

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 141**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/87 (2006.01)

A61K 36/45 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2011 PCT/EP2011/068399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12055774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2011 E 11781765 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2632475**

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

30 Prioridad:

28.10.2010 IT MI20102009

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

22.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOMBARDELLI, EZIO;
MORAZZONI, PAOLO y
RONCHI, MASSIMO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 606 141 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 diversos orígenes

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen una combinación de un agente estimulador de proliferación celular con propiedades vasocinéticas y un agente antimicrobiano, antifúngico y antiviral con un antiinflamatorio/analgésico, para su uso en el tratamiento de úlceras periféricas de diversos orígenes, tales como úlceras diabéticas, úlceras causadas por estasis venosa de las extremidades, úlceras de decúbito y las infecciones de piel asociadas. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que contienen polifenoles de catequina, antocianósidos, o extractos de *Aesculus hippocastanum*, *Vitis vinifera* o *Ericaceae* que los contienen, y
10 extracto de *Echinacea sp.*

Dichas composiciones son adecuadas para uso tópico o sistémico.

Antecedentes en la técnica

15 Los trastornos tales como las úlceras periféricas, ya sean úlceras diabéticas, úlceras causadas por estasis venosa de las extremidades, o úlceras de decúbito y las infecciones de piel asociadas, tienen diferentes etiologías aunque presentan síntomas comunes. Algunos involucran la circulación y microcirculación periférica, aunque muchos están asociados a arteriosclerosis que causa oclusiones de arterias pequeñas y medias con el consecuente edema y, debido a causas accidentales o al rascado debido al picor, pueden dar como resultado una lesión que es difícil de curar debido a la posterior infección bacteriana y/o fúngica.

20 Las úlceras asociadas a insuficiencia venosa crónica requieren tratamientos largos con una combinación de sustancias que tienen diferentes acciones sinérgicas. Las úlceras diabéticas tienen orígenes similares a la anterior, y están acompañadas por dolor periférico y púrpura.

25 Los agentes vasocinéticos y vasoprotectores mejoran generalmente la curación de heridas, especialmente en el caso de úlceras de decúbito. Por lo tanto, sería deseable la disponibilidad de sustancias que tengan una acción de curación de heridas y vasocinética, junto con sustancias que eliminen rápidamente la infección y el dolor. Mantenimiento la microcirculación arterial activa y retirando la filtración de proteínas del área ulcerada por medio de un drenaje linfático se acelera además la reepitelización tisular.

Descripción de la invención

30 Se ha descubierto que la combinación de polifenoles de catequina o antocianósidos y extracto *Echinacea sp.* induce sorprendentemente una rápida curación de heridas, con una reducción del edema circundante y reepitelización, debido a la reducción inmediata de producción de fibrina y filtración de proteínas, que permite la limpieza de la herida y la rápida proliferación de tejido de granulación.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones que contienen, como principios activos:

- a) polifenoles de catequina o antocianósidos o extractos que los contienen, y
- b) extracto de *Echinacea sp.*

35 para el tratamiento de úlceras periféricas de diversos orígenes, tales como úlceras por estasis, úlceras diabéticas, úlceras de decúbito y las infecciones de piel asociadas.

40 Se conoce que los polifenoles de catequina poseen actividad *in vitro* en la proliferación de fibroblastos, actividad antiproteasa en la sustancia principal del tejido conectivo, y actividad vasocinética a nivel venoso y linfático. De acuerdo con la presente invención, dichos polifenoles pueden estar presentes como moléculas individuales o en forma de extractos que los contienen. Cuando están presentes en forma de extractos, se usarán preferentemente extractos de *Aesculus hippocastanum* o *Vitis vinifera*. Dichos extractos se obtendrán preferentemente por extracción de partes aéreas de dichas plantas.

45 De acuerdo con un aspecto preferente, los polifenoles de catequina estarán presentes en forma de un extracto obtenido de corteza, ramas y pericarpio de fruto de *Aesculus hippocastanum*. Dicho extracto contiene básicamente dos clases de sustancias: procianidina A2, que no solo es un potente inhibidor de proteasa sino también es activo como agente microvasculocinético a nivel venoso y linfático, y cantidades significativas de esculósido, un potente agente vasocinético a nivel arterial.

50 De acuerdo con un aspecto preferente, los polifenoles de catequina se seleccionarán entre extractos alcohólicos de *Aesculus hippocastanum*, proantocianidina A2, y proantocianidinas oligoméricas extraídas de semillas de *Vitis vinifera*.

De acuerdo con aspecto preferente, el término "antocianósidos" comprende tanto antocianósidos propiamente dichos como sus agliconas (antocianidinas).

Los antocianósidos derivan preferentemente de extractos de *Ericaceae*, en particular extractos de diversas especies de *Vaccinium*.

De acuerdo con un aspecto preferente, los antocianósidos derivan de extractos de fruto y hoja de arándano (*Vaccinium macrocarpon*, *V. oxycoccus*, *V. erythrocarpum*, *V. microcarpum*, *V. oxycoccus*).

5 De acuerdo con otro aspecto preferente, los antocianósidos derivan de un extracto de *Vaccinium myrtillus*. El extracto de arándano (*Vaccinium myrtillus*) es un producto con una marcada actividad antiinflamatoria, especialmente a nivel tópico, debido a su efecto sobre la fragilidad y permeabilidad capilar. Se conoce la preparación de extractos de arándano que contienen antocianósidos. Además, los antocianósidos del arándano, como procianidinas, tienen una acción bacteriostática que evita la adherencia bacteriana y fúngica.

10 El extracto de *Echinacea* ejerce una actividad analgésica, antiviral, antiinflamatoria y antimicrobiana, lo que conduce a una mejora global en la curación de heridas; también tiene un efecto significativo en todas las formas de picor, una afección que a menudo acompaña la formación de llagas causadas por venoestasis, y es útil en la curación, y sobre todo en la prevención, de llagas.

15 De acuerdo con un aspecto preferente de la invención, el extracto de *Echinacea sp.* es un extracto alcohólico de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*.

Los porcentajes de principios activos pueden variar entre un 0,05 y un 2 % para polifenoles de catequina, antocianósidos, o extractos que los contienen, mientras que para el extracto de *Echinacea sp.*, las concentraciones pueden variar entre un 0,01 y un 1 %.

20 De acuerdo con un aspecto preferente, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención contendrán, por lo tanto, los principios activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje:

- a) polifenoles de catequina, antocianósidos, o extractos que los contienen: de un 0,05 a un 2 %;
- b) extracto de *Echinacea sp.*: de un 0,01 a un 1 %.

De acuerdo con un aspecto particularmente preferente, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención contendrán los principios activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje:

- 25
- a) polifenoles de catequina, antocianósidos, o extractos que los contienen: de un 0,1 a un 1 %;
 - b) extracto de *Echinacea sp.*: de un 0,05 a un 0,5 %.

Las composiciones para su uso de acuerdo con la invención se pueden administrar tópica o sistémicamente, por ejemplo en forma de emulsiones de agua/aceite, polvos asépticos para espolvorear o formulaciones oclusivas.

30 De acuerdo con un aspecto preferente, las formulaciones oclusivas estarán en forma sólida, diseñadas para hidratarse en el momento de la aplicación, conteniendo ácido alginico como polisacárido de gelificación.

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

35 En el tratamiento farmacológico humano, las formulaciones se aplican a la herida, y se deja que se absorban. Las heridas particularmente infectadas se cubrirán con un parche adhesivo para formar un vendaje oclusivo. El tratamiento de la herida se repite de una a tres veces al día, teniendo cuidado de proteger la herida o llaga frente a traumatismos mecánicos.

40 Las composiciones para su uso de acuerdo con la invención se prepararán de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos, tales como los que se describen en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., junto con excipientes adecuados.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con detalle.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1 - Preparación de extracto de corteza de *Aesculus hippocastanum*

45 Se extraen repetidamente procianidina A2 y esculósido de 5 kg de la corteza de ramas de *Aesculus hippocastanum* finamente molidas con etanol al 95 % hasta que se agotan. El disolvente de extracción se concentra hasta un peso igual que la biomasa de partida, y el concentrado se filtra para eliminar las sustancias no deseadas. El filtrado se concentra hasta sequedad al vacío a una temperatura que no excede de 40 °C. Se obtienen 570 g de un extracto de color beige con un contenido de esculósido de un 35 % y un contenido de procianidina A2 de un 11,2 %. Este extracto se puede usar "como tal" en las formulaciones de acuerdo con la invención.

Ejemplo 2 - Preparación de extracto de raíz de *Echinacea angustifolia*

5 Se extraen equinacósido, ácidos cafeoilquínicos e isobutilamidas de 2 kg de raíces de *Echinacea angustifolia* finamente molidas con etanol al 95 % a una temperatura de 50 °C hasta que se agotan. Se usa cromatografía en capa fina para el ensayo de agotamiento, con equinacósido como marcador. El disolvente de extracción se concentra al vacío a una temperatura de 25 °C, teniendo cuidado de no destilar el aceite básico que contiene las isobutilamidas en la corriente de vapor. Al concentrar el disolvente hasta sequedad, se obtienen 150 g de extracto con un contenido de equinacósido de un 4 % y un contenido de isobutilamida de un 0,5 %. Este extracto se puede usar "como tal" en las formulaciones de acuerdo con la invención.

Ejemplo Farmacológico

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

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes (10 por grupo) que padecían úlceras por estasis venosa de las extremidades inferiores, no complicadas con otros trastornos vasculares.

15 Los pacientes se trataron con la preparación descrita en el ejemplo 8, aplicada a lesión dos veces al día. Las lesiones tratadas se cubrieron a continuación con un vendaje para asegurar que no se retiraba la crema, y para protegerlas frente a agentes externos y/o traumatismos mecánicos. Las lesiones se monitorizaron durante 21 días, y se evaluó la reepitelización midiendo los dos diámetros. Los resultados se expresaron como el promedio de los dos diámetros medidos.

Los resultados se exponen en la siguiente tabla.

TRATAMIENTO	REEPITELIZACIÓN		
	7 días	14 días	28 días
Placebo	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,02
Preparación del ejemplo 8	2,14 ± 0,73**	4,9 ± 1,01**	8,30 ± 1,10**
Placebo + <i>Vaccinium myrtillus</i> al 0,3 %	0,10 ± 0,03	0,23 ± 0,13*	0,50 ± 0,23*
Placebo + <i>Echinacea angustifolia</i> al 0,3 %	0,01 ± 0,01	0,20 ± 0,02*	0,35 ± 0,02*
* P < 0,05; ** P < 0,001 ensayo "t" de Student			

A continuación se exponen algunos ejemplos de formulación.

Ejemplos de formulación

Ejemplo 4 - Granulado para sobrecitos usado para preparar un gel acuoso extemporáneo

<i>Aesculus hippocastanum</i> (extracto de corteza)	0,5 g
<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de raíz)	0,1 g
Ácido algínico como sal de calcio	0,5 g
Sal sódica de carboximetilcelulosa	0,3 g
Sorbitol	1,2 g

Ejemplo 5 - Gel acuoso

<i>Aesculus hippocastanum</i> (extracto de corteza)	0,5 g
<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de raíz)	0,1 g
Ácido algínico como sal de calcio	0,5 g
Propilenglicol	5,0 g
Sal sódica de carboximetilcelulosa	3,5 g
Sorbato potásico	0,1 g
Agua purificada c.s. para	100,0 g

Ejemplo 6 - Polvo para espolvorear

<i>Vitis vinifera</i> (extracto de semilla)	1,0 %
<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de raíz)	0,2 %
Dióxido de silicio coloidal	2,0 %
Talco c.s. para	100,0 %

Ejemplo 7 - Gel acuoso

<i>Vitis vinifera</i>	0,50 g
<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de raíz)	0,10 g
Polietilenglicol 400	5,00 g
Glicerina	5,00 g
Carbómero	1,00 g
Solución al 10 % de hidróxido sódico	2,00 g
Metil parabeno	0,20 g
Propil parabeno	0,05 g
Sorbato potásico	0,15 g
Agua purificada c.s. para	100 g

Ejemplo 8 - Crema (emulsión O/W)

Extracto seco de <i>Vaccinium myrtillus</i>	0,300 g
<i>Echinacea angustifolia</i> (extracto de raíz)	0,300
Parafina líquida	8,000 g
Ácido esteárico	10,000 g
para-Hidroxibenzoato de metilo	0,028 g
para-Hidroxibenzoato de propilo	0,012 g
Polisorbato 80	2,000 g
Glicerina	12,000 g
Agua purificada c.s. para	100,000 g

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que contienen, como principios activos:
 - a) polifenoles de catequina, o antocianósidos o extractos que los contienen, y
 - b) extracto de *Echinacea sp*;
- 5 para su uso en el tratamiento de úlceras periféricas de diversos orígenes, y las infecciones de piel relacionadas.
2. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que los extractos que contienen polifenoles de catequina son extractos de *Aesculus hippocastanum* o *Vitis vinifera*.
3. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que los extractos que contienen antocianósidos son extractos de *Ericaceae*.
- 10 4. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en las que el extracto de *Aesculus hippocastanum* es un extracto alcohólico de corteza, ramas y pericardio de fruto.
5. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en las que el extracto de *Vitis vinifera* es un extracto de las semillas.
- 15 6. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en las que el extracto de *Ericaceae* es un extracto de *V. myrtillus*, *V. macrocarpon*, *V. oxycoccus*, *V. erythrocarpum* o *V. microcarpum*.
7. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que el extracto de *Echinacea sp* es un extracto alcohólico de *Echinacea angustifolia* o *purpurea*.
8. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen los principios activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje:
 - 20 a) polifenoles de catequina, o antocianósidos o extractos que los contienen: de un 0,05 a un 2 %;
 - b) extracto de *Echinacea sp.*: de un 0,01 a un 1 %.
9. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que contienen los principios activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje:
 - 25 a) polifenoles de catequina, o antocianósidos o extractos que los contienen: de un 0,1 a un 1 %;
 - b) extracto de *Echinacea sp.*: de un 0,05 a un 0,5 %.
10. Composiciones para su uso de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, para administración tópica o sistémica.
11. Composiciones para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en las que las úlceras son úlceras diabéticas, úlceras por estasis venosa de las extremidades, o úlceras de decúbito.