



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 304**

51 Int. Cl.:

A61K 36/61 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04002671 .8**

96 Fecha de presentación : **06.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1444984**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas tópicas que contienen principios activos naturales adecuados para la prevención y el tratamiento de procesos inflamatorios de las mucosas.**

30

Prioridad: **06.02.2003 IT MI03A0195**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73

Titular/es: **B.S.D. BIO SCIENCE DEVELOPMENT
S.n.c. Di OMINI C. & ZUCCARI G.
Piazza Cavour, 5
20060 Bussero, Milano, IT**

72

Inventor/es: **Omini, Claudio, Franco y
Zuccari, Giuseppe**

74

Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 314 304 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).

ES 2 314 304 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas tópicas que contienen principios activos naturales adecuados para la prevención y el tratamiento de procesos inflamatorios de las mucosas.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos inflamatorios de membranas mucosas de seres humanos y animales, en particular de las mucosas bucal, anal o genital.

10 Están disponibles numerosos compuestos químicos sintéticos o semisintéticos para tratar la amplia mayoría de trastornos inflamatorios. Por ejemplo, se usan ampliamente fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, anestésicos locales y desinfectantes.

15 Sin embargo, un número creciente de consumidores siente la necesidad de tratamientos que sólo utilicen sustancias de origen natural.

20 Para satisfacer esta necesidad, están en marcha numerosos proyectos de investigación científica que han conducido a la identificación de numerosas sustancias activas naturales adecuadas para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios.

25 Por ejemplo, se conoce bien en la técnica anterior el uso de preparaciones a base de ácido hialurónico en el tratamiento y la prevención de la enfermedad periodontal y otros trastornos típicos de la mucosa bucal, tal como se reivindica expresamente por Di Schiena en el documento EP 0444492, y en otros trastornos de las superficies epiteliales, tal como se da a conocer en el documento WO 0209637.

Actualmente, se comercializan numerosas composiciones farmacéuticas a base de ácido hialurónico que reivindican un efecto antiinflamatorio, de regeneración y de equilibración sobre el agua extracelular.

30 De manera similar, se ha presentado el metil-sulfonil-metano (MSM) como un agente que, en combinación con un dentífrico habitual, reduce la irritación de las encías provocada por la presencia de placa.

35 Los principios activos extraídos de *Melaleuca alternifolia* (el árbol del té) se han indicado clásicamente y se han usado en la prevención y el tratamiento de numerosos trastornos de la cavidad bucal, especialmente gingivitis ulcerosa e infecciones periodontales (documento WO 9609834).

40 En general, aunque la mayoría de las sustancias activas naturales están bien identificadas y purificadas actualmente, el mecanismo exacto mediante el cual realizan su acción farmacológica no es un mecanismo único sino que normalmente es multifactorial, es decir, la sustancia interacciona con varios sitios en el cuerpo para producir la acción terapéutica.

45 Por ejemplo, el MSM desempeña múltiples actividades farmacológicas, tal como se describe por RJ Herschler en el documento USP número 4973605, que pueden controlar problemas provocados por hiperacidez gástrica, estreñimiento, hipersensibilidad, trastornos pulmonares, infecciones parasitarias, artritis, hipertensión, etc.

De manera similar, los principios activos de *Melaleuca alternifolia* están indicados para trastornos que incluyen infecciones bacterianas y fúngicas, gingivitis y otras enfermedades bucales, acné, psoriasis y otras enfermedades cutáneas, etc.

50 Por tanto, se sabe que el ácido hialurónico tiene una notable actividad antiinflamatoria y de cicatrización de las encías, el MSM tiene un efecto analgésico sobre la hipersensibilidad gingival y que los principios activos de *Melaleuca alternifolia* tienen una actividad antibacteriana probada que es útil en la prevención y el tratamiento de infecciones bucales y para la higiene bucal en general.

55 Ahora se ha descubierto sorprendentemente que cuando se combinan juntos el ácido hialurónico, metil-sulfonil-metano y extractos del árbol del té, interaccionan de manera sinérgica, mostrando así un efecto terapéutico mucho mayor que el que se conseguiría mediante el uso de los componentes individuales. Por tanto, pueden usarse ventajosamente para la preparación de medicamentos tópicos para la prevención del tratamiento de enfermedades inflamatorias.

60 En consecuencia, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden:

- ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la sal sódica;
- metil-sulfonil-metano y;
- 65 - extractos de *Melaleuca alternifolia*

en combinación con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 314 304 T3

El ácido hialurónico puede estar presente en cantidades de entre el 0,01 y el 2% en peso, preferiblemente entre el 0,1 y el 0,3%, e incluso más preferiblemente del 0,2%. Tal como se usa en el presente documento, ácido hialurónico significa ácido hialurónico con un peso molecular que oscila desde 5.000 hasta 15.000.000 Da. De hecho, aunque el ácido hialurónico está disponible en diversos pesos moleculares, para los fines de la presente invención no se han observado diferencias significativas entre el ácido hialurónico de bajo peso molecular (5.000 - 300.000 Da) y de alto peso molecular (> 800.000 Da). Sin embargo, se prefiere particularmente la sal sódica del ácido hialurónico obtenida mediante biotecnología con un peso molecular de aproximadamente 1.200.000 Da.

El MSM puede estar presente en cantidades de entre el 0,1 y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 5%, e incluso más preferiblemente entre el 1 y el 3%.

El extracto de *Melaleuca alternifolia* puede estar presente en cantidades de entre el 0,1 y el 5% en peso. Se prefiere particularmente el aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* (aceite del árbol del té australiano). De los diversos aceites esenciales del árbol del té, se prefiere particularmente el destilado rico en 4-terpenenol. Por tanto, según una realización preferida de la invención, las composiciones también comprenden 4-terpenenol en cantidades de entre el 0,03 y el 0,3 en peso, y preferiblemente entre el 0,05 y el 0,2.

Las composiciones también pueden contener clorhidrato de lisozima en cantidades de entre el 0,1 y el 3% en peso, y preferiblemente entre el 0,3 y el 1%. Esta composición es particularmente útil en el caso de infecciones por herpes labial concomitantes.

Las composiciones tópicas de la invención pueden estar en forma de geles, cremas y pastas y pueden contener diversos excipientes, incluyendo agentes viscosificantes, tensioactivos, bioadhesivos, agentes de cosolubilización y estabilizadores, así como conservantes, edulcorantes, aromatizantes y fragancias. Si se requiere, las composiciones pueden ser totalmente líquidas, tal como los colutorios habituales, productos de lavado vaginal o de lavado anal.

Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen derivados de celulosa tales como metil y propilcelulosa, polímeros o copolímeros de acrilato o metacrilato, glicoles tales como propil y etilglicol, derivados de aceite de ricino tales como aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, EDTA, benzoato sódico, metil y propilparabenos, ácidos sórbicos y las sales sódicas y potásicas de los mismos, aspartamo, acesulfamo, sacarina, ciclamatos, neohesperidina y xilitol.

Composiciones particularmente preferidas son los geles con una base acuosa que contienen derivados de celulosa junto con un agente bioadhesivo, tal como poloxámeros, carbopol, poli(metil vinil éteres) y las sales e hidrocoloides de los mismos, tales como galactomananos, pectinas, alginatos, carragenanos, gomas xantanas y gelatinas.

Las composiciones de la invención son adecuadas para uso tópico, en particular en la mucosa bucal, incluyendo la higiene cosmética de los dientes y de la boca en general, debido a su capacidad para actuar sobre varios factores etiopatogénicos implicados en trastornos de la boca, los labios y la lengua, incluyendo trastornos de los dientes y periodontales, y trastornos dentales en general. Los trastornos dentales cubren una amplia gama de estados, incluyendo trastornos comunes de los labios, la boca y la lengua tales como estomatitis, herpes bucal, angioedema de los labios, aftas, etc., trastornos dentales tales como caries dental y sus complicaciones, y enfermedades periodontales tales como gingivitis y periodontitis, incluyendo las de origen traumático tal como extracciones dentales, abrasiones, limpieza dental, cirugía en general, etc. (Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento, 2ª edición italiana).

Tal como ya se mencionó anteriormente en el presente documento, la asociación de ácido hialurónico, MSM y extracto del árbol del té muestra una interacción sinérgica. Aunque se conoce la posibilidad de obtener efectos potenciados combinando dos o más principios activos con diferentes mecanismos de acción en la farmacología clásica, no se encuentra tal potenciación en el caso de mecanismos de acción idénticos; en particular, se observa un agonismo parcial cuando dos principios activos compiten por el mismo sitio de unión. En el caso de sustancias activas naturales que, tal como se menciona, tienen mecanismos de acción múltiples y posiblemente coincidentes, como en este caso, la elisión de las acciones terapéuticas es un factor importante. La interacción positiva entre el ácido hialurónico y el MSM observada en esta invención es incluso más sorprendente, ya que los expertos en la técnica saben que el MSM se usa para reducir la acción deshidratante del ácido hialurónico en el tejido conjuntivo, tal como se cita en la página 7, párrafo a del documento USP 4477469 (MSM administrado a tejido conjuntivo). El tejido conjuntivo es uno de los principales constituyentes anatómicos del tejido gingival, y la acción sinérgica positiva entre el ácido hialurónico y el MSM constituye un avance significativo en la prevención y el tratamiento de enfermedades periodontales, y especialmente en procesos de cicatrización tras una extracción dental.

Las composiciones de la invención también son útiles para uso tópico en todos los estados que implican procesos inflamatorios de las mucosas que pueden alcanzarse por medio de tratamiento farmacológico externo, tales como las mucosas anal y genital. Las composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios ginecológicos y/o proctológicos y en todos los estados que implican sequedad vaginal o irritación vaginal o anal y/o picor de cualquier origen.

Las dosis de las composiciones de la invención dependen de la gravedad del trastorno y las determinarán los expertos en la técnica de la medicina; por ejemplo, para el uso oral, extender el gel sobre las encías tres o cuatro veces al día, normalmente tras las comidas, durante 1-2 semanas, conduce a la desaparición de los síntomas.

ES 2 314 304 T3

En vista de la baja toxicidad de los principios activos, no están contraindicados periodos de administración más prolongados.

5 Con el único fin de ilustrar las enseñanzas de esta invención más claramente, se exponen a continuación algunos ejemplos explicativos.

Ejemplo 1

Composición cualitativa y cuantitativa por 100 g de formulación

10 Ácido hialurónico (sal sódica), 0,2 g; MSM, 1,5 g; aceite esencial del árbol del té (valorado en 4-terpinenol, Melaleucol), 0,1 g; hidroxietilcelulosa, 1,9 g; copolímero de metil vinil éter y sal de Ca y Na de anhídrido maleico (Gantrez MS 955), 0,8 g; sorbitol, 4 g; glicerina, 2 g; metilparabeno, 0,15 g; propilparabeno, 0,03 g; alcohol bencílico, 0,5 g; EDTA, 0,01 g; aromatizante de menta/regaliz, 0,5 g; acesulfamo, 0,05 g; agua purificada, c.s. para 100 g de formulación.

20 Dos adultos que padecían periodontitis con inflamación gingival visible, y en un caso con movilidad dentaria y caída de un molar, que se trataron durante 7 días, 3 veces al día tras las comidas, con la formulación notificada en el ejemplo 1, mostraron una remisión completa de la inflamación gingival y, en el caso de la caída del diente, la cicatrización completa de la encía.

Ejemplo 2

Composición cualitativa y cuantitativa por 100 g de formulación

25 Ácido hialurónico (sal sódica), 0,2 g; MSM, 2 g; aceite esencial del árbol del té (valorado en 4-terpinenol, Melaleucol), 0,1 g; clorhidrato de lisozima, 0,5 g; carbopol, 1,3 g; propilenglicol, 4 g; alcohol bencílico, 1,4 g; sal sódica de EDTA, 0,05 g; alcohol isopropílico, 2 g; NaOH, 0,52 g; metilparabeno, 0,1 g; propilparabeno, 0,05 g; aromatizante de menta, 0,5 g; acesulfamo, 0,05 g; agua purificada, c.s. para 100 g.

30 En un paciente que padecía herpes labial en un estadio temprano, se observó la remisión completa de los síntomas tras una administración durante 3 días de la formulación descrita en el ejemplo 2.

35 Los expertos en la técnica son conscientes de que los factores etiopatogénicos que desencadenan los procesos antiinflamatorios de la mucosa bucal son básicamente similares a los que afectan a otras estructuras anatómicas, especialmente las mucosas vulvovaginal y/o anal.

40 Se deseaba establecer si esta invención también podría ser útil en el tratamiento de formas ginecológicas inflamatorias.

La vulvovaginitis en particular se caracteriza por procesos antiinflamatorios de origen infeccioso y no infeccioso, con secreciones vaginales de mal olor, picor, irritación y dolor local (Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento, 2ª edición italiana, págs. 1873-7).

45 La irritación vulvar puede estar producida por factores comunes tales como el uso de ropa interior ajustada, que evita que la piel respire y no pueda absorber los fluidos vaginales, una higiene escasa y el uso de sprays desodorantes o detergentes inadecuados e irritantes. Estos casos, aunque son muy desagradables para la mujer, normalmente no necesitan tratamiento farmacológico, es suficiente el simple tratamiento paliativo con productos calmantes.

50 En una mujer menopáusica que presentaba sequedad y picor vulvar, la administración de la formulación notificada en el ejemplo 1 durante 14 días, dos veces al día (por la mañana y por la noche), condujo a una remisión completa del picor vulvar, con una sensación subjetiva de ausencia de sequedad vaginal a lo largo de la duración del tratamiento.

55

60

65

ES 2 314 304 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Composiciones farmacéuticas tópicas para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos inflamatorios de membranas mucosas de seres humanos y animales, que comprenden:

- ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- metil-sulfonil-metano y;
- 10 - extractos de *Melaleuca alternifolia*

en combinación con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 2. Composiciones según la reivindicación 1, en las que el ácido hialurónico tiene un peso molecular de entre 5.000 y 15.000.000 Da.

3. Composiciones según las reivindicaciones 1 ó 2, en las que el ácido hialurónico está en forma de la sal sódica.

20 4. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el ácido hialurónico está presente en cantidades de entre el 0,1% y el 0,3% en peso.

5. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que el metil-sulfonil-metano está presente en cantidades de entre el 0,1% y el 10% en peso.

25 6. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que el extracto de *Melaleuca alternifolia* está presente en cantidades de entre el 0,1% y el 5%.

30 7. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que el extracto de *Melaleuca alternifolia* es aceite esencial de *Melaleuca alternifolia*.

8. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprenden además 4-terpenol en cantidades de entre el 0,03% y el 0,3% en peso.

35 9. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprenden además clorhidrato de lisozima en cantidades de entre el 0,1% y el 3% en peso.

10. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de geles acuosos o hidroalcohólicos, pastas y cremas de lípidos o a base de lípidos.

40 11. Composiciones según las reivindicaciones 9 ó 10, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del herpes labial.

45 12. Uso de una asociación de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, metil-sulfonil-metano y extractos de *Melaleuca alternifolia* para la preparación de un medicamento tópico para la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios.

50 13. Uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno inflamatorio es un trastorno inflamatorio de la cavidad bucal o de la mucosa vaginal o anal.

50

55

60

65