



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 601**

51 Int. Cl.:
A61K 38/54 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02785892 .7**
86 Fecha de presentación : **01.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1545590**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Tratamiento enzimático de la retinitis pigmentosa y composición farmacéutica aplicable en forma de kit.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **Paola Ammannati**
Via E. Zerboglio, 8
56125 Pisa, IT
Roberto Giordani

72 Inventor/es: **Ammannati, Paola y**
Giordani, Roberto

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Tratamiento enzimático de la retinitis pigmentosa y composición farmacéutica aplicable en forma de kit.

5 **Ámbito de la presente invención**

La presente invención se refiere a un tratamiento de la retinitis pigmentosa por medio de enzimas y a una composición farmacéutica en forma de kit que puede utilizarse para este tratamiento.

10 **Descripción del estado técnico anterior**

La retinitis pigmentosa es una enfermedad de la retina que presenta diversas manifestaciones patológicas: puede producir una restricción del campo visual y crear una dificultad creciente para adaptarse a la oscuridad y a la penumbra, cuando afecta a las zonas periféricas de la retina que alojan la mayor parte de los bastoncillos responsables de la visión en la penumbra y de la percepción de movimiento en las zonas laterales; o bien puede ocasionar pérdida de visión central, cuando son los conos las células que sufren modificación. El grado de progresión de la enfermedad varía de un sujeto a otro. Como regla general, la retinitis pigmentosa se manifiesta en la juventud, pero también suele afectar a los niños y actúa de forma insidiosa.

Las causas de esta enfermedad son hasta ahora desconocidas y, por lo tanto, no hay curación para los afectados. La única información de que disponen los expertos se refiere al origen genético de la retinitis pigmentosa, que en parte se transmite hereditariamente de generación en generación, siguiendo mecanismos desconocidos para los genetistas. La mayor parte de las formas de retinitis pigmentosa son hereditarias y hasta ahora se han identificado tres modalidades de transmisión: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al sexo (al cromosoma X).

Los principales síntomas de la enfermedad son ceguera crepuscular y nocturna, es decir dificultad de visión cuando las condiciones de iluminación son escasas, y problemas de adaptación al pasar de ambientes bien iluminados a oscuros o viceversa. Al menos en la mayoría de los casos, este fenómeno se debe a que en sus fases iniciales de desarrollo el ataque de la enfermedad se concentra en los bastones. Otros síntomas típicos son la reacción a la luz demasiado intensa (deslumbramiento), un estrechamiento gradual del campo visual que se manifiesta como dificultad para percibir los objetos situados a ambos lados o tropezando con peldaños u otros obstáculos de poca altura, pudiendo llegar a la ceguera total.

El curso de la enfermedad es de duración extremadamente variable, pero siempre es gradual y al final conduce hasta la discapacidad. En la mayoría de los casos, los síntomas previamente descritos se agravan, el campo visual se vuelve cada vez más restringido y se puede llegar a cerrar por completo. Tienden a aparecer otros males, entre ellos deslumbramiento, incapacidad para distinguir colores y una forma particular de catarata. Desgraciadamente, el resultado final es en muchos casos la ceguera absoluta.

Para el diagnóstico de la enfermedad suele confiarse en pruebas tales como el examen del fondo del ojo, el examen del campo visual, los electrorretinogramas, la fluorangiografía y el examen de la agudeza visual:

- el examen del fondo del ojo tiene por objeto evaluar el estado de la retina y buscar la presencia de las manchas características de pigmento sobre la superficie de la retina, que en la enfermedad adquieren un típico aspecto “osteoblástico”. Sin embargo, a pesar de presentar los mismo síntomas, algunas formas raras de retinitis pigmentosa no se caracterizan por manchas en el fondo del ojo;

- el examen del campo visual permite valorar la sensibilidad de las diversas partes de la retina a los estímulos luminosos. Será útil disponer de una documentación objetiva de la dificultad de percepción visual experimentada por el paciente;

- el electrorretinograma (ERG) consiste en registrar la actividad eléctrica de la retina como respuesta a estímulos luminosos concretos, permitiendo distinguir las valoraciones de los dos tipos distintos de fotorreceptores (es decir conos y bastones). El electrorretinograma es un examen muy importante para el diagnóstico de la retinitis pigmentosa, porque -aunque la enfermedad se halle en sus fases iniciales- la línea resultante casi siempre es muy plana o falta por completo;

- la fluorangiografía se realiza mediante la inyección intravenosa de una sustancia fluorescente y la subsiguiente fotografía de la retina en momentos diferentes. En realidad, gracias a la circulación sanguínea, la sustancia llega hasta la retina, donde colorea las arterias, los capilares y las venas, haciéndolos visibles, como también el estado funcional de sus paredes;

- el examen de la agudeza visual consiste en hacer que el paciente lea letras de distintos tamaños a una distancia de tres metros.

Aunque la retinitis pigmentosa se identificó y se clasificó a mediados del último siglo, hasta ahora se ha logrado muy poco progreso concreto, tanto en lo referente a posibles curas, como al problema igualmente importante de

entender las causas que determinan y regulan su curso. En la actualidad, las líneas más ampliamente seguidas por la investigación internacional son el enfoque genético, que trata de identificar el gen o los genes responsables de la enfermedad para permitir la subsecuente intervención mediante técnicas modernas de ingeniería genética; la opción del trasplante, que persigue el perfeccionamiento de una técnica que permita trasplantar tejido retinal o, al menos, inyectar células sanas en retinas enfermas; y el enfoque inmunológico, que se propone verificar algunas teorías sobre cierta alteración del sistema inmunológico como causa de la enfermedad.

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica en forma de kit, que permita tratar la retinitis pigmentosa de manera eficaz, a fin de lograr una recuperación gradual de la agudeza visual y un incremento del campo visual, de la nitidez de las imágenes y de la percepción de los colores, así como la reconstitución de un electroretinograma normal a largo plazo.

Según la presente invención, este objetivo se consigue con el uso de unos enzimas especiales que se incorporan a una composición farmacéutica en forma de kit, destinado al tratamiento de la retinitis pigmentosa mediante la inyección en el tejido retrobulbar, todo ello de la forma especificada en la reivindicación 1.

Más concretamente, los enzimas empleados son glutatión peroxidasa (en lo sucesivo denominado enzima A), prolidasa (en lo sucesivo denominado enzima B), glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (en lo sucesivo denominado enzima C), los cuales se administran según una secuencia temporal y las modalidades que se especifican de aquí en adelante.

Opcionalmente el tratamiento también puede estipular el uso de aldosa reductasa (en lo sucesivo denominado enzima D), que ha resultado ser útil cuando el paciente -como sucede en la mayoría de los casos- se queja de vista borrosa.

Los enzimas utilizados en el tratamiento conforme a la presente invención están disponibles en el comercio en forma liofilizada y se disuelven en solución fisiológica, a fin de que puedan utilizarse para el tratamiento.

Cada enzima -en forma de solución enzimática- se administra por inyección retrobulbar en cada ojo durante tres días consecutivos, repitiendo la administración en otras dos ocasiones, separada cada una de la anterior por un periodo de un mes (para cada enzima). En la práctica el procedimiento es el siguiente:

- se inyecta una dosis de enzima A en el tejido retrobulbar de cada ojo durante tres días consecutivos, al principio del tratamiento, que después se repite en el segundo y tercer mes;

- en el cuarto, quinto y sexto mes se inyecta una dosis de enzima B en el tejido retrobulbar de cada ojo durante tres días consecutivos;

- en el séptimo, octavo y noveno mes se inyecta una dosis de enzima C en el tejido retrobulbar de cada ojo durante tres días consecutivos;

- luego, si es necesario, en los tres meses siguientes y durante tres días cada mes, se prosigue el tratamiento con enzima D, siendo el modo de administración exactamente el mismo que antes.

Las dosis de los diferentes enzimas utilizados en cada inyección (para cada ojo) son las siguientes:

Enzima A	0,03 - 0,05 U.I.
----------	------------------

Enzima B	5 - 7 U.I.
----------	------------

Enzima C	7 - 9 U.I.
----------	------------

Enzima D	7 - 9 U.I.
----------	------------

Las dosis preferidas de los distintos enzimas empleados en cada inyección son las siguientes:

Enzima A	0,04 U.I.
----------	-----------

Enzima B	6,67 U.I.
----------	-----------

Enzima C	8,00 U.I.
----------	-----------

Enzima D	8,00 U.I.
----------	-----------

Estas dosis son las mismas para todos los pacientes, con total independencia del tipo de alteración. Concretamente, las soluciones enzimáticas se preparan de tal manera que las cantidades establecidas arriba puedan estar contenidas en una inyección de 0,4 ml. Por ejemplo, las soluciones enzimáticas apropiadas para proporcionar dosis inyectables de 0,4 ml que lleven las cantidades preferidas de enzima arriba indicadas deben prepararse del modo siguiente:

ES 2 266 601 T3

Enzima A

Vial con 10 U.I. de enzima liofilizado, llevar hasta 100 ml con solución fisiológica.

5 Enzima B

Vial con 1000 U.I. de enzima liofilizado, llevar hasta 60 ml con solución fisiológica.

Enzima C

10

Vial con 2000 U.I. de enzima liofilizado, llevar hasta 100 ml con solución fisiológica.

Enzima D

15

Vial con 2000 U.I. de enzima liofilizado, llevar hasta 100 ml con solución fisiológica.

Naturalmente estas proporciones tendrán que modificarse si se decide cambiar la dosis de alguno de los enzimas dentro de su intervalo de dosificación anteriormente indicado.

20

Los enzimas se administran siguiendo el orden indicado anteriormente y los ciclos de inyección deben continuarse sin interrupción.

25

El kit empleado para el tratamiento de la retinitis pigmentosa conforme a la presente invención contiene los enzimas antes citados en partes alícuotas y cantidades interactivas, apropiadas para la administración:

a) enzima A a una concentración comprendida entre 0,03 y 0,05 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres días consecutivos y para cada ojo;

30

b) enzima B - partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima A - a una concentración de 5 hasta 7 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;

35

c) enzima C - partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima B - a una concentración de 7 hasta 9 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;

40

Opcionalmente el kit también puede contener enzima D, para administrarlo a partir del mes siguiente a la última administración de enzima C, a una concentración de 7 hasta 9 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo.

45

Concretamente, cada kit contiene los enzimas en forma liofilizada y en cantidades suficientes para, al menos, una serie completa de administraciones. Cada enzima está subdividido en partes alícuotas que llevan una cantidad suficiente para un ciclo trimestral de inyecciones, es decir, dieciocho inyecciones o para una administración diaria, es decir, dos inyecciones, y opcionalmente las dosis apropiadas de solución fisiológica para constituir dichas partes alícuotas. Concretamente, en cada kit los distintos enzimas están subdivididos en una o más partes alícuotas, cada una de las cuales lleva, según las formas de dosificación preferidas arriba indicadas, de 0,04 U.I. a 0,72 U.I. de enzima A, de 6,67 U.I. a 120 U.I. de enzima B, de 8 U.I. a 144 U.I. de enzima C y posiblemente de 8 U.I. a 144 U.I. de enzima D. También puede haber tres o más partes alícuotas de solución fisiológica, de 0,4 a 7,2 ml cada una.

50

Los pacientes sometidos al tratamiento según la presente invención experimentaron una mejora gradual de la agudeza y del campo visual, de la percepción del color y de la nitidez (definición) de las imágenes. Sus electroretinogramas mejoraron poco a poco, quedando posiblemente reconstituidos a largo plazo. El tratamiento administrado tuvo una respuesta positiva en todos los pacientes, aunque en distintos periodos de tiempo. Los controles de seguimiento al cabo de 5 - 8 años demostraron que la mejora obtenida era permanente y no producía efectos secundarios de ningún tipo.

55

Algunos datos experimentales confirman la hipótesis de que la retinitis pigmentosa podría ser debida a una falta de enzimas, que altera el metabolismo de la retina, modificando no solo el proceso de la visión, sino también facilitando la acumulación de pigmentos, que es el rasgo característico de la enfermedad.

60

Estudios realizados con conejos (Nueva Zelanda/Fulvo di Borgogna) por uno de los solicitantes demostraron que la inhibición total de algunos enzimas provocaba variaciones en el electroretinograma, con reducción de la onda de despolarización hasta el punto de extinguirse y la reconstitución de la línea normal tras la administración retrobulbar de glutatión peroxidasa (enzima A) y de prolidasa (enzima B). El nivel de reducción de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de glutatión peroxidasa en eritrocitos de pacientes afectados de retinitis pigmentosa se demostró posteriormente comparando sus concentraciones enzimáticas en eritrocitos con las de pacientes no afectados por esta enfermedad y aparentemente sanos. Los dos grupos eran homogéneos en cuanto a sexo y edad.

65

REIVINDICACIONES

1. Kit farmacéutico destinado al tratamiento de la retinitis pigmentosa, que contiene los enzimas glutatión peroxidasa (enzima A), prolidasa (enzima B), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (enzima C) y opcionalmente aldosa reductasa (enzima D) en partes alícuotas y cantidades interactivas apropiadas para administrar:

- a) enzima A a una concentración comprendida entre 0,03 y 0,05 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;
- b) enzima B, partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima A, a una concentración de 5 a 7 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;
- c) enzima C, partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima B, a una concentración de 7 a 9 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;
- d) enzima D, partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima C, a una concentración de 7 a 9 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo.

2. Kit según la reivindicación 1, donde la concentración de enzima A es de 0,04 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica, la concentración de enzima B de 6,67 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica y la concentración de enzima C de 8 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica, siendo la concentración del enzima opcional D igual a 8 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica.

3. Kit según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende dichos enzimas en forma liofilizada y en cantidades suficientes para al menos una serie de administraciones de a) hasta c) y, opcionalmente, también d), subdivididas en partes alícuotas que llevan de cada enzima una cantidad suficiente para la constitución de dichas partes alícuotas.

4. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende dichos enzimas en forma liofilizada y subdivididos en una o más partes alícuotas, cada una de las cuales lleva de 0,04 U.I. a 0,72 U.I. de enzima A, de 0,67 U.I. a 120 U.I. de enzima B, de 8 U.I. a 144 U.I. de enzima C y opcionalmente de 8 U.I. a 144 U.I. de enzima D, y opcionalmente tres o más partes alícuotas de solución fisiológica, de 0,4 hasta 7,2 ml cada una.

5. Empleo de los enzimas glutatión peroxidasa (enzima A), prolidasa (enzima B), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (enzima C) y opcionalmente aldosa reductasa (enzima D) para preparar una composición en forma de kit farmacéutico, destinada al tratamiento de la retinitis pigmentosa mediante inyección en el tejido retrobulbar, de manera que dicho kit contenga dichos enzimas en partes alícuotas y cantidades interactivas apropiadas para administrar:

- a) enzima A a una concentración comprendida entre 0,03 y 0,05 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;
- b) enzima B, partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima A, a una concentración de 5 a 7 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;
- c) enzima C, partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima B, a una concentración de 7 a 9 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo;
- d) enzima D, partiendo del mes siguiente a la última administración de enzima C, a una concentración de 7 a 9 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica para tres días consecutivos, a intervalos mensuales, para tres meses y para cada ojo.

6. Empleo de los enzimas según la reivindicación 5, en que la concentración de enzima A es de 0,04 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica, la concentración de enzima B de 6,67 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica y la concentración de enzima C de 8 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica, siendo la concentración del enzima opcional D igual a 8 U.I. en 0,4 ml de solución fisiológica.

7. Empleo de los enzimas según las reivindicaciones 5 o 6, en que dicho kit incluye dichos enzimas en forma liofilizada y en cantidades suficientes para al menos una serie de administraciones de a) hasta c) y, opcionalmente, también d), subdivididas en partes alícuotas que contienen de cada enzima una cantidad suficiente para la constitución de dichas partes alícuotas.

ES 2 266 601 T3

8. Empleo de los enzimas según las reivindicaciones 5 a 7, en que dicho kit incluye dichos enzimas en forma liofilizada y subdivididos en una o más partes alícuotas, cada una de las cuales lleva de 0,04 U.I. a 0,72 U.I. de enzima A, de 0,67 U.I. a 120 U.I. de enzima B, de 8 U.I. a 144 U.I. de enzima C y opcionalmente de 8 U.I. a 144 U.I. de enzima D, y opcionalmente tres o más partes alícuotas de solución fisiológica, de 0,4 hasta 7,2 ml cada una.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65