensis* a una mezcla de propilenglicol y etoxidiglicol. La solución se calentó, y se añadió Softigen 767 en agitación. La solución se dejó enfriar, y se añadieron Polisorbato 80, metilparabeno y propilparabeno. Se añadió agua purificada a la solución, y el carbómero se dispersó en agitación intensa. La solución se desaireó al vacío, y se gelificó en agitación con solución de trietanolamina al 20 %.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la mucositis que comprende al menos un extracto derivado de *Vaccinium myrtillus*; un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* y un extracto de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya microcarpa*.
- 5 2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es adecuada para una administración sistémica.
3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es adecuada para una administración oral o tópica.
- 10 4. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de un comprimido, una capsula, un chicle, una forma líquida, un gel vaginal o granulados.
5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que la mucositis aparece en una parte del tubo digestivo de un paciente.
6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que la mucositis aparece en la boca, el esófago, el estómago, el intestino, el colon, los órganos sexuales o la piel de un paciente.
- 15 7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que la mucositis aparece en la boca de un paciente.
8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que el paciente tiene cáncer.
- 20 9. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que la mucositis aparece en relación con la administración de una quimioterapia o una radioterapia al paciente.
10. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que la mucositis aparece en relación con la administración de una quimioterapia que comprende la administración de una antraciclina, fluorouracilo, paclitaxel, actinomicina, mitramicina, etopósido, topotecán, amsacrina, metotrexato, hidroxiurea o un complejo de platino.
- 25 11. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición se administra al paciente antes, durante o después de que el paciente reciba quimioterapia.