(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 629 309**

(51) Int. CI.:

A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 36/66 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2009 PCT/EP2009/000050**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.0009 WO09087091**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2009 E 09700368 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2231158**

(54) Título: **Formulaciones de tratamiento de la mucositis inducida por terapia antitumoral o inmunosupresora**

(30) Prioridad:

11.01.2008 IT MI20080038

(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
FONTANA, GABRIELE

(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

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

Formulaciones de tratamiento de la mucositis inducida por terapia antitumoral o inmunosupresora

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de la mucositis inducida en seres humanos por quimioterapia, radioterapia y tratamiento con inmunosupresores sistémicos.

Las formulaciones de la invención contienen alcaloides de benzofenantridina salificados y vehículos adecuados, dependiendo de las diversas partes del organismo del paciente a tratar. Dichos alcaloides tienen fuerte acción antimicrobiana, antifúngica, antiinflamatoria, analgésica, inmunoestimuladora, antiangiogénica y antiproliferativa selectiva para células cancerosas y son capaces de reducir o prevenir la mucositis.

La invención se refiere adicionalmente a las sales de dichos alcaloides con ácido luteico.

Antecedentes tecnológicos

A menudo se producen formas graves de mucositis dolorosa tanto en oncología como en trasplante de órganos o médula ósea con terapia inmunosupresora concomitante. Solamente pueden contrarrestarse con analgésicos sistémicos, en particular, opioides, combinados con fuertes terapias de apoyo. En muchos casos, la aparición de mucositis grave es la causa de suspensión de los tratamientos quimioterapéuticos, permitiendo de ese modo que el tumor siga creciendo.

Los tratamientos radicales pueden inducir efectos secundarios que afectan principalmente al tracto gastrointestinal, particularmente a la boca, el esófago, el estómago, el intestino y, en algunos casos, incluso al tracto genitourinario.

Los medicamentos que inducen más frecuentemente la mucositis son las antraciclinas, el fluorouracilo y análogos; y otros, tales como taxol, actinomicina, mitramicina, etopósido, topotecán, amsacrina, metotrexato, hidroxiurea, en solitario o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos tales como complejos de platino habitualmente usados en terapia contra el cáncer. La combinación de quimioterapia y radioterapia en algunas zonas, tal como en terapia de cabeza y cuello, causa mucositis en el 95 % de los pacientes tratados.

Los tratamientos convencionales para la mucositis implican la administración de agentes antiinflamatorios no gastrolesivos, analgésicos, antimicrobianos, antifúngicos, antagonistas de H2 y geles protectores que ayudan a mantener el área afectada hidratada. El dolor local es un efecto secundario que restringe la administración racional de los otros fármacos. El paciente en dichas condiciones experimenta dificultad para comer, lo que conduce a pérdida de peso, deshidratación y alteración grave de la salud.

El documento EP 0 565 495 divulga composiciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de inflamaciones de la membrana mucosa cutánea y oral que comprende ácido 18beta-glicirretínico y alcaloides de benzofenantridina.

Divulgación de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los alcaloides de benzofenantridina sanguinarina y queleritrina son ventajosamente eficaces en la reducción y/o prevención de la aparición de mucositis inducida por tratamiento oncológico o inmunosupresor.

Por lo tanto, la invención proporciona formulaciones que contienen sanguinarina o queleritrina en forma de sales de ácido luteico en mezcla con vehículos y/o excipientes adecuados, para el tratamiento y/o la prevención de la mucositis.

La sanguinarina o queleritrina pueden estar presentes en una forma sustancialmente pura en forma de extractos de *Sanguinaria canadensis, Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa*.

La invención se refiere adicionalmente al uso de sanguinarina o queleritrina en forma de sales de ácido luteico para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de la mucositis.

Se ha descubierto que las sales de estos alcaloides con ácido luteico son particularmente eficaces para los propósitos de la presente invención.

Las sales de la invención se preparan por reacción de los sulfatos o cloruros alcaloides con sal de sodio o potasio de ácido luteico y posterior cristalización.

Dichas sales, particularmente la sal de sanguinarina, ejercen acción antiflogística, analgésica, antiangiogénica, antimicrobiana, antifúngica, cicatrizante y antiproliferativa en células tanto sensibles como resistentes.

El ácido luteico proporciona al alcaloide diferente biodisponibilidad y actividad antivírica aumentada, particularmente contra Citomegalovirus, Papilomavirus, Rinovirus, Adenorrinovirus, Herpes zoster y Herpes simple; además, el ácido luteico reduce la adhesión bacteriana y fúngica a las células, potenciando de ese modo el efecto antimicrobiano y antifúngico de los alcaloides.

Este aspecto es particularmente ventajoso porque la mucositis a menudo está asociada con infecciones bacterianas y/o fúngicas.

Las formulaciones de la invención pueden contener adicionalmente isobutilamidas extraídas de *Echinacea angustifolia* o sintetizadas a partir de ácidos poliinsaturados, que tienen acción agonista sobre receptores cannabinoides CB1 y CB2. Las isobutilamidas tanto naturales como sintéticas, cuando se administran de forma concomitante con el tratamiento radioquimioterapéutico, reducen la aparición de náuseas y vómitos que afectan a casi todos los pacientes tratados, y este es un aspecto particularmente ventajoso adicional de la invención.

Los principios activos contenidos en las formulaciones de la invención muestran absorción insignificante a través de la vía oral y, por lo tanto, pueden administrarse de forma profiláctica, antes de la administración del agente quimioterapéutico o entre ciclos de quimioterapia.

Las composiciones de la invención son capaces de reducir el dolor oncológico periférico en 20 minutos; de prevenir la formación de placas purulentas infectadas por saprofitos en la cavidad oral, evitando el uso de antibióticos reduciendo al mismo tiempo el progreso de la invención; de reducir la gravedad de las infecciones fúngicas y de contribuir a la restauración de las barreras de moco.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas o comprimidos masticables, gomas de mascar, cremas, pomadas, espumas, supositorios vaginales.

Los comprimidos con disolución lenta en la cavidad oral o gomas de mascar pueden ser adecuados cuando se desea la liberación lenta de los principios activos.

De acuerdo con un aspecto preferente, las formulaciones de la invención contendrán adicionalmente aceites esenciales para aumentar el cumplimiento del paciente en términos de frescura de la cavidad oral.

Las dosificaciones eficaces de sanguinarina y queleritrina en las composiciones pueden variar de 1 a 20 mg, en forma libre o salificada; los mismos alcaloides y las sales de los mismos pueden solubilizarse en geles de liberación lenta que consisten en proteoglucanos o celulosas sustituidas. Los alcaloides pueden incorporarse en parches a aplicarse al paladar para el tratamiento de sujetos que experimentan dificultad en el uso de formulaciones convencionales.

Las formulaciones adecuadas para el tratamiento de la mucositis del tracto digestivo comprenden comprimidos, cápsulas o gránulos dispersables que promueven la adhesión a las paredes gastrointestinales. Para el tratamiento de la mucositis del tracto genitourinario, particularmente de la vagina, ha demostrado ser particularmente eficaz la sal de ácido luteico de sanguinarina, adecuadamente formulada en supositorios vaginales, espumas, gel y formas tópicas similares.

Las composiciones de la invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., EE. UU., junto con excipientes adecuados.

Los ejemplos presentados a continuación en el presente documento ilustran la invención en mayor detalle.

Ejemplo I - Preparación de sal de ácido luteico de sanguinarina

Se disuelven 3,68 g de cloruro de sanguinarina en 100 ml de etanol y se añaden en agitación con 3,6 g de luteato de potasio y la mezcla se hace reaccionar durante 3 horas. El cloruro de potasio formado se retira por filtración y la solución se concentra a un pequeño volumen. Se obtienen 5,6 g de una sal que tiene las siguientes características.

Ejemplo II - Comprimidos masticables de 1 gramo

1. Alcaloides de *Macleaya cordata* (70 %)	2,5 mg
2. Lecitina de soja	30,0 mg
3. Ácido cítrico anhidro	10,0 mg
4. Lactosa	240,0 mg
5. Manitol	550,0 mg
6. Metilcelulosa	40,0 mg
7. Palmitoestearato	50,0 mg
8. Aromas de bayas	40,0 mg
9. Acesulfamo de potasio	0,5 mg
10. Talco	10,0 mg

Ejemplo III - Comprimidos masticables de 1 gramo

1. Bisulfato de sanguinarina	2,5 mg
2. Lecitina de soja	30,0 mg
3. Ácido cítrico anhidro	10,0 mg

(continuación)

4. Lactosa	240,0 mg
5. Manitol	550,0 mg
6. Metilcelulosa	40,0 mg
7. Palmitoestearato	50,0 mg
8. Aromas de bayas	40,0 mg
9. Acesulfamo de potasio	0,5 mg
10. Talco	10,0 mg

Ejemplo IV - Comprimidos masticables de 1 gramo

1. Bisulfato de sanguinarina	2,5 mg
2. Lecitina de soja	30,0 mg
3. Ácido cítrico anhidro	10,0 mg
4. Lactosa	240,0 mg
5. Manitol	550,0 mg
6. Metilcelulosa	40,0 mg
7. Palmitoestearato	50,0 mg
8. Aromas de bayas	40,0 mg
9. Acesulfamo de potasio	0,5 mg
10. Talco	10,0 mg

Ejemplo V - Comprimidos masticables de 1 gramo

1. Luteicato de sanguinarina	2,5 mg
2. Lecitina de soja	30,0 mg
3. Ácido cítrico anhidro	10,0 mg
4. Lactosa	240,0 mg
5. Manitol	550,0 mg
6. Metilcelulosa	40,0 mg
7. Palmitoestearato	50,0 mg
8. Aromas de bayas	40,0 mg
9. Acesulfamo de potasio	0,5 mg
10. Talco	10,0 mg

Ejemplo VI - Cápsulas de gelatina blanda para el tratamiento de la mucositis vaginal

1. Luteicato de sanguinarina	10 mg
2. Lecitina de soja	50 mg
3. Cera de abejas	50 mg
4. Aceite vegetal c.s. hasta	800 mg

Ejemplo VII - Crema (emulsión de aceite en agua) para mucositis vaginal interna y externa

1. Bisulfato de sanguinarina	200,0 mg
2. Extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*	100,0 mg
3. Propilenglicol	10,0 g
4. Lecitina de soja	50 mg
5. Cera de abejas	50 mg
6. Miristato de isopropilo	5,00 g
7. Alcohol cetílico	5,00 g
8. Polisorbato 80	3,00 g
9. Carbómero	0,40 g
10. Para-hidroxibenzoato de metilo	0,10 g
11. Para-hidroxibenzoato de propilo	0,05 g
12. Agua purificada c.s. hasta	100 g

Ejemplo VIII - Supositorio vaginal

1. Bisulfato de sanguinarina	3 mg
2. Glicéridos de ácidos grasos c.s. hasta	2,0 g

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones que contienen sanguinarina o queleritrina en forma de sales de ácido luteico en mezcla con vehículos y/o excipientes adecuados para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la mucositis.

2. Formulaciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen adicionalmente isobutilamidas naturales o sintéticas.

3. Formulaciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en las que las isobutilamidas están contenidas en el extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*.

4. Formulaciones para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de comprimidos, granulados, cápsulas o comprimidos masticables, gomas de mascar, cremas, pomadas, espumas, supositorios vaginales, parches.

5. Sal de ácido luteico de queleritrina.

6. Sal de ácido luteico de sanguinarina.

7. El uso de sanguinarina o queleritrina en forma de sales de ácido luteico para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de mucositis.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la mucositis está inducida por quimioterapia, radioterapia o tratamiento inmunosupresor.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que la mucositis es mucositis bucal o vaginal.

10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en combinación con isobutilamidas naturales o sintéticas.