(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 635 169**

(51) Int. CI.:

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

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2011 PCT/EP2011/058334**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11147768**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2011 E 11726369 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2575973**

(54) Título: **Polisacárido de semillas de tamarindo y extracto de Ferula hermonis para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

(30) Prioridad:

24.05.2010 IT MI20100934

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GIORI, ANDREA;
ARPINI, SABRINA y
TOGNI, STEFANO

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Polisacárido de semillas de tamarindo y extracto de Ferula hermonis para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica antiinflamatoria y/o dermocosmética que comprende un polisacárido de semillas de tamarindo en combinación con un extracto de Ferula spp como ingredientes activos.

Antecedentes de la invención

El polisacárido de semillas de tamarindo (TSP) es un polímero polisacárido natural obtenido de las semillas de *Tamarindus indica*, una planta perenne que puede alcanzar una altura de 15 metros y produce frutos en forma de vainas. Es muy común en la India, África y en todo el Lejano Oriente, donde se cultiva principalmente como alimento. El fruto contiene grandes semillas con un alto porcentaje de polisacáridos, que tienen la función de acumular y preservar sustancias energéticas vitales. Las semillas de tamarindo, que originalmente se consideraron como productos de desecho, han encontrado posteriormente diferentes aplicaciones después de molerlas para obtener un producto farináceo (conocido como goma de tamarindo o polvo de nueces de tamarindo). La más importante de estas aplicaciones se encuentra en la industria textil y papelera, donde la goma de tamarindo se utiliza como agente de encolado y engomado, y en la industria alimentaria donde, al igual que otros polisacáridos, se utiliza como espesante, gelificante, estabilizador y aglutinante en diversos productos. La goma de tamarindo cruda es un producto comercialmente disponible que contiene de 65% a 73% en peso de polisacárido, de 15% a 23% en peso de material proteico, de 3% a 8% en peso de grasas y aceites y de 2% a 4% en peso de cenizas, junto con cantidades menores de fibra cruda, taninos y otras impurezas.

Más recientemente, el TSP también se ha usado en el campo farmacéutico como ingrediente activo en sustitutos de lágrimas (documento WO2009/044423, que describe composiciones oftalmológicas que comprenden ácido hialurónico y TSP como un sustituto de las lágrimas en el tratamiento de ojos secos) como un como un vehículo para medicamentos oftálmicos de liberación lenta para administración tópica (WO97/28787) y, más generalmente, como un excipiente debido a sus características mucoadhesivas (WO2006/131262).

Sumario de la invención

El objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica antiinflamatoria y/o dermocosmética que comprende polisacárido de semilla de tamarindo en combinación con un extracto de *Ferula hermonis.* La composición de la invención puede opcionalmente comprender además un extracto de *Aesculus hippocastanum.*

También se describe en la presente invención el uso del polisacárido de semillas de tamarindo en tratamientos de enfermedades inflamatorias.

También se describe en la presente invención una composición farmacéutica antiinflamatoria y/o dermocosmética que comprende polisacárido de semillas de tamarindo como ingrediente activo mezclado con uno o más excipientes aceptables.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado ahora que el polisacárido de semillas de tamarindo (denominado en lo sucesivo TSP) tiene propiedades antiinflamatorias, especialmente cuando se administra tópicamente.

Por lo tanto, se divulga en la presente invención el uso de TSP como un antiinflamatorio y, en particular, el uso de TSP como antiinflamatorio y, en particular, el uso de TSP como un antiinflamatorio para administración tópica. También se divulga en la presente invención una composición farmacéutica antiinflamatoria y/o dermocosmética que comprende TSP mezclado con uno o más excipientes aceptables y, más particularmente, una composición farmacéutica antiinflamatoria y/o dermocosmética para administración tópica que comprende TPS mezclado con uno o más excipientes aceptables.

El TSP se puede usar como un antiinflamatorio de acuerdo con la presente divulgación solo o en combinación con otros ingredientes activos.

Una divulgación adicional es por lo tanto el uso de TSP como un antiinflamatorio en combinación con uno o más ingredientes activos y, más particularmente, el uso de TSP como un antiinflamatorio para administración tópica en combinación con uno o más ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas antiinflamatorias y/o dermocosméticas y, más particularmente, composiciones

farmacéuticas y/o dermocosméticas antiinflamatorias para administración tópica, que comprenden TSP en combinación con uno o más ingredientes activos mezclados con uno o más excipientes aceptables, también forman del objeto de la presente divulgación.

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

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

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

Los agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos, tales como cortisona, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, que tienen actividad analgésica.

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

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

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

Ejemplos preferidos de extractos de origen vegetal que pueden usarse en combinación con TSP son extractos de *Helichrysum italicum, Ferula* spp., *Aesculus hippocastanum* y *Zanthoxylum bungeanum*. Las composiciones farmacéuticas antiinflamatorias y/o dermocosméticas que comprenden TSP en combinación con un extracto de *Ferula hermonis* y, opcionalmente, un extracto de *Aesculus hippocastanum* representan el objeto de la presente invención.

Los extractos de *Helichrysum italicum, Ferula* spp y, *Aesculus hippocastanum* son conocidos individualmente por su acción antiinflamatoria.

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

Los ingredientes activos del extracto de *Ferula* spp. están contenidos en toda la planta la cual contiene ferutinina. Los extractos de *Ferula* spp. son conocidos y se pueden preparar por métodos convencionales.

Los ingredientes activos del extracto de *Aesculus hippocastanum* están contenidos en las semillas de la planta y en la corteza, que contiene proantocianidina A2 (PA2).

Los extractos de *Aesculus hippocastanum* son conocidos y pueden ser preparados por métodos conocidos

Los ingredientes activos en el extracto de *Zanthoxylum bungeanum* están contenidos en el pericarpio, que contiene alcamidas. Los extractos de *Zanthoxylum bungeanum* son conocidos y pueden prepararse por métodos convencionales.

Para uso como antiinflamatorio de acuerdo con la presente invención, el TSP se formula en composiciones farmacéuticas y/o dermocosméticas adecuadas, preferiblemente en composiciones farmacéuticas y/o dermocosméticas tópicas. Las composiciones farmacéuticas y/o dermocosméticas tópicas de acuerdo con la invención comprenden TSP mezclado con uno o más excipientes adecuados y pueden estar, por ejemplo, en forma de crema, ungüento, gel, goma, pasta dentífrica, enjuague bucal o champú.

El TSP se puede utilizar generalmente en cantidades entre 0,1% y 5% en peso, preferiblemente entre 0,1% y 2% en peso, e incluso más preferiblemente entre 0,2% y 1% en peso.

Los otros ingredientes opcionales y no opcionales presentes en combinación con TSP se usan en cantidades eficaces adecuadas. En el caso de otros extractos de origen vegetal utilizados en combinación con TSP, su cantidad puede estar generalmente entre 0,1% y 5% en peso, preferiblemente entre 0,1% y 2% en peso, e incluso más preferiblemente entre 0,2% y 1% por peso.

Ejemplos de excipientes adecuados que pueden usarse en las composiciones de acuerdo con la invención son disolventes, diluyentes, agentes deslizantes, conservantes, gomas, edulcorantes, agentes de recubrimiento, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, colorantes, agentes

saborizantes, agentes antiadherentes, tensoactivos, plastificantes, emulsionantes, agentes quelantes y emolientes.

El disolvente usado preferiblemente es agua, pero también se pueden usar alcoholes u otros disolventes orgánicos, posiblemente mezclados con agua.

La elección de excipientes es parte del conocimiento normal de un experto en la técnica, y dependerá principalmente de la forma farmacéutica y/o dermocosmética elegida.

Por ejemplo, se puede preparar una crema incorporando TSP en un vehículo tópico que consiste en parafina líquida, dispersada en un medio acuoso por medio de lubricantes. Un ungüento puede prepararse mezclando TSP con un vehículo tópico tal como aceite mineral o cera. Se puede preparar un gel mezclando TSP con un vehículo tópico que contiene un agente gelificante.

La composición farmacéutica y/o dermocosmética de acuerdo con la invención puede ser también un material tejido o no tejido, recubierto y/o impregnado con una mezcla de TSP con un vehículo adecuado o una matriz en la que el TSP se dispersa de modo que entra en contacto con la piel para administración transdérmica. Ejemplos específicos son los esparadrapos, gasa, toallitas, etc.

La elección del tipo de forma farmacéutica y/o dermocosmética dependerá principalmente del área a tratar y es parte del conocimiento normal de un experto en la técnica. Por ejemplo, una goma o enjuague bucal puede ser más adecuado para tratar la cavidad oral, mientras que una crema, ungüento, loción o toallitas puede ser adecuada para la piel de la cara.

El tratamiento con TSP de acuerdo con la presente divulgación es eficaz para estimular la respuesta antiinflamatoria, especialmente cuando se administra tópicamente a la piel y a la mucosa.

Las composiciones de acuerdo con la invención son por lo tanto útiles para tratar cualquier trastorno de la piel o mucosa asociado con un estado inflamatorio.

El término "piel" se usa de acuerdo con la presente invención en su significado convencional, a saber, un órgano externo que incluye el tejido epitelial. El término "mucosa" también se utiliza con su significado habitual, que se refiere a todas las barreras mucosas en el cuerpo, tales como las barreras gastrointestinal, pulmonar, sublingual, bucal, rectal, vaginal, nasal, uretral y ocular.

Las composiciones a las que se refiere esta invención se aplican preferiblemente por administración tópica directamente al área inflamada de la piel o mucosa y/o al área circundante.

Se conocen numerosos trastornos de la piel y mucosa asociados con estados inflamatorios. 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 dermatitis.

La dermatitis es una inflamación superficial de la piel caracterizada por la formación de ampollas, eritema, edema, lesiones exudativas, lesiones descamativas, lesiones formadoras de costras y prurito intenso. La dermatitis puede ser del tipo de contacto, atópica o seborreica. El tratamiento principal consiste en eliminar el agente causante, generalmente una sustancia irritante o un alergeno, pero eso no siempre es posible.

Una forma particular de dermatitis es la psoriasis, una enfermedad inflamatoria crónica hiperproliferativa de la piel que afecta aproximadamente al 1-2% de la población. Cada año se registran alrededor de 150.000 nuevos casos de psoriasis y aproximadamente 400 muertes son causadas por esta enfermedad. El impacto de la psoriasis en la vida de los pacientes no se limita a su efecto sobre su apariencia física, sino que también afecta su capacidad física y longevidad. El tipo más común de psoriasis es la psoriasis crónica en placa, generalmente una condición crónica con períodos de remisión y ensanchamiento, caracterizados por placas descamativas eritematosas más frecuentemente localizadas en el cuero cabelludo o en las superficies extensoras de los codos y rodillas.

El tratamiento de la dermatitis se basa generalmente en los corticosteroides, que presentan efectos secundarios considerables, como la reducción de la respuesta inmune que conduce a infecciones bacterianas secundarias, especialmente las causadas por hongos o Candida. Además, este tratamiento requiere períodos frecuentes de suspensión, y no se puede usar durante la fase exudativa aguda de la enfermedad.

Alternativamente, la psoriasis puede ser tratada por administración tópica de ditranol, análogos de vitamina D3 o tazaroteno. Estos ingredientes activos presentan diversos efectos secundarios, tales como irritación, toxicidad y carcinogenicidad. La fototerapia con radiación UVA o UVB también puede usarse para tratar la psoriasis, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento tópico. Sin embargo, la fototerapia no carece de efectos secundarios, como el riesgo de eritema, formación de ampollas y envejecimiento prematuro de la piel en el caso de radiación UVB, o náuseas, eritemas, dolores de cabeza, dolor de piel, queratosis actínica, envejecimiento prematuro de la piel, pigmentación irregular y carcinoma de células escamosas en el caso de radiación UVA.

Las composiciones de acuerdo con la invención permiten tratar eficazmente todos los tipos de dermatitis.

Incluso las inflamaciones de la mucosa, especialmente la mucosa oral, rectal y vaginal, se pueden tratar con las composiciones de acuerdo con la invención.

En particular, el TSP puede usarse para el tratamiento tópico de las inflamaciones de la mucosa oral tales como mucositis y estomatitis.

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

La mucositis es una reacción inflamatoria tóxica que afecta al tracto gastrointestinal y puede ser causada por la exposición a agentes de quimioterapia o radiación ionizante. La mucositis generalmente se manifiesta como una lesión eritematosa similar a una quemadura o como una lesión ulcerosa aleatoria de focal a difusa.

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

El grado de estomatitis puede variar de leve a severa y el paciente con estomatitis severa puede ser incapaz de comer o beber o tomar medicamentos por vía oral.

Muchas mujeres sufren de úlceras bucales en ciertas etapas 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 fuertes analgésicos y sedantes.

La forma más grave se conoce como síndrome de Behçet.

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

La mucositis eritematosa puede aparecer tan pronto como tres días después de la exposición a la quimioterapia o radioterapia, pero más comúnmente aparece después de 5-7 días. El progreso a la mucositis ulcerativa tiene lugar dentro de los 7 días posteriores al inicio de la quimioterapia y puede a veces ser tan grave que requiera la interrupción del tratamiento farmacológico. La mucositis puede afectar la boca y el tracto orofaríngeo, así como el tracto gastrointestinal de la boca al ano. En el presente contexto, a menos que se especifique lo contrario, se hace referencia a la mucositis que se refiere a las regiones más fácilmente accesibles tales como la boca, la faringe, el esófago y el recto.

Como un alto porcentaje (30-40%) de pacientes que reciben quimioterapia desarrollan mucositis de diversos grados de severidad, existe una necesidad particular de un tratamiento eficaz y conveniente. Actualmente no se dispone de tratamiento efectivo y los intentos de resolver el problema implican el uso de analgésicos, antisépticos y medidas de higiene oral o atenuación de los síntomas.

Por otra parte, el problema no se limita a los pacientes de cáncer, porque la mucositis con frecuencia también ocurre en pacientes con VIH, especialmente cuando se asocia con sarcoma de Kaposi, en pacientes que padecen linfoma no Hodgkin, en pacientes ancianos debilitados y en pacientes que reciben tratamientos con BRM (Modificadores de Respuesta Biológica) tales como interleuquina 2, interferones, linfocitos activados por linfoquinas y similares.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

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

TSP (polisacárido de semilla de tamarindo)	0,400% (p/p)
Agua	75,150% (p/p)
Montanov 202	5,000% (p/p)
Lanol 99	10,000% (p/p)
Sepilift DPHP	1,000% (p/p)
Mantequilla Monoi	2,000% (p/p)
Sepifeel One	1,000% (p/p)
Aquaxil	3,000% (p/p)
Pantenol	1,200% (p/p)
Acetato de tocoferilo	0,600% (p/p)
Sepicida HB	0,300% (p/p)
Perfume	0,250% (p/p)
Hidróxido de sodio (sol. al 30%)	0,100% (p/p)

Total	100,000% (p/p)

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

TSP (polisacárido de semilla de tamarindo)	0,300% (p/p)
Extracto de *Zanthoxylum bungeanum*	0,300% (p/p)
Sorbitol	50,000% (p/p)
Agua destilada	35,040% (p/p)
Sílice hidratada	8,000% (p/p)
Carboximetilcelulosa	5,000% (p/p)
Sorbato de potasio	0,300% (p/p)
Benzoato de sodio	0,300% (p/p)
Aceite de ricino hidrogenado PEG – 40	0,160% (p/p)
Sacarina sódica	0,100% (p/p)
Saborizante	0,500% (p/p)
Total	100,000% (p/p)

Ejemplo 3 - Crema vaginal

TSP (polisacárido de semillas de tamarindo)	0,200% (p/p)
Extracto de *Ferula* spp.	0,200% (p/p)
Agua destilada	73,300% (p/p)
Parafina líquida	15,000% (p/p)
Alcohol cetearílico - Estearato de PEG-20	9,000% (p/p)
Dimeticona	1,000% (p/p)
Fenoxietanol	0,500% (p/p)
Imidazolidinil urea	0,300% (p/p)
Propilparabeno	0,150% (p/p)
Metilparabeno	0,150% (p/p)
EDTA sódico	0,100% (p/p)
Ácido láctico	0,100% (p/p)
Total	100,000% (p/p)

Ejemplo 4 - Expresión de mieloperoxidasa en los PMN de la piel

Se ensayó el polisacárido de semillas de tamarindo (ya sea solo o en combinación con extractos botánicos normalizados) para determinar su capacidad para reducir la respuesta celular de la inflamación mediante la medición de la inhibición de la actividad de mieloperoxidasa (MPO) en neutrófilos polimorfonucleares (PMN). La inflamación, en particular durante la fase aguda, provoca la migración de PMN hacia el sitio de inflamación por quimiotaxis. También se sabe que el grado de actividad de MPO es directamente proporcional al número de PMN presentes en el tejido y a la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, una reducción del número de PMN corresponde a una reducción en la actividad de la mieloperoxidasa y se puede concluir entonces que la respuesta celular a la inflamación se reduce en consecuencia.

Se cultivaron PMN de piel humana en placas Petri bacteriológicas de 100 mm de diámetro. El medio de cultivo celular fue RPMI-1640 complementado con penicilina (100 U/mL), estreptomicina (100 mcg/mL), L-glutamina (2 mM) y FCS al 10% filtrado e inactivado por calor (suero fetal de ternera). Los PMN se estimularon después con la adición de LPS (lipopolisacáridos) a los medios de cultivo.

Se añadieron a las placas de Petri diferentes extractos botánicos normalizados (a una concentración del 0,2% en el medio), ya sea solos o en combinación con polisacárido de semillas de tamarindo (a una concentración del 0,2% en el medio). Se utilizó dexametasona (conocida como un fuerte inhibidor de las respuestas inflamatorias y de la actividad de MPO) al 0,1% como compuesto de referencia positivo. Los detalles se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Productos	Concentración
Valor basal (después de la estimulación con LPS)	-
Referencia positiva (Dexametasona)	0,1%
Polisacárido de semillas de tamarindo (TSP)	0,2%
Extracto de *Helichrysum italicum* (HIE)	0,2%
HIE + TSP*	0,2% + 0,2%
Extracto de *Ferula hermonis* (FHE)	0,2%
FHE + TSP	0,2% + 0,2%
Zanthoxylum alatum (ZA)	0,2%
ZA + TSP*	0,2% + 0,2%
*no forma parte de la invención	

Después de 6 horas de incubación, se cuantificó la inhibición total de la actividad de mieloperoxidasa (MPO) en los sobrenadantes de células de PMN utilizando un kit de inmunoensayo enzimático (ELISA). Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Productos analizados	Inhibición de la expresión de MPO (Δ% vs basal)
Valor basal (después de la estimulación con LPS)	-
Referencia positiva (Dexametasona)	-30%*
Polisacárido de semillas de tamarindo (TSP)	-40%*
Extracto de *Helichrysum italicum* (HIE)	-20%*
HIE + TSP§	-95%**
Extracto de *Ferula hermonis* (FHE)	-15%*
FHE + TSP	-93%**
Extracto de *Zanthoxylum alatum* (ZA)	-30%*
ZA + TSP§	-88%**

*p < 0,01 vs control
**p<0,01 vs referencia positiva (Dexametasona)
§ no hace parte de la invención

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica antiinflamatoria y/o dermocosmética que comprende polisacárido de semillas de tamarindo en combinación con un extracto de Ferula hermonis como ingredientes activos, mezclados con uno o más excipientes aceptables.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para administración tópica

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en forma de crema, ungüento, gel, loción, goma, pasta dentífrica, enjuague bucal o champú.

4. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos y agentes para cicatrización de heridas.

5. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, que comprende además un extracto de Aesculus hippocastanum.

6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en donde la cantidad de polisacárido de semillas de tamarindo oscila entre 0,1% y 5% en peso.

7. Una composición de las reivindicaciones 1-6 para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.