

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 307**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/46** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A23L 33/195** (2006.01)

**A61K 38/16** (2006.01)

**A23L 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2016 PCT/EP2016/070516**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17037114**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016 E 16759756 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3344281**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene al menos una enzima digestiva, para su uso en la alimentación artificial**

30 Prioridad:

**04.09.2015 DE 102015114859**

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

**30.09.2021**

73 Titular/es:

**NORDMARK PHARMA GMBH (100.0%)  
Pinnauallee 4  
25436 Uetersen, DE**

72 Inventor/es:

**FORSSMANN, KRISTIN**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 858 307 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

Composición farmacéutica que contiene al menos una enzima digestiva, para su uso en la alimentación artificial

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una enzima digestiva.

Si un paciente no puede tomar la alimentación necesaria por vía oral, debe ser alimentado artificialmente. La ingesta natural de alimentos por vía oral puede verse impedida o restringida en diversas condiciones. Por ejemplo, se incluyen traumatismos graves, cirugía e inconsciencia. Además, la alimentación artificial es necesaria en el caso de trastornos funcionales del aparato digestivo, como por ejemplo, en el caso de dificultades masivas para la masticación y para la deglución después de un ictus, en el caso de fracturas faciales o de tumores del cuello, o en el caso de enfermedades de los órganos digestivos tales como estenosis del intestino, fibrosis quística, pancreatitis o enfermedad de Crohn. Otras indicaciones son la caquexia (adelgazamiento grave) en el cáncer, las enfermedades inmunológicas o crónicas. Algunos pacientes con demencia senil, enfermedad de Parkinson o anorexia nerviosa también pueden requerir alimentación artificial.

La alimentación artificial se puede proporcionar a través del tracto digestivo (alimentación enteral), es decir, a través de un tubo. Dado que la alimentación enteral implica la alimentación a través de un tubo en el tracto gastrointestinal, esto solo es posible si el tracto digestivo sigue funcionando. La elección del tubo depende de la duración esperada de la alimentación, el tipo de enfermedad y el estado del paciente. Básicamente, existen varias opciones para la alimentación mediante sonda:

si se espera que el paciente tarde menos de cuatro semanas en poder comer por sí mismo de nuevo, suele ser útil una sonda que se introduce por la nariz. Dependiendo de dónde termine, la sonda se denomina sonda gástrica (sonda gastral o nasogástrica), sonda nasointestinal (la sonda termina en el intestino, como el duodeno o el yeyuno), sonda nasoduodenal (la sonda termina en el duodeno o el duodeno) o sonda nasoyeyunal (la sonda termina en el yeyuno o el yeyuno).

En estos casos, la sonda representa un tubo delgado que pasa por la nariz o la boca, la faringe y el esófago hasta el estómago o hasta una porción del intestino delgado. El uso de una sonda requiere un paso libre hacia la nariz y la garganta. Además, para los tubos que terminan en el estómago, debe continuar funcionando el vaciado gástrico. Esta forma de alimentación usa todo el tracto digestivo y, por lo tanto, equivale a la alimentación normal. El alimento pasa del estómago al intestino en porciones y de esta manera se activa la producción de hormonas gastrointestinales. Una alternativa a la sonda nasogástrica, por ejemplo cuando el vaciado gástrico está alterado, es la denominada sonda nasoyeyunal, en la que se conduce la sonda al intestino delgado. Pasa por el estómago a través de la nariz a una sección específica del intestino delgado, el yeyuno. Esta sonda se suele insertar con la ayuda de un endoscopio. Debido a que esta sonda es más delgada que una sonda nasogástrica, molesta menos al paciente y, por lo tanto, puede dejarse en su lugar durante más tiempo. La administración de alimentos a través del tubo nasoyeyunal suele ser continua porque el yeyuno no tiene la misma función de almacenamiento que el estómago y, por lo tanto, tolera menos bien las porciones de alimento de mayor tamaño.

Si es previsible que la alimentación enteral deba mantenerse durante más de tres semanas, tiene sentido insertar un tubo percutáneo a través de la pared abdominal hasta el estómago, el llamado tubo PEG (PEG: gastrostomía endoscópica percutánea). En este procedimiento, se pasa un tubo plástico fino a través de la pared abdominal hasta el estómago, bajo anestesia local durante una gastroscopia, y se asegura contra el deslizamiento. En algunos casos, el tubo también se coloca en el intestino delgado adyacente, un tubo llamado PEJ (PEJ: yeyunostomía endoscópica percutánea). El procedimiento dura unos pocos minutos, es en gran parte indoloro y también permite comer y beber de manera adicional, así como entrenar la masticación y la deglución.

La alimentación por sonda se administra de manera similar a una infusión, por medio de la gravedad o una bomba controlada electrónicamente, por lo general de manera continua, menos frecuentemente en porciones cen forma de la denominada "administración en bolo". Para evitar los vómitos, el paciente se sienta o se eleva la parte superior del cuerpo. Es preferible aplicar los sustratos nutricionales con la ayuda de una bomba nutricional, donde la tasa de goteo se puede establecer con precisión y así se puede proporcionar exactamente la cantidad de sustrato deseada. Un suministro impreciso e irregular puede provocar intolerancias gastrointestinales en el paciente. La velocidad de suministro del sustrato nutricional es, por ejemplo, de 120 ml/h - 150 ml/h.

Cada persona tiene sus propias necesidades individuales de alimentación y líquidos, que dependen de varios factores tales como la edad, la altura y el peso, el estado de salud, etc. El médico tratante decide el tipo y la cantidad de alimentación por sonda que se va a administrar y la ingesta de líquidos, teniendo en cuenta todos los aspectos. Por lo tanto, antes de comenzar la alimentación artificial, se determina primero el estado nutricional del paciente para poder dosificar adecuadamente el suministro de energía y nutrientes. Para estimar el suministro de energía necesario, por ejemplo, el consumo de energía en reposo se calcula sobre la base de la altura, el peso, la edad y el sexo; en el caso de los adultos, suele ser de unas 20 a 24 kcal por kg de peso corporal al día.

La alimentación con sonda suele ser de soluciones nutritivas que contienen los nutrientes necesarios en una composición equilibrada. Las soluciones de nutrientes contienen las proteínas, los carbohidratos, las grasas, las

vitaminas, los minerales y los oligoelementos necesarios. Los medicamentos también se pueden administrar medicamentos con/en la solución de nutrientes. Además, se puede dar líquido en forma de agua o infusión a través del tubo.

## 5 Estado de la técnica

Hay disponibles varias alimentaciones por sonda: los alimentos para sonda elaborados en cocinas de clínicas o dietéticas, por ejemplo, dietas definidas por nutrientes o de alto peso molecular, y dietas definidas químicamente o de bajo peso molecular, incluyendo formas especiales adaptadas a enfermedades específicas. Los productos industriales o sintéticos siempre son preferibles a las dietas caseras, ya que son más seguros desde el punto de vista higiénico y proporcionan todos los nutrientes necesarios, incluso durante un período de tiempo más largo. Además, no todos los alimentos se pueden preparar de manera adecuada para la sonda. Una dosis incorrecta de nutrientes en las soluciones de nutrientes también puede provocar complicaciones. Además, los productos preparados industrialmente están "equilibrados", es decir, se ajustan con precisión a las necesidades de nutrientes.

Las dietas definidas por nutrientes o de alto peso molecular preparadas sintéticamente contienen todos los nutrientes -lo mismo que en las dietas convencionales- en forma de alto peso molecular: por ejemplo, las proteínas contenidas son las habituales proteínas intactas, las grasas son triglicéridos de cadena larga y los carbohidratos son poli-, oligo- o monosacáridos. Los polímeros deben ser primero descompuestos enzimáticamente antes de que puedan ser absorbidos en el intestino, por lo que para esta alimentación por sonda es necesario que el aparato digestivo esté intacto. Las soluciones de nutrientes se ajustan regularmente para proporcionar entre 1 y 1,5 kcal por ml y están disponibles con o sin fibra.

En el caso de los pacientes con problemas digestivos, son adecuadas las dietas químicamente definidas o de bajo peso molecular, que contienen los nutrientes en forma de monómeros que pueden aprovecharse rápidamente, tales como los monosacáridos y los aminoácidos individuales, que pueden ser absorbidos en el intestino delgado sin descomposición enzimática. Por ejemplo, los productos que contienen triglicéridos de cadena media pueden usarse en casos de trastornos de la digestión de las grasas. En el caso de síndrome de intestino corto y de la malabsorción o para inmovilizar los segmentos intestinales posteriores, se recomiendan dietas sin fibra con péptidos de cadena corta.

Los tubos alimentos para sonda destinados a pacientes están disponibles en botellas de vidrio o en bolsas de plástico. Se conectan directamente a la sonda con una porción de tubo especial. Los pacientes postrados en cama suelen recibir su ración diaria de forma continua, con un descanso de unas seis horas durante la noche. Una bomba electrónica puede controlar la velocidad de administración. Los pacientes ambulantes también pueden recibir la alimentación en porciones, de manera similar al ritmo habitual de las comidas. Por ejemplo, una ración diaria de 1500 a 2000 ml. contiene todos los nutrientes, vitaminas y minerales necesarios. Solo es necesario complementar el líquido.

La alimentación por sonda se conoce de la técnica anterior y se describen numerosas aplicaciones: Por ejemplo, el modelo de utilidad ucraniano UA 10025 U se refiere a un procedimiento para prevenir la hemorragia gastrointestinal en el período postoperatorio temprano en pacientes que reciben alimentación enteral. Esto implica la reducción de la producción de ácido en el estómago mediante la administración de una solución de pepsina acidificada en el intestino delgado durante el período de alimentación artificial. La pepsina es una enzima digestiva, llamada peptidasa, que se produce en el estómago de los vertebrados y, por lo tanto, también en los seres humanos. Es una fosfoproteína con 327 aminoácidos. La acidina es un clorhidrato de betaína; es un producto de la oxidación de la colina y un derivado del aminoácido glicina. La pepsina disponible en el mercado procede principalmente del estómago del cerdo y, por lo tanto, tiene las desventajas de los productos de origen animal, tales como los riesgos de contaminación y los problemas de tolerancia. No se menciona aquí el uso de una lipasa.

Además, el documento DE 10 2009 006 594 A1 revela preparados farmacéuticos para el tratamiento de la insuficiencia pancreática, por ejemplo, la fibrosis quística u otras enfermedades pancreáticas. Por ejemplo, se describe una forma líquida de administración como preparado farmacéutico, usando preferentemente una lipasa bacteriana de las especies *Burkholderia*, *Pseudomonas* o *Burkholderia plantarii*. También se menciona el uso de la alimentación artificial. Sin embargo, no está descrita la teoría según la invención.

Según Rosenfeld, M. et al: Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis (Efectos nutricionales de la alimentación por gastrostomía a largo plazo en niños con fibrosis quística); J. Am. Dieta. Assoc., 1999, vol., 99, págs. 191-194, se estudian los efectos nutricionales de la alimentación por gastrostomía a largo plazo en niños con fibrosis quística. Todos los pacientes sufrían de insuficiencia pancreática y se les administraban suplementos de enzimas pancreáticas. La ingesta nutricional se hacía por infusión continua durante la noche (ver p. 193, columna izquierda, 2º párrafo). Este procedimiento va unido a varias desventajas: El paciente no descansa durante la noche y por lo tanto no puede recuperarse tan rápidamente. Los suplementos de enzimas pancreáticas se administraron antes o después de que se hubieran tomado los alimentos durante la noche o por la mañana, lo que interrumpe o termina prematuramente el descanso nocturno en cada caso. Además, el alimento no está presente en el tracto gastrointestinal al mismo tiempo que los suplementos de enzimas. Esto no elimina los problemas digestivos de la manera deseada. Además, las enzimas pancreáticas son probablemente de origen animal, es decir, proceden

de cerdos, por lo que existe el riesgo de contaminación con agentes patógenos. Además, existe el conocido problema de que haya una actividad insuficiente de la lipasa porcina durante el tránsito gástrico, ya que solo es activa a un pH de 5 a 9. Por lo tanto, no se garantiza una eficacia suficiente de los aditivos de las enzimas.

5 El documento US 2010/0239559 A1 describe una composición de producto nutricional que comprende una enzima seleccionada del grupo formado por la lipasa, una amilasa, una proteasa y sus combinaciones, en donde la enzima está formulada para que sea particularmente estable en medio acuoso, así como un suplemento nutricional. Entre numerosas posibilidades, también se describe una lipasa bacteriana, tal como la lipasa de *Pseudomonas cepacia*.  
10 Además, también se menciona una sonda gástrica como posible modo de administración. A fin de que las enzimas puedan suministrarse de forma estabilizada para permitir una estabilidad permanente en medio acuoso, se preparan en forma de cristales y, si es necesario, se recubren con polímeros. Por lo tanto, existen también otros aspectos que en la presente invención desempeñan un cierto papel y otros puntos esenciales.

15 Además, se conocen del estado de la técnica numerosas publicaciones que describen la construcción de sondas con múltiples luces (véase, por ejemplo, los documentos DE 102 43 208 B4 y US 5 527 280 A ).

20 Sin embargo, en algunos casos la alimentación por sonda puede causar problemas: Por ejemplo, puede producirse diarrea. Esto puede deberse a que la comida se administra demasiado rápido o está demasiado fría – la alimentación mediante sonda siempre debe ser a temperatura ambiente. También es posible que exista intolerancia a un componente de la alimentación por sonda, o que la digestión del paciente pueda causar complicaciones. Por lo tanto, es aconsejable apoyar la digestión en los pacientes que reciben alimentación artificial.

25 Por ejemplo, para mejorar la digestión durante la alimentación artificial, es práctica común administrar enzimas digestivas, en forma de preparaciones de enzimas pancreáticas sólidas, de recubrimiento entérico y multipartículas, por vía oral o mediante sondas de luz grande (por ejemplo, 16 a 18 French (= Fr); 1 Fr = 0,33 mm de diámetro exterior) en forma de bolo durante la alimentación por sonda. Esto se describe en detalle, por ejemplo, en Shlieout y otros: "Administration of CREON® Pancrelipase Pellets via Gastrostomy Tube is Feasible with No Loss of Gastric Resistance or Lipase Activity" ("Administración de gránulos de pancrelipasa CREON® por medio de un tubo de gastrostomía es factible sin pérdida de resistencia gástrica ni actividad de la lipasa"), Journal of Clinical Investigation, 2011, págs. 1 a  
30 7. Sin embargo, este procedimiento es bastante poco fisiológico y se desvía completamente de los hábitos alimenticios normales de las personas sanas. Además, no se puede garantizar una mezcla óptima de las enzimas digestivas con la alimentación mediante sonda, por lo que el efecto es en cualquier caso solo subóptimo y posiblemente insuficiente y a menudo no da como resultado una mejora significativa de la digestión. Además, este procedimiento se asocia en la práctica a un estrés adicional para los pacientes (por ejemplo, el despertar nocturno).

35 El documento US 2014/276632 A1 se refiere a una composición para alimentación artificial que contiene enzimas digestivas administradas a través de una sonda gástrica. Se menciona a modo de ejemplo la lipasa de *Burkholderia*.

40 Del documento WO 2006/044529 A1 se conoce una composición que propone la lipasa de *Burkholderia* para el tratamiento de la insuficiencia pancreática de lipasa de *Burkholderia* en la fibrosis quística.

**Descripción de la invención: Objetivo, solución, ventajas**

45 Por lo tanto, la presente invención tiene como objetivo evitar las desventajas conocidas del estado de la técnica. En particular, debería ser posible mejorar de manera fiable la digestión durante la alimentación artificial, evitando en gran medida un estrés adicional para el paciente.

50 El objetivo descrito se consigue mediante una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de los trastornos digestivos, usándose la composición farmacéutica en combinación con un alimento para administración por sonda previsto para la alimentación artificial en el tratamiento de los trastornos digestivos en la alimentación artificial, en donde la composición farmacéutica comprende o consiste en al menos una enzima digestiva, de manera preferente una lipasa, más preferentemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa (INN) en forma de administración líquida, en donde la composición farmacéutica y el alimento para sonda se administran simultáneamente, pero por separado.

55 Preferiblemente, la composición farmacéutica y el alimento para sonda están formulados de tal manera que ambos puedan ser administrados simultáneamente, pero sin entrar previamente en contacto uno con otro. Además, se ha comprobado que es ventajoso que la composición farmacéutica y el alimento para sonda se formulen de manera que sea posible una administración continua.

60 Por consiguiente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica con un alimento para sonda destinado a la alimentación artificial, para la preparación de un producto combinado en el tratamiento de los trastornos digestivos en la alimentación artificial, en donde la composición farmacéutica comprende o consiste en al menos una enzima digestiva, preferentemente una lipasa, de manera más preferente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente una burlulipasa (INN) en forma de dosificación líquida, en donde el producto de combinación se adapta  
65

para su administración de tal manera que la composición farmacéutica y el alimento para sonda se formulan para su administración simultánea pero separada.

5 Por consiguiente, la presente invención permite, para una aplicación paralela y continua de una forma de dosificación líquida, proporcionar una composición farmacéutica que contiene al menos una enzima digestiva y un alimento para sonda. La administración simultánea, continua pero separada, generalmente logra agotar toda la capacidad digestiva del paciente.

10 En este contexto, por "enzimas digestivas" se designan comúnmente enzimas que proceden preferentemente de las tres clases de enzimas que son necesarias para la digestión de los tres componentes básicos de los alimentos: lipasas para las grasas, amilasas para los carbohidratos y proteasas para las proteínas. Como tal, están presentes en cantidad suficiente en la secreción pancreática exocrina de los individuos sanos.

15 El tratamiento habitual hoy de un rendimiento insuficiente de la digestión debido a insuficiencia enzimática consiste en la administración de preparados que contienen un extracto del páncreas porcino - y por lo tanto enzimas digestivas de las tres clases de enzimas mencionadas. Este principio activo, "pancreatina", está monografiado en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) como "polvo de páncreas" (Pancreas Powder), y en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) como "pancreatina" o "pancrelipasa".

20 En el contexto de la presente invención, es preferible de manera particular que la al menos una enzima digestiva incluida sea la lipasa bacteriana "burlulipasa" (INN). Es bien sabido que las bacterias producen una gran variedad de enzimas lipolíticamente activas. En los documentos US 5 645 832 o US 5 489 530, ya se ha descrito en detalle una lipasa obtenida de bacterias. La burlulipasa es una acilhidrolasa de triacilglicerol (EC 3.1.1.3) que presenta una secuencia de aminoácidos que coincide con las lipasas producidas por *Burkholderia plantarii* y *Burkholderia glumae*.  
25 Por lo tanto, la burlulipasa puede producirse en particular mediante un proceso de fermentación clásico usando *Burkholderia plantarii*, una bacteria gramnegativa no recombinante, como cepa de producción.

La burlulipasa se caracteriza en particular por su buena estabilidad frente a los ácidos en combinación con una alta actividad específica, que se mantiene en gran medida incluso en los valores de pH ácido del estómago. Por el contrario, la lipasa porcina, por ejemplo, muestra ya un 85 % de disminución de la actividad después de 2 horas a un pH en el intervalo de 2,0 a 4,0. Además, la burlulipasa puede suministrarse ventajosamente como formulación líquida sin que se observe ninguna pérdida de actividad. Por consiguiente, es particularmente ventajoso que se pueda usar una formulación líquida adecuada para la alimentación artificial y que no sea necesario recurrir a formas sólidas de administración, como por ejemplo las formas multipartículas.

35 La burlulipasa pura puede tener una actividad específica de más de 3.500 U/mg (unidades de tributirina por miligramo de proteína). Debido a esta alta actividad lipolítica, la burlulipasa es particularmente adecuada para reforzar el rendimiento digestivo en personas sanas y enfermas. La concentración de lipasa de la burlulipasa es muy elevada, por lo que solo es necesario administrar pequeñas cantidades de la sustancia, es decir, una masa o un volumen de solución más pequeños. El intervalo de actividad específica del pH de la burlulipasa está entre 4 y 9, por lo que la molécula es estable en todo el intervalo de actividad específica del pH y solo comienza a inactivarse después de un corto tiempo con valores de pH inferiores a 3. Así pues, la burlulipasa como principio activo supera las limitaciones en cuanto a la actividad y la estabilidad de la pancreatina del páncreas porcino. El intervalo de actividad específica del pH de la lipasa pancreática está entre 5 y 9, con una inactivación ya significativa, relacionada con el ácido, que está por debajo de un pH 4. Esto significa que se puede lograr un efecto lipolítico en el tracto gastrointestinal con la burlulipasa en varios aspectos de manera significativamente más eficaz que con los productos disponibles en el mercado hasta la fecha para la terapia de la mala digestión.

50 La burlulipasa es, por lo tanto, enzimáticamente activa y resistente en un amplio intervalo de pH, y estable para el almacenamiento durante varios meses en una solución acuosa y un embalaje adecuados.

Se prefiere que en la composición farmacéutica esté presente como enzima digestiva una lipasa bacteriana en forma de burlulipasa. La composición farmacéutica, que comprende o consiste en al menos una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, de manera más preferente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa (INN) en forma de dosificación líquida, es preferiblemente una forma de dosificación líquida de enzimas digestivas. Se trata, por ejemplo, de una solución, una suspensión o una emulsión. Si la composición farmacéutica mencionada es una forma galénica sólida o semisólida de las enzimas digestivas, es preferible que pueda convertirse fácilmente en una forma de dosificación líquida disolviéndola o dispersándola en un medio de dispersión o un disolvente fisiológicamente compatibles, generalmente a base de agua.

60 Se ha comprobado que es particularmente ventajoso que la alimentación artificial se realice con la administración simultánea de la composición farmacéutica por medio de un sistema de sonda de al menos doble luz, en donde el alimento para sonda se administra en una luz y la composición farmacéutica en forma de dosis líquida se administra en la otra luz.

65 Esto tiene la ventaja de que la composición farmacéutica no entra ya de antemano en contacto con el alimento para

sonda y, por lo tanto, la enzima o las enzimas contenidas en él ya están activadas y empiezan a digerir el alimento. Por medio de la administración paralela y continua, la composición farmacéutica solo entra en contacto con el alimento en el estómago o en el intestino, de modo que la digestión solo comienza y se refuerza allí. De esta manera, es posible mejorar significativamente la digestión de un paciente que es alimentado artificialmente. En particular, se han obtenido buenos resultados con una solución de burlulipasa debidamente diluida.

La administración paralela y continua de la composición farmacéutica en forma de dosis líquida y el alimento para sondas se logra de manera particularmente ventajosa a través de una sonda de al menos doble luz. La luz se refiere a la cavidad interna del tubo de la sonda. El tubo de una sonda puede comprender en general una o más luces. Por lo tanto, una sonda gástrica con una sola luz es un tubo simple que se construye como un sencillo tubo flexible. Un ejemplo típico de sonda gástrica de una sola luz es una sonda de drenaje que puede usarse para drenar el líquido gástrico del estómago al exterior.

Por lo tanto, una sonda de doble luz es una sonda de doble paso que tiene dos luces, por ejemplo, una sonda gastrointestinal de doble luz, a saber, la sonda Lagerlöf, que se usa para el diagnóstico de la función pancreática para la aspiración por separado de las secreciones gástricas y el contenido duodenal. Las demás características del sistema de la sonda no se ven afectadas y pueden seleccionarse en consecuencia. Por ejemplo, dependiendo de la longitud, la sonda puede terminar en el estómago (gastral), el duodeno (duodenal) o el yeyuno (yeyunal). Preferentemente, se pueden usar sondas con más luces (sondas multi-luz), en especial se prefieren las sondas con 2 o 3 luces.

El tipo y el material de la sonda no están particularmente limitados. En la mayoría de los casos, se usa cloruro de polivinilo, poliuretano o silicona o caucho de silicona como material fisiológicamente inerte y, por lo tanto, compatible con la sonda, y todas las sondas están generalmente diseñadas para ser radiografiables. El material blando es respetuoso con el esófago y la mucosa. Las sondas pueden tener una longitud que oscila entre, por ejemplo, 100 y 130 cm, dependiendo de su uso. Los tamaños más comunes son: CH 6 a 8 para recién nacidos, CH 8 a 10 para bebés, CH 10 a 12 para niños, CH 12 a 18 para adultos. En medicina, una Charrière o CH (también Charr o Francés (= Fr)) se refiere a una medida de la circunferencia exterior de las cánulas y de los catéteres/sondas y equivale a un milímetro de circunferencia exterior que corresponde aproximadamente a  $\frac{1}{3}$  mm de diámetro exterior.

El tubo flexible usado como sonda tiene por lo tanto solo unos pocos milímetros de grosor, de modo que el alimento para la sonda debería estar absolutamente libre de partículas más grandes - la proteína ya coagulada o las sales minerales cristalizadas podrían obstruir el tubo. Por lo tanto, para evitar que la delgada sonda se obstruya se requiere un mantenimiento cuidadoso mediante un enjuague regular.

Por lo tanto, se entiende que la composición farmacéutica según la presente invención se proporciona de tal manera que pueda ser administrada a través de una sonda. Los criterios que deben cumplirse a este fin son conocidos por el experto en el estado de la técnica.

El uso de una composición farmacéutica que contenga o consista por lo menos en una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, más preferiblemente burlulipasa (INN) en forma de dosificación líquida, en la alimentación por sonda por medio de una sonda de al menos doble luz, tiene el efecto de que la forma de dosificación líquida que contiene la enzima digestiva y el alimento para sonda se administran por separado una de otra. La forma de dosificación líquida que contiene las enzimas digestivas y el alimento para sonda no se unen hasta que no llegan al sistema gastrointestinal. Para ello, se puede usar una sonda más fina en comparación con las sondas de la técnica anterior con las que, por ejemplo, se administran adicionalmente al paciente agentes farmacéuticos para mejorar la digestión. Mediante la administración adicional de la composición farmacéutica en forma de dosificación líquida, no surgen problemas en el uso del sistema de sondas: no se produce ningún reflujo indeseado ni la obstrucción de la sonda, ya que la composición farmacéutica en su forma de dosificación líquida puede pasar sin problemas por la sonda. Esto también elimina la necesidad de reemplazar la sonda de forma prematura o adicional debido al reflujo o a la obstrucción causados por formas de dosificación difíciles de administrar, tales como los gránulos.

Otra ventaja de las invenciones que la composición farmacéutica que contiene la enzima digestiva ya no necesita ser añadida directamente al alimento para sonda. Además, tampoco es necesario despertar al paciente cada 3 o 4 horas durante la noche, por ejemplo para la ingesta de una enzima. Por el contrario, la composición farmacéutica que contiene las enzimas digestivas puede administrarse en su forma de dosificación líquida en paralelo con el alimento para sonda, de modo que el paciente pueda dormir toda la noche a pesar de la alimentación artificial. De esta manera, el paciente está significativamente menos estresado y puede recuperarse más rápidamente. En el caso de los pacientes inconscientes o en coma y ventilados, esto también representa un alivio considerable tanto para el paciente como para el personal de enfermería.

Según una forma de realización preferida de la invención, la composición farmacéutica que contiene o consiste en al menos una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, más preferiblemente burlulipasa (INN) en forma de dosificación líquida, y el alimento para sonda se suministran cada uno de ellos desde un recipiente separado a la correspondiente luz del sistema de sonda de al menos doble luz. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene o consiste en al menos una enzima digestiva,

preferiblemente una lipasa, en particular preferiblemente una lipasa bacteriana, más preferiblemente burlulipasa (INN) en forma de dosificación líquida, y el alimento para sonda también puede proporcionarse en un recipiente multicámara en cámaras separadas y suministrarse a través de líneas de suministro separadas a la luz correspondiente del sistema de sonda de al menos doble luz.

5 Resulta ventajoso que la velocidad (volumen por unidad de tiempo) de administración de la composición farmacéutica y del alimento para sonda se pueda controlar individualmente mediante sistemas de infusión o bombeo separados y controlables por separado para cada luz del sistema de sonda de al menos doble luz.

10 Al usar la composición farmacéutica que contiene enzimas digestivas, es ventajoso que, de acuerdo con la forma de realización preferida, los pacientes puedan ser alimentados de manera más fisiológicamente tolerable con una administración paralela y continua de enzimas digestivas, mientras se usa de manera óptima el potencial de la medicación. Este tipo de administración adicional de medicamentos que favorecen la digestión es muy similar a la alimentación normal y, por lo tanto, va asociado a un menor estrés para el paciente.

15 El uso de una sonda con al menos dos luces hace que el alimento para sonda no entre en contacto con la(s) enzima(s) digestiva(s) hasta después de haber salido de la luz. Así, se puede evitar una predigestión no deseada del alimento. Además, el uso de la composición farmacéutica que contiene enzimas digestivas también permite la administración a través de una sonda nasal. Esto tiene la ventaja de que se puede usar una sonda de luz estrecha, ya que la composición farmacéutica que contiene las enzimas digestivas está presente en forma de dosificación líquida, de manera preferente en forma de una solución de burlulipasa.

20 Preferiblemente, el sistema de sonda está en forma de una sonda que termina en el estómago, el duodeno o el yeyuno. Además, es preferible que el sistema de sondas esté en forma de una sonda nasogástrica, una sonda nasointestinal, una sonda nasoduodenal, una sonda nasoyeyunal, una sonda PEJ o una sonda PEG y/o que el sistema de sondas sea de doble luz o multiluz.

25 Por lo tanto, en la aplicación práctica de la presente invención se puede evitar el inconveniente adicional habitual para el paciente, es decir, el despertar para la administración de la composición farmacéutica de apoyo digestivo durante la noche. La administración de la composición farmacéutica que favorece la digestión se realiza siempre junto con el alimento para sonda, con lo que se evita la necesidad de que el paciente sufra molestias adicionales por la administración de la medicación.

30 Además, se descubrió que el uso de una lipasa bacteriana, en particular la burlulipasa, como la al menos una enzima digestiva contenida en la composición farmacéutica proporciona ventajas particulares en la presente invención. Por ejemplo, la administración adicional de lipasa bacteriana, en particular de burlulipasa, da lugar a un aumento considerable del nivel de lipasas y, por lo tanto, a un incremento significativo de la digestión de las grasas. La digestión de las grasas suele ser de especial relevancia en los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. En general, esto lleva a una mejor tolerancia de la comida por parte del paciente.

35 La lipasa bacteriana usada, preferentemente burlulipasa, no se modifica químicamente de modo que se usa un producto natural que no ha sido sometido a ninguna otra modificación o tratamiento químico. Además, la lipasa bacteriana es un producto de origen no animal, por lo que generalmente se elimina el riesgo de posibles enfermedades de origen animal, tales como las enfermedades virales.

40 También es ventajoso que la administración de burlulipasa parece ser una opción terapéutica bien tolerada y con pocos efectos secundarios.

45 Además, el pH del estómago o del intestino no resulta alterado por una lipasa bacteriana, en particular la burlulipasa, de modo que tampoco causa ningún efecto secundario indeseable en el paciente y no es necesario tomar medicamentos adicionales para controlar o ajustar el pH del tracto gastrointestinal.

50 La composición farmacéutica que contiene las enzimas digestivas se administra en forma de dosificación líquida, lo que facilita el manejo por parte del personal de enfermería y una administración efectiva al paciente. La forma de dosificación líquida ofrece la posibilidad de una dosis conveniente y exacta con condiciones óptimas para una distribución homogénea de la(s) enzima(s) digestiva(s) contenida(s) en el alimento (para sonda) que tiene lugar en el estómago.

55 La forma de dosificación líquida puede ser, por ejemplo: Soluciones, suspensiones o emulsiones. En este contexto, una suspensión se refiere a un sistema de dos fases que consiste en una fase interna sólida, por ejemplo, el principio activo no disuelto burlulipasa, dispersado en un líquido.

60 Las formas de administración líquidas pueden prepararse ya sea formulando la al menos una enzima digestiva contenida en la composición farmacéutica directamente como forma de dosificación líquida y después, opcionalmente, diluyéndola más de una manera adecuada para su uso, disolviendo la composición farmacéutica que contiene la enzima digestiva en un disolvente acuoso o no acuoso, o suspendiendo o emulsionando la composición farmacéutica

65

5 que contiene la enzima digestiva en un medio de dispersión adecuado. Por consiguiente, cualquier forma farmacéutica líquida conocida es, en principio, adecuada como forma de administración líquida para al menos una enzima digestiva contenida en la composición farmacéutica, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, muy preferiblemente burlulipasa (INN). Por ejemplo: soluciones, también soluciones de infusión y soluciones de inyección, suspensiones, emulsiones, aceites, jugos, jarabes, tinturas, gotas, aguas, aguas aromáticas, ácidos acuosos, tés y similares.

10 En particular, las formas de administración líquidas, tales como soluciones, suspensiones y emulsiones, son ventajosas, ya que, si se requiere, su concentración puede ser ajustada de manera exacta y apropiada para la aplicación por medio de una dilución fácil de manejar, y después permite una dosificación finamente graduada - si es necesario, incluso se pueden administrar gotas individuales.

15 La burlulipasa puede estar presente preferentemente en la forma de dosificación líquida a una concentración de 0,0002 mg/ml a 50 mg/ml basada en la proteína burlulipasa.

20 La composición farmacéutica que comprende o consiste en al menos una enzima digestiva, preferentemente una lipasa, más preferentemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa (INN) en forma de administración líquida, puede comprender uno o más disolventes y/o uno o más excipientes. Los disolventes y/o los excipientes se seleccionan entonces preferentemente de

- Agua
- Sales
- Ácidos orgánicos
- Aminoácidos
- 25 • Detergentes
- Azúcares
- Aceites
- Reguladores de la viscosidad.

30 Sorprendentemente, es suficiente con que la composición farmacéutica tenga una sola enzima digestiva, en este caso una lipasa, en particular la burlulipasa, para tratar eficazmente los trastornos digestivos correspondientes. Otras enzimas, como las proteasas o las amilasas, no tienen por qué estar necesariamente presentes.

35 La administración adicional de una lipasa, en particular burlulipasa, como parte de una dieta artificial aumenta la cantidad de lipasas disponibles para la digestión de las grasas, lo que suele ser crucial para las personas con problemas digestivos.

40 Por medio de la presente invención se consigue la optimización del rendimiento digestivo (digestión y absorción de grasas) en una dieta artificial mediante el aumento de la actividad de la lipasa total.

45 La eficacia del tratamiento con lipasa bacteriana en forma de burlulipasa ya ha sido demostrada en pacientes que tienen problemas de digestión, tales como los pacientes que sufren de insuficiencia pancreática exocrina debido a fibrosis quística. Con ello, la digestión mejoró significativamente, y también se observó una reducción significativa de la esteatorrea que se produciría en caso contrario.

**Breve descripción de los dibujos**

50 Se explicará a continuación en detalle la presente invención con referencia a las figuras. No obstante, la invención no está limitada a ellas. En los dibujos se muestra

- Figura 1 un sistema de sonda a modo de ejemplo en forma de sonda nasogástrica o nasointestinal en el cuerpo humano mediante una representación esquemática;
- Figura 2 otro sistema de sonda a modo de ejemplo en forma de una sonda PEG o PEJ en el cuerpo humano por medio de una representación esquemática;
- 55 Figura 3 a modo de ejemplo una sonda de dos luces en una vista lateral esquemática y
- Figuras 4a, 4b y 4c una sección a través de la sonda a lo largo de la línea 3 - 3 de la figura 3 en representaciones ampliadas.

60 **Formas de realización preferentes de las invenciones**

La figura 1 muestra a modo de ejemplo una forma de realización de un sistema de sondas en forma de sonda nasogástrica o nasointestinal en una representación esquemática, ilustrada en una sección transversal del cuerpo humano.

Para su uso, se sigue el siguiente procedimiento: En primer lugar, se prepara una composición farmacéutica que contiene o consiste en al menos una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa (INN) en forma de administración líquida. Esto se puede hacer, por ejemplo, industrialmente con antelación, pero también en un hospital o una clínica donde se encuentre el paciente. Para ello, a su vez, se proporciona una forma de dosificación estable al almacenamiento que contiene, por ejemplo, una lipasa bacteriana, que está o puede estar ya disponible en forma sólida, semisólida o líquida. De manera especialmente preferente, se usa una solución concentrada de burlulipasa. Si no cumple ya por sí misma los criterios pertinentes, esta forma de dosificación se convierte entonces, en particular mediante su disolución, dispersión y/o dilución, en una forma de dosificación líquida adecuadamente diluida que puede ser administrada por medio de una sonda, por ejemplo con agua. Una forma de dosificación líquida adecuada en principio para este fin es, por ejemplo, una suspensión, una emulsión o una solución.

Además, se proporciona un alimento para sonda adecuado, destinado a la alimentación artificial. Esto se adapta a cada paciente en particular, dependiendo de la edad, la altura y el peso, el estado de salud, etc. Para su uso, la composición farmacéutica se formula entonces en combinación con el alimento para sonda para su administración simultánea pero separada. Por consiguiente, tanto el alimento para sonda como la composición farmacéutica están disponibles simultáneamente, pero no están en contacto directo entre sí, sino que están presentes por separado. Por lo tanto, ambos componentes se proporcionan combinados, se administran por separado pero simultáneamente y entran en contacto entre sí solo después de que el paciente los haya ingerido para efectuar la digestión en el tracto gastrointestinal.

La forma de dosificación líquida y el alimento para sonda se administran al paciente a través de un sistema de sondas. Esto se hace en particular de forma continua y/o preferiblemente a través de una sonda multiluz. La figura 1 muestra cómo una sonda nasogástrica o nasointestinal 40 de este tipo se encuentra en el sistema digestivo humano, que, según la longitud de la sonda 40, termina en el estómago 20 o en el intestino delgado 25 (mostrado de forma discontinua en la figura 1). En el caso de ejemplo que se muestra, la sonda está pensada para ser una sonda de doble luz 40. También se pueden usar otras sondas multiluz distintas a la que se muestra.

La forma de dosificación líquida que contiene al menos una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa (INN), se hace pasar a través de una de las luces de la sonda de doble luz 40, mientras que el alimento para sonda se aplica en paralelo a través de la otra luz. En la desembocadura de la sonda, la forma de dosificación líquida de la presente invención y el alimento para sonda fluyen simultáneamente desde las dos luces, de manera directa y uniforme, hacia el estómago o el duodeno, proporcionando así condiciones óptimas para una mezcla homogénea.

El extremo de la sonda 40 puede estar situado en el estómago 20 o en el duodeno, es decir, la primera porción del intestino delgado 25, siendo a menudo más ventajosa la ubicación en el duodeno. De acuerdo con una forma de realización preferida, la forma de dosificación líquida y el alimento para sonda pueden ser suministrados cada uno de ellos desde un recipiente separado al canal respectivo de la sonda de doble luz 40, pero también desde un recipiente multicámara con una línea de suministro correspondiente a la sonda 40. En este caso, la velocidad (volumen por unidad de tiempo) de la aplicación puede controlarse ventajosamente de forma individual para cada canal mediante sistemas de infusión o de bomba separados y controlables por separado.

La figura 2 muestra otro sistema de sonda a modo de ejemplo en forma de tubo PEG o PEJ por medio de una representación esquemática. Aquí, la sonda de alimentación se coloca directamente en el estómago (PEG) o en la parte superior del intestino delgado (PEJ) bajo control endoscópico. La figura 2 muestra una sección esquemática del sistema gastrointestinal con una sonda 50 de este tipo. En el ejemplo que se muestra, la sonda de doble luz 50 está fijada a la pared interna del estómago 20 por medio de una placa de retención interna de silicona 35. Además, la sonda 50 está asegurada a la pared abdominal por medio una placa de retención externa 45 y una abrazadera de tubo 46. También en la sonda PEJ 50 mostrada, la forma de dosificación líquida que contiene al menos una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa (INN), se aplica a través de una de las luces de la sonda, mientras que al mismo tiempo el alimento para sonda se suministra al paciente a través de otra luz, separada de la anterior.

En la figura 3 se muestra a modo de ejemplo una sonda 40 de doble luz en una vista lateral esquemática. La sonda 40 tiene un tubo de sonda flexible 41 hecho de poliuretano, con una longitud de 100 cm para su inserción en el duodeno o en el yeyuno del paciente. La sonda 40 es de doble luz y tiene dos luces, a y b. La primera luz, a, puede tener un diámetro interior idéntico o diferente al de la segunda luz, b. Esto se muestra a modo de ejemplo en las figuras 4a, 4b y 4c, que representan una sección a través de la sonda a lo largo de la línea 3 - 3 de la figura 3 a escala aumentada.

En la figura 3, la sonda 40 tiene en el extremo distal una oliva 44, que puede estar provista de un accesorio de agarre 43 para poder agarrarla, por ejemplo, con un endoscopio. La oliva 44 tiene aberturas 44a y 44b dispuestas de manera distribuida en la pared lateral, algunas de las cuales están situadas en la región de la primera luz, a, y otras en la región de la segunda luz, b, de manera que de la primera luz, a, puede salir líquido a través de las aberturas 44a correspondientes y de la segunda luz, b, puede salir líquido a través de las aberturas 44b correspondientes.

5 En el extremo proximal del tubo de la sonda 41 está dispuesto un conector, en el caso que se muestra, un conector Luer-lock positivo 40a con un tapón de cierre 42a, que está conectado a la primera luz, a. La segunda luz, b, está conectada al conector adicional 40b y también está provista de un tapón de cierre 42b. También son posibles otras formas de realización.

10 Así, por ejemplo, con la sonda se puede administrar la composición farmacéutica líquida a través de la primera luz, a, y el alimento para sonda a través de la segunda, b. De este modo, los dos líquidos no se mezclan hasta que salen de la sonda 40 a través de las aberturas 44a y 44b sin entrar primero en contacto con el otro.

15 Por lo tanto, es comprensible que los pacientes que necesitan ser alimentados artificialmente tengan una digestión significativamente mejor debido a la administración adicional simultánea de la composición farmacéutica, que preferentemente comprende burlulipasa, en forma de dosis líquida. Esto puede evitar complicaciones adicionales en los pacientes debido a problemas digestivos, tales como la diarrea.

**Lista de símbolos de referencia**

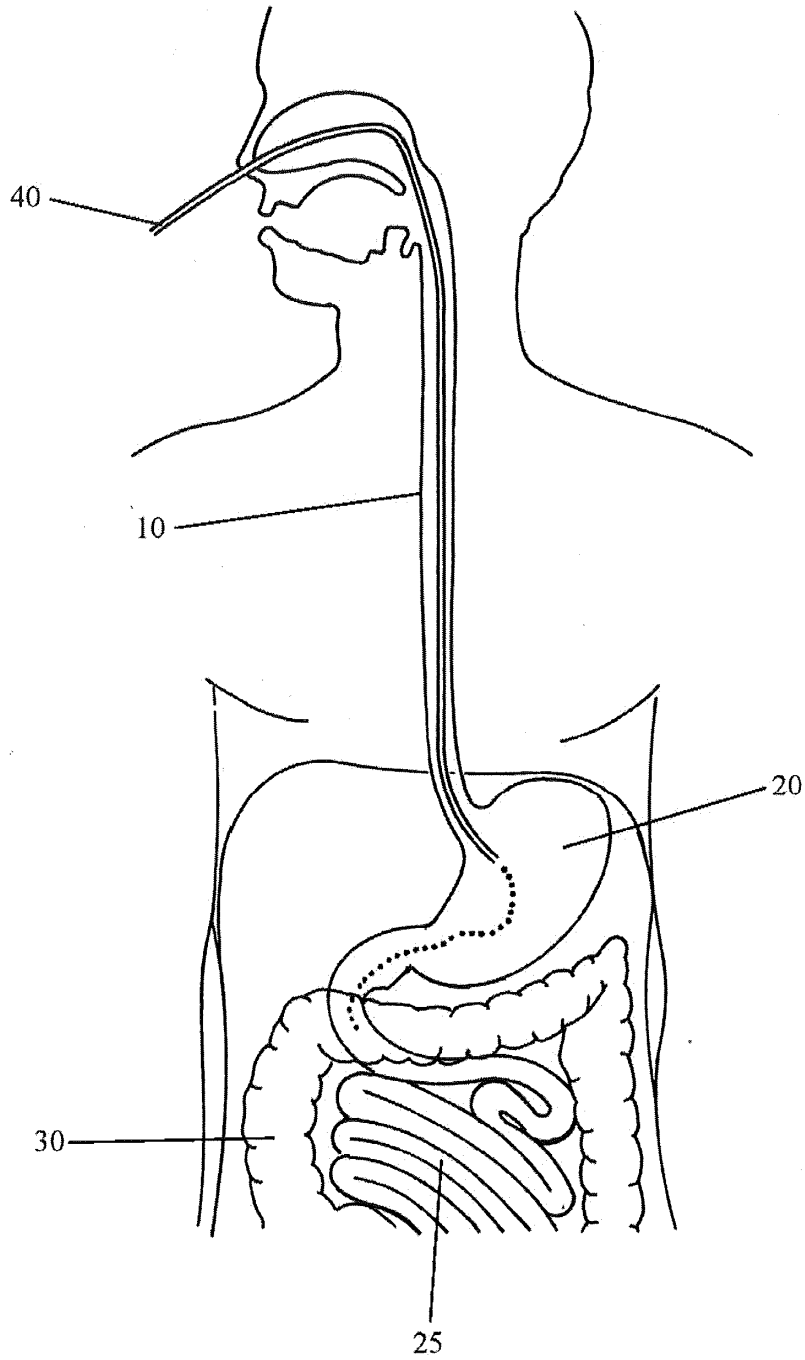
- 10 esófago
- 20 estómago
- 20 25 intestino delgado
- 30 colon
- 35 placa de retención de silicona
- 40 sonda de doble luz
- 41 tubo flexible de sonda
- 25 40a,b conector
- 42a,b tapa de cierre
- 43 accesorio de agarre
- 44 oliva
- 44a,b aberturas
- 30 a primera luz
- b segunda luz
- 45 placa de retención exterior
- 46 abrazadera de tubo
- 50 sonda PEG de doble luz

35

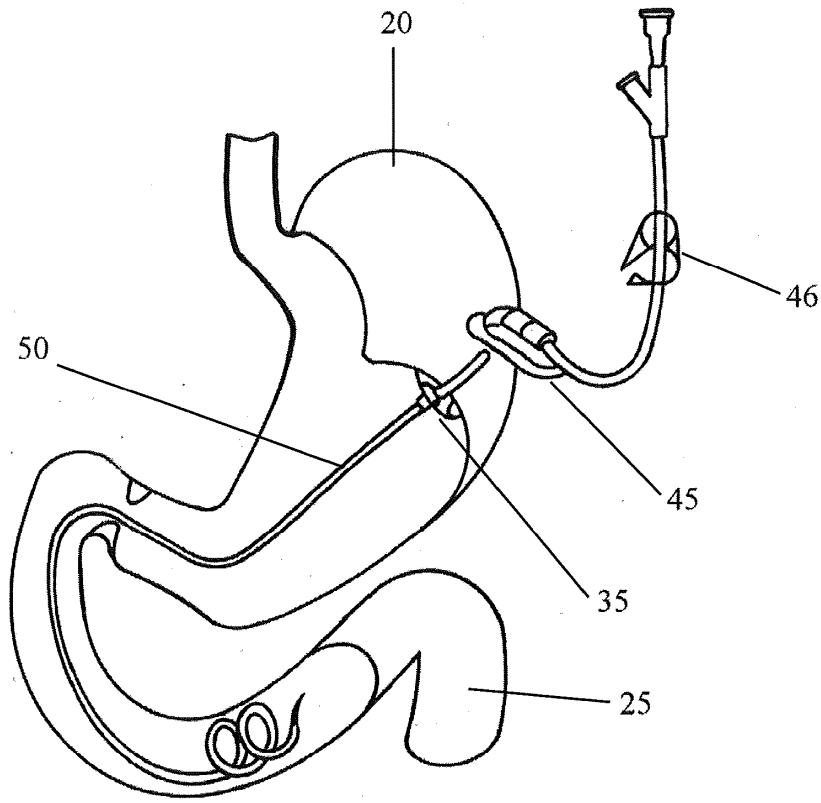
## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos, usándose la composición farmacéutica en combinación con un alimento para sonda destinado a la alimentación artificial en el tratamiento de los trastornos digestivos producidos con la alimentación artificial, en donde la composición farmacéutica comprende o consiste en al menos una enzima digestiva, preferentemente una lipasa, más preferentemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa, en forma de administración líquida, en donde la composición farmacéutica y el alimento para sonda se administran simultáneamente pero por separado uno de otro.
2. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según la reivindicación 1, **caracterizada porque** la composición farmacéutica contiene o consiste en al menos una lipasa bacteriana.
3. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** la composición farmacéutica comprende o consiste en burlulipasa en forma de administración líquida.
4. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 anteriores, **caracterizada porque** la composición farmacéutica y el alimento para sonda se formulan para su administración simultánea pero por separado, de tal manera que se puedan suministrar por medio de un sistema de sonda de doble luz como mínimo, en donde el alimento para sonda se suministra a una luz del sistema de sonda y la composición farmacéutica en forma de administración líquida se suministra a la otra luz del sistema de sonda.
5. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 anteriores, **caracterizada porque** la forma de administración líquida es una solución, una suspensión o una emulsión.
6. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 anteriores, **caracterizada porque** el sistema de sonda se selecciona en forma de una sonda que termina en el estómago, el duodeno o el yeyuno.
7. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores, **caracterizada porque** el sistema de sonda se selecciona en forma de una sonda nasogástrica, nasointestinal, nasoduodenal, nasoyeyunal, PEJ o PEG, y/o porque el sistema de sondas está realizado con dos o más luces.
8. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores, **caracterizada porque** la composición farmacéutica que contiene o consiste en por lo menos una enzima digestiva, preferiblemente una lipasa, más preferiblemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa en forma de administración líquida, y el alimento para sonda se suministran cada uno de ellos desde un recipiente separado a la respectiva luz del sistema de sonda de por lo menos doble luz.
9. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 anteriores, **caracterizada porque** la composición farmacéutica que contiene o consiste en por lo menos una enzima digestiva, preferentemente una lipasa, más preferentemente una lipasa bacteriana, de manera especialmente preferente burlulipasa en forma de administración líquida, y el alimento para sonda se proporcionan en un recipiente de varias cámaras en cámaras separadas y se suministran a través de líneas de suministro separadas a la respectiva luz del sistema de sonda de por lo menos doble luz.
10. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 anteriores, **caracterizada porque** la velocidad (volumen por unidad de tiempo) de administración de la composición farmacéutica que contiene o consiste en por lo menos una enzima digestiva, preferentemente una lipasa, más preferentemente una lipasa bacteriana, mde manera especialmente preferente burlulipasa en forma de dosificación líquida, y el alimento para sonda se pueden controlar individualmente mediante sistemas de infusión o de bombeo separados y regulables por separado para cada luz del sistema de sonda de por lo menos doble luz.
11. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 anteriores, **caracterizada porque** la composición farmacéutica comprende uno o más disolventes y/o uno o más coadyuvantes, seleccionados preferentemente de agua, sales, ácidos orgánicos, aminoácidos, detergentes, azúcares, aceites y/o agentes de regulación de la viscosidad.
12. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de los trastornos digestivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores, **caracterizada porque** la lipasa bacteriana, en forma de burlulipasa, se presenta en la composición farmacéutica en forma de administración líquida en una concentración de 0,0002 mg/ml a 50 mg/ml, con respecto a la proteína burlulipasa, preferentemente en una concentración de 0,002 mg/ml a 5 mg/ml, con respecto

a la proteína burlulipasa, y de manera especialmente preferente está presente en una concentración de 0,01 mg/ml a 2 mg/ml, con respecto a la proteína burlulipasa.



**FIG. 1**



**FIG. 2**

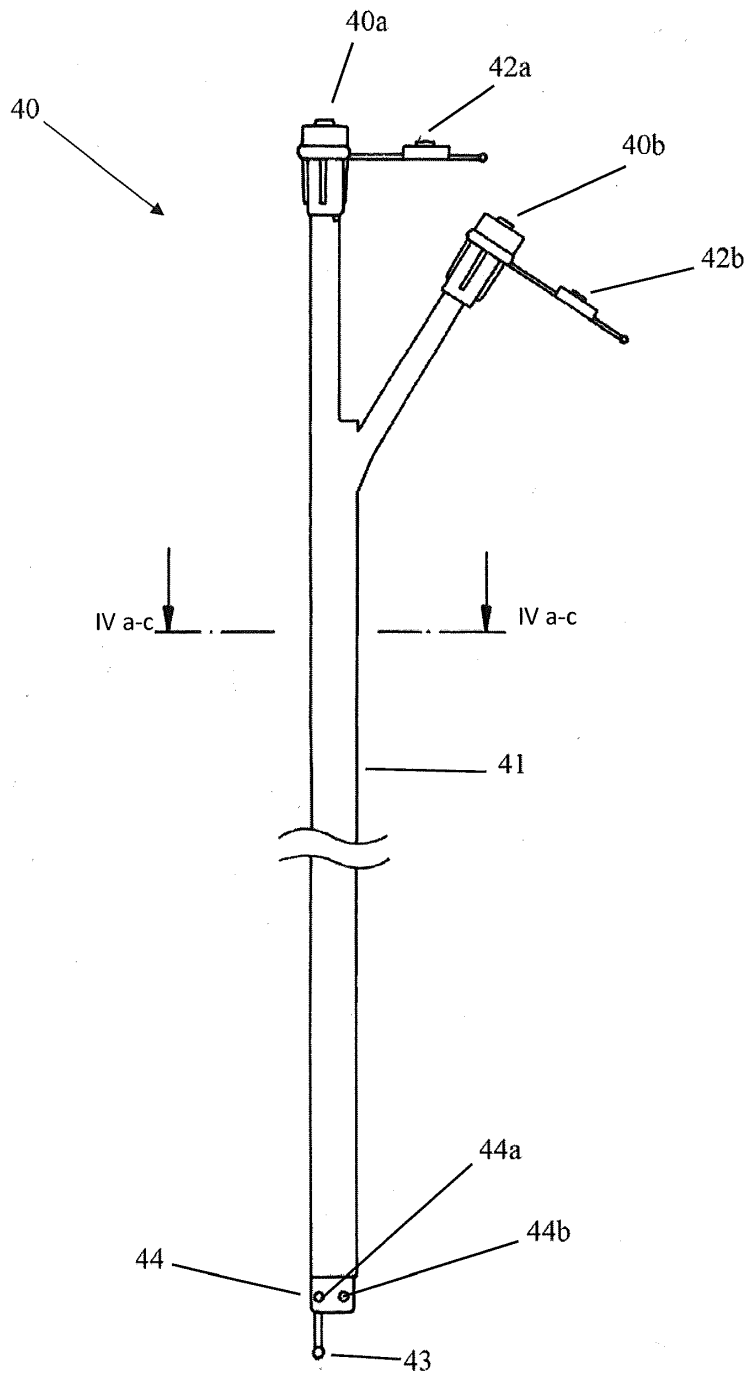


FIG. 3

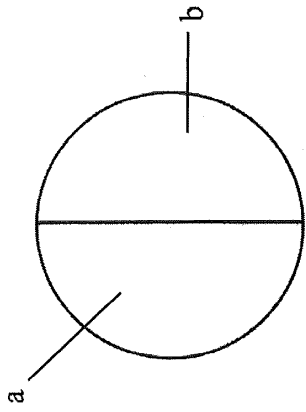


Fig.4c

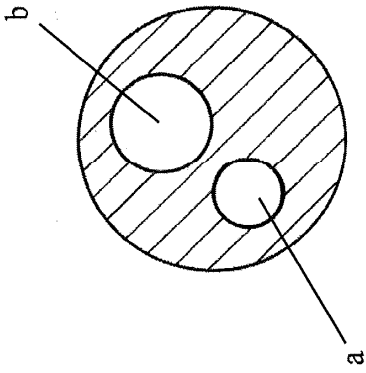


Fig.4b

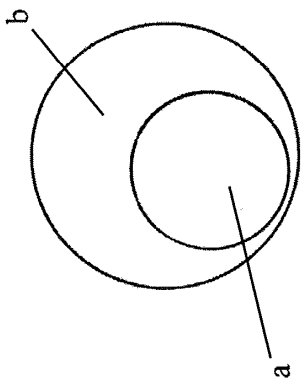


Fig.4a

FIG. 4