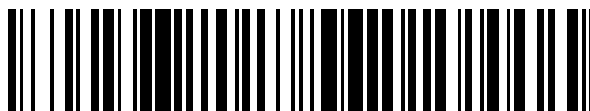


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 829**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2010 E 10151046 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2210602**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de los síntomas asociados con inflamaciones respiratorias**

30 Prioridad:

22.01.2009 IT MI20090066

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

27.07.2015

73 Titular/es:

WELLNESS INDUSTRIES S.R.L. (100.0%)
Via Gian Giacomo Mora, 11/A
20123 Milano, IT

72 Inventor/es:

PEZZINI, PIETRO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 541 829 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 los síntomas asociados con inflamaciones respiratorias.

5 La presente invención se relaciona con el uso de N-acetil-L-cisteína combinado con promelasa, una peptidasa concentrada, para la preparación de composiciones útiles en el tratamiento de los síntomas típicos de inflamaciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, que incluyen inflamaciones de origen infeccioso o alérgico.

Técnica anterior

10 Se conoce que N-acetil-L-cisteína (NAC, ácido (R) -2-acetamido-3-mercaptopropanoico), la variante acetilada del aminoácido L-cisteína, puede interactuar con los radicales libres de oxígeno y atravesar fácilmente las membranas celulares debido a la presencia de un grupo tiol azufre-hidrógeno libre (-SH). En las células, la N-acetilcisteína se desacetila, liberando L-cisteína, un aminoácido esencial para la síntesis endocelular de glutatión (GSH), un tripéptido
15 altamente reactivo consistente de cisteína, glicina y ácido glutámico. De dichos componentes, la cisteína es el menos común en los productos alimenticios, y se descompone rápidamente en el cuerpo; su administración exógena en forma de N-acetil-L-cisteína u otros derivados, por lo tanto, puede ser crucial para asegurar que se mantengan los niveles adecuados de glutatión en los tejidos. GSH está extendido en los tejidos y órganos animales, donde juega un papel esencial al mantener la morfología celular y la funcionalidad, ya que constituye el más importante mecanismo de
20 defensa intracelular contra los agentes oxidantes exógenos y endógenos y hacia numerosas sustancias citotóxicas.

En vista de la gran importancia del estrés oxidativo en numerosas enfermedades, el glutatión reducido es esencial para eliminar los radicales libres del cuerpo. Adicionalmente a su acción antioxidante, el glutatión posee una fuerte actividad descontaminante esencial para proteger los órganos y aparato contra agentes potencialmente tóxicos: esta acción es
25 particularmente significativa en las vías respiratorias, que se exponen a un contacto continuo con las partículas de polvo, humo y otras sustancias nocivas inhaladas desde el exterior. La N-acetil-L-cisteína (NAC) además realiza una intensa acción mucolítica/fluidificante en las secreciones mucosas y mucopurulentas, y mediante la ruptura de los puentes disulfuro, despolimeriza los complejos de mucoproteína y ácidos nucleicos que dan viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones. La N-acetil-L-cisteína y otros derivados de cisteína (tales como
30 carboximetil cisteína) se usan, por lo tanto, ampliamente como mucolíticos/fluidificantes en los trastornos de las vías respiratorias superiores e inferiores. Sin embargo, algunas nuevas perspectivas terapéuticas importantes se han abierto para el uso de N-acetilcisteína en las enfermedades infecciosas crónicas de las vías respiratorias respaldadas por las bacterias formadoras de biopelícula, que son casi imposibles de erradicar con antibióticos comunes. La formación de biopelículas es uno de los principales métodos de resistencia movilizado contra los antibióticos por algunas bacterias.
35 Las biopelículas son estructuras organizadas, complejas, consistentes de microcolonias rodeadas por una matriz de polisacárido en el que pequeños canales de agua se anastomosan para formar un tipo de sistema circulatorio primitivo. Las biopelículas pueden organizarse en la superficie de diferentes membranas mucosas o en la superficie de dispositivos médicos implantados o insertados en el cuerpo.

40 Las moléculas de señalización producidas por los microorganismos influyen la formación y desarrollo de biopelículas y la interacción entre los microorganismos. Debido a la presencia de la envoltura de polisacárido, que actúa como un sistema de protección contra la penetración del fármaco, los microorganismos presentes en la biopelícula exhiben resistencia aumentada a las defensas inmunitarias del huésped y al tratamiento antibiótico. En consecuencia, las biopelículas son muy importantes para la salud, a la vista de su papel en muchas infecciones crónicas y su importancia
45 en un gran número de infecciones causadas por implantes biomédicos; estas infecciones recurrentes parecen ser intratables con antibióticos comunes. Muchos intentos por lo tanto, se han hecho para desarrollar moléculas y protocolos capaces de inhibir el crecimiento de las bacterias productoras de biopelícula. NAC ha demostrado buena actividad al inhibir la adherencia bacteriana y disolver la matriz de la biopelícula, y es por lo tanto, una opción importante que puede asociarse con fármacos de quimioterapia en el tratamiento de infecciones resistentes a los antibióticos. Esta posibilidad se confirmó por ensayos clínicos recientes, lo que demuestra la eficacia de la acetilcisteína al desintegrar y reducir el
50 número de formas viables de bacterias presentes en las biopelículas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Estos estudios demostraron la eficacia de NAC al sinergizar con dos antibióticos bien conocidos, tiamfenicol y fosfomicina trometamol, usados en las infecciones respiratorias y las infecciones urinarias no complicadas.

55 Igualmente bien conocidas son las actividades farmacológicas de algunas proteasas, tales como serratiopeptidasa, promelasa (nombre comercial Seaprose S) y la bromelina, en el tratamiento de la inflamación local, dolor y edema en numerosos síndromes clínicos. Estas enzimas, producidas industrialmente por fermentación de bacterias (*Serratia*) u hongos (*Aspergillaceae*), o por extracción a partir de fuentes vegetales (tallo de piña, papaya fermentada, etc.), realiza una intensa acción proteolítica, fibrinolítica y anti-bradiquinina. La bradiquinina es una hormona peptídica producida
60 localmente en los tejidos del cuerpo como una reacción al trauma; que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, dilatándolos, y provoca contraer las células musculares lisas. La hormona además juega un papel importante en la transmisión del dolor. Una concentración excesiva de bradiquinina es responsable de los síntomas típicos de la inflamación, tales como hinchazón, enrojecimiento, hipertermia y dolor. Al actuar sobre la bradiquinina, las proteasas, por lo tanto, realizan una acción intensa anti-edema y anti-inflamatoria. La actividad proteolítica potente y fibrinolítica de las peptidasas además provoca la lisis de exudados fibrinosos alterados y sustratos proteicos, facilitando así la reabsorción de hematomas traumáticos, mejorando la circulación en el foco de la inflamación, y facilitando la

eliminación de material licuado y la penetración de los antibióticos. Existe por consiguiente una sinergia entre proteasas y antibióticos, en parte debido a actividades más específicas recientemente estudiadas en relación con el problema cada vez más común de la resistencia bacteriana.

5 Como se ha dicho en relación con la N-acetil-L-cisteína, las biopelículas son uno de los principales medios por los cuales las bacterias se defienden contra los antibióticos, y el creciente fenómeno de la resistencia bacteriana es uno de los principales problemas que enfrenta la comunidad médica internacional, porque las posibilidades de desarrollar fármacos nuevos y más poderosos anti-infecciosos parecen haberse agotado. En este contexto, algunos autores han presentado datos en defensa de la hipótesis de que las enzimas proteolíticas, atacando a la matriz proteica de las biopelículas, pueden aumentar la eficacia de los antibióticos. Este hallazgo inicial se confirmó posteriormente en estudios conducidos *in vivo* y en los ensayos clínicos, lo que demuestra que las peptidasas erradican eficazmente las infecciones causadas por bacterias formadoras de biopelículas y aumentan significativamente la penetración en el tejido y la actividad de antibióticos, con el resultado de que son útiles en el tratamiento de infecciones resistentes a los antibióticos.

15 Finalmente, las proteasas fluidifican las secreciones espesas, viscosas del tracto respiratorio y, debido a su acción proteolítica característica, rompen las mucoproteínas que constituyen el componente coloidal de la mucosa bronquial y nasal en péptidos sencillos o aminoácidos individuales. Las proteasas se han usado ampliamente durante muchos años, en Europa y en otros lugares, como antiinflamatorios enzimáticos, para el tratamiento de síndromes clínicos caracterizados por la inflamación local de las vías respiratorias, que incluyen

- sinusitis aguda y crónica
- bronquitis aguda y crónica
- hipersecreción bronquial
- 25 • Faringoamigdalitis
- traqueítis
- laringitis
- otitis

30 a veces en combinación con los tratamientos antibióticos.

Con el tiempo, las enzimas proteolíticas han sido aceptadas como agentes anti-inflamatorios, en parte debido a la ausencia de efectos secundarios estomacales dañinos y tóxicos, que representan un aspecto muy problemático de los tratamientos basados en fármacos no esteroides antiinflamatorios y corticoides. Las proteasas garantizan una mejor seguridad, tolerabilidad y perfil de administración farmacológica de dichos compuestos.

35 Descripción de la invención

40 Se ha encontrado ahora que la N-acetil-L-cisteína y promelasa, una enzima proteolítica con actividad peptidasa, interactúan sinérgicamente para producir efectos beneficiosos contra una amplia variedad de síntomas típicos de inflamaciones e infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores: viscoelasticidad anormal de las secreciones mucosas, aclaramiento mucociliar reducido, tos, inflamación, edema local y dolor, y alteración de trofismo epitelial.

45 Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles como la dieta y los suplementos nutricionales, como medicamentos y/o como dispositivos médicos para el tratamiento de trastornos asociados con las inflamaciones o infecciones respiratorias, tales como los fenómenos de oxidación celular, hipersecreción y viscosidad excesiva del moco, estancamiento de estos en varias partes del cuerpo, inflamación local, y la aparición de infecciones resistentes a los antibióticos más comunes.

50 La presente invención por lo tanto se relaciona con nuevas formulaciones que contienen:

- a) N-acetil-L-cisteína y
- b) la enzima proteolítica con actividad peptidasa, promelasa,

55 para la preparación de composiciones para el tratamiento y prevención de los síntomas asociados con inflamaciones e infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores.

60 Se describen además todas las proteasas generalmente obtenibles mediante procesos de fermentación bacteriana o de plantas, tales como los derivados de varios géneros de *Aspergillus*, especialmente las proteasas semi-alcálinas aisladas a partir de los microorganismos *Serratia marcescens*, *Serratia E15* y *Aspergillus melleus* (por ejemplo: Serrazimes®). Los ejemplos de dichas peptidasas incluyen promelasa, serratiopeptidasa y Serrazimes®.

El uso de Promelasa y Serrazimes® se prefiere; están fácilmente disponibles en el mercado y se han usado bastante como fármacos anti-inflamatorios y anti-edema.

Las composiciones de acuerdo con la invención contendrán los dos componentes activos en dosis unitarias que caen en los intervalos de dosis siguientes:

- 5 a)) N-acetil-L-cisteína: de aprox . 50 a aprox. 1.500 mg, y
b) promelasa de aprox. 1 mg a aprox. 1 g,

De acuerdo con un aspecto particularmente preferido, las composiciones de acuerdo con la invención contendrán los dos componentes activos en los siguientes intervalos de dosis:

- 10 a) N-acetil-L-cisteína: 200-600 mg, y
b) promelasa 10-100 mg.

15 Si se desea, las composiciones pueden contener otros ingredientes activos, con una acción complementaria o, en cualquier caso una acción útil para los propósitos de la invención, tales como extractos de Echinacea u otras plantas y o sustancias cuya actividad en los trastornos respiratorios se conoce; agentes anti-inflamatorios o mucolíticos; minerales, vitaminas, aminoácidos; lisados bacterianos; glucanos.

20 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral en una variedad de formas, tales como tabletas, cápsulas, granulados efervescentes, suspensiones, soluciones, jarabes, formas de liberación controlada y similares; o por inhalación en forma de soluciones, gel o polvos.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención, administrada de una a tres veces al día, producen efectos sorprendentemente favorables en la fluidificación de las secreciones mucosas del tracto respiratorio, transporte mucociliar, inflamación y edema local, con un efecto significativamente e inesperadamente mayor que el obtenible por la administración de los ingredientes individuales por separado, como se demuestra por la evaluación de los síntomas subjetivos antes y después del tratamiento de voluntarios con inflamaciones agudas y crónicas de las vías respiratorias.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención se indican por lo tanto para el tratamiento y la prevención de los síntomas asociados con inflamaciones e infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores, tales como el trefismo alterado y la oxidación de las membranas mucosas; hipersecreción de la mucosidad bronquial y nasal, su viscoelasticidad anormal y transporte reducido; tos; inflamación local, edema y dolor; y la presencia de infecciones resistentes a los antibióticos.

35 Las composiciones se prepararán de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., Estados Unidos, junto con excipientes comúnmente usados.

40 Algunos ejemplos de formulaciones que ilustran las preparaciones más claramente se exponen más abajo:

Ejemplo 1. Sobrecitos de 3 g - Dosis diaria: 1-3 sobrecitos

Nombre del componente	mg / sobrecito	%
Fructosa	2.393.500	79.783
N-acetil-L-cisteína	200.000	6.667
Ácido cítrico	150.000	5.000
Aromatizante de piña	120.000	4.000
Serrazimes®	85.000	2.833
Dióxido de silicona	30.000	1.000
Acesulfame K	20.000	0.667
colorante E102	1.500	0.050

Ejemplo 2. Sobrecitos de 3 g - Dosis diaria: 1-3 sobrecitos

Nombre del componente	mg / sobrecito	%
Fructosa	2.401.000	80.033
N-acetil-L-cisteína	200.000	6.667
Ácido cítrico	150.000	5.000
Aromatizante de piña	120.000	4.000
Peptidasa concentrada (Serrazimes®)	33.000	1.100
Dióxido de silicona	30.000	1.000
Acesulfame K	20.000	0.667
Celulosa microcristalina	13.200	0.440
cártamo	8.000	0.267

Ejemplo 3. Sobrecitos de 3 g - Dosis diaria: 1-3 sobrecitos (Ejemplo de referencia)

Nombre del componente	mg / sobrecito	%
Fructosa	2.401.000	80.033
N-acetil-L-cisteína	200.000	6.667
Ácido cítrico	150.000	5.000
Aromatizante de piña	120.000	4.000
Serratiopeptidasa	33.000	1.100
Dioxido de silicona	30.000	1.000
Acesulfame K	20.000	0.667
Celulosa microcristalina	13.200	0.440
cártamo	8.000	0.267

Ejemplo 4. Tabletas de 1 g - Dosis diaria 1 tableta

Nombre del componente	mg / tableta	%
N-acetil-L-cisteína	500.000	50.0000
Hidroxipropil metilcelulosa	250.000	25.0000
Fosfato de calcio dibásico	120.000	12.0000
Celulosa microcristalina	70.335	7.0335
Promelasa	30.000	3.0000
Estearato de magnesio	10.500	1.0500
Levilite	10.500	1.0500
Shellac	8.000	0.8000
colorante E110	0.587	0.0587
colorante E 124	0.078	0.0078

Ejemplo 5. Cápsulas de 400 mg - Dosis diaria: 2 cápsulas

5

Nombre del componente	mg / cápsula	%
N-acetil-L-cisteína	250.000	62.500
Celulosa microcristalina	64.000	16.000
Peptidasa concentrada (Serrazimes®)	50.000	12.500
Polivinilpirrolidona	28.000	7.000
Estearato de magnesio	4.000	1.000
Levilite	4.000	1.000

10

15

Ejemplo 6. Cápsulas de 400 mg - Dosis diaria: 2 cápsulas (Ejemplo de referencia)

20

Nombre del componente	mg/ cápsula	%
N-acetil-L-cisteína	250.000	62.500
Celulosa microcristalina	64.000	16.000
Serratiopeptidasa	50.000	12.500
Polivinilpirrolidona	28.000	7.000
Estearato de magnesio	4.000	1.000
Levilite	4.000	1.000

25

30

REIVINDICACIONES

- 5
1. Uso de N-acetil-L-cisteína combinado con Promelasa para la preparación de composiciones para el tratamiento y prevención de los síntomas asociados con inflamaciones e infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores.
- 10
2. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los síntomas asociados con inflamaciones e infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores incluyen trofismo alterado y oxidación de las membranas mucosas; hipersecreción, viscoelasticidad anormal y transporte reducido de moco bronquial y nasal; tos; inflamación local, edema y dolor; y las infecciones resistentes a los antibióticos.
 3. Una combinación de N-acetil-L-cisteína y Promelasa para el uso en el tratamiento y prevención de los síntomas asociados con inflamaciones e infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores.