

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 816**

51 Int. Cl.:

A61K 35/02 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2008 PCT/FR2008/000142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2008 WO08113905**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2008 E 08761845 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2117566**

54 Título: **Utilización de arcillas para el tratamiento de la enfermedad celiaca**

30 Prioridad:

06.02.2007 FR 0700821

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

03.05.2017

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, QUAI GEORGES GORSE
91200 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

MATHIEX-FORTUNET, HÉLÈNE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

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

ES 2 610 816 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

Utilización de arcillas para el tratamiento de la enfermedad celiaca

La presente solicitud se refiere a la utilización de una arcilla para la preparación de un medicamento destinado a tratar o prevenir la enfermedad celiaca.

5 La enfermedad celiaca es una enfermedad autoinmune; se caracteriza por una intolerancia alimentaria a algunos componentes del gluten tales como las prolaminas. Estas últimas están presentes en importantes cantidades en numerosos cereales y, en particular, en el trigo, en el centeno y en la cebada. La enfermedad celiaca es la consecuencia de una hipersensibilidad digestiva a estos componentes del gluten. En algunos sujetos genéticamente predispuestos, la ingestión de esta proteína va a desencadenar una reacción inmunitaria exagerada que se traduce por lesiones de la mucosa intestinal. Además de los factores genéticos, se pueden implicar otros factores (infecciosos, virales y/o bacterianos).

10 El prevalencia de esta enfermedad es muy variable de un país a otro por razones también mal determinadas: por ejemplo, es de 1/100 en Europa (de 1/300 a 1/125 en Irlanda) y de 1/300 en los Estados Unidos. Afecta aún más a las niñas que los niños. Las primeras señales de la enfermedad aparecen muy pronto en la vida, generalmente entre la edad de seis meses y de dos años, pero se puede detectar mucho más tarde, a veces incluso en la edad adulta.

15 En la actualidad, su tratamiento se basa solamente sobre la exclusión alimentaria del gluten que, en la mayoría de los casos, asegura la curación clínica y previene las complicaciones tal como el linfoma o la desmineralización ósea. Aunque el régimen sin gluten parece simple en su principio, es muy restrictiva, socialmente incapacitadora y muy a menudo difícil de emplear sin soporte médico.

20 La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto la utilización de una arcilla para la preparación de un medicamento destinado a tratar o prevenir la enfermedad celiaca.

La presente invención tiene más concretamente por objeto la utilización de una arcilla para la preparación de un medicamento destinado a prevenir la enfermedad celiaca.

25 La presente invención tiene más concretamente por objeto también la utilización de una arcilla para la preparación de un medicamento destinado a tratar la enfermedad celiaca.

La arcilla es un producto natural conocido que encuentra hoy en día aplicaciones tanto en cosmética como en el ámbito médico para tratar algunas patologías como las diarreas.

30 La patente FR-A1-2 581 874, publicada el 21 de noviembre de 1986, revela la utilización de la esmectita o la atapulgita de mormoiron (ATTA) en composiciones de acción anti-diarreica en combinación con las sales de sodio y de potasio en niños con edad de 1 a 24 meses hospitalizados para diarreas agudas.

El documento de Yen, Z. - S. et al., 2006. (Emergency Medicine Journal, 23(1): 65-66) examina la eficacia de la esmectita en el caso de la diarrea aguda en los niños y concluye que la esmectita acorta la duración de la diarrea cuando se combina con una rehidratación oral.

35 Yao-Zong et al., 2004 (Digestive and Liver Disease, 36(12): 824-828) se refiere a un estudio comparativo sobre la eficacia entre la esmectita dioctaédrica y una preparación probiótica en pacientes que presentan una diarrea crónica funcional que pone de manifiesto que la esmectita octaédrica es más eficaz que el tratamiento probiótica y muestra una acción prolongada después del cese del tratamiento que puede interferir el curso de la enfermedad.

40 González R. et al., 2004 (British Journal of Pharmacology, 141(6): 951-960) muestra el efecto antiinflamatorio de la diosesmectita (esmectita dioctaédrica) sobre un modelo de colitis crónica inducida en la rata, y sugieren un mecanismo de acción que puede implicar la absorción de proteínas, la protección de la mucosa y la modulación en la producción de mediadores pro-inflamatorios en la mucosa del colon.

45 Ducrotte P. et al., 2005 (Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 21(4): 435-444) se refiere a la eficacia de la montmorillonita beidellita para tratar el síndrome del intestino irritable (SII o IBS, abreviatura de la expresión inglesa Irritable Bowel Syndrome). El estudio pone de manifiesto que la montmorillonita beidellita se tolera bien en los pacientes cuyo estreñimiento es el síntoma predominante y ésta induce una ligera mejora sobre el dolor y el malestar.

50 La patente WO 2005/112881 A1, publicada el 1 de diciembre de 2005, revela comprimidos de montmorillonita para el tratamiento de la diarrea aguda y crónica, la gastritis, la esofagitis, la colitis, la ignición producida por reflujo gastrointestinal, el IBS, el desequilibrio de la flora gastrointestinal y el dolor debido a las enfermedades del estómago, el esófago y el duodeno.

Theodorou V. et al., 1994 (2005 (Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 8(3): 295-299) se refiere al efecto protector de la diosesmectita contra las perturbaciones digestivas alérgicas inducidas en las cobayas sensibilizadas con las proteínas de la leche de vaca.

Por último, Leonard et al., 1994 (Gastroenterologie Clinique et Biologique, 18 (6-7): 609-616) describe la eficacia de la dioesmectita sobre los efectos de la pepsina en la mucosa intestinal. La dioesmectita es capaz de aumentar el espesor de la mucosa y de reforzar la barrera mucosa, así como de inhibir el efecto mucolítico de la pepsina.

5 La arcilla utilizada según la invención puede ser una arcilla de la familia de las esmectitas. Las esmectitas representan una familia particular de arcilla en la cual se encuentran especies dioctaédricas tales como montmorillonita y beidellita, y especies trioctaédricas tales como hectorita y saponita.

10 La arcilla utilizada según la invención es preferentemente una esmectita, y de manera muy preferente una esmectita dioctaédrica. Preferentemente también, la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una beidellita o una estructura cristalográfica intermedia entre los dos polos cristaloquímicos: montmorillonita y beidellita. Esta estructura cristalográfica intermedia puede ser próxima al polo montmorillonita e incluso muy próxima al polo montmorillonita; puede también ser próxima al polo beidellita e incluso muy próxima al polo beidellita.

Preferentemente, una esmectita octaédrica según la invención es una montmorillonita o una estructura intermedia próxima al polo montmorillonita, y de manera muy preferente una montmorillonita o una estructura intermedia muy próxima al polo montmorillonita.

15 De manera muy preferente también, la arcilla utilizada es la esmectita denominada "dioesmectita" y comercializada bajo la marca Smecta®.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen una arcilla pueden estar en forma de sólidos, por ejemplo de polvos, de gránulos, de comprimidos o cápsulas de gelatina. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, el talco, los azúcares, la lactosa, la dextrina, la gelatina, la celulosa y sus ésteres.

20 Las composiciones farmacéuticas que incluyen una arcilla se pueden también presentar bajo forma líquida, por ejemplo, de soluciones, de suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, el agua, los disolventes orgánicos tales como alcoholes (glicerol, glicoles), así como sus mezclas, en proporciones variadas, en el agua. La composición incluirá también conservadores tales como ésteres del ácido benzoico.

25 En las composiciones farmacéuticas citadas más arriba, la arcilla puede estar también asociada a colorantes y/o aromas.

La administración de la arcilla según la invención se puede hacer por vía oral o enteral. Preferentemente, la arcilla y en particular las esmectitas tales como se definen más arriba se administran por vía oral.

La dosis de administración diaria de arcilla será la dosis habitual recomendada para este producto. En el caso particular de la esmectita denominada "dioesmectita", se puede administrar en una dosis diaria máxima de 18 g/día.

30 A menos que se definen de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que los generalmente incluidos por un especialista ordinario del campo al cual pertenece esta invención.

Parte farmacológica

35 Para los pacientes afectados por enfermedad celiaca, el diagnóstico se basa en la endoscopia esogastroduodenal y las biopsias duodenales cuyo análisis histológico revela una atrofia vellositaria más o menos pronunciada. Así, la eficacia de una arcilla en el tratamiento de la enfermedad celiaca puede ir seguida por histología de la mucosa intestinal.

La actividad de una arcilla de tipo esmectita tal como la esmectita denominada "dioesmectita" (Smecta®) en el tratamiento de la enfermedad celiaca se puede evaluar según el siguiente protocolo experimental:

40 El primer estudio clínico puede ser un estudio de prueba de eficacia (fase II). La esmectita se podría administrar a la dosis de 3 g tres veces al día durante al menos 6 meses.

Durante el estudio, se seguirá el estado clínico, en particular los síntomas digestivos entre los cuales la diarrea y los hinchazones abdominales, el estado alimenticio en particular biológico, las pruebas de absorción del macro y de micronutrientes, el estado inmunológico, en particular el título de los Anticuerpos marcadores de la enfermedad celiaca, el estado de la mucosa intestinal, en particular la mejora de la atrofia vellositaria y de la ignición.

45 El plan de desarrollo comprende a continuación un estudio de Fase III, seleccionado al azar a doble ciego versus placebo en pacientes cuyo diagnóstico es reciente y en los cuales se había iniciado el régimen sin gluten. La eficacia será apreciada por el plazo de normalización de la mucosa intestinal, y por los mismos parámetros que los seguidos en la Fase II.

REIVINDICACIONES

- 1.- Utilización de una arcilla para la preparación de un medicamento destinado para tratar o para prevenir la enfermedad celiaca, caracterizada por que la arcilla es una esmectita.
- 5 2.- Utilización de una arcilla según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir la enfermedad celiaca.
- 3.- Utilización de una arcilla según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento destinado a tratar la enfermedad celiaca.
- 4.- Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la esmectita es dioctaédrica.
- 10 5.- Utilización según la reivindicación 4, caracterizada por que la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una beidellita o una estructura cristalográfica intermedia entre los dos polos cristaloquímicos: montmorillonita y beidellita.
- 6.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizada por que la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una estructura cristalográfica intermedia próxima al polo montmorillonita.
- 7.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada por que la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una estructura cristalográfica intermedia muy próxima al polo montmorillonita.
- 15 8.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la arcilla es la esmectita denominada "diosmectita".