

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 546**

51 Int. Cl.:

A61K 38/47 (2006.01)

C12N 9/38 (2006.01)

C12N 9/40 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12172907 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2537528**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen β - y α -galactosidasa y su uso en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico**

30 Prioridad:

24.06.2011 IT MI20111154

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

19.10.2015

73 Titular/es:

**ALFA WASSERMANN S.P.A. (100.0%)
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE), IT**

72 Inventor/es:

**ZANAROTTI, ALESSANDRO;
BRUNETTI, GABRIELE y
CECCHETTI, SERGIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 548 546 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 farmacéuticas que contienen β - y α -galactosidasa y su uso en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y nutricionales que contienen α -galactosidasa y β -galactosidasa. Dichas composiciones son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Estado de la técnica

- 10 La enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés), también conocida como GORD, surge cuando el contenido del estómago fluye de nuevo hacia el esófago.

Es un trastorno extremadamente común, caracterizado por ardor de estómago y regurgitación.

El reflujo del contenido del estómago hacia el esófago es un fenómeno fisiológico; cuando se incrementa la frecuencia de los episodios, el reflujo se vuelve dañino para la mucosa esofágica y provoca la aparición de síntomas y complicaciones, tales como esofagitis y síndrome de Barrett.

- 15 Como el constituyente más dañino del reflujo es el ácido clorhídrico, el tratamiento se basa en la supresión de la secreción de ácido.

El tratamiento de la GERD se mejoró mucho con la llegada de los inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), que condujo a la curación (endoscópica) de la esofagitis en más del 90% de los casos.

Por lo tanto, los PPI representan el tratamiento de primera elección en la GERD.

- 20 Sin embargo, aunque los PPI reducen la acidez de los jugos gástricos, el número de episodios de reflujo sigue inalterado, de modo que la mucosa esofágica todavía está expuesta a la acción de los jugos gástricos.

Los antihistamínicos H₂ (anti-H₂) y los antiácidos también se usan para tratar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

- 25 A pesar de la disponibilidad de diversos enfoques terapéuticos, las tasas de éxito son muy inferiores si también se consideran la remisión y la mejora de los síntomas.

Hasta 40% de los pacientes con GERD tienen síntomas poco controlados, lo que indica que todavía existe una necesidad de nuevos agentes terapéuticos para tratar el trastorno.

Por otra parte, se sabe que hay una relación entre la dieta y el reflujo. Por ejemplo, se sabe que una comida rica en grasas incrementa los síntomas de reflujo y la frecuencia de episodios de reflujo al reducir la presión del esfínter esofágico inferior. La relación entre otros constituyentes de la dieta y el reflujo es menos conocida.

- 30 Se ha demostrado que la administración de lactosa a voluntarios incrementa los episodios de reflujo de ácido e influye notablemente en la función del esfínter esofágico inferior. Los efectos de la lactosa están mediados por la producción de ácidos grasos de cadena corta, que derivan del metabolismo de la lactosa mediante la flora bacteriana del colon (Piche et al., 2000; Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 278: G578-84).

- 35 La administración de fructooligosacáridos (FOS, por sus siglas en inglés) también induce efectos sobre la presión del esfínter esofágico inferior y el pH de la luz esofágica similares a los observados con la administración de lactosa (Piche et al., Gastroenterology 2003; 124: 894-902).

Estos datos sugieren que la fermentación en el colon de carbohidratos totalmente o parcialmente no absorbidos puede ser responsable del comienzo o el agravamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

- 40 Un estudio preliminar (9 casos – metodológicamente elegante y controlado por placebo) ha demostrado que una preparación basada en α -galactosidasa actúa como un inhibidor del reflujo (Grossi et al., Digestive and Liver Disease 41S: FISMAD Milan, 28/3-1/4 2009; S49 - Extracto).

En ese estudio, la administración de α -galactosidasa durante 4 semanas reducía la frecuencia de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (relajaciones TLES, por sus siglas en inglés), los episodios de reflujo, el porcentaje de pH < 4 y la intensidad de los síntomas de reflujo.

- 45 Como el trastorno está tan extendido, todavía hay una necesidad de usar composiciones alternativas para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o nutricionales que contienen α -galactosidasa y β -galactosidasa.

5 La invención también se refiere al uso de dichas composiciones en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o nutricionales que contienen α -galactosidasa y β -galactosidasa como ingredientes activos.

10 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que composiciones farmacéuticas o nutricionales que contienen α -galactosidasa y β -galactosidasa son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). Dichas composiciones tienen un mecanismo de acción diferente al de los medicamentos actualmente usados (inhibidores de la secreción de ácido) ya que inhiben el reflujo o al menos reducen su frecuencia.

15 La presente invención representa una nueva estrategia terapéutica, que está diseñada en particular para pacientes que no responden al tratamiento y pacientes con una escasa respuesta a los tratamientos actuales basados en inhibidores de la bomba de protones.

Las composiciones farmacéuticas o nutricionales a las que se refiere la presente invención también se pueden añadir a los tratamientos existentes (como una "terapia adyuvante"), conduciendo a una mejora significativa en la calidad de vida de muchos pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

20 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o nutricionales que contienen una combinación de ingredientes activos, mezclados con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, dichas composiciones se administran oralmente.

25 Las composiciones farmacéuticas o nutricionales para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico que contienen α -galactosidasa y β -galactosidasa como ingredientes activos se pueden formular mediante métodos convencionales.

Las formas de dosificación preferibles son formulaciones sólidas para administración oral, tales como polvos, gránulos, comprimidos, píldoras y cápsulas.

30 Cuando se preparan estas composiciones, los ingredientes activos se pueden mezclar con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte, un lubricante tal como estearato magnésico, un agente antiapelmazante tal como dióxido de silicio, un conservante, un antioxidante, un desintegrante, un aglutinante, un agente espesante, un tampón, un edulcorante tal como acesulfamo potásico, un agente saborizante, etc.

Otras formas de dosificación pueden ser formulaciones líquidas para administración oral incluyendo, por ejemplo, emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones y soluciones.

35 La dosis de los ingredientes activos para cada paciente se determina basándose en la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el estado de la enfermedad tratada y/u otros factores.

40 La cantidad de los ingredientes activos en la composición puede variar de 75 U Gal a 2.400 U Gal para la α -galactosidasa, preferiblemente de 300 U Gal a 1.200 U Gal y lo más preferiblemente asciende a 300 U Gal en la forma de unidades de dosificación, y de 2.500 a 12.500 U Lact para β -galactosidasa, preferiblemente de 3.500 a 11.000 U Lact y lo más preferiblemente asciende a 4.500 U Lact en la forma de unidades de dosificación.

La forma unitaria de dosificación se administra habitualmente una o más veces al día, según se requiera.

45 La α -galactosidasa ha resultado prevenir el comienzo de los síntomas de meteorismo y flatulencia después de la toma de oligosacáridos no digeribles (NDO, por sus siglas en inglés) y reducir la intensidad del ardor de estómago y la frecuencia de episodios de regurgitación durante la administración repetida a pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La combinación de α -galactosidasa y β -galactosidasa ha proporcionado un beneficio sintomático inesperado en algunos pacientes, que responden insatisfactoriamente a una terapia convencional basada en PPI. Existe una evidencia inicial de que la combinación de las dos sustancias refuerza los efectos al reducir la frecuencia y la duración del reflujo hasta un punto que es notablemente elevado.

50

Los ejemplos dados posteriormente ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

Ejemplo de formulación 1

La composición según la invención en la forma de un comprimido para tragar o masticar contiene:

- 5 69 mg de β -galactosidasa (65.000 U Lact/g)
- 30 mg de α -galactosidasa (10.000 U Gal/g)
- 280 mg de sorbitol
- 22,78 mg de saborizante
- 8 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada
- 10 8 mg de estearato magnésico
- 2 mg de dióxido de silicio
- 0,22 mg de acesulfamo potásico

Ejemplo de formulación 2

La composición según la invención en la forma de un comprimido para tragar o masticar contiene:

- 15 69 mg de β -galactosidasa (65.000 U Lact/g)
- 30 mg de α -galactosidasa (10.000 U Gal/g)
- 280 mg de sorbitol
- 8 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada
- 8 mg de estearato magnésico
- 20 2 mg de dióxido de silicio
- 30 mg de extracto de jengibre (*Zingiber officinale*).

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas o nutricionales que contienen α -galactosidasa y β -galactosidasa, en la que el contenido de α -galactosidasa varía de 75 a 2.400 U Gal y el contenido de β -galactosidasa varía de 2.500 a 12.500 U Lact, en la forma de una unidad de dosificación y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. Composición farmacéutica o nutricional según la reivindicación 1, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.