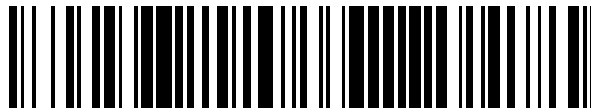


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 407**

51 Int. Cl.:

A61K 38/46 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2009 E 09776346 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2391382**

54 Título: **Preparación farmacéutica que contiene lipasa de origen bacteriano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.08.2014

73 Titular/es:

**NORDMARK ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG
(100.0%)
Pinnuallee 4
25436 Uetersen, DE**

72 Inventor/es:

**KURFÜRST, MANFRED;
FRIEDEL, RAINER;
FRIEDRICH, OLAF;
HÜTTLER, SILKE y
RÄMSCH, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 488 407 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

Preparación farmacéutica que contiene lipasa de origen bacteriano

Sumario de la invención

5 La invención se refiere a preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de insuficiencia pancreática, por ejemplo mucoviscidosis u otras enfermedades pancreáticas. En particular la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas líquidas de enzimas digestivas, que no tienen revestimiento alguno y que son activas en el entorno agresivo del estómago/duodeno, es decir, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende lipasa bacteriana en solución acuosa. Además, estas preparaciones farmacéuticas líquidas son estables y pueden almacenarse a altas temperaturas.

Antecedentes de la invención

10 La expresión excesiva o la ausencia de enzimas eficaces llevan con frecuencia a enfermedades metabólicas o gastrointestinales. La inestabilidad del nivel de lipasa puede provocar por ejemplo una pluralidad de trastornos digestivos, inclusive la malabsorción de grasas. En pacientes que padecen mucoviscidosis, pancreatitis crónica y otras enfermedades pancreáticas, aparece la malabsorción de grasas. Las consecuencias observadas
15 habitualmente de la malabsorción de grasas son molestias abdominales, esteatorrea (diarrea grasosa), deficiencia de ácidos grasos esenciales, de vitaminas liposolubles (por ejemplo A, D, E y K) y trastorno del desarrollo general.

El modo de proceder habitual para el tratamiento de enfermedades con insuficiencia en lipasa son enzimas lipasa administradas por vía oral, principalmente productos a base de páncreas porcino, que se desgrasaron, secaron y trituraron. El producto generado se compone de varias enzimas, tales como lipasa, amilasas, proteasas, esterases,
20 etc.

Las formas de administración disponibles en general son habitualmente comprimidos recubiertos con película resistentes a los jugos gástricos, microcomprimidos, microgrageas, cápsulas, polvos y granulados. La desventaja de estas formas de administración consiste en la molestia de la administración a los pacientes, que tienen que tragar comprimidos o cápsulas grandes. En particular, en el caso de pacientes que no pueden tragar comprimidos, tales
25 como niños pequeños, o que necesitan alimentación artificial, estas formas de administración sólo pueden aplicarse con dificultad. La trituración de los comprimidos no puede garantizar una distribución homogénea de las enzimas en el quimo y la baja solubilidad del producto puede llevar a la obstrucción del tubo de alimentación.

Formulaciones líquidas de enzimas digestivas se describieron por ejemplo en los documentos EP 0826375 o US 2006/0128587. En estas solicitudes de patente las enzimas o bien se estabilizan con aditivos o bien mediante
30 modificación de las propias enzimas. Sin embargo, en ambos casos las disoluciones enzimáticas tienen que prepararse poco antes de la administración, lo que es menos cómodo que una preparación líquida lista para usar. Además han de tenerse en cuenta los efectos de aditivos sobre el principio activo, la eficacia y la seguridad.

El tratamiento basado en productos de pancreatina fácilmente disponible tiene distintas desventajas. La lipasa se considera la enzima marcadora. Debido a la baja actividad de lipasa específica, el paciente ha de tomar una
35 cantidad de hasta 5-10 g al día. Además la lipasa porcina es activa en un intervalo de pH de 5 a 9 y por lo tanto es inactiva durante el pasaje gástrico.

Además la actividad lipasa debe protegerse debido a la sensibilidad a bajo valor de pH frente a las condiciones de pH ácidas del estómago, por ejemplo mediante recubrimiento resistente a los jugos gástricos de los comprimidos. En algunas aplicaciones médicas se desean las actividades enzimáticas proteolíticas o amilolíticas adjuntas: El
40 contenido en amilasa es indeseado en niños con mucoviscidosis, mientras que las lipasas son terapéuticamente necesarias. Las proteasas están contraindicadas en pacientes con pancreatitis aguda o fases activas de pancreatitis crónica (véase el documento US 5 645 832). Por ello es ventajosa la disponibilidad de una lipasa como única proteína. En el documento US 5 645 832 o el documento US 5 489 530 se describió ya en detalle una lipasa obtenida a partir de bacterias. Aparte de proporcionarse una única proteína purificada, la concentración de lipasa de
45 lipasa bacteriana es muy alta, de modo que sólo tienen que administrarse pequeñas cantidades de sustancia (aproximadamente 0,2 g). El intervalo de pH para la actividad de las lipasas bacteriana se encuentra entre 3 y 9 y supera por lo tanto las limitaciones de la estabilidad y la actividad la pancreatina/lipasa porcina. Esto significa que la acción lipolítica de las lipasas bacterianas puede aplicarse con un mayor efecto en el tracto gastrointestinal, que los productos habituales en el mercado para la terapia de la mala digestión. Adicionalmente, la lipasa bacteriana es un
50 producto no de origen animal, que evita el riesgo de una posible contaminación por virus que procedan de la fuente animal.

El documento US 2005/0250817 A1 da a conocer una composición farmacéutica para la administración oral, que al contacto con una fase hidrófila y una fase lipófila se comporta de manera autoemulsionante, presentando la
55 composición (i) una enzima o una mezcla enzimática con al menos actividad lipolítica y (ii) un sistema con al menos un agente superficialmente activo o un tensioactivo y al menos un co-tensioactivo.

5 El documento WO 2008/127567 A1 da a conocer una composición de producto nutritivo o alimenticio, que comprende una enzima, seleccionada del grupo que consiste en una lipasa, amilasa, proteasa y una combinación de las mismas, estando formulada la enzima de tal manera que en medio acuoso, tal como por ejemplo, la saliva, existe una estabilidad sostenible. La composición de producto nutritivo o alimenticio presenta además un aditivo alimentario.

10 El documento WO 2006/044529 A1 describe una composición que comprende lipasa, proteasa y amilasa, ascendiendo la relación de lipasa, proteasa y amilasa en la composición aproximadamente a 1:1:0,15 unidades UPS. Las formas de dosificación orales indicadas son comprimidos, cápsulas, lechadas ("slurries"), bolsas en porciones, suspensiones y grageas. No se describen disoluciones, en particular solución acuosa en la mezcla enzimática.

Descripción de la invención

15 La presente invención crea una preparación farmacéutica líquida que contiene una enzima digestiva en forma de lipasa bacteriana en solución acuosa para el tratamiento de trastornos digestivos. La preparación sirve para el tratamiento de pacientes con insuficiencia pancreática, por ejemplo mucoviscidosis u otras enfermedades pancreáticas.

Sorprendentemente pudo mostrarse que la lipasa sin revestimiento es activa en el entorno agresivo del estómago/duodeno y que la enzima es estable en solución acuosa a lo largo de varios meses a temperatura ambiente. Adicionalmente se estableció que la lipasa bacteriana puede reducir la diarrea grasosa en pacientes con mucoviscidosis.

20 La invención se basa en una lipasa que se genera en bacterias, y su producción se describe expresamente en el documento US 5 645 832.

Se detectó que la aplicación de lipasa era un tratamiento eficaz de pacientes que padecen pancreatitis o mucoviscidosis. La reducción de la diarrea grasosa se observó con la aplicación exclusiva de lipasa. Ninguna otra enzima, tal como proteasas, amilasas o esterases estaban presentes (Ejemplo 1).

25 La lipasa bacteriana pura puede presentar actividades específicas de más de 3,5 miles de millones de U/g. Debido a esta alta actividad lipolítica, debe administrarse al paciente una pequeña cantidad de forma de administración (es decir, número de comprimidos o volumen de solución).

30 La presente invención ofrece la lipasa como preparación farmacéutica líquida, para superar las limitaciones de las formulaciones habituales (comprimidos) de enzimas digestivas terapéuticas. En particular en el caso de pacientes que no pueden tragar comprimidos, tales como niños pequeños, o aquellos que necesitan alimentación artificial, no pueden aplicarse, o sólo en algunas ocasiones, las formas de administración habituales.

Un producto farmacéutico líquido ofrece la posibilidad de una dosificación cómoda del medicamento, distribución homogénea de la enzima en el alimento y aplicación en alimentación artificial.

35 Pudo mostrarse que la lipasa sin revestimiento es activa en condiciones de pH que imitan el entorno agresivo del estómago en el caso de la toma (Ejemplo 2). Además se mostró que la lipasa bacteriana es estable en solución acuosa durante al menos 3 meses incluso a altas temperaturas (Ejemplo 3). No era necesaria ninguna modificación química, tal como se describe en el documento US 2006/0128587.

En la invención están incluidas formulaciones que usan además estabilizadores, tales como

- 40 - sales
 - ácidos orgánicos
 - aminoácidos
 - detergentes
 - azúcares
 - aceites
 45 - agentes de regulación de la viscosidad.

En el caso de la formulación líquida se trata de una solución acuosa. La invención se basa en las ventajas de formas de administración líquidas en particular, pero no exclusivamente, para niños.

Las formas de administración líquidas pueden prepararse o bien porque la lipasa se produzca directamente como solución líquida, o bien mediante solución del constituyente activo lipasa en un disolvente acuoso.

50 Las formas de administración en forma de disoluciones acuosas de lipasa son útiles por una serie de motivos. Pueden formularse para distintas vías de administración: toma oral, introducción en cavidades de cuerpos huecos o aplicación exterior. La dosis puede ajustarse mediante dilución y pueden administrarse gotas individuales por ejemplo con un dispositivo de goteo. La forma oral líquida puede administrarse fácilmente en niños o personas que no sean capaces de tragar comprimidos, cápsulas o cualquier otra forma de administración sólida.

La solución de lipasa es una mezcla homogénea que incluye formas farmacéuticas, que se designan como agua, agua aromática, ácidos acuosos, disoluciones.

Ejemplo 1: Cantidad de grasa acumulada en heces del paciente durante el tratamiento con placebo o Verum (figura 1)

- 5 Se sometió a ensayo lipasa bacteriana durante un estudio clínico con pacientes con mucoviscidosis. Tal como se muestra en la figura 1 y la siguiente tabla con los datos del coeficiente de adsorción de grasa de paciente con placebo y Verum, pueden apreciarse diferencias significativas en la cantidad de grasa en las heces de los pacientes con Verum como también el coeficiente de adsorción de grasa (CAG). La lipasa bacteriana mejora significativamente la degradación de grasa durante la digestión.

| Paciente | CAG |
|-----------|------|
| Placebo 1 | 73 % |
| Placebo 2 | 64 % |
| Placebo 3 | 65 % |
| Verum 1 | 92 % |
| Verum 2 | 96 % |
| Verum 3 | 93 % |

10

Ejemplo 2: Actividad de lipasa en condiciones de valor de pH bajo (imitación del valor de pH en el estómago) (figura 2)

Se disolvió lipasa bacteriana y se ajustó al valor de pH de 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 y 5,0. Las actividades lipasa se midieron con la aplicación de ensayos de tributirina después de 15, 30 min y 1, 2, 4 y 18 horas al valor de pH del ensayo (8,0).

- 15 Se estableció que el valor de pH en el estómago de pacientes, que padecen mucoviscidosis, aumenta hasta pH 4 al tragar. La lipasa bacteriana muestra en estas condiciones una actividad suficiente (figura 2), mientras que la actividad de lipasa porcina (de pancreatina) se ha reducido en un 85 % después de 2 horas y en un 96 % después de 4 horas a pH 4 (no representado).

Ejemplo 3: Estabilidad de lipasa bacteriana en solución acuosa (figura 3)

- 20 Se disolvió en agua lipasa bacteriana y se incubó a 4 °C, temperatura ambiente y 40 °C. La actividad se midió después de 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 14 semanas. No se estableció pérdida de actividad considerable alguna en este periodo de tiempo.

La invención comprende la descripción con los ejemplos, las reivindicaciones y las figuras.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica, que comprende lipasa bacteriana en solución acuosa para el tratamiento de trastornos digestivos.
- 5 2. Preparación farmacéutica para el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el trastorno digestivo una enfermedad pancreática
 - mucoviscidosis
 - pancreatitis.
3. Preparación farmacéutica para el tratamiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores 1 o 2, **caracterizada porque** la solución acuosa se prepara mediante
- 10 a) producción directa de la lipasa como solución líquida, o
b) solución del constituyente activo lipasa en un disolvente acuoso y de manera preferente incubación a 4 °C, temperatura ambiente y 40 °C.
4. Preparación farmacéutica para el tratamiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, siendo la lipasa bacteriana
- 15
 - del género *Burkholderia*
 - del género *Pseudomonas*
 - de *Burkholderia plantarii*.
5. Preparación farmacéutica líquida y estable para el tratamiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso mediante la aplicación de lipasa en forma de una solución estable para el tratamiento de insuficiencia pancreática, tal como mucoviscidosis u otras enfermedades pancreáticas.
- 20 6. Lipasa como solución estable en forma líquida con estabilizadores, tales como sales, ácidos orgánicos, aminoácidos, detergentes, azúcares, para su uso para el tratamiento de insuficiencia pancreática, tal como mucoviscidosis u otras enfermedades pancreáticas.

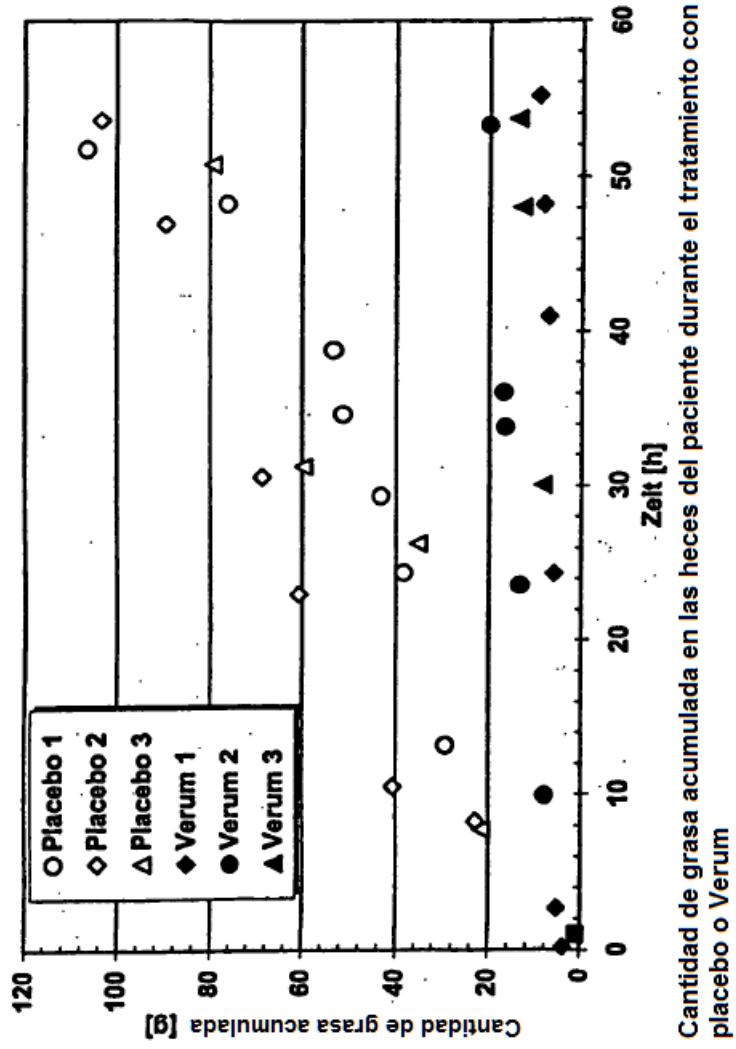


Fig. 1

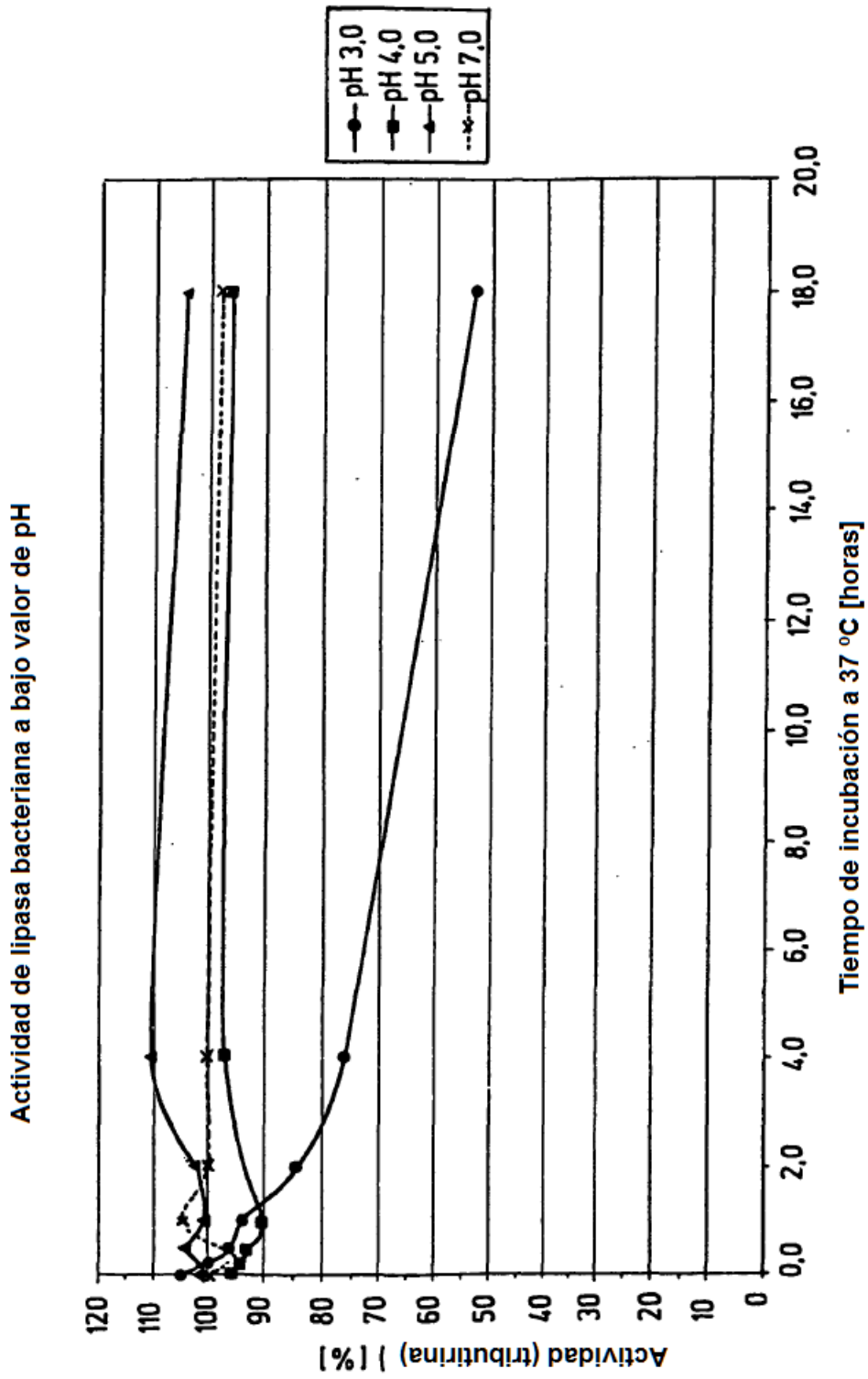


Fig. 2

Estabilidad de lipasa bacteriana en solución acuosa

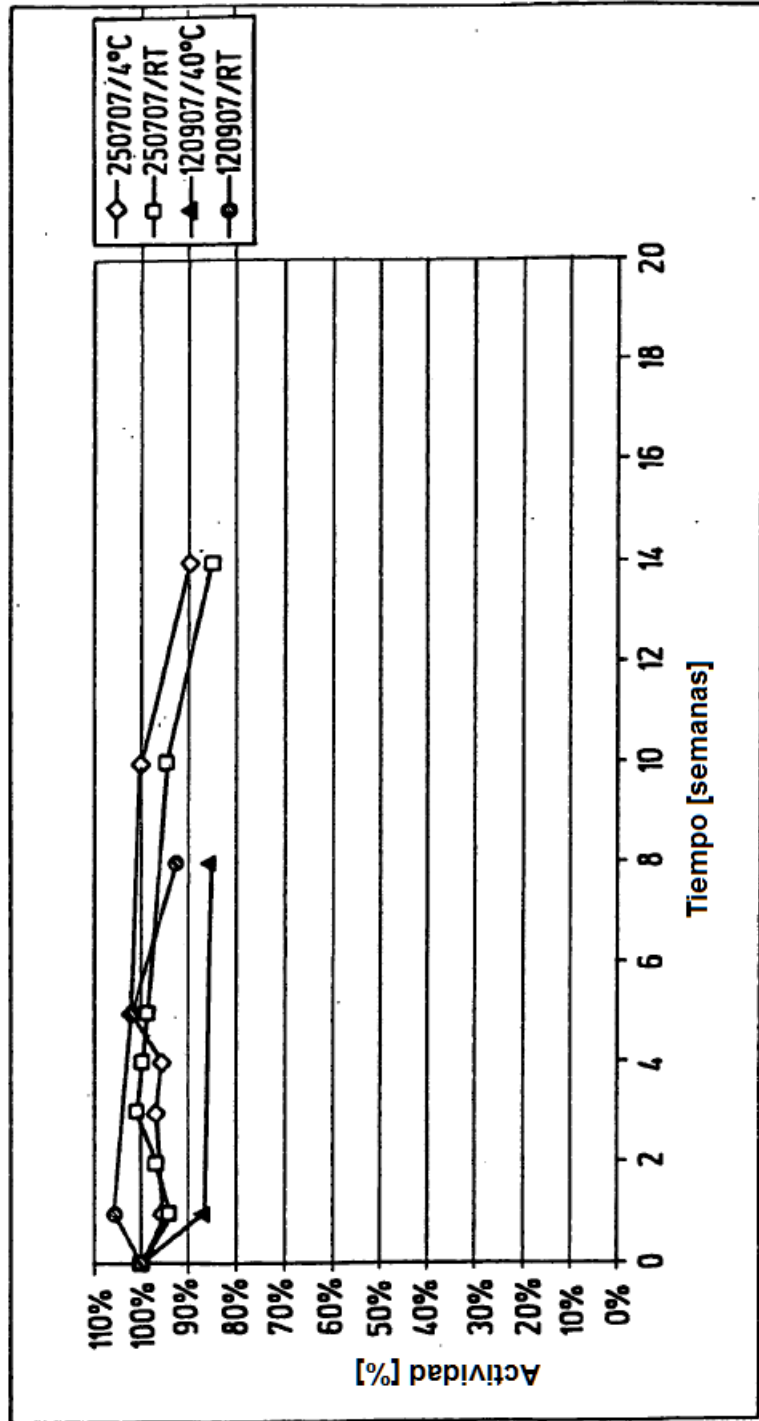


Fig. 3