

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 683**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 36/19 (2006.01)
A61K 36/76 (2006.01)
A61K 31/7012 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2007** **PCT/EP2007/006666**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008** **WO08017390**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007** **E 07786380 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2049199**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de afecciones inflamatorias degenerativas crónicas**

30 Prioridad:

08.08.2006 EP 06016518

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2018

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
VIALE 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 2 681 683 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 afecciones inflamatorias degenerativas crónicas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones que comprenden combinaciones de agentes analgésicos/antiinflamatorios, inmunomoduladores y de manera opcional de reconstrucción de cartílagos para el tratamiento de afecciones inflamatorias degenerativas tales como la artritis reumatoide y, más por lo general, afecciones de artritis.

La combinación de estos agentes, que actúan a través de diferentes mecanismos de acción, reduce el dolor y previene la progresión de lesiones en las articulaciones.

10 **Antecedentes tecnológicos**

La artritis reumatoide es una enfermedad degenerativa crónica que afecta a una gran porción de las personas mayores, la cual provoca graves problemas a los pacientes. La patogénesis de las afecciones de la artritis y la artritis reumatoide al principio se debe al sistema inmune y, posteriormente, a afecciones inflamatorias que erosionan las superficies intraarticulares que provocan daños deformantes que son irreversibles y dolorosos.

15 Los extractos de corteza y ramas de diferentes especies de *Salix* se han utilizado desde tiempos inmemorables para el tratamiento de formas reumáticas articulares y la gota. Sin embargo, los extractos de *Salix* fueron abandonados sustancialmente al final del siglo 19, cuando el ácido acetilsalicílico se sintetizó por medio de la acetilación de ácido salicílico, obtenido por medio de la oxidación de los compuestos presentes en *Salix*. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico y los extractos de *Salix* tienen diferencias sustanciales en términos de mecanismos de acción y actividad sobre las articulaciones óseas. Los extractos actúan sobre la enzima COX 2, mientras que el ácido acetilsalicílico actúa principalmente sobre COX 1, lo que implica los efectos secundarios muy conocidos sobre el tracto gastrointestinal y la coagulación sanguínea, que restringen severamente su uso prolongado, que por lo contrario es necesario en el caso de tales patologías degenerativas crónicas como la artrosis y la artritis reumatoide. Como ejemplo, se prepara un extracto de *Salix* enriquecido con saligenina de acuerdo con la solicitud de patente MI2005A001349 que se incorpora como referencia en la presente memoria.

20 Se ha informado que *Andrographis paniculata* tiene múltiples actividades farmacológicas. Estas implican la estimulación del sistema inmune y la reducción de la inflamación. Es bien sabido que el extracto de *A. paniculata* o sus componentes principales de andrografólido inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias. La adición de andrografólido a un cultivo de células endoteliales junto con el factor de necrosis tumoral (TNF, por su sigla en inglés) efectuó una reducción dependiente de la concentración del aumento de la adhesión de monocitos endoteliales inducida por TNF, que es parte del proceso inflamatorio.

30 El componente activo principal en el extracto de *Andrographis paniculata* es andrografólido, una lactona diterpenoide amarga. El extracto también contiene otras lactonas diterpenoides, glucósidos de diterpeno, dímeros de diterpeno y flavonoides.

35 Un extracto para su uso en esta invención se puede preparar por medio de la inmersión de la parte aérea de la *Andrographis paniculata* en uno o más solventes adecuados tales como etanol, metanol y acetona; separando el residuo líquido del sólido y concentrando el líquido. El extracto obtenido de este modo se puede procesar de manera adicional. Por ejemplo, las impurezas se pueden eliminar y la relación del componente se puede variar por medio de métodos conocidos. "ICN Pharma extends Nyal range with herbs", *Nutraceuticals International*, Marketletter, Londres, GB, 1 de junio de 2003, página 24, ISSN: 1362-5411 revela una formulación de comprimido que comprende agentes para aliviar el dolor tales como la *Andrographis paniculata* y la corteza de sauce blanco. La base de datos PROMT de STN, Núm. 1999:757722, 8 de noviembre de 1999 revela el *Get Well Original Cold & Flu Formula - Vegicaps* que comprende *Andrographis paniculata* y sauce blanco.

40 El documento WO 2005/074953 revela una composición útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, que comprende una mezcla de labdanos diterpénicos obtenidos a partir de la *Andrographis paniculata*.

45 El documento WO 2005/002611 revela formulaciones útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende saligenina o extractos que contienen saligenina seleccionada de extracto de *Salix rubra* enriquecido con saligenina, ácido boswélico, procianidinas de *Vitis vinifera* o de *Camelia sinensis*, N-acetil-glucosamina y ya sea ácido glucurónico o glucuronolactona.

Divulgación de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden una combinación de principios activos capaces de inducir efectos terapéuticos particularmente significativos, sin efectos secundarios importantes, incluso después de tratamientos prolongados.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención comprenden:

- saligenina o extractos de *Salix* ssp. que contienen de 10 a 50% de saligenina;
- andrografólido sustancialmente puro o extracto de *Andrographis paniculata* enriquecido con andrografólido que contiene de 5 a 30% de andrografólido;

- 5
- N-acetil-glucosamina y
 - ácido glucurónico o glucuronolactona.

Las formulaciones de la invención comprenden preferentemente:

- 10
- extracto de *Salix* ssp. que contiene 25% en peso de saligenina;
 - extracto de *Andrographis paniculata* que contiene 15% en peso de Andrografólido y N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico o glucuronolactona.

El extracto de *Salix* y el extracto *Andrographis paniculata* preferentemente están presentes en las formulaciones con relaciones en peso de 2:1, respectivamente.

- 15
- Las formulaciones típicamente contendrán de 40 a 500 mg de extracto de *Salix*, de 20 a 250 mg de extracto de *Andrographis paniculata*, y de manera opcional 10 a 500 mg cada una de glucosamina y ácido glucurónico o glucuronolactona.

Las formulaciones estarán en forma de cápsulas blandas o duras de gelatina, comprimidos u otras formas adecuadas para la administración oral. Se prefieren las cápsulas que contienen aceite de *Enothera biennis* como vehículo.

- 20
- N-acetil-glucosamina, ácido glucurónico o glucuronolactona, que se pueden considerar como los componentes básicos del tejido conectivo, completan el perfil terapéutico de las formulaciones de la invención, ya que promueven nuevamente la síntesis de proteoglicanos en las articulaciones, lo cual es un proceso de restauración importante que, junto con los factores mencionados con anterioridad, puede contribuir a una mejora sintomática.

Las composiciones de la invención se pueden administrar durante tiempos prolongados, en una o repetidas administraciones diarias, hasta la recuperación o el alivio de los síntomas.

- 25
- Los siguientes ejemplos ilustran la invención de manera adicional.

Ejemplo I – Preparación del extracto de *Andrographis paniculata*

- 30
- 1000 gramos de la parte aérea (biomasa) de *Andrographis paniculata* se cubren con 3,2 litros de etanol al 70% a 65 °C durante 3 horas en un percolador estático. A continuación, el percolado se recupera y la biomasa se extrae 5 veces más bajo las mismas condiciones, pero utilizando 2,6 litros de solvente por extracción, por lo que se obtienen aproximadamente 15,2 litros de percolado. Los percolados combinados se filtran y se concentran por medio de un evaporador rotativo a 60 °C a presión reducida. El extracto se seca a 60 °C a presión reducida durante una noche. Este extracto tiene un residuo seco total de 90,9 g, el rendimiento vs. el material de partida es de 10,1 p/p. El contenido por HPLC de Andrografólido es de 22,38%.

Ejemplo II – Preparación de cápsulas de celulosa

- 35
- Cada cápsula contiene:

Extracto de <i>Salix rubra</i> (25% en saligenina)	200 mg
Extracto de <i>Andrographis paniculata</i> que contiene 15% de andrografólido	100 mg
N-Acetil-glucosamina	100 mg
Glucuronolactona	100 mg
40 Aceite de <i>Enothera biennis</i>	c. s. para 700 mg

La formulación del Ejemplo I, cuando se administró a pacientes que sufrían de afecciones de artritis reumatoide, mostró resultados clínicos consistentes en términos de reducción del dolor, mejor movilidad de las extremidades afectadas, exámenes biopsicos de las articulaciones y una sensación de bienestar.

Ejemplo III – Preparación de cápsulas

- 45
- Cada cápsula contiene:

	Extracto de <i>Salix</i> (25% en saligenina)	200 mg
	Extracto de <i>Andrographis paniculata</i> (que contiene 15% de Andrografólido)	100 mg
	Diacerheina	100 mg
	N-Acetil-glucosamina	100 mg
5	Glucuronolactona	100 mg
	Aceite de <i>Enothera biennis</i>	c. s. para 700 mg

La formulación del Ejemplo I, cuando se administró a pacientes que sufrían de afecciones artríticas o artritis reumatoide, mostró resultados clínicos consistentes en términos de reducción del dolor, mejor movilidad de las extremidades afectadas, exámenes biópsicos de las articulaciones y una sensación de bienestar.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que comprenden:

- saligenina o extractos de *Salix* ssp. que contienen de 10 a 50% de saligenina;
- andrografólido sustancialmente puro o extracto de *Andrographis paniculata* enriquecido con andrografólido que contiene de 5 a 30% de andrografólido;
- N-acetil-glucosamina y
- ácido glucurónico o glucuronolactona.

2. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden:

- extracto de *Salix* ssp. que contiene 25% en peso de saligenina;

- extracto de *Andrographis paniculata* que contiene 15% en peso de Andrografólido y N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico o glucuronolactona.

3. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 2, en las que la relación en peso de extracto de *Salix* al extracto de *Andrographis paniculata* es de 2:1, respectivamente.

4. Las composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende de 40 a 500 mg de extracto de *Salix*, de 20 a 250 mg de extracto de *Andrographis paniculata*, y de 10 a 500 mg de cada uno de glucosamina y ácido glucurónico o glucuronolactona.

5. Las composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de cápsulas blandas o duras de gelatina, comprimidos u otras formas adecuadas para la administración oral.

6. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 5, en forma de cápsulas que contienen aceite de *Enothera biennis* como vehículo.

7. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.