

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 305**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/01** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2015 PCT/EP2015/058162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15158771**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2015 E 15719637 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3131568**

54 Título: **Composiciones a base de xiloglucano y proteínas para el tratamiento de trastornos intestinales**

30 Prioridad:

**15.04.2014 IT MI20140705**

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

**10.07.2018**

73 Titular/es:

**NOVINTETHICAL PHARMA SA (100.0%)  
Via Pian Scairolo, 11 Pambio Noranco  
6915 Lugano, CH**

72 Inventor/es:

**ALONSO COHEN, MIGUEL ANGEL;  
DI SCHIENA, MICHELE GIUSEPPE y  
DI FULVIO, MARCO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 675 305 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 a base de xiloglucano y proteínas para el tratamiento de trastornos intestinales

La invención se relaciona con combinaciones sinérgicas de xiloglucanos y proteínas y composiciones vegetales o animales para el tratamiento de trastornos intestinales, especialmente formas diarreicas de diversos orígenes.

5 Técnica anterior

La diarrea es un síntoma de muchos trastornos gastrointestinales y a menudo es incapacitante y peligrosa, especialmente en niños y ancianos. La diarrea aguda es causada principalmente por infecciones intestinales, pero también puede deberse al uso de medicamentos o radioterapia y a otras afecciones patológicas (diverticulitis, intoxicación por metales pesados, isquemia intestinal, alergias e intolerancias).

10 La diarrea aguda con una causa infecciosa es un problema grave en los países en desarrollo; se cree que causa la muerte de al menos 4 millones de niños menores de 5 años cada año.

La diarrea crónica generalmente se debe al síndrome del intestino irritable, la enfermedad celíaca o las enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, rectocolitis ulcerosa).

15 En vista de sus diferentes etiologías, hay diversas opciones de tratamiento disponibles, a base de la administración de antibióticos/antibacterianos, espasmolíticos/anticolinérgicos, probióticos o agonistas de los receptores opioides. Sin embargo, algunos de dichos tratamientos deben administrarse con gran precaución, ya que no actúan sobre el proceso patológico causal.

Para prevenir dichos efectos adversos, desde hace un tiempo se han propuesto complejos de taninos complejados con proteínas animales y gelatinas, en particular con gelatina de origen bovino, albúmina, caseína u ovoalbúmina.

20 Por ejemplo, el uso de dichos complejos en el tratamiento de las diversas formas de diarrea se divulga en los documentos EP 1764105, EP 2526939, EP 2361623 y US 20090062191. El tanato de gelatina ha estado disponible en el mercado durante algún tiempo como un dispositivo médico para el tratamiento de diarrea aguda.

25 Los xiloglucanos son moléculas que consisten en una cadena principal lineal de  $\beta$ -1,4-glucanos con ramificaciones laterales cortas. El último enlace se debe a la xilosa enlazada al oxígeno en la posición 6 del azúcar. Dichas cadenas laterales también pueden contener otros azúcares tales como arabinosa y fucosa.

Los xiloglucanos pertenecen a la familia de las hemicelulosas, que se combina con la celulosa en la pared celular de las plantas superiores. Una fuente particularmente rica de xiloglucano es la semilla de tamarindo (*Tamarindus indica*), un árbol tropical originario de África oriental.

30 Se conocen extractos de semilla de tamarindo ricos en xiloglucano y se han usado en el campo médico principalmente como agentes controladores de la viscosidad en composiciones oftálmicas (documento US 6 056 950), como agentes mucoadhesivos (documento WO 2006131262), como lágrimas artificiales (documento WO 2009/044423), como agentes antiinfecciosos (documento WO 2011147767) y como agentes antiinflamatorios (documento WO 2011147768).

Descripción de la invención

35 Ahora se ha descubierto sorprendentemente que las combinaciones de xiloglucanos con proteínas vegetales o animales compatibles con la administración oral a humanos son particularmente eficaces en el tratamiento y la prevención de la diarrea y otros trastornos intestinales infecciosos y/o inflamatorios. Los xiloglucanos ejercen un efecto formador de película en la mucosa intestinal que reduce la permeabilidad de las uniones estrechas de la mucosa intestinal y, por lo tanto, previene la entrada de los patógenos responsables de las infecciones intestinales agudas. El efecto de formación de película no se ve afectado por las variaciones en el pH.

40 Por lo tanto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingredientes activos, xiloglucanos o extractos que los contienen, combinados con al menos una proteína vegetal o animal seleccionada de gelatina, albúmina, ovoalbúmina, caseína, proteína de guisante y proteína de soja y excipientes adecuados, y opcionalmente con otros ingredientes activos útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales y urogenitales.

45 Los xiloglucanos extraídos de *Tamarindus indica* están disponibles en el mercado, por ejemplo de Indena (Italia) (Xilogel®) y DSP Gokyo Food & Chemical (Japón) (Glyloid®). El peso molecular promedio está entre 400.000 y 650.000 daltons.

Las proteínas preferidas incluyen gelatina y proteína de guisante. La gelatina es particularmente preferida.

50 La proporción en peso de xiloglucano a proteína oscila entre 1:0,5 y 1:30. La combinación de xiloglucano y proteína que constituye el objeto de la invención constituye el ingrediente activo de las formulaciones farmacéuticas orales.

Los ejemplos de formas de administración adecuadas incluyen cápsulas, tabletas, soluciones, suspensiones, gránulos, geles y similares.

5 Otros ingredientes activos con los que se pueden combinar xiloglucanos y proteínas incluyen antibióticos, agentes antimotilidad, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, compuestos para el tratamiento de la hinchazón gastrointestinal (simeticona y similares), mesalazina, sucralfato, polisacáridos naturales y sintéticos tales como pectinas, quitosano (animal o vegetal), ácido hialurónico, goma guar, goma de xantano, celulosa y hemicelulosa y derivados tales como hidroxipropilcelulosa, carragenanos, carbómeros y compuestos de entrecruzamiento/polimerización tales como ácido ferúlico; polifenoles, tales como polifenoles de la col, polifenoles de pepitas de uva, probióticos tales como Lactobacilli, Bifidobacteria, levaduras y similares.

10 En las composiciones de acuerdo con la invención, los xiloglucanos pueden estar presentes en un amplio intervalo de concentración que depende del tipo de composición y la indicación terapéutica para la que están destinados.

El xiloglucano se administra por vía oral a dosis que oscilan entre 0,5 mg/dosis y 200 mg/dosis, preferiblemente entre 10 mg/dosis y 100 mg/dosis.

15 La proteína, en particular la gelatina, se administra por vía oral a dosis que oscilan entre 10 mg/dosis y 3.000 mg/dosis, preferiblemente entre 50 mg/dosis y 500 mg/dosis.

20 Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos gastrointestinales y otros trastornos que se originan en el sistema gastrointestinal y se transfieren a otros sistemas, tales como el sistema urogenital. Se sabe que las bacterias Gram negativas presentes en el intestino, en particular Escherichia coli, pueden proliferar en dicho órgano y migrar hacia el tracto urinario, donde causan el 90% de las infecciones urogenitales como la cistitis, la cistopielitis y similares.

25 En particular, las composiciones de acuerdo con la invención son útiles para prevenir la proliferación de patógenos en el sistema gastrointestinal y transferirlos a otros sistemas del cuerpo humano a través de las uniones intestinales estrechas, para proteger la mucosa intestinal contra agentes químicos o físicos que pueden reducir la funcionalidad y la regeneración natural del epitelio intestinal, y para reducir el flujo paracelular de patógenos a través de las paredes intestinales.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención también han demostrado ser útiles para la prevención y el tratamiento del daño a la mucosa intestinal y los consiguientes síntomas inflamatorios, tales como la diverticulosis y las etapas iniciales de la diverticulitis; para el tratamiento de síntomas que resultan de alergias alimentarias (por ejemplo, intolerancia a la lactosa, gluten, etc.); para la prevención y el tratamiento de trastornos digestivos (producción de gas); y para la prevención y el tratamiento del daño a la mucosa intestinal derivado de fenómenos inflamatorios locales de origen transitorio o crónico, en particular para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el síndrome del intestino irritable (IBS).

35 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse ventajosamente para tratar diarrea en combinación con electrolitos de rehidratación oral, tales como mucomiméticos, e inhibir la adherencia de bacterias a la mucosa y la posterior proliferación que implica disbiosis, opcionalmente combinada con probióticos o bacterias tinalizadas. Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles para la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero.

Las composiciones de acuerdo con la invención protegen eficazmente la mucosa y reducen la adherencia a ella de algunos patógenos, tales como bacterias productoras de gases.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención con mayor detalle.

40 Ejemplo 1

Composición para la prevención y el tratamiento de la diarrea; sobre de dosis única

Xiloglucano	0,100 g
Gelatina	0,050 g
Inulina	1,650 g
Maltodextrina	1,195 g
Esteviósido (Stevia)	0,015 g

## ES 2 675 305 T3

Saborizante de tutti frutti (Firmenich)	0,015 g
Colorante E160 (a) (betacaroteno)	0,025 g

### Ejemplo 2

Composición para la prevención y el tratamiento de la diarrea; cápsula dura

Xiloglucano	0,1 g
Gelatina	3,0 g
Matricaria E.S.	0,026 g
Pectina	0,050 g
Dimeticona	0,020 g
Kaolina	0,020 g
Estearato de magnesio	0,080 g

### 5 Ejemplo 3

Composición para la prevención y el tratamiento de la diarrea; tableta

Xiloglucano	0,1 g
Proteína de guisante	0,5 g
Lactosa	0,063 g
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,002 g
Celulosa microcristalina	0,030 g
Estearato de magnesio	0,003 g

Ejemplo 4 - Bioensayos: protección contra la secreción de fluido intestinal inducida por la toxina del cólera en ratas

10 Cuatro grupos de ratas Wistar (200-220 g) se trataron por vía oral con 12,5 mg/kg de xiloglucano, 125 mg/kg de gelatina y la combinación de dichos dos ingredientes de la combinación, a la misma dosis. Seis horas después de la administración, los grupos de animales se trataron con toxina del cólera a la dosis de 6 µg/ml.

Dos horas después del tratamiento con toxina, se midió el contenido de agua del asa intestinal.

15 Los resultados obtenidos, que se muestran en la Figura y en la siguiente Tabla, demuestran que el xiloglucano por sí solo no redujo la secreción de fluido. Igualmente, la gelatina sola no mostró un efecto significativo, mientras que los efectos de la combinación demostraron ser estadísticamente significativos.

	Basal <sup>1</sup>	Sol. Salina + CT <sup>2</sup>	125 mg de gelatina /kg/ PO <sup>3</sup> - 6 horas	12,5 mg de xiloglucano/kg/PO <sup>7</sup> - 6 horas	12,5 mg de xiloglucano/kg/ PO <sup>5</sup> + Gelatina (125 mg/kg) <sup>6</sup> -6 horas	12,5 mg de xiloglucano/kg/ PO <sup>5</sup> + Gelatina (250 mg/kg) <sup>6</sup> - 12 horas
Gramos/asa	0,41±0,11	1,04±0,32	1,01±0,39	1,26±0,18	0,77±0,15	0,75±0,16
p		NS <sup>4</sup>	NS <sup>4</sup>	NS	Significativo (p<0,01)	Significativo (p<0,05)

Ejemplo 5 - Ensayo clínico

5 Se realizó un ensayo clínico multicéntrico controlado de grupos paralelos administrando a pacientes con diarrea aguda la combinación de acuerdo con la invención (xiloglucano 400 mg/día y gelatina 200 mg/día), el probiótico *S. boulardii* (a la dosis de  $7 \times 10^9$  células/dosis) y diosmectita (*Smecta*®, 3 x 3 g sobres/día). La velocidad de inicio de la eficacia clínica se evaluó en los tres grupos (reducción en la duración de la diarrea aguda y los síntomas correlacionados). Los síntomas examinados fueron náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal y emisiones de heces. Los síntomas disminuyeron en los tres grupos. La combinación de acuerdo con la invención condujo a una acción más rápida, inhibiendo la diarrea dentro de las 24 horas del inicio del tratamiento. El dolor abdominal se controló durante todo el

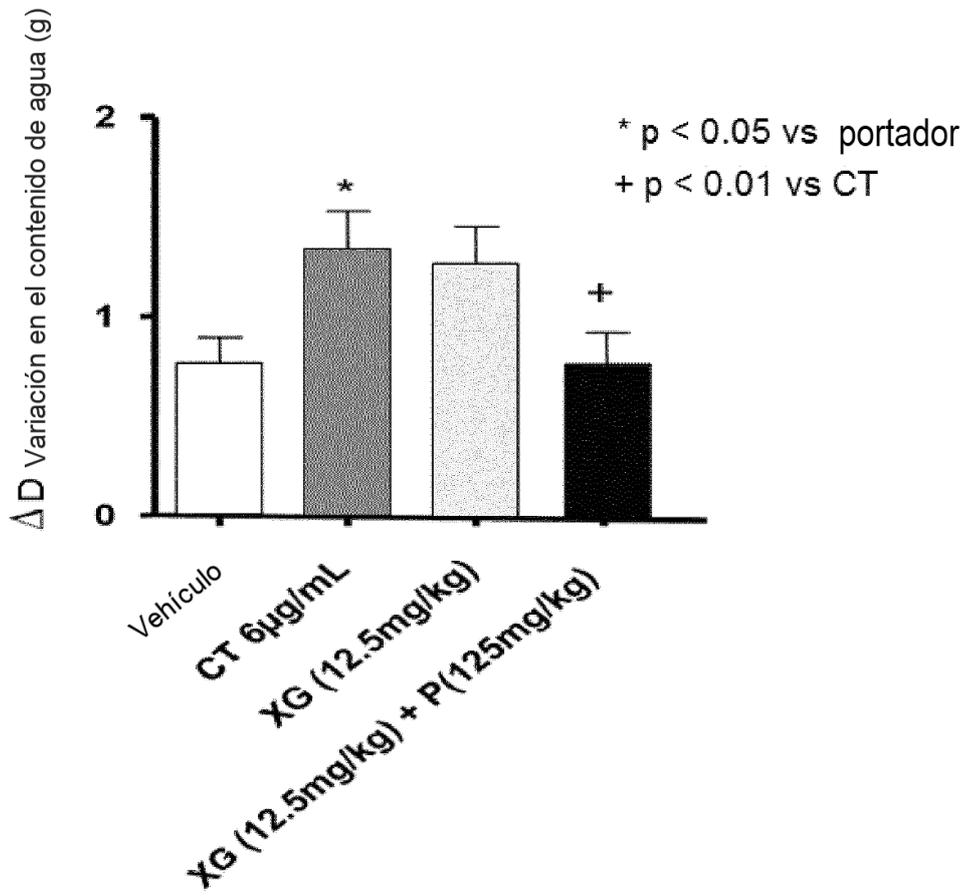
10 tratamiento. Los pacientes no presentaron vómitos después de 48 y 72 horas. La combinación de acuerdo con la invención dio lugar a una reducción más rápida en las emisiones de heces calificadas como grados 6 y 7 en la escala de Bristol, con una reducción del 60% frente al 34% y 39% respectivamente para diosmectita y *S. boulardii*. Después de 48 horas, este tipo de emisión había desaparecido casi por completo en los tres grupos. La combinación de acuerdo con la invención demostró ser la de acción más rápida para prevenir las emisiones de heces.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Combinaciones de xiloglucanos o extractos que los contienen y de gelatina, para su uso en la prevención y tratamiento de la diarrea, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y síndrome del intestino irritable (IBS), diverticulosis, las etapas iniciales de la diverticulitis, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, diarrea del viajero, cistitis y cistopielitis.
2. Combinaciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la proporción en peso entre xiloglucano y gelatina está entre 1:0,5 y 1:30.
3. Combinaciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprenden además excipientes y/u otros ingredientes activos.
- 10 4. Composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 donde los otros ingredientes activos se seleccionan de antibióticos, agentes antimotilidad, antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, compuestos para el tratamiento de la hinchazón gastrointestinal, mesalazina, sucralfato, polisacáridos naturales o sintéticos tales como pectinas, quitosano (animal o vegetal), ácido hialurónico, goma guar, goma de xantano, celulosa y hemicelulosa, hidroxipropil celulosa, carragenanos, carbómeros, ácido ferúlico; polifenoles, probióticos y electrolitos.

15



Figura