

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 527**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61P 1/18** (2006.01)

**A61K 38/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008 E 08719392 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2079445**

54 Título: **Composiciones estables de enzimas digestivas**

30 Prioridad:

**20.02.2007 US 902091 P**

**20.02.2007 US 902092 P**

**20.02.2007 US 902093 P**

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

**19.02.2016**

73 Titular/es:

**ALLERGAN PHARMACEUTICALS  
INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)  
The Yard House, Killruddery Estate, Southern  
Cross Road  
Bray, County Wicklow, IE**

72 Inventor/es:

**ORTENZI, GIOVANNI;  
MARCONI, MARCO y  
MAPELLI, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 560 527 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 estables de enzimas digestivas

**5 Antecedentes de la invención**

En casos de insuficiencia pancreática puede administrarse pancrelipasa y otros productos enzimáticos pancreáticos (PEP) para aliviar al menos parcialmente la deficiencia enzimática causada por diversas enfermedades que afectan al páncreas, tales como, pancreatitis, pancreatoclectomía, fibrosis quística, etc. El uso de enzimas pancreáticas en el tratamiento de la insuficiencia pancreática es la parte esencial de la terapia de los pacientes afectados de fibrosis quística. Sin estos complementos, los pacientes quedan gravemente deteriorados nutricionalmente. Este deterioro nutricional puede ser potencialmente mortal si no se trata, particularmente en el caso de lactantes.

La sustancia farmacológica pancrelipasa es principalmente una combinación de tres clases de enzimas: lipasa, proteasa y amilasa, junto con sus diversos cofactores y coenzimas. Estas enzimas son producidas de forma natural en el páncreas y son importantes en la digestión de las grasas, las proteínas y los carbohidratos. La pancrelipasa se prepara normalmente a partir de glándulas pancreáticas porcinas, aunque también pueden usarse otras fuentes, por ejemplo, las descritas en el documento U.S. 6.051.220, en el documento U.S. 2004/0057944, en el documento 2001/0046493 y en el documento WO 2006044529. Las enzimas catalizan la hidrólisis de las grasas en glicerol y ácidos grasos, del almidón en dextrina y azúcares, y de las proteínas en aminoácidos y sustancias derivadas.

Las enzimas pancreáticas muestran una actividad óptima bajo unas condiciones neutras y ligeramente alcalinas. En las condiciones gástricas, las enzimas pancreáticas pueden ser inactivadas, con la resultante pérdida de actividad biológica. Por lo tanto, las enzimas administradas exógenamente son generalmente protegidas frente a la inactivación gástrica y permanecen intactas durante su tránsito a través del estómago y del duodeno. Aunque es deseable recubrir las enzimas pancreáticas, también se encuentran comercialmente preparaciones no recubiertas. Las lipasas pancreáticas son las más sensibles a la inactivación gástrica y son las enzimas individuales más importantes en el tratamiento de la malabsorción. Normalmente se controla la actividad de la lipasa para determinar la estabilidad de una composición enzimática que contenga lipasa.

Después de su paso a través del estómago, las enzimas deberían ser liberadas en el duodeno en 5 - 30 minutos, dado que la digestión por parte de las enzimas pancreáticas y la absorción de los metabolitos tienen lugar principalmente en el segmento superior del intestino, aunque la digestión y la absorción pueden tener lugar a lo largo del tránsito GI. Normalmente las enzimas pancreáticas han sido recubiertas con un polímero de recubrimiento entérico que protege la composición enzimática frente al entorno ácido del estómago y proporciona después la liberación de la enzima en el intestino.

Las preparaciones de enzimas pancreáticas convencionales son intrínsecamente inestables y no poseen la vida de almacenamiento asociada normalmente a los productos farmacéuticos aprobados para su uso por vía oral. La actividad de las preparaciones de enzimas pancreáticas se determina normalmente basándose en la actividad de la lipasa, que es una de las enzimas más sensibles a la pérdida de actividad enzimática durante su almacenamiento. Las composiciones de enzimas digestivas disponibles comercialmente muestran una pérdida de la actividad de la lipasa con el tiempo de hasta aproximadamente el 35 % o más. Con objeto de compensar las pérdidas de actividad enzimática durante el almacenamiento y asegurar que el producto proporciona la potencia indicada en la etiqueta al final de la vida de almacenamiento, los fabricantes normalmente sobrellenan las formas de dosificación desde un 5 % hasta un 60 % y las actuales especificaciones de la USP para las cápsulas de liberación retardada de Pancrelipasa permiten un equivalente de Pancrelipasa no inferior al 90 % y no mayor del 165 % de la actividad de la lipasa indicada en la etiqueta.

En la práctica esto significa que los pacientes y los prescriptores son incapaces de valorar la dosis con precisión, con el resultado práctico de que la dosis apropiada debe ser determinada empíricamente para cada nueva prescripción. Los pacientes con trastornos de insuficiencia pancreática exocrina se basan en estos fármacos para obtener las enzimas que necesitan para digerir los alimentos adecuadamente. Si la etiqueta contiene una afirmación imprecisa sobre la potencia de un producto en particular, entonces el paciente está en riesgo de recibir demasiada cantidad o demasiada poca cantidad del medicamento.

Consecuentemente, sería deseable proporcionar una composición de enzimas digestivas estable capaz de mantener la actividad necesaria durante la vida de almacenamiento esperada de la preparación enzimática, sin depender del sobrellenado de la forma de dosificación.

**60 Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y formas de dosificación estables de enzimas digestivas y a métodos para la producción de composiciones y de formas de dosificación de enzimas estables. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones de enzimas con un recubrimiento entérico y a formas de dosificación que muestran una pérdida mínima de actividad en las condiciones de almacenamiento

típicas.

5 La invención proporciona una composición que comprende al menos una enzima digestiva en forma de una pluralidad de partículas de enzimas digestivas recubiertas, en la que al menos una enzima digestiva es la pancrelipasa, en la que cada partícula contiene un núcleo que comprende pancrelipasa recubierta con un recubrimiento entérico, en la que el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico y comprende adicionalmente un 4 - 10 % de talco con respecto al peso total de la partícula, en la que la composición tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 3 % o menos.

10 La composición puede tener una actividad de agua de aproximadamente 0,6 o menos.

La enzima digestiva estabilizada puede mostrar una pérdida de actividad de no más de aproximadamente el 15 % después de seis meses de un ensayo de estabilidad acelerada.

15 En otra forma de realización más, la presente invención proporciona una forma de dosificación tal como un comprimido o una cápsula que contiene la composición de la presente invención.

20 En otra forma de realización más, la presente invención proporciona un envase que comprende un recipiente precintado elaborado con un material resistente la humedad, un desecante y al menos una forma de dosificación de la presente invención, en el que el desecante y al menos una forma de dosificación están en el interior del recipiente precintado.

25 También se divulga en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con la deficiencia en enzimas digestivas que comprende la administración de una composición de la presente invención a un mamífero que lo necesita.

30 En otra forma de realización más, la presente invención proporciona un método para la preparación de una composición de la presente invención, en el que método comprende el recubrimiento de las partículas de la al menos una enzima digestiva en una atmósfera que tiene un contenido de humedad de aproximadamente 3,6 g de agua por m<sup>3</sup> o menos, con un recubrimiento que comprende un polímero entérico y talco, formando así una pluralidad de partículas de liberación retardada.

### **Descripción detallada de la invención**

35 En el presente documento se describen composiciones de enzimas digestivas estabilizadas.

40 El término "enzima digestiva estabilizada" significa una enzima digestiva que mantiene sustancialmente su actividad enzimática después de un almacenamiento a largo plazo. El término "enzima digestiva" representa una enzima del tracto alimentario que fragmenta los componentes de los alimentos de forma que pueden ser captados o absorbidos por el organismo.

La enzima digestiva es la pancrelipasa (también denominada pancreatina).

45 El término "enzima pancreática", según se usa en el presente documento, se refiere a la pancreatina. La enzima pancreática puede ser obtenida a través de una extracción a partir del páncreas, producirse artificialmente u obtenerse a partir de fuentes distintas al páncreas, tales como a partir de microbios, de plantas o de otros tejidos animales.

50 Los términos "pancrelipasa" o "pancreatina" designan una mezcla de varios tipos de enzimas, que incluyen las enzimas amilasa, lipasa y proteasa. La pancrelipasa está disponible comercialmente, por ejemplo, en Nordmark Arzneimittel GmbH o en Scientific Protein Laboratories LLC.

55 En una forma de realización de las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada comprende una lipasa. El término "lipasa" se refiere a una enzima que cataliza la hidrólisis de los lípidos en glicerol y ácidos grasos simples.

60 Algunos ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención incluyen, una lipasa animal (por ejemplo, una lipasa porcina), una lipasa bacteriana (por ejemplo, una lipasa de Pseudomonas y/o una lipasa de Burkholderia), una lipasa fúngica, una lipasa vegetal, una lipasa recombinante (por ejemplo, producida a través de la tecnología del ADN recombinante por parte de una célula hospedadora adecuada, seleccionada de entre una cualquiera de células hospedadoras de bacterias, de levaduras, de hongos, de plantas, de insectos o de mamíferos en cultivo, o las lipasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia natural, las lipasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica para una lipasa natural, etc.), una lipasa modificada químicamente o mezclas de las mismas.

65

En otra forma de realización de las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada comprende una amilasa. El término "amilasa" se refiere a enzimas hidrolasas de glucósidos que rompen el almidón, por ejemplo,  $\alpha$ -amilasas,  $\beta$ -amilasas,  $\gamma$ -amilasas,  $\alpha$ -glucosidasas ácidas, amilasas salivales tales como la ptialina, etc.

5 Las amilasas adecuadas para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen amilasas animales, amilasas bacterianas, amilasas fúngicas (por ejemplo, amilasa de *Aspergillus* y, preferiblemente, es la amilasa de *Aspergillus oryzae*), amilasas vegetales, amilasas recombinantes (por ejemplo, producidas a través de la tecnología del ADN recombinante por parte de una célula hospedadora adecuada, seleccionada de entre una cualquiera de células hospedadoras de bacterias, de levaduras, de hongos, de plantas, de insectos o de mamíferos en cultivo, o las amilasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia natural, las amilasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica para una amilasa natural, etc.), amilasas modificadas químicamente o mezclas de las mismas.

15 En otra forma de realización de las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada comprende una proteasa. El término "proteasa" se refiere de forma general a las enzimas (por ejemplo, proteinasas, peptidasas o enzimas proteolíticas) que rompen los enlaces peptídicos entre los aminoácidos de las proteínas. Las proteasas se identifican generalmente según su tipo catalítico, por ejemplo, peptidasas de ácido aspártico, peptidasas de cisteína (tiol), metalopeptidasas, peptidasas de serina, peptidasas de treonina, proteasas alcalinas o semialcalinas, neutras y peptidasas cuyo mecanismo catalítico es desconocido.

25 Algunos ejemplos de proteasas adecuadas para su uso en las composiciones o en las formas de dosificación orales de la presente invención incluyen proteasas de serina, proteasas de treonina, proteasas de cisteína, proteasas de ácido aspártico (por ejemplo, plasmepsina) metaloproteasas, proteasas de ácido glutámico, etc. Además, las proteasas adecuadas para su uso en las composiciones o en las formas de dosificación orales de la presente invención incluyen, proteasas animales, proteasas bacterianas, proteasas fúngica (por ejemplo, una proteasa de *Aspergillus melleus*), proteasas vegetales, proteasas recombinantes (por ejemplo, producida a través de la tecnología del ADN recombinante por parte de una célula hospedadora adecuada, seleccionada de entre una cualquiera de células hospedadoras de bacterias, de levaduras, de hongos, de plantas, de insectos o de mamíferos en cultivo, o las proteasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia natural, las proteasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica para una proteasa natural, etc.), proteasas modificadas químicamente o mezclas de las mismas.

35 Las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden comprender una o más lipasas (es decir, una lipasa, o dos o más lipasas), una o más amilasas (es decir, una amilasa, o dos o más amilasas), una o más proteasas (es decir, una proteasa, o dos o más proteasas), mezclas de una o más lipasas con una o más amilasas, mezclas de una o más lipasas con una o más proteasas, mezclas de una o más amilasas con una o más proteasas, o mezclas de una o más lipasas con una o más amilasas y una o más proteasas.

45 En una forma de realización, la enzima digestiva es un extracto pancreático porcino que comprende varias lipasas (por ejemplo, lipasa, colipasa, fosfolipasa A2, esterasa de colesterol), proteasas (por ejemplo, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa A y B, elastasa, cininogenasa, inhibidor de la tripsina), amilasas, y opcionalmente nucleasas (ribonucleasa, desoxirribonucleasa). En otra forma de realización, la enzima digestiva es sustancialmente similar al fluido pancreático humano. En otra forma de realización más, la enzima digestiva es pancrelipasa USP. En otra forma de realización más, la enzima digestiva es pancrelipasa ESP que tiene una actividad de lipasa de 69 - 120 U USP/mg, una actividad de amilasa mayor o igual a 216 U USP/mg, una actividad de proteasa mayor o igual a 264 U USP/mg y una actividad de proteasa total mayor o igual a 264 U USP/mg.

50 Las actividades de lipasa de las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden ser de aproximadamente 4.500 - 25.000 UI, por ejemplo, de aproximadamente 4.500 - 5.500 UI, de aproximadamente 9.000 - 11.000 UI, de aproximadamente 13.500 - 16.500 UI y de aproximadamente 18.000 - 22.000 UI. Las actividades de amilasa de las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden ser de aproximadamente 8.100 - 180.000 UI, por ejemplo, de aproximadamente 8.000 - 45.000 UI, de aproximadamente 17.000 - 90.000 UI, de aproximadamente 26.000 - 135.000 UI, de aproximadamente 35.000 - 180.000 UI. Las actividades de proteasa de las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden ser de aproximadamente 8.000 - 134.000 UI, por ejemplo, de aproximadamente 8.000 - 34.000 UI, de 17.000 - 67.000 UI, de 26.000 - 100.000 UI, de 35.000 - 134.000 UI. En una forma de realización, la actividad de la lipasa varía entre aproximadamente 4.500 - 5.500 UI, la actividad de la amilasa varía entre aproximadamente 8.000 - 45.000 UI, y la actividad de la proteasa varía entre aproximadamente 8.000 - 34.000 UI. En otra forma de realización, la actividad de la lipasa varía entre aproximadamente 9.000 - 11.000 UI, la actividad de la amilasa varía entre aproximadamente 17.000 - 90.000 UI, y la actividad de la proteasa varía entre aproximadamente 17.000 - 67.000 UI. En otra forma de realización más, la actividad de la lipasa varía entre aproximadamente 13.500 - 16.500 UI, la actividad de la amilasa varía entre aproximadamente 26.000 - 135.000 UI, y la actividad de la proteasa varía entre aproximadamente 26.000 - 100.000 UI. En otra forma de realización más, la actividad de la lipasa varía

entre aproximadamente 18.000 - 22.000 UI, la actividad de la amilasa varía entre aproximadamente 35.000 - 180.000 UI, y la actividad de la proteasa varía entre aproximadamente 35.000 - 134.000 UI.

5 Las proporciones de lipasa:proteasa:amilasa en las composiciones o en las formas de dosificación orales de la presente invención pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 1:10:10 hasta aproximadamente 10:1:1, o de aproximadamente 1,0:1,0:0,15 (basados en las actividades enzimáticas). La proporción de amilasa / lipasa en las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención puede variar entre aproximadamente 1,8 - 8,2, por ejemplo, entre aproximadamente 1,9 - 8,2, y entre aproximadamente 2,0 - 8,2. La proporción de proteasa / lipasa en las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención puede variar entre aproximadamente 1,8 - 6,2, por ejemplo, entre aproximadamente 1,9 - 6,1, y entre aproximadamente 2,0 - 6,1,

En otra forma de realización, las actividades de lipasa, de proteasa y de amilasa pueden ser las descritas en la Tabla A, a continuación:

15 Tabla A

<b>Formulación</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>	
<b>Actividad (IU)</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>
Lipasa	4.500	5.500	9.000	11.000	13.500	16.500	18.000	22.000
Amilasa	8.100	45.000	17.100	90.000	26.100	1350.00	35.100	180.000
Proteasa	8.100	34.000	17.100	67.000	26.100	100.000	35.100	134.000
<b>Proporción</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>	<b>mín</b>	<b>máx</b>
Amilasa / Lipasa	1,8	8,2	1,9	8,2	1,9	8,2	2,0	8,2
Proteasa / Lipasa	1,8	6,2	1,9	6,1	1,9	6,1	2,0	6,1

20 La cantidad total de enzimas digestivas (en peso) en las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención puede ser de aproximadamente el 20 - 100 %, el 20 - 90 %, el 20 - 80 %, el 20 - 70 %, el 20 - 60 %, el 20 - 50 %, el 20 - 40 %, el 20 - 30 %, o de aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 90 %. En una forma de realización, la cantidad total de enzimas digestivas es del 60 - 90 %. En otra forma de realización, la cantidad total de enzimas digestivas (por ejemplo, de pancrelipasa) es de aproximadamente el 68 - 72 %.

25 En una forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, tienen un contenido de humedad de aproximadamente el 3 % o menos, de aproximadamente el 2,5 % o menos, de aproximadamente el 2 % o menos, de aproximadamente el 1,5 % o menos, o de aproximadamente el 1 % o menos, incluyendo todos los intervalos y subintervalos entre los mismos (es decir, cualquiera de desde aproximadamente el 2,5 % hasta el 3 %, desde el 2 % hasta el 3 %, desde el 1,5 % hasta el 3 %, desde el 1 % hasta el 3 %, desde el 2 % hasta el 2,5 %, desde el 1,5 % hasta el 2,5 %, desde el 1 % hasta el 2,5 %, desde el 1,5 % hasta el 2 %, desde el 1 % hasta el 2 %, desde el 1 % hasta el 1,5 %, etc.). Se ha averiguado que las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención, mantenidas con un bajo contenido de humedad, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones convencionales mantenidas con un mayor contenido de humedad, por ejemplo, por encima de aproximadamente el 3 % o mayor.

40 El término "contenido de humedad", también denominado "contenido de agua", significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para las composiciones que no cambian su volumen al cambiar el contenido de humedad, el contenido de humedad puede expresarse volumétricamente (es decir, en volumen) en forma de la proporción entre la masa de humedad y el volumen seco del material. Para las composiciones que cambian su volumen al cambiar el contenido de humedad, el contenido de humedad puede expresarse gravimétricamente (es decir, en peso) como la masa de agua eliminada tras el secado por unidad de masa seca de la muestra. La determinación del contenido de humedad puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la materia. Por ejemplo, el contenido de humedad puede determinarse mediante una valoración química, tal como una valoración de Karl Fischer, en la que se disuelve una muestra en una celda de valoración electroquímica. El agua de la muestra es consumida en una reacción electroquímica, cuyo punto final se mide potenciométricamente, proporcionando así una medición directa de la cantidad de agua de la muestra. Alternativamente, pueden usarse métodos termogravimétricos relativamente simples tales como "pérdida durante el secado" (PdS), en el que se mide la masa de la muestra antes y después de un secado controlado. La pérdida de masa después del secado se atribuye a la pérdida de humedad. También pueden usarse analizadores de humedad disponibles comercialmente (por ejemplo, disponibles en Mettler Toledo, Sartorius AG, etc.) para la determinación del contenido de humedad. El contenido de humedad de las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención también puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la materia, por ejemplo, la PdS.

55

En otra forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, tienen una actividad de agua de aproximadamente 0,6 o menos, de aproximadamente 0,5 o menos, de aproximadamente 0,4 o menos, de aproximadamente 0,3 o menos, de aproximadamente 0,2 o menos, o de aproximadamente 0,1 o menos, incluyendo todos los intervalos y subintervalos entre los mismos (es decir, cualquiera de desde aproximadamente 0,5 hasta 0,6, desde 0,4 hasta 0,6, desde 0,3 hasta 0,6, desde 0,2 hasta 0,6, desde 0,1 hasta 0,6, desde 0,4 hasta 0,5, desde 0,3 hasta 0,5, desde 0,2 hasta 0,5, desde 0,1 hasta 0,5, desde 0,3 hasta 0,4, desde 0,2 hasta 0,4, desde 0,1 hasta 0,4, desde 0,2 hasta 0,3, desde 0,1 hasta 0,3, desde 0,1 hasta 0,2, etc.). Se ha averiguado que las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención, mantenidas a una baja actividad de agua, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones de enzimas digestivas convencionales mantenidas a unos niveles mayores de actividad de agua.

La actividad de agua, también denominada "aw", es la disponibilidad relativa del agua en una sustancia. Según se usa en el presente documento, el término "actividad de agua" se define como la presión de vapor del agua de una muestra dividida por la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura. El agua pura destilada tiene una actividad de agua de exactamente uno. La actividad de agua depende de la temperatura. Esto es, la actividad de agua cambia al cambiar la temperatura. En la presente invención, la actividad de agua se mide a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 40 °C.

La actividad de agua de un producto puede determinarse midiendo la humedad relativa del aire que rodea a la muestra en equilibrio. Consecuentemente, la medición de la actividad de agua en una muestra se lleva a cabo normalmente en un espacio cerrado (habitualmente aislado) en el que puede alcanzarse el equilibrio. En el equilibrio, la actividad de agua de la muestra y la humedad relativa del aire son iguales, y por lo tanto una medición de la humedad relativa en equilibrio (ERH) del aire de la cámara proporciona una medición de la actividad de agua de la muestra. En el mercado hay disponibles al menos dos tipos diferentes de instrumentos de actividad de agua. Un tipo de instrumento de actividad de agua utiliza la tecnología del punto condensación en espejo frío (por ejemplo, los medidores de actividad de agua de AquaLab™ disponibles en Decagon Devices, Inc.), mientras que otros miden la humedad relativa con sensores que modifican la resistencia eléctrica o la capacitancia (por ejemplo, los medidores de la actividad de agua disponibles en Rotronic). La actividad de agua de las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la materia.

En otra forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva estabilizada, muestran una pérdida del actividad enzimática de no más de aproximadamente el 25 %, de no más de aproximadamente el 20 %, de no más de aproximadamente el 15 %, de no más de aproximadamente el 12 %, de no más de aproximadamente el 10 %, de no más de aproximadamente el 8 %, o de no más de aproximadamente el 5 %, después de seis meses de ensayo de estabilidad acelerada.

El término "ensayo de estabilidad acelerada" o "ensayo de almacenamiento acelerado" se refiere a métodos de ensayo usados para simular los efectos de almacenamiento a relativamente largo plazo sobre la actividad enzimática, que pueden llevarse a cabo en un tiempo relativamente corto. Los métodos de ensayo de estabilidad acelerada se conocen en la materia como fiables alternativas al ensayo de estabilidad en tiempo real, y pueden predecir de forma precisa la vida de almacenamiento de los productos biológicos. Dichas condiciones de "ensayo de estabilidad acelerada" son conocidas en la materia y están conformes con la International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A.

Un método de ensayo de estabilidad acelerada comprende el almacenamiento de muestras de una composición de enzimas digestivas en una bolsa precintada de Nialene (nylon, aluminio, polietileno laminado; GOGLIO SpA, Milán) a 40 °C / 75 % de humedad relativa, durante 6 meses. Después del almacenamiento (o periódicamente durante el almacenamiento) puede ensayarse la actividad enzimática de las muestras mediante el uso de los métodos convencionales para el ensayo de la actividad enzimática digestiva (por ejemplo, Farmacopea de Estados Unidos, Pancrelipasa: ensayo de actividad de la lipasa).

Las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención también pueden comprender adicionalmente uno o más estabilizantes que potencian o mejoran la estabilidad de las composiciones o de las formas de dosificación orales de la presente invención. Algunos ejemplos de estabilizantes adecuados incluyen prolina, trehalosa, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina, sales metálicas anhidras, tales como hidrogenocarbonato de sodio, óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de aluminio y mezclas de los mismos. El uno o más estabilizantes pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente el 3 % o menos y/o una actividad de agua de 0,6 o menos.

Algunos ejemplos de formas adecuadas de trehalosa que pueden usarse en las composiciones o en las formas de dosificación orales de la presente invención incluyen trehalosa dihidratada (TD), trehalosa amorfa (AT), trehalosa anhidra (por ejemplo, trehalosa amorfa anhidra (AAT), trehalosa cristalina anhidra (ACT)). La trehalosa anhidra en

polvo puede contener cualquier AAT y/o ACT. Según se usa en el presente documento, el término "trehalosa" se refiere a cualquier forma física de la trehalosa, incluyendo anhidra, parcialmente hidratada, totalmente hidratada y mezclas y soluciones de las mismas. El término "trehalosa anhidra" se refiere a cualquier forma física de la trehalosa que contenga menos de un 2 % de agua. Las formas anhidras de la trehalosa pueden contener un 0 - 2 % de agua.

5 La trehalosa amorfa contiene aproximadamente un 2 - 9 % de agua y la trehalosa dihidratada contiene aproximadamente un 9 - 10 % de agua. La trehalosa anhidra puede prepararse según se describe en el documento PCT/GB97/00367. En una forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidra.

10 La cantidad de trehalosa anhidra (AAT o ACT) en la composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente el 5 - 50 %, del 5 - 40 %, del 5 - 30 %, del 5 - 20 %, del 5 - 15 %, del 5 - 10 %, del 7 - 15 % o de aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 7 %, de aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 15 % o de aproximadamente el 20 %.

15 La trehalosa anhidra puede ser incorporada en las composiciones o en las formas de dosificación orales de la presente invención en forma de un polvo. El tamaño de partícula del polvo de trehalosa anhidra puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 - 2.000 µm.

20 Las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención que comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidra confieren una estabilidad enzimática mejorada. Se cree que la trehalosa anhidra estabiliza las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención al absorber o secuestrar la humedad de la humedad ambiental, o la humedad residual de la elaboración o del interior de la propia formulación.

25 Dependiendo del uso previsto y de los requisitos de las composiciones, la proporción ponderal entre la enzima digestiva estabilizada y el estabilizante varía desde aproximadamente 99:1 hasta 80:20. El estabilizante puede ser incorporado en las composiciones o en las formas de dosificación orales de la presente invención mediante una mezcla en húmedo o en seco de al menos una enzima digestiva estabilizada con al menos un estabilizante. En una forma de realización, se mezcla en seco una o más enzimas digestivas estabilizadas con uno o más estabilizantes.

30 En otra forma de realización, se mezcla en húmedo una o más enzimas digestivas estabilizadas con uno o más estabilizantes.

Además de la enzima digestiva estabilizada y/o del (los) estabilizante(s), las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipientes" incluye otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que se añaden al (los) componente(s) activo(s) de una composición (por ejemplo, las enzimas digestivas estabilizadas) con objeto de mejorar el procesado, la estabilidad, la palatabilidad, etc. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen aglutinantes, estabilizantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, etc. Los expertos en la materia de formulaciones farmacéuticas apreciarán que un excipiente en particular puede llevar a cabo múltiples funciones en la composición. Por lo tanto, por ejemplo, un aglutinante también puede funcionar como diluyente, etc. Los excipientes pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente el 3 % o menos y/o una actividad de agua de aproximadamente 0,6 o menos.

45 Algunos ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidones, azúcares (por ejemplo, lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, xilitol, sorbitol, maltitol), celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), celulosas modificadas (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio), ácido alginico, polivinilpirrolidona (povidona), y mezclas de los mismos.

50 Algunos ejemplos de disgregantes adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, ácido alginico, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de sodio reticulada, resinas de intercambio iónico hinchables, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada), celulosa microcristalina, carboximetil almidón de sodio, glucolato sódico de almidón, almidones (almidón de maíz, almidón de arroz), y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de cinc, talco, ceras, Sterotex®, Stearowet®, y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, y mezclas de los mismos.

60 Algunos ejemplos de diluyentes adecuados incluyen manitol, sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico anhidro dihidratado, fosfato de calcio tribásico, celulosa, lactosa, carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

65 Algunos ejemplos de estabilizantes adecuados incluyen trehalosa, prolina, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina, y mezclas de los mismos.

En una forma de realización, el disgregante es crospovidona (por ejemplo, POLYPLASDONE XL, POLYPLASDONE XL-10). En otra forma de realización, el disgregante es croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL). En otra forma de realización, el disgregante es glucolato sódico de almidón (por ejemplo, EXPLOTAB, EXPLOTAB CV). En otra forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden comprender una combinación de disgregantes tales como celulosa microcristalina y glucolato sódico de almidón o croscarmelosa de sodio y crospovidona.

La cantidad de disgregante puede estar en el intervalo de aproximadamente cualquiera de aproximadamente el 0,1 - 30 %, el 1 % - 30 %, el 1 % - 25 %, el 1 % - 20 %, el 1 % - 15 %, el 1 % - 10 %, el 1 % - 5 %, el 5 % - 10 %, el 5 % - 15 %, el 5 % - 20 %, el 5 % - 25 % o el 5 % - 30 %. En una forma de realización, la cantidad de disgregante es de aproximadamente el 2 % - 4 % o de aproximadamente el 2 % - 3 % o de aproximadamente el 2,5 %.

Algunos ejemplos de diluyentes adecuados incluyen celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el diluyente es celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel). En otra forma de realización, el diluyente es almidón. En otra forma de realización, el diluyente es lactosa (por ejemplo, Pharmatol). En otra forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden comprender una combinación de diluyentes tales como celulosa microcristalina, almidón y lactosa.

La cantidad de diluyente puede estar en el intervalo de aproximadamente cualquiera de aproximadamente el 0,1 - 99 %, el 1 % - 30 %, el 1 % - 25 %, el 1 % - 20 %, el 1 % - 15 %, el 1 % - 10 %, el 1 % - 5 %, el 5 % - 10 %, el 5 % - 15 %, el 5 % - 20 %, el 5 % - 25 % o el 5 % - 30 %. En una forma de realización, la cantidad de diluyente es de aproximadamente el 2 % - 5 %, el 3 % - 5 % o de aproximadamente el 4 %.

Uno o más de los excipientes de las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden funcionar como un desecante para estabilizar adicionalmente la composición. Algunos excipientes adecuados útiles como desecantes incluyen cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que se una fuertemente al agua o que reduzca la actividad de agua de una composición. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede incluir aproximadamente un 1 - 4 % de gel de sílice, o aproximadamente un 2,5 % de gel de sílice.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse en cualquier forma de dosificación oral adecuada. Algunos ejemplos de formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas o sobrecillos. Dado que ciertas enzimas digestivas, tales como las lipasas pancreáticas, puede necesitar ser protegidas frente a la inactivación gástrica antes de su liberación en el duodeno, puede ser deseable que las composiciones de enzima digestiva estabilizada o las formas de dosificación orales de la presente invención se proporcionen en forma de una formulación de liberación controlada o retardada. Dichas formulaciones de liberación controlada o retardada pueden incluir comprimidos o partículas recubiertas con un recubrimiento entérico que sirve para proteger las enzimas digestivas sensibles al pH frente a la inactivación gástrica, que además libera las enzimas digestivas en el duodeno. Alternativamente, las formulaciones de liberación controlada pueden incluir cápsulas que contienen las composiciones de enzima digestiva estabilizada o las formas de dosificación orales de la presente invención, mediante lo cual la cápsula protege el contenido frente a una inactivación gástrica, que además libera las enzimas digestivas en el duodeno. Sin embargo, las composiciones de enzima digestiva estabilizada o las formas de dosificación orales de la presente invención no se limitan a las enzimas digestivas susceptibles de una inactivación gástrica, por ejemplo, ciertas enzimas digestivas que son estables de forma natural en el entorno gástrico, tales como las lipasas gástricas, un abanico de proteasas, que incluye aquellas de origen pancreático, y amilasas. Ciertas enzimas digestivas derivadas o extraídas a partir de microorganismos que tienen una estabilidad intrínseca, o que han sido modificadas químicamente mediante una reticulación.

Cuando las composiciones de la presente invención se formulan en forma de comprimidos, la(s) enzima(s) digestiva(s) estabilizada(s) pueden ser "comprimida(s)" (es decir, formada(s) en comprimidos) mediante el uso de métodos conocidos en la materia, y posteriormente recubiertas con un recubrimiento entérico, de nuevo mediante el uso de métodos conocidos en la materia.

Cuando las composiciones de la presente invención se formulan en forma de cápsulas, el contenido de la cápsula puede ser formulado mediante el uso de métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, la composición de la enzima digestiva estabilizada puede proporcionarse en forma de partículas o de comprimidos adecuados para su incorporación en una cápsula.

El término "partículas" según se usa en el presente documento incluye desde polvos finos (con unos diámetros de partícula en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ ) hasta pellas que tienen un diámetro de aproximadamente 5 mm.

La composición de enzima digestiva estabilizada también puede formarse en particular recubierta con un recubrimiento, en la que el recubrimiento comprende un polímero entérico. El término "polímero entérico" significa un polímero que protege las enzimas digestivas frente al contenido gástrico, por ejemplo, un polímero que es estable a pH ácido, pero que se descompone rápidamente a un pH mayor, o un polímero cuya velocidad de hidratación o de

erosión es lo suficientemente baja como para asegurar que el contacto del contenido gástrico con las enzimas digestivas es relativamente menor mientras están en el estómago, por oposición al resto del tracto gastrointestinal.

5 Algunos ejemplos de polímeros entéricos incluyen los conocidos en la materia, tales como polímeros naturales modificados o no modificados tales como acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa y goma laca; o polímeros sintéticos tales como polímeros o copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros del ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo y copolímeros de ácido metacrílico / metacrilato de metilo.

10 El polímero entérico de recubrimiento puede ser un polímero sintético, incluyendo un material inorgánico, que es un agente alcalinizante. Las partículas recubiertas resultantes proporcionan microesferas de liberación retardada que comprenden un núcleo que comprende la(s) enzima(s) digestiva(s) estabilizada(s) y un recubrimiento entérico que encapsula el núcleo. Las partículas de enzima digestiva estabilizada recubiertas pueden formularse a continuación en comprimidos o en cápsulas.

15 El polímero entérico y el al menos un material inorgánico imparten unas propiedades entéricas al recubrimiento de la presente invención. Esto es, cuando se usa como un medicamento, el recubrimiento actuará como una barrera protectora del medicamento frente al entorno ácido del estómago, y evitará sustancialmente la liberación del medicamento antes de que alcance el intestino delgado (es decir, la liberación de la enzima en el estómago es menor de aproximadamente el 10 - 20 % de la cantidad total de enzima en la composición).

El material inorgánico es un alcalinizante que es talco.

25 Dependiendo del uso previsto de la composición, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede estar en un intervalo de desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:60 en peso. En otra forma de realización, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 1:50 en peso. En otra forma de realización, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 1:40 en peso. En otra forma de realización, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:30 en peso. En otra forma de realización, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:25 en peso. En otra forma de realización, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:9 en peso. En otra forma de realización, la proporción entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 10:4 hasta aproximadamente 10:7 en peso.

Las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención comprenden partículas de enzimas digestivas estabilizadas recubiertas con un recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico y un material inorgánico que es talco.

40 El material inorgánico del recubrimiento entérico comprende aproximadamente el 4 -10 % en peso del peso, del peso total de las partículas. En otra forma de realización el material inorgánico comprende aproximadamente el 5, aproximadamente el 7 o aproximadamente el 10 % en peso de las partículas. En otra forma de realización más, el material inorgánico es un agente alcalinizante y comprende aproximadamente el 20 - 60 % del peso en seco del recubrimiento. En otras forma de realización más, el agente alcalinizante es aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 % o aproximadamente el 55 % del peso seco del recubrimiento (incluyendo todos los intervalos, subintervalos y valores entre los mismos). El agente alcalinizante es talco. En otra forma de realización particular más, el recubrimiento en seco de las partículas comprende aproximadamente el 35 % de talco.

50 En otra forma de realización de la presente invención, el recubrimiento comprende adicionalmente un plastificante. Algunos ejemplos de plastificantes adecuados incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de tri-n-butil acetilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, monoglicérido acetilado, diglicérido acetilado, y mezclas de los mismos.

55 Las formas de dosificación de la presente invención pueden ser cápsulas que contienen la composición de la presente invención (por ejemplo, partículas de liberación controlada de la composición de la enzima digestiva estabilizada, recubiertas con un polímero entérico y un agente alcalinizante). Las propias cápsulas pueden estar formadas por cualquier material biodegradable convencional conocido en la materia, por ejemplo, gelatina, polisacáridos tales como pululano, o materiales celulósicos modificados tales como hidroxipropilmetil celulosa. Con objeto de mejorar la estabilidad de las enzimas digestivas estabilizadas, la cápsula puede secarse antes del llenado, o puede seleccionarse una cápsula formada por un material con un bajo contenido de humedad. En una forma de realización de la forma de dosificación de la presente invención, la cápsula está formada por hidroxipropilmetil celulosa. En otra forma de realización de la forma de dosificación de la presente invención, la cápsula está formada por hidroxipropilmetil celulosa con un contenido de agua de aproximadamente el 6 % o menos, por ejemplo, de aproximadamente cualquiera del 4 % o menos, del 2 % o menos, o del 2 - 6 %, o del 4 - 6 %. En otra forma de

realización, la cápsula está formada por hidroxipropilmetil celulosa con un contenido de agua de menos de aproximadamente el 2 %.

5 Las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender una única enzima digestiva, o mezclas de enzimas digestivas. Si la composición de la enzima digestiva estabilizada está formada en particular recubierta con un recubrimiento entérico, las partículas recubiertas pueden contener cada una un núcleo que comprende una única enzima digestiva o mezclas de enzimas digestivas. La forma de dosificación también puede comprender partículas recubiertas, cada una de las cuales tiene nominalmente la misma composición, o puede comprender mezclas de diferentes tipos de partículas recubiertas. Por ejemplo, la forma de dosificación puede ser una cápsula que contiene 10 partículas recubiertas, en la que cada una de las partículas recubiertas tiene un núcleo que comprende pancrelipasa. Alternativamente, la forma de dosificación puede ser una cápsula que contiene partículas recubiertas, en la que algunas de las partículas recubiertas tienen un núcleo que comprende pancrelipasa, mientras que otras partículas recubiertas tienen unos núcleos que comprenden una lipasa diferente, o proteasas o amilasas. Puede usarse cualquier combinación adecuada de partículas recubiertas de diferentes composiciones para proporcionar el efecto 15 terapéutico deseado.

Además, cuando las formas de dosificación de la presente invención están formadas por partículas recubiertas de enzimas digestivas estabilizadas, las partículas individuales pueden tener, cada una, la misma composición de recubrimiento, o pueden incluir mezclas de partículas, algunas de las cuales tienen una composición de 20 recubrimiento diferente. Puede usarse cualquier combinación adecuada de composiciones de recubrimiento para proporcionar el tipo deseado de liberación controlada o de efecto terapéutico.

El núcleo de las partículas recubiertas puede tener cualquier tamaño de partícula o forma adecuada. Por ejemplo, 25 las partículas recubiertas pueden estar en forma de un polvo recubierto que tiene un tamaño de partícula que varía entre aproximadamente 50 - 5.000 micrómetros, o pueden estar en forma de "minicomprimidos" que tienen un diámetro de partícula nominal en el intervalo de aproximadamente 2 - 5 mm. Para otras aplicaciones, el núcleo de las partículas recubiertas puede ser de "minicomprimidos" que tienen unos diámetros de partícula nominales de menos de aproximadamente 2 mm, por ejemplo, de aproximadamente 1 - 2 mm.

30 En una forma de realización, las composiciones o las formas de dosificación orales de la presente invención pueden comprender una pluralidad de partículas de enzimas digestivas recubiertas (por ejemplo, pancrelipasa). Las partículas de enzimas digestivas pueden comprender una enzima digestiva, al menos un disgregante, al menos un aglutinante o un diluyente polimérico, y opcionalmente al menos un plastificante, opcionalmente al menos un deslizante, y opcionalmente al menos un lubricante. En una forma de realización, las partículas de enzimas 35 digestivas pueden comprender aproximadamente un 60 - 90 % de la enzima digestiva, aproximadamente un 1 - 4 % de al menos un disgregante, aproximadamente un 2 - 6 % de al menos un aglutinante o diluyente polimérico, y opcionalmente aproximadamente un 0,5 - 1,0 % de al menos un plastificante, opcionalmente aproximadamente un 0,2 - 0,6 % de al menos un deslizante, y opcionalmente aproximadamente un 0,2 - 0,6 % de al menos un lubricante. Por ejemplo, las partículas de enzimas digestivas pueden comprender aproximadamente un 60 - 90 % de 40 pancrelipasa, aproximadamente un 1 - 4 % de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,5 - 1,0 % de aceite de ricino hidrogenado, aproximadamente un 0,2 - 0,6 % de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente un 2 - 6 % de celulosa microcristalina, y aproximadamente un 0,2 - 0,6 % de estearato de magnesio. El recubrimiento puede comprender al menos un polímero entérico, aproximadamente un 4 - 10 % de al menos un agente alcalinizante (con respecto al peso total de las partículas), y opcionalmente al menos un plastificante. En una forma de realización, el 45 recubrimiento puede comprender aproximadamente un 10 - 20 % de al menos un polímero entérico, aproximadamente un 4 - 10 % de al menos un agente alcalinizante, y aproximadamente un 1 - 2 % de al menos un plastificante (con respecto al peso total de las partículas). Por ejemplo, el recubrimiento puede comprender aproximadamente un 10 - 20 % de ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, aproximadamente un 4 - 10 % de talco, y aproximadamente un 1 - 2 % de citrato de trietilo (con respecto al peso total de las partículas). La pluralidad de 50 partículas de enzimas digestivas recubiertas puede formarse a continuación en un comprimido o introducirse en una cápsula. En una forma de realización, la cápsula comprende hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones de la presente invención, y las formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención, tienen una estabilidad mejorada en comparación con las composiciones y las formas de 55 dosificación de enzimas digestivas convencionales (por ejemplo, de pancrelipasa). Por consiguiente, las formas de dosificación de la presente invención no requieren un "sobrellenado" (es decir, sobrellenado cero), como requerirían las formas de dosificación de enzimas digestivas convencionales, para administrar una cantidad clínicamente útil de enzima digestiva a un paciente que lo necesita. Las composiciones de enzimas digestivas y las formas de dosificación convencionales requieren unos niveles de sobrellenado de tanto como el 65 % (es decir, el 165 % de la dosis necesaria de enzima digestiva) para compensar la baja estabilidad enzimática. Como resultado, existen dudas 60 sobre la dosis administrada por las composiciones convencionales de enzimas digestivas. Por lo tanto, las formas de dosificación "sobrellenadas" convencionales pueden administrar una dosis mayor de la prevista de las enzimas digestivas poco después de su elaboración, pero con el tiempo, la actividad enzimática puede caer por debajo de la dosis prevista.

65 En una forma de realización, las formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención

tienen un sobrellenado sustancialmente de cero. El término "sobrellenado sustancialmente de cero" significa las composiciones de la presente invención en las que la cantidad de actividad de enzima digestiva adicional (es decir, la cantidad de actividad de enzima adicional por encima de la dosis prevista) es menor o igual a aproximadamente el 10 %, es decir, de aproximadamente el 10 %, menor de aproximadamente el 10 %, menor o igual a aproximadamente el 9 %, menor o igual a aproximadamente el 8 %, menor o igual a aproximadamente el 7 %, menor o igual a aproximadamente el 6 %, menor o igual a aproximadamente el 5 %, menor o igual a aproximadamente el 4 %, menor o igual a aproximadamente el 3 %, menor o igual a aproximadamente el 2 %, menor o igual a aproximadamente el 1 % o de aproximadamente del 0 %. Por lo que, por ejemplo, si la dosis prevista es de aproximadamente el 4.500 UI de lipasa, las formas de dosificación de la presente invención con un sobrellenado de sustancialmente cero pueden contener menos o igual a aproximadamente 4.950 UI de lipasa (es decir, menor o igual al 110 % de 4.500 UI de lipasa). En otra forma de realización, la forma de dosificación con sobrellenado cero contiene 4.500 UI de lipasa.

Las composiciones o las formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) de la presente invención pueden almacenarse en cualquier envase adecuado. Por ejemplo, el envase puede ser un tarro de vidrio o de plástico con un cierre de rosca o a presión. Alternativamente, las composiciones o las formas de dosificación de la presente invención pueden envasarse en forma de una forma de dosificación unitaria en "envases alveolados". Los solicitantes han averiguado que puede proporcionarse una mejora en la estabilidad de las composiciones o las formas de dosificación de enzimas digestivas si se proporciona un precinto resistente a la humedad y/o un envase resistente a la humedad. Algunos ejemplos de envases resistentes a la humedad adecuados incluyen tarros de vidrio, tarros de plástico que incorporan resinas o recubrimientos de barrera frente a la humedad, envases de plástico aluminizado (por ejemplo, Mylar), etc. El término "resistente a la humedad" se refiere a un envase que tiene una permeabilidad al agua de menos de aproximadamente 0,5 mg de agua por cm<sup>3</sup> de volumen del recipiente por año.

Los recipientes (por ejemplo, los frascos) pueden cerrarse con cualquier cierre adecuado, especialmente cierres que minimicen la entrada de humedad durante el almacenamiento. Por ejemplo, las composiciones o las formas de dosificación de la presente invención pueden cerrarse con un cierre tal como Saf-Cap III-A (Van Blarcom Closures, Inc.), que contiene HS 035 Heat Seal/20F (SANCAP Liner Technology, Inc.) impreso como un revestimiento de precinto.

Con objeto de asegurar la integridad del envase y de minimizar la entrada de humedad durante el almacenamiento, los envases precintados que contienen las composiciones o las formas de dosificación de la presente invención pueden ensayarse para la detección de fugas después de la dispensación de la composición o de la forma de dosificación de la presente invención, y precintarse el envase. Por ejemplo, los envases precintados pueden ensayarse mediante la aplicación de un vacío controlado al cierre, y la detección de la reducción en el vacío con el tiempo. Un equipo adecuado para la detección de fugas incluye el fabricado por Bonfiglioli (por ejemplo, el modelo LF-01-PKV o el modelo PKV 516).

Los envases que contienen las composiciones o las formas de dosificación de la presente invención también pueden contener un desecante (es decir, una sustancia que absorbe, reacciona con o adsorbe agua) capaz de reducir la humedad en el interior del envase, por ejemplo, una cápsula desecante, capaz de "capturar" la humedad de la atmósfera encerrada dentro del envase. Algunos ejemplos de desecantes adecuados que pueden colocarse en el interior de dichos envases incluyen zeolitas (por ejemplo, tamices moleculares tales como tamices moleculares de 4 Å), arcilla (por ejemplo, arcilla de montmorillonita), gel de sílice, carbón activo, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el desecante comprende tamices moleculares.

Además, es una práctica habitual a la hora de envasar dosis unitarias farmacéuticas orales, la adición de un "tapón" de un material celulósico, tal como algodón, en la parte superior del envase para completar el espacio vacío de la parte superior del recipiente, minimizando así el movimiento de su contenido. Los materiales celulósicos son algo higroscópicos, y pueden actuar como un "depósito" de humedad en el interior del envase. Consecuentemente, en una forma de realización de los envases de la presente invención, en el envase no hay presente un "tapón" celulósico o de algodón. En otra forma de realización de los envases de la presente invención, los envases carecen de un tapón celulósico o de algodón, y contienen un desecante.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante el uso de técnicas convencionales, pero modificarse según se indica en el presente documento para proporcionar unos contenidos en humedad de aproximadamente el 3 % o menos, unas actividades de agua de aproximadamente 0,6 o menos, o proporcionar composiciones de una enzima digestiva estabilizada que muestran una pérdida de actividad de no más de aproximadamente el 15 % después de un ensayo de estabilidad acelerada de tres meses. Por ejemplo, las partículas de las enzimas digestivas (por ejemplo, de pancrelipasa) pueden ser recubiertas en un aparato de recubrimiento de lecho fluido equipado con un deshumidificador. En una forma de realización, el aparato de recubrimiento se opera en una atmósfera que tiene un contenido de agua de aproximadamente 4 g/m<sup>3</sup> o menos, de aproximadamente 3,5 g/m<sup>3</sup> o menos, de aproximadamente 3 g/m<sup>3</sup> o menos, de aproximadamente 2,5 g/m<sup>3</sup> o menos, de aproximadamente 2,0 g/m<sup>3</sup> o menos, de aproximadamente 1,5 g/m<sup>3</sup> o menos, de aproximadamente 1,0 g/m<sup>3</sup> o menos, o de aproximadamente 0,5 g/m<sup>3</sup> o menos, incluyendo todo los intervalos y subintervalos entre los mismos.

La atmósfera en la que se realiza el recubrimiento puede comprender aire deshumidificado, nitrógeno deshumidificado u otro gas inerte deshumidificado.

5 El recubrimiento puede aplicarse en forma de una solución del polímero entérico (y opcionalmente un material inorgánico suspendido) en un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), una cetona (por ejemplo, acetona), cloruro de metileno, o mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas de acetona etanol).

10 Las composiciones de la presente invención proporcionan una mejora en la absorción de grasas, de proteínas y de carbohidratos en pacientes que padecen afecciones o trastornos relacionados con una deficiencia en una enzima digestiva. En una forma de realización, las composiciones de la invención, en particular las composiciones de pancrelipasa o de pancreatina, pueden usarse para el tratamiento de una insuficiencia pancreática exocrina (EPI) asociada a diversas enfermedades. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística (CF). En algunas formas de realización, dichas composiciones pueden aliviar sustancialmente la malabsorción (por ejemplo, de grasas) asociada a la EPI en pacientes con fibrosis quística y en otros pacientes, incluyendo pacientes pediátricos. En algunas formas de realización, dichas composiciones pueden aumentar el coeficiente de absorción de grasas (CFA) hasta al menos aproximadamente el 85 % o más en pacientes con fibrosis quística. Dichos resultados pueden conseguirse cuando se administran conjuntamente con otros agentes o composiciones, o pueden conseguirse sin una administración conjunta con otros agentes. En una forma de realización, dichos resultados del CFA se consiguen sin la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones tales como Prilosec®, Nexium®, y similares.

25 Para los pacientes a los que se ha diagnosticado un bajo nivel de pH GI (por ejemplo, unos niveles de pH GI < de aproximadamente 4), pueden obtenerse unos mejores resultados mediante la administración de las composiciones o de las formas de dosificación de la presente invención junto con inhibidores de la bomba de protones, antiácidos y otros fármacos que aumentan el pH del tracto GI. Por ejemplo, las composiciones o las formas de dosificación de la presente invención pueden ser administradas por separado con respecto a los inhibidores de la bomba de protones, los antiácidos u otros fármacos (ya sea antes de, conjuntamente o después de la administración del inhibidor de la bomba de protones, del antiácido, etc.). Alternativamente, el inhibidor de la bomba de protones, el antiácido u otro fármaco puede combinarse con la composición de pancreatina de la presente invención como una única forma de dosificación.

35 En otra forma de realización más, la presente invención proporciona una composición de la invención para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a una deficiencia en enzimas digestivas. El método comprende la administración de la composición de la presente invención a un mamífero que lo necesita. En una forma de realización, el mamífero es un ser humano.

40 En otra forma de realización más, la presente invención proporciona una composición de la invención para su uso en un método para el tratamiento o la prevención del trastorno asociado a una deficiencia en enzimas digestivas que comprende la administración de la composición o de la forma de dosificación de la presente invención a un mamífero que lo necesita, en la que la composición o la forma de dosificación de la presente invención comprende, además de al menos una enzima digestiva, un inhibidor de la bomba de protones, un antiácido u otro medicamento que aumente el pH GI. En otra forma de realización más, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a una deficiencia en enzimas digestivas, que comprende la administración de una composición o de una forma de dosificación de la presente invención, junto con una forma de dosificación que comprende un inhibidor de la bomba de protones, un antiácido u otro medicamento que aumente el pH GI.

50 Los trastornos que pueden ser tratados con la composición o con la forma de dosificación de la presente invención incluyen afecciones en las que el paciente no tiene enzimas digestivas o tiene unos niveles bajos, o en las que los pacientes requieren un complemento de enzimas digestivas. Por ejemplo, dichas afecciones pueden incluir fibrosis quística, pancreatitis crónica, otras enfermedades pancreáticas (por ejemplo, pancreatitis hereditaria, postraumática y por aloinjerto, hemocromatosis, síndrome de Shwachman, lipomatosis o hiperparatiroidismo), los efectos secundarios de un cáncer o de un tratamiento oncológico, los efectos secundarios de una cirugía (por ejemplo, una cirugía de derivación gastrointestinal, un procedimiento de Whipple, una pancreatectomía total, etc.) u otras infecciones en las que las enzimas pancreáticas no puede alcanzar el intestino, los efectos secundarios de una mala mezcla (por ejemplo, gastrectomía de Billroth II, otros tipos de cirugía de derivación gástrica, gastrinoma, etc.) de tratamientos farmacológicos tales como el tratamiento con metformina o aquellos fármacos usados para el tratamiento de los síntomas del VIH y de enfermedades autoinmunes tales como la diabetes en las que el páncreas por estar comprometido, una obstrucción (por ejemplo, litiasis ductal pancreática y biliar, neoplasmas pancreáticos y duodenales, estenosis ductal), una malabsorción asociada a la enfermedad celíaca, alergias alimentarias y envejecimiento.

65 La cantidad de la composición o de la forma de dosificación de la presente invención administrada diariamente a mamíferos (por ejemplo, a seres humanos) depende del resultado previsto. El médico experto será capaz de prescribir la dosis necesaria basándose en su diagnóstico de la afección que se va a tratar.

Por ejemplo, para el tratamiento de la suficiencia de enzimas digestivas en seres humanos (por ejemplo, relacionada con la fibrosis quística), la dosis inicial podría ser de entre 500 y 1.000 unidades de lipasa / kg / comida, no excediendo la dosis total las 2.500 unidades de lipasa / kg / comida o las 4.000 unidades de lipasa / g de grasa / comida, de acuerdo con las recomendaciones de la FDA de EE.UU. Normalmente, un paciente debería recibir al menos 4 formas de dosificación al día, administradas preferiblemente con alimentos.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1** (ejemplo comparativo)

La Pancrelipasa MT (minicomprimidos) es una mezcla del material de partida de pancrelipasa (por ejemplo, obtenida en Nordmark) y excipientes, comprimida mediante el uso de punzones redondos biselados de 2 mm de diámetro. Las características físicas de la Pancrelipasa MT antes del recubrimiento se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1	
Diámetro	2,0 mm
Peso (de 10 MT)	0,074 --- 0,086 g
Espesor (valor medio de 10 MT)	2,2 ± 0,2 mm
Dureza	0,5 --- 2,0 Kp
Friabilidad * (20 g de MT - 30 min a 25 rpm)	0,0 --- 2,5 %
* método según la USP	

La Pancrelipasa MT se recubrió con una formulación de recubrimiento (Tabla 2) mediante el uso de un aparato de lecho fluido Glatt-GPCGI equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 en el flujo de aire del proceso. El proceso de recubrimiento se llevó a cabo con aire del proceso con tres contenidos de humedad diferentes (Tabla 3). En cada lote, el peso del recubrimiento era de aproximadamente el 15 % del peso total de las partículas recubiertas. La composición de las partículas recubiertas para cada conjunto de condiciones del proceso es aproximadamente la misma (Tabla 4), y aparecían uniformes, lisas y homogéneas después de un examen al microscopio.

Tabla 2	
Material	% (p/p)
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10,19
Citrato de trietilo (TEC)	1,02
Talco	1,02
Etanol al 96 %	79,78
Acetona	7,99
	<b>100,00</b>
Tabla 3	
Lote	Contenido de humedad del aire del proceso (g/m <sup>3</sup> )
P9A165	8,8
P9A167	0,4
P9A170	3,6
Tabla 4	
Material	Composición de recubrimiento % (p/p)
Pancrelipasa MT	85,00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12,50
Citrato de trietilo (TEC)	1,25
Talco	1,25
	<b>100,00</b>

Los tres conjuntos de muestras (es decir, P9A165, P9A167 y P9A170) mostraron un contenido residual en humedad que se corresponde con el contenido de humedad del flujo de aire de procesado (Tabla 4).

Tabla 5	
Lote	Pérdida durante el secado (%)
P9A165	2,8
P9A167	1,1
P9A170	1,7

La influencia de la humedad residual sobre la pérdida de actividad con el tiempo fue evaluada en las siguientes condiciones de estabilidad acelerada:

se llenaron cápsulas de gelatina dura (dosis de 20.000 UI de Lipasa) con los tres lotes de minicomprimidos recubiertos de Pancrelipasa MT descritos anteriormente y se almacenaron a 40 °C a una humedad relativa del 75 % en bolsas de Nialene precintadas.

- 5 La actividad de la Lipasa se evaluó después de 15 días y de 4 meses de almacenamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

		Tiempo cero	15 días	4 meses
Lote	PdS	Lipasa (UI/mg)		
P9A165	(2,8 %)	62,5	46 (-26 % de actividad)	33,6 (-46 % de actividad)
P9A167	(1,1 %)	64,5	53 (-18 % de actividad)	46,2 (-28 % de actividad)
P9A170	(1,7 %)	63,8	53 (-17 % de actividad)	44,8 (-30 % de actividad)

- 10 Los resultados de la Tabla 6 muestran que las composiciones con un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 2 % proporcionan una mejora en la estabilidad. Alternativamente, se proporciona una mejora en la estabilidad mediante el recubrimiento en una atmósfera con un contenido de humedad de menos de entre 3,6 g/m<sup>3</sup> y 0,4 g/m<sup>3</sup>.

### Ejemplo 2

- 15 Se recubrieron partículas de Pancrelipasa MT con dos composiciones de recubrimiento que contienen diferentes cantidades de talco (Tabla 7).

Material	Composición en % (p/p)	
	Bajo contenido de talco	Alto contenido de talco
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10,190	5,825
Citrato de trietilo (TEC)	1,020	0,580
Talco	1,020	5,825
Etanol al 96 %	79,780	79,780
Acetona	7,990	7,990
	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>
Proporción de HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:10
Contenido sólido total	12,23 %	12,23 %

- 20 Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo mediante el uso de un aparato de lecho fluido Glatt-GPCG1 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con objeto de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (es decir, menor de 1 g/m<sup>3</sup>). Los pesos de recubrimiento fueron de aproximadamente el 15 %. La composición teórica de los dos lotes se recoge en la Tabla 8. El análisis al microscopio indicó que los recubrimientos de todas las muestras eran lisos y homogéneos. Se midieron los contenidos en humedad residual mediante la pérdida durante el secado (Tabla 9).

Lote	P9A230	P9A240
Material	Bajo contenido de talco	Alto contenido de talco
Composición en % (p/p)		
Pancrelipasa MT	85,000	85,000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12,500	7,143
Citrato de trietilo (TEC)	1,250	0,714
Talco	1,250	7,143
	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>

Lote	Pérdida durante el secado (%)
P9A230	0,9
P9A240	0,9

## ES 2 560 527 T3

Los efectos de las diferentes composiciones de recubrimiento sobre la pérdida de actividad con el tiempo se evaluaron en las siguientes condiciones de estabilidad acelerada:

- 5 se llenaron cápsulas de gelatina dura (dosis de 20.000 UI de Lipasa) con los dos lotes de Pancrelipasa MT recubierta descritos anteriormente, y se almacenaron a 40 °C y a una humedad relativa del 75 % en bolsas de Nialene precintadas.

La actividad de la Lipasa se comprobó después de 1, 2 y de 3 meses de almacenamiento según se muestra en la Tabla 9.

10

Tabla 10				
	Tiempo cero	1 mes	2 meses	3 meses
Lote	<i>Lipasa (UI/mg)</i>			
P9A230 <i>Bajo contenido de talco</i>	64,5	57,6 (-11 % de actividad)	49,6 (-23 % de actividad)	52,3 (-19 % de actividad)
P9A240 <i>Alto contenido de talco</i>	65,3	58,2 (-11 % de actividad)	60,62 (-7 % de actividad)	59,6 (-9 % de actividad)

15

Los resultados mostraron que la pérdida de actividad después de tres meses de almacenamiento en unas condiciones de estabilidad acelerada es significativamente menor para las muestras recubiertas con un recubrimiento con un elevado contenido de talco (Lote P9A240). Consecuentemente, el aumento en la concentración de talco o desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 7 % da como resultado una mejora significativa en la estabilidad de la enzima.

### Ejemplo 3

20

Se evaluaron los efectos del disolvente de la composición de recubrimiento mediante la preparación de composiciones de recubrimiento con un elevado contenido de talco y un bajo contenido de talco similares a las descritas en la tabla 6, excepto porque el disolvente de etanol (96 % de etanol, 4 % de agua) / acetona fue sustituido por acetona al 100 % (Tabla 11).

Tabla 11		
	<b>Composición en % (p/p)</b>	
<b>Material</b>	<i>Bajo contenido de talco</i>	<i>Alto contenido de talco</i>
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10,190	5,825
Citrato de trietilo (TEC)	1,020	0,580
Talco	1,020	5,825
Acetona	87,770	87,770
	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>
Proporción de HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:10
Contenido sólido total	12,23 %	12,23 %

25

Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo mediante el uso de un aparato de lecho fluido Glatt-GPCGI equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con objeto de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (menor de 1 g/m<sup>3</sup>). Los pesos de recubrimiento fueron de aproximadamente el 15 %. La composición teórica de los dos lotes se recoge en la en la Tabla 12.

30

Tabla 12		
Lote	P9A318 <i>Bajo contenido de talco</i>	P9A352 <i>Alto contenido de talco</i>
Material	Composición en % (p/p)	
Pancrelipasa MT	85,000	85,000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12,500	7,143
Citrato de trietilo (TEC)	1,250	0,714
Talco	1,250	7,143
	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>

35

El Lote P9A318 era conforme con las especificaciones del producto comercial, pero el Lote P9A352 no superó un ensayo de resistencia gástrica. El examen al microscopio demostró que el recubrimiento en película del Lote P9A352 no era liso y homogéneo como el de otras muestras recubiertas, probablemente debido a la mayor velocidad de evaporación de la acetona en comparación con la mezcla de etanol / acetona usada en las muestras previas, y la elevada concentración de talco en el recubrimiento.

Después, el Lote P9A318 se evaluó en las siguientes condiciones de estabilidad acelerada:

se prepararon cápsulas de gelatina dura (dosis de 20.000 UI de Lipasa) y se almacenaron a 40 °C y a una humedad relativa del 75 % en bolsas de Nialene precintadas. La actividad de la Lipasa se midió después de 1, 2 y 3 meses de almacenamiento según se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13				
	Tiempo cero	1 mes	2 meses	3 meses
Lote	<i>Lipasa (UI/mg)</i>			
P9A318 <i>Bajo contenido de talco</i>	63,6	59,5 (-6 % de actividad)	60,4 (-5 % de actividad)	55,4 (-13 % de actividad)

La estabilidad del Lote P9A318 ha mejorado significativamente en comparación con la estabilidad del Lote P9A230, que se preparó con un recubrimiento similar, en unas condiciones de recubrimiento similares (Tabla 14). Por lo tanto, parece que la sustitución del etanol al 96 % por acetona en la formulación de recubrimiento proporciona una pérdida significativamente menor en la actividad de la enzima con el tiempo.

Tabla 14						
Estabilidad acelerada a 40 °C + 75 % de H.R.				1 mes	2 meses	3 meses
Lote	HP:TEC:Talco	Contenido de talco	Disolvente	<i>Lipasa (pérdida de actividad)</i>		
P9A230	10:1:1	Bajo	Etanol \ Acetona	-11 %	-23 %	-19 %
P9A240	10:1:10	Alto	Etanol \ Acetona	-11 %	-7 %	-9 %
P9A318	10:1:1	Bajo	Acetona	-6 %	-5 %	-13 %

#### Ejemplo 4

Se rellenaron CPS de gelatina y cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetil celulosa) con idénticas composiciones de lipasa recubiertas. El contenido de agua de las cápsulas de gelatina es de aproximadamente un 14 %, y el contenido de agua de las cápsulas de HPMC es de aproximadamente un 4 %. Además, un conjunto de cápsulas de HPMC se secó hasta un nivel de humedad de menos del 2 %. Todas las muestras fueron sometidas a unas condiciones de estabilidad acelerada (a 40 °C y un 75 % de humedad relativa; las muestras se termosellaron en bolsas de Nialene, y se ensayó la actividad de la lipasa después de 15, 30 y 90 días. Los resultados se muestran a continuación en las Tablas 15 - 17.

#### 1) CPS de HPMC frente a CPS de GELATINA

TABLA 15		
LOTE P200450287		
PÉRDIDA DE ACTIVIDAD DE LA LIPASA %		
TIEMPO	CPS DE GELATINA	CPS DE HPMC (sin secar)
15 días	-12 %	-3 %
30 días	-21 %	-13 %

TABLA 16		
LOTE P200450614		
PÉRDIDA DE LIPASA %		
TIEMPO	CPS DE GELATINA	CPS DE HPMC (secadas)
30 días	-11	-1

TABLA 17		
LOTE P200450653		
PÉRDIDA DE LIPASA %		
TIEMPO	CPS DE GELATINA	CPS DE HPMC (sin secar)
30 días	-14	-8
90 días	-32	-18

Según se muestra en las Tablas 15 - 17, las composiciones de lipasa de las cápsulas de HPMC muestran una actividad de lipasa significativamente mayor después de un almacenamiento durante 15, 30 y 90 días en unas condiciones de estabilidad acelerada, y las cápsulas de HPMC secas ofrecen una mejor estabilidad que las que contienen unos niveles de humedad en equilibrio.

**Ejemplo 5**

Se rellenaron cápsulas de gelatina y de hidroxipropilmetil celulosa con composiciones de lipasa recubiertas en forma de minicomprimidos. El recubrimiento de las composiciones de las cápsulas de gelatina (P200050) contenía aproximadamente un 10 % de talco, mientras que el recubrimiento de las composiciones de las cápsulas de hidroxipropilmetil celulosa (P200550) contenía aproximadamente un 33 % de talco. Las composiciones de recubrimiento eran por lo demás idénticas. La siguiente Tabla 18 compara los niveles de degradación observados después de un almacenamiento en unas condiciones de estabilidad acelerada con el contenido de humedad de las composiciones. Según se muestra en la Tabla 18, unos mayores niveles de actividad de la lipasa se correlacionan con unos menores niveles de humedad en la composición. Además, las composiciones introducidas en las cápsulas de HPMC son más estables que las composiciones introducidas en las cápsulas de gelatina.

Tabla 18

HPMC		% de actividad				PDS %			
		meses 40 °C / 75 % de HR				meses 40 °C / 75 % de HR			
Lote		0	1	3	6	0	1	3	6
P200550	503	100	100	105	101	1,6	1,7	1,6	1,5
P200550	865	100	96	101	102	1,7	2,1	1,6	1,8
P200550	500	100	102	101	98	0,8	1,9	1,7	2
P200550	861	100	97	103	99	1,5	1,7	2,0	1,4
P200550	502	100	100	99	98	0,4	1,4	2,3	2,0
P200550	859	100	103	103	97	1,1	0,7	1,9	1,3
<b>Promedio</b>		<b>100</b>	<b>100</b>	<b>102</b>	<b>99</b>	<b>1,2</b>	<b>1,6</b>	<b>1,9</b>	<b>1,7</b>
Gelatina		% de actividad				PDS %			
		meses 40 °C / 75 % de HR				meses 40 °C / 75 % de HR			
Lote		0	1	3	6	0	1	3	6
P200050	981	100	90	92	81	2,9	3,0	3,0	2,8
P200050	975	100	89	79	66	2,7	3,2	3,1	2,8
P200050	977	100	96	93	87	3,2	3,4	3,2	2,9
<b>Promedio</b>		<b>100</b>	<b>92,5</b>	<b>86</b>	<b>77</b>	<b>3,0</b>	<b>3,3</b>	<b>3,2</b>	<b>2,9</b>

**Ejemplo 6**

Se evaluaron los efectos del almacenamiento de las cápsulas que contienen las composiciones de lipasa en envases que contienen un desecante mediante la medición de la actividad de la lipasa en las muestras después de 30 y de 90 días de almacenamiento en unas condiciones de estabilidad acelerada (a 40 °C y un 75 % de humedad relativa; muestras termoselladas en bolsas de Nialene). Según se muestra en las Tablas 19 y 20, la actividad de la lipasa es significativamente mayor en los envases que contienen un desecante y en las cápsulas que se secan por debajo de su contenido de humedad en equilibrio.

2) DESECANTES

Desecante 1: gel de sílice en bolsas Tyvek®  
 Desecante 2: tamices moleculares en bolsas Tyvek®

TABLA 19			
PÉRDIDA DE LIPASA %			
TIEMPO	P200450614 en cps de HPMC (secas) sin desecante	P200450614 en cps de HPMC (secas) desecante 1	P200450614 en cps de HPMC (secas) desecante 2
30 días	-1	+4	+1
90 días	-10	+2	0

TABLA 20			
PÉRDIDA DE LIPASA %			
TIEMPO	P200450653 en cps de HPMC sin desecante	P200450653 en cps de HPMC desecante 1	P200450653 en cps de HPMC desecante 2
30 días	-8	-8	-5
90 días	-18	-14	-10

**Ejemplo 7**

- 5 Se recubrieron partículas de Pancrelipasa MT con dos composiciones de recubrimiento que tenían una cantidad de talco intermedia entre los niveles "bajo" y "alto" empleados anteriormente (HP55:TEC:Talco = 10:1:5), mediante el uso de acetona o de una mezcla de etanol / acetona como disolvente de recubrimiento. La composición teórica de las dos suspensiones de recubrimiento se muestra a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21		
Material	Composición en % (p/p)	
	Contenido intermedio en talco	
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7,644	7,644
Citrato de trietilo (TEC)	0,764	0,764
Talco	3,822	3,822
Etanol	79,780	
Acetona	7,990	87,770
	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>
Proporción de HP:TEC:Talco	10:1:5	10:1:5
Contenido sólido total	12,23 %	12,23 %

- 10 Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo mediante el uso de un aparato de lecho fluido Glatt-GPCG1 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con objeto de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (menor de 1 g/m3).
- 15 Los lotes se prepararon mediante el recubrimiento de la Pancrelipasa MT a un peso de recubrimiento de aproximadamente el 15 %. Se prepararon tres lotes con un disolvente de recubrimiento de etanol / acetona y se prepararon tres lotes con un disolvente de recubrimiento de acetona. La composición teórica, que era la misma para los tres lotes, se muestra a continuación en la Tabla 22.

Tabla 22		
Lote	P9A483 - P9A485 - P9A486 <i>Etanol / Acetona como disolvente</i>	P9A405 - P9A476 - P9A477 <i>Acetona como disolvente</i>
Material	Composición en % (p/p)	
Pancrelipasa MT	85,00	85,00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	9,37	9,37
Citrato de trietilo (TEC)	0,94	0,94
Talco	4,69	4,69
	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

- 20 El análisis al microscopio del recubrimiento de las seis muestras aparecía liso y homogéneo. Las partículas de Pancrelipasa MT recubiertas se introdujeron después en cápsulas de HPMC y se envasaron en frascos de vidrio que contienen desecantes (tamices moleculares). Después los frascos se precintaron, se almacenaron en unas condiciones de estabilidad acelerada y se evaluó la actividad de la lipasa en diversos períodos de tiempo, según se indica a continuación en la Tabla 23.
- 25

- 30 Las condiciones de envasado de cada muestra eran como se indica a continuación. Se introdujeron doce cápsulas de HPMC (dosis de 20.000 UI de Lipasa) y 1 g de tamices moleculares (Minipax sorbent-Multisorb) como desecante en un frasco de vidrio de 30 ml de capacidad. Los frascos se cerraron con un Saf-Cap III-A, que contenía HS 035 Heat Seal/20F impreso como revestimiento de precintado, y se almacenaron a 40 °C / 75 % de HR.

Tabla 23

Estabilidad acelerada a 40 °C + 75 % de HR											
Lote	Disolvente	0 días	20 días	30 días	40 días	60 días	90 días	120 días	180 días		
P9A483	U de Lipasa, USP/mg	69,0	67,0	72,4	62,6	64,7	nd	nd	nd		
	% de PDS	1,0	0,5	0,2	0,2	0,6	nd	nd	nd		
P9A485	Lipasa (pérdida de actividad)		-3 %	5 %	-9 %	-6 %	nd	nd	nd		
	U de Lipasa, USP/mg	70,0	73,2	65,7	69,8	66,9	nd	nd	nd		
P9A486	% de PDS	1,1	0,6	0,3	0,6	0,6	nd	nd	nd		
	Lipasa (pérdida de actividad)		5 %	-6 %	0 %	-4 %	nd	nd	nd		
P9A486	U de Lipasa, USP/mg	63,0	61,4	59,7	62	61,5	nd	nd	nd		
	% de PDS	1,6	0,2 %	0,6 %	0,5 %	0,4 %	nd	nd	nd		
P9A405	Lipasa (pérdida de actividad)		-3 %	-5 %	-2 %	-2 %	nd	nd	nd		
	U de Lipasa, USP/mg	64,0	63,2	62,9	65,1	65,5	64,7	66,7	63,1		
P9A476	% de PDS	1,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,04	0,6	0,2		
	Lipasa (pérdida de actividad)		-1 %	-2 %	2 %	2 %	1 %	4 %	-1 %		
P9A477	U de Lipasa, USP/mg	64,9	65,3	62,1	62,4	62,6	58,7	67,0	61,4		
	% de PDS	1,2	0,4	1,0	1,3	0,5	1,0	1,0	0,6		
P9A477	Lipasa (pérdida de actividad)		1 %	-4 %	-4 %	-4 %	-10 %	3 %	-5 %		
	U de Lipasa, USP/mg	68,7	71,7	68,0	67,2	69,7	64,4	73,4	66,2		
P9A477	% de PDS	1,1	0,2	0,3	1,0	0,0	0,6	0,7	0,4		
	Lipasa (pérdida de actividad)		4 %	-1 %	-2 %	1 %	-6 %	7 %	-4 %		

Según se muestra en la Tabla 23, las tres muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento de etanol / acetona mostraron unas pérdidas similares en la actividad de la lipasa. Después de 2 meses de almacenamiento, dos de las muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento de acetona no mostraban ninguna pérdida de actividad, y la tercera mostraba una reducción en la actividad del 4 %. Esto sugiere que las muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento de acetona son más estables que las muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento de etanol / acetona.

**Ejemplo 8**

**10 Microcomprimidos**

Para proporcionar opciones adicionales se elaboraron formulaciones de dosis en las que el tamaño de los comprimidos se había reducido significativamente. La mezcla de pancrelipasa se comprimió con punzones redondos con un diámetro de 1,5 mm y un radio de curvatura de 1,2 mm.

Los parámetros de compresión se establecieron para obtener microcomprimidos ("µT") con una friabilidad menor del 2,5 % (método USP). Las características del Lote 9A402 se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24	
Lote P9A402	Valores
Diámetro	1,5 mm
Peso (de 20 µT)	0,071 g (0,070 -- 0,073)
Grosor (como un valor medio de 20 µT)	1,73 mm (1,70 --1,77)
Dureza (como un valor medio de 20 µT)	4 Newton (3 - 5)
Friabilidad (20 g de µT - 30 min a 25 rpm)	1,80 %

Se recubrió el Lote P9A402 en un aparato de lecho fluido Glatt-GPCG1 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con objeto de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (menor de 1 g/m3) con una suspensión que tiene la composición mostrada en la Tabla 2. Se obtuvo un peso de recubrimiento del 22 %. El análisis al microscopio de los recubrimientos en película indicó que todas las muestras aparecían lisas y homogéneas.

La composición teórica del lote P9A422 se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25	
Lote P9A422	Composición de recubrimiento estándar en % (p/p)
Pancrelipasa MT	78,00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	18,34
Citrato de trietilo (TEC)	1,83
Talco	1,83
	<b>100,000</b>

Se prepararon otros dos lotes de microcomprimidos como se ha descrito anteriormente, y sus propiedades se muestran a continuación en la Tabla 26.

Tabla 26		
Características	Lote P9A457	Lote P9A459
Diámetro	1,5 mm	1,5 mm
Peso (de 20 µT)	0,072 g (0,070 - 0,073)	0,071 g (0,070 - 0,074)
Grosor (como un valor medio de 20 µT)	1,73 mm (1,67- 1,83)	1,74 mm (1,69 - 1,82)
Dureza (como un valor medio de 20 µT)	5 Newton (3 - 6)	5 Newton (4 - 6)
Friabilidad (20 g de µT - 30 min a 25 rpm)	1,99 %	2,02 %

Se recubrieron microcomprimidos de Pancrelipasa con una de las dos suspensiones con unos niveles de talco intermedios entre los niveles "alto" y "bajo" descritos anteriormente (HP55:TEC:Talco = 10:1:5), mediante el uso de acetona o de una mezcla de etanol en acetona como disolvente de recubrimiento (Tabla 27).

Los seis ensayos se llevaron a cabo mediante el uso de un aparato de lecho fluido Glatt-GPCG1 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con objeto de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (menor de 1 g/m3). Los pesos de recubrimiento eran de aproximadamente el 22 %, y el análisis al microscopio indicó que los recubrimientos eran lisos y homogéneos.

ES 2 560 527 T3

$\mu$ T recubiertos	Disolvente	$\mu$ T no recubiertos
Lote P9A460	Acetona	Lote P9A402
Lote P9A458	Acetona	Lote P9A457
Lote P9A463	Acetona	Lote P9A459
Lote P9A473	Etanol / Acetona	Lote P9A402
Lote P9A466	Etanol / Acetona	Lote P9A457
Lote P9A468	Etanol / Acetona	Lote P9A459

Las composiciones teóricas de los lotes se resumen en la Tabla 28.

Lote	P9A466 - P9A468 - P9A473 <i>Etanol / Acetona como disolvente</i>	P9A458 - P9A460 - P9A463 <i>Acetona como disolvente</i>
Material	Composición en % (p/p)	
Pancrelipasa MT	78,00	78,00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	13,75	13,75
Citrato de trietilo (TEC)	1,37	1,37
Talco	6,88	6,88
	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

- 5 Se rellenaron cápsulas cps de HPMC con los microcomprimidos recubiertos descritos anteriormente, y se envasaron en frascos de vidrio que contienen desecantes (tamices moleculares). Después los frascos se cerraron con Saf-Cap III-A, que contiene HS 035 Heat Seal/2OF impreso como un revestimiento de precintado y se almacenaron en unas condiciones de estabilidad acelerada (a 40 °C y un 75 % de humedad relativa). Se colocaron doce cápsulas de MPMC (dosis de 5.000 UI de Lipasa) y 1 g de tamices moleculares (Minipax sorbent-Multisorb) como desecante en un frasco de vidrio de 30 ml de capacidad. La actividad de la lipasa se midió a los 20, 30, 40 y 60 días de almacenamiento según se muestra en las Tablas 29 y 30.

Estabilidad acelerada a 40 °C + 75 % de HR		0 días	20 días	30 días	40 días	60 días	90 días	120 días	180 días	
Lote	Disolvente									
P9A466	Etanol \ Acetona	U de Lipasa, USP/mg	64,7	67,0	64,6	63,6	62,3	nd	nd	nd
		% de PDS	1,7	2,2	0,4	0,0	0,0	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		4 %	0 %	-2 %	-4 %	nd	nd	nd
P9A468	Etanol \ Acetona	U de Lipasa, USP/mg	61,2	59,6	57,7	58,6	58,9	nd	nd	nd
		% de PDS	1,7	0,5	0,4	0,0	0,0	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		4 %	0 %	-2 %	-4 %	nd	nd	nd
P9A473	Etanol \ Acetona	U de Lipasa, USP/mg	59,8	58,9	57,7	59,4	58,4	nd	nd	nd
		% de PDS	1,8	0,7	0,9	0,0	0,0	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		-2 %	-4 %	-1 %	-2 %	nd	nd	nd
P9A458	Acetona	U de Lipasa, USP/mg	62,4	65,4	64,3	62,9	65,0	62,3	65,5	62,6
		% de PDS	3,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,6	1,3	0,3
		Lipasa (pérdida de actividad)		5 %	3 %	1 %	4 %	0 %	5 %	0 %
P9A460	Acetona	U de Lipasa, USP/mg	56,9	58,2	59,2	58,3	60,0	57,6	62,2	56,8
		% de PDS	1,7	0,07	0,3	0,0	0,0	0,0	0,6	0,2
		Lipasa (pérdida de actividad)		2 %	4 %	2 %	5 %	1 %	9 %	0 %
P9A463	Acetona	U de Lipasa, USP/mg	62,7	63,8	62,2	61,5	59,8	54,5	62,6	58,6
		% de PDS	1,6	2,3	0,5	0,0	0,0	0,4	0,6	0,5
		Lipasa (pérdida de actividad)		2 %	-1 %	-2 %	-5 %	-13 %	0 %	-7 %

Estabilidad acelerada a 40 °C + 75 % de HR		20 días	30 días	40 días	60 días
Lote	Disolvente	Lipasa (pérdida de actividad)			
P9A466	Etanol \ Acetona	+4 %	0 %	-2 %	-4 %
P9A468	Etanol \ Acetona	-3	-4 %	-4	-4 %
P9A473	Etanol \ Acetona	-2 %	-4 %	-1 %	-2 %

## ES 2 560 527 T3

P9A458	Acetona	+5 %	+3 %	+1 %	+4 %
P9A460	Acetona	+2	+4 %	+2 %	+5 %
P9A463	Acetona	+2 %	-1 %	-2 %	-5 %

Las tres muestras preparadas mediante el uso de un disolvente de recubrimiento de etanol / acetona mostraron un comportamiento similar, y después de dos meses de almacenamiento, la pérdida de actividad de la lipasa era del 2 % - 4 %. Después de dos meses de almacenamiento, la pérdida de actividad de dos de las muestras preparadas mediante el uso de un disolvente de recubrimiento de acetona no mostraron ningún signo de pérdida de actividad de la lipasa, mientras que una tercera muestra mostró una disminución del 5 % en la actividad de la lipasa. Por lo tanto, las composiciones preparadas con acetona como disolvente de recubrimiento eran más estables que las muestras preparadas con un disolvente de recubrimiento de etanol / acetona, posiblemente relacionado con el contenido de agua del etanol usado.

Los microcomprimidos preparados anteriormente eran ligeramente oblongos (véanse las Tablas 24 y 26); el espesor y el diámetro del microcomprimido estaban entre 1,22:1 y 1,15:1.

Para reducir adicionalmente el tamaño de los microcomprimidos, se prepararon nuevas muestras con unas proporciones entre el espesor y el diámetro próximas a 1:1 (Lote Q9A006), que se muestran a continuación en la Tabla 31.

Tabla 31	
Características	Lote Q9A006
Diámetro	1,5 mm
Peso (de 20 µT)	0,060 g (0,058 - 0,062)
Grosor (como un valor medio de 20 µT)	1,50 mm (1,45 - 1,58)
Dureza (como un valor medio de 20 µT)	5 Newton (4 - 6)
Friabilidad (20 g de µT - 30 min a 25 rpm)	1,63 %

El Lote Q9A006 se recubrió con las composiciones mostradas en la Tabla 32 a un peso de recubrimiento del 22 %. Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo mediante el uso de un aparato de ojos de lecho fluido Glatt-GPCG1 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con objeto de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (menor de 1 g/m<sup>3</sup>).

La composición teórica de los microcomprimidos recubiertos del Lote Q9A019 era la misma que la mostrada en la Tabla 28. El análisis al microscopio indicó que los recubrimientos eran lisos y homogéneos.

Tabla 32	
	<b>Composición en % (p/p)</b>
<b>Material</b>	Contenido de talco intermedio
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7,644
Citrato de trietilo (TEC)	0,764
Talco	3,822
Acetona	87,770
	<b>100,000</b>
Proporción de HP:TEC:Talco	10:1:5
Contenido sólido total	12,23 %

Los ejemplos anteriores muestran que las composiciones de enzima digestiva con una estabilidad mejorada pueden ser preparadas mediante el mantenimiento de un bajo contenido de humedad y de actividad de agua en los componentes de la composición, por ejemplo, sustituyendo los disolventes de recubrimiento acuosos de etanol / acetona por acetona, recubriendo los minicomprimidos y los microcomprimidos en flujos de aire de proceso deshumidificado (por ejemplo, con unos contenidos en humedad de entre 0,4 g/m<sup>3</sup> y 3,6 g/m<sup>3</sup>). Además, un aumento en los niveles de materiales inorgánicos en el recubrimiento (por ejemplo, unas proporciones de HP55:TEC:Talco que varían entre 10:1:1 y 10:1:5), una selección de los materiales de la cápsula menos higroscópicos (por ejemplo, HPMC o HPMC secas) y unas técnicas de envasado mejoradas (por ejemplo, almacenamiento en frascos de vidrio precintados que contienen desecantes) proporcionan composiciones y formas de dosificación de la enzima digestiva con una estabilidad mejorada.

### Ejemplo 9

La siguiente Tabla 33 muestra el ensayo de estabilidad acelerada (en frascos; a 40 °C y un 75 % de humedad relativa) de minicomprimidos de pancrelipasa recubiertos con Eudragit.

Tabla 33

Lote	1		2		3		4		5	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
UI de Lipasa	23.030	15.510	24.180	15.810	23.550	16.014	23.000	16.100	23.613	17.594
% (frente al momento 0)	100	67	100	65	100	68	100	70	100	74
P.d.S. % (máx. 5,0)	4,0	4.9	3.9	4.6	4.2	4.2	3.9	4.3	3.3	3.7

5 Los resultados indican que los recubrimiento entéricos convencionales tales como Eudragit no proporcionan unas composiciones estabilizadas de pancrelipasa.

**Ejemplo 10**

10 Algunos ejemplos de formas de dosificación que comprenden microesferas recubiertas con ER a una dosis variable por cápsula, recubiertas según se ha descrito en los ejemplos previos, se muestran a continuación en la Tabla 34:

Tabla 34				
Contenido (mg/cápsula) para cada dosis				
Componente	Composición 1	Composición 2	Composición 3	Composición 4
Pancrelipasa	55,7 (5.000 unidades USP)	108,9 (10.000 unidades USP)	163,4 (15.000 unidades USP)	217,8 (20.000 unidades USP)
Croscarmelosa de sodio	1,9	3,6	5,5	7,3
Aceite de ricino hidrogenado	0,6	1,2	1,8	2,4
Dióxido de silicio coloidal	0,3	0,6	0,9	1,2
Celulosa microcristalina	3,1	6,1	9,1	12,1
Estearato de magnesio	0,3	0,6	0,9	1,2
Ftalato de hipromelosa	12,2	18,9	28,4	37,8
Talco	6,1	9,5	14,2	18,9
Citrato de trietilo	1,2	1,92	2,8	3,8
Acetona <sup>b</sup>	Trazas	Trazas	Trazas	Trazas
Carragenano	0,1	0,2	0,3	0,3
Cloruro de potasio	0,2	0,3	0,4	0,4
Dióxido de titanio	2,3	3,5	5,1	5,2
Hipromelosa	33,5	52,9	79,4	79,2
Cera de carnauba	Trazas	Trazas	Trazas	Trazas
Agua	0,38	0,60	0,9	0,90
Óxido de hierro amarillo	-	0,1	-	0,2
Óxido de hierro	-	-	0,3	-
Azul FDC 2	-	-	-	0,1

**Ejemplo 11**

15 La siguiente Tabla 35 muestra el contenido de agua de recipientes de varios tamaños que contienen cápsulas que comprenden las composiciones de la presente invención. El contenido de agua incluye el agua total de las cápsulas, y el agua que penetra en el recipiente a lo largo de un tiempo de almacenamiento de dos años. El "peso equivalente de tamices moleculares" es la cantidad mínima de tamices moleculares necesaria para absorber el agua presente en los recipientes.

20

Tabla 35

Tamaño de los frascos	Cápsulas	Peso de las cápsulas	Humedad de las cápsulas	Agua total de las cápsulas	Agua total de penetración	Peso equivalente de los tamices moleculares
(cc)	n°	(mg)	(%)	(mg / frasco)	(mg / 2 años / frasco)	(g)
30	12	95	3 %	34	111	0,96
200	100	95	3 %	285	401	4,58
750	500	95	3 %	1425	474	12,66
30	20	95	3 %	57	111	1,12

**Ejemplo 12**

5

Se llevó a cabo un estudio cruzado controlado por placebo con enmascaramiento doble aleatorizado en fase III para comparar los efectos del tratamiento con las composiciones pancrelipasa de la Tabla 34 con los de un placebo en 34 pacientes de CF con una EPI con una edad a partir de siete años. El estudio se llevó a cabo en 14 centros de CF a lo largo de EE.UU. El criterio de valoración primario del estudio comparaba el coeficiente de absorción de grasa tras la administración oral de la composición de pancrelipasa a unas dosis menores o iguales a 10.000 unidades al día de lipasa por kilogramo de peso corporal en combinaciones de 5.000, 10.000, 15.000 o 20.000 unidades de lipasa por cápsula frente a placebo. Los criterios de valoración secundarios del ensayo evaluaban los cambios en el coeficiente de absorción de nitrógeno como determinante de la absorción de proteínas, de colesterol, de vitaminas liposolubles, el peso, el índice de masa corporal y los síntomas de la EPI.

10

15

Los pacientes tratados con estas composiciones mostraron un aumento estadísticamente significativo en el coeficiente de absorción de grasa y en el coeficiente de absorción de nitrógeno en comparación con los que recibieron un placebo, y tenían menos síntomas asociados a una mala absorción tales como distensión abdominal, flatulencias, dolor y esteatorrea. También se observó un aumento en los niveles medios de colesterol y de vitaminas en los pacientes que tomaban estas composiciones de pancrelipasa con respecto a placebo. Se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de deposiciones por día. Estas composiciones eran bien toleradas por los pacientes y no se observó ningún efecto adverso grave relacionado con el fármaco durante el estudio.

20

25

El coeficiente porcentual medio de absorción de grasa en los pacientes que recibían estas composiciones era del 88,28 % frente al 62,76 % en los pacientes que recibían un placebo. El coeficiente porcentual medio de absorción de nitrógeno era del 87,2 % frente al 65,7 % en los pacientes que tomaban placebo, y el número medio de deposiciones al día disminuyó en los respectivos grupos de pacientes desde 2,66 hasta 1,77.

30

**Ejemplo 13**

Se llevó a cabo un ensayo clínico pediátrico en fase III para evaluar los efectos del tratamiento con las composiciones de la Tabla 34 en un estudio sin enmascaramiento en 19 pacientes de CF con unas edades por debajo de siete años en 11 centros de tratamiento de la CF de EE.UU. - el primer ensayo de terapia de sustitución pancreática de este tamaño llevado a cabo con niños pequeños y lactantes con una insuficiencia pancreática exocrina. El diseño del estudio implicaba un periodo de estabilización de la dosis de siete días seguido por un periodo de tratamiento de siete días; los pacientes recibieron 5.000 unidades de lipasa por cápsula al día, esparciendo el producto sobre los alimentos si fuera necesario. El criterio de valoración primario del estudio era el porcentaje de "respondedores," o aquellos pacientes sin un exceso de esteatorrea y sin signos ni síntomas de malabsorción después de entre una y dos semanas de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluían cambios en el peso, el estado nutricional, la frecuencia y la consistencia de las deposiciones, la incidencia de distensión abdominal, dolor y flatulencias, así como el juicio del médico y del padre o tutor sobre la mejora en los síntomas clínicos. También se evaluó la seguridad del producto.

35

40

45

El porcentaje medio de respondedores, según se define en el protocolo del estudio, en el momento de cribado (al inicio del periodo de estabilización, cuando los pacientes estaban con un tratamiento de sustitución previo de enzima pancreática y antes del tratamiento) era del 52,6 %. Al final del periodo de estabilización y al final del periodo de tratamiento, los porcentajes medios de respondedores eran del 66,4 % y del 57,9 % respectivamente. Entre los niños del estudio, los síntomas de malabsorción eran significativamente menores al final del periodo de tratamiento que durante el cribado, lo que es coherente con las observaciones relativas al control de los síntomas de malabsorción observadas en el ensayo en fase III descrito anteriormente en el Ejemplo 12. Las composiciones de pancrelipasa de la presente invención también eran bien toleradas por estos pacientes y no se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco durante el ensayo.

50

55

Los resultados demostraron que las composiciones de la presente invención controlaban de forma eficaz los signos y los síntomas de la malabsorción, y apoyan los resultados obtenidos en el ensayo fundamental en fase III descrito en el Ejemplo 12. Una proporción significativa de los médicos y de los pacientes apreció que el control de los

síntomas con las composiciones de la presente invención había mejorado con respecto a las terapias previas.

#### Ejemplo 14

5 Se llevó a cabo un estudio cruzado de tratamiento único, de centro único, aleatorizado sin enmascaramiento en fase III para comparar los efectos del tratamiento con las composiciones de pancrelipasa de la Tabla 34 para la determinación de la biodisponibilidad gastrointestinal de estas composiciones en un estado de nutrición en 10 pacientes crónicos de pancreatitis con una insuficiencia pancreática exocrina. Los fármacos de exclusión (inhibidores de la bomba de protones (PPI), antiácidos y fármacos capaces de alterar la movilidad GI se suspendieron 7 días antes de iniciar el estudio. Los pacientes fueron distribuidos al azar previamente para recibir Ensure Plus™ (un complemento nutricional vitamínico enriquecido disponible en Abbott) solo o Ensure Plus™ junto con 75.000 unidades USP de lipasa (3 cápsulas que contienen 20.000 unidades cada una más 3 cápsulas que contienen 5.000 unidades cada una) por procedimiento. Las cápsulas se abrieron y su contenido se mezcló con 480 ml de Ensure Plus™ inmediatamente antes de la administración. Después de un periodo de reposo farmacológico de un día, se repitió este procedimiento, excepto porque los pacientes que previamente habían recibido Ensure Plus™ solo recibieron Ensure Plus™ junto con 75.000 unidades USP de lipasa, y los pacientes que previamente habían recibido la combinación de Ensure Plus™ y lipasa, recibieron Ensure Plus™ solo. Al día siguiente se les realizó un examen físico a los pacientes y se recogieron muestras de sangre y de orina. La biodisponibilidad de las composiciones de la presente invención se estimó a partir de la cantidad de las respectivas enzimas liberadas y recuperadas (es decir, lipasa, amilasa y quimotripsina) en el duodeno después de la administración de la composición en presencia de Ensure Plus™. También se realizaron mediciones de los niveles de colecistocinina en sangre, y del pH gástrico y duodenal. La actividad de la lipasa se midió de acuerdo con el método de Carriere, F.; Barrowman, J. A.; Verger, R.; Laugier, R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993, 105, 876 - 88. La amilasa y la quimotripsina se midieron de acuerdo con los métodos descritos en Carriere, F.; Grandval, P.; Renou, C.; Palomba, A.; Prieri, F.; Giallo, J.; Henniges, F.; Sander-Struckmeier, S.; Laugier, R. Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 3, 28 - 38.

30 Se encontró que el tratamiento con las composiciones de pancrelipasa de la presente invención dio como resultado unas mayores cantidades estadísticamente significativas de amilasa, de lipasa y de quimotripsina liberadas en el duodeno de los pacientes que recibían la combinación de Ensure Plus™ y pancrelipasa, en comparación con los pacientes que solo recibían Ensure Plus™ (después de la corrección del pH como factor de confusión).

35 La biodisponibilidad media para la lipasa, la amilasa y la quimotripsina en los ocho pacientes que completaron el estudio de acuerdo con el protocolo) era del 27,5 %, del 21,6 % y del 40,1 % respectivamente. Se encontró que los pacientes podían clasificarse en dos subpoblaciones diferentes de pH GI ("pH normal " y "pH bajo"). Para los pacientes que tenían unos valores de "pH normal" (es decir, los pacientes con un pH duodenal medio mayor de 4), la biodisponibilidad media de la lipasa, la amilasa y la quimotripsina era mayor que para la totalidad del grupo de estudio: 45,6 %, 26,9 % y 47,7 %, respectivamente. No se observaron diferencias en los valores de colecistocinina entre los dos tratamientos.

45 Debido a que la biodisponibilidad para la lipasa, la amilasa y la quimotripsina difiere entre los pacientes con un "pH normal" y un "pH bajo" (particularmente para la lipasa), la eficacia de las composiciones o de las formas de dosificación de pancrelipasa de la presente invención puede mejorarse, por ejemplo, en los pacientes con un "pH bajo", mediante la administración conjunta de medicamentos que aumenten el pH GI, por ejemplo, PPI y antiácidos. Sin embargo, las composiciones o las formas de dosificación de la presente invención pueden ser administradas sin la administración conjunta de, por ejemplo, PPI.

50 La anterior descripción de la invención se ha presentado con fines ilustrativos y descriptivos.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende al menos una enzima digestiva en forma de una pluralidad de partículas de enzima digestivas recubiertas, en la que
- 5           la al menos una enzima digestiva es pancrelipasa,  
en la que cada partícula contiene un núcleo que comprende pancrelipasa recubierta con un recubrimiento entérico,  
en la que el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico y comprende adicionalmente un 4 - 10 % de talco con respecto al peso total de la partícula,  
10           en donde la composición tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 3 % o menos.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que el núcleo es un minicomprimido que tiene un diámetro de entre 2 y 5 mm.
- 15           3. La composición de la reivindicación 1 en la que el núcleo es un microcomprimido que tiene un diámetro de entre 1 y 2 mm.
4. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición tiene un contenido de humedad de entre el 1,5 % y el 2,5 %.
- 20           5. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 2 % o menos.
6. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 2 %.
- 25           7. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30           8. La composición de la reivindicación 7, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un deslizante, un diluyente y mezclas de los mismos.
- 35           9. La composición de la reivindicación 7, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un estabilizante seleccionado de entre el grupo que consiste en trehalosa, prolina, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina y mezclas de los mismos.
- 40           10. La composición de la reivindicación 7, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un aglutinante seleccionado de entre el grupo que consiste en almidones, azúcares, lactosa, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, maltitol, celulosa, celulosa microcristalina, celulosas modificadas, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, ácido algínico y polivinilpirrolidona.
- 45           11. La composición de la reivindicación 7, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un disgregante seleccionado de entre el grupo que consiste en fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, almidón de maíz, ácido algínico, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de sodio reticulada, resinas de intercambio iónico hinchables, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, carboximetil almidón de sodio, glucolato sódico de almidón, almidones y almidón de arroz.
- 50           12. La composición de la reivindicación 7, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un lubricante seleccionado de entre el grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de cinc, talco y ceras.
- 55           13. La composición de la reivindicación 7, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un deslizante seleccionado de entre el grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal y talco.
- 60           14. La composición de la reivindicación 13, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un diluyente seleccionado de entre el grupo que consiste en manitol, sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico anhidro dihidratado, fosfato de calcio tribásico, celulosa, lactosa, carbonato de magnesio y celulosa microcristalina.
15. Una forma de dosificación que comprende la composición de la reivindicación 1.
- 65           16. Una forma de dosificación de la reivindicación 15 que es un comprimido o una cápsula que comprende la composición de la reivindicación 1.

17. La forma de dosificación de la reivindicación 16, en donde dicha forma de dosificación es una cápsula llena de la composición de la reivindicación 1.
- 5 18. La forma de dosificación de la reivindicación 17 que comprende:  
una cápsula llena de una pluralidad de partículas recubiertas;  
las partículas recubiertas comprenden un núcleo recubierto con un recubrimiento entérico;  
el núcleo comprende pancrelipasa y al menos un disgregante; y  
10 el recubrimiento entérico comprende al menos un polímero entérico y un 20 - 60 % en peso de talco, con respecto al peso total del recubrimiento;  
en donde las partículas recubiertas tienen un contenido de humedad de aproximadamente el 3 % o menos, y la cápsula tiene un contenido de humedad del 4 % o menos.
- 15 19. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero entérico se elige de entre el grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros del ácido metacrílico-metacrilato de metilo y goma laca.
- 20 20. La composición de la reivindicación 1, en la que el recubrimiento entérico comprende adicionalmente un plastificante.
- 25 21. La composición de la reivindicación 20, en la que el recubrimiento entérico comprende un 10 - 20 % en peso de al menos un polímero entérico y aproximadamente un 1 - 2 % de al menos un plastificante, con respecto al peso total de las partículas recubiertas.
- 30 22. La composición de la reivindicación 20, en la que el plastificante se selecciona de entre el grupo que consiste en triacetina, citrato de tributilo, citrato de tri-etilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, monoglicérido acetilado, diglicérido acetilado y mezclas de los mismos.
- 35 23. La forma de dosificación de la reivindicación 17 o de la reivindicación 18, en la que la cápsula tiene un contenido de agua de aproximadamente el 2 % o menos.
24. La forma de dosificación de la reivindicación 17 o de la reivindicación 18, en la que la cápsula está formada por un material seleccionado de entre el grupo que consiste en un polímero celulósico, hidroxipropilmetil celulosa, almidón, un polisacárido, pululano y gelatina.
- 40 25. La forma de dosificación de la reivindicación 24, en la que la cápsula comprende hidroxipropilmetil celulosa.
26. La forma de dosificación de la reivindicación 24, en la que la cápsula está formada por un material seleccionado de entre el grupo que consiste en un polímero celulósico, hidroxipropilmetil celulosa, almidón, un polisacárido, pululano y gelatina, y tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 4 % o de menos de aproximadamente el 2 %.
- 45 27. La forma de dosificación de la reivindicación 22, en la que la cápsula está formada por hidroxipropilmetil celulosa que tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 4 % o de menos de aproximadamente el 2 %.
- 50 28. Un envase que comprende un recipiente precintado hecho de un material resistente la humedad, un desecante y al menos una forma de dosificación de la reivindicación 15, en donde el desecante y al menos una forma de dosificación están en el interior del recipiente precintado.
- 55 29. El envase de la reivindicación 28, en el que el material resistente a la humedad se selecciona de entre el grupo que consiste en metal, vidrio, plástico y plástico recubierto de metal.
30. El envase de la reivindicación 28, en el que el desecante se selecciona de entre el grupo que consiste en tamices moleculares, arcilla, gel de sílice, carbón activo y combinaciones de los mismos.
- 60 31. El envase de la reivindicación 30, en el que el desecante son tamices moleculares.
32. Una composición de la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a una deficiencia en una enzima digestiva, comprendiendo el método la administración de la composición a un mamífero que lo necesita.
- 65 33. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a una deficiencia en una enzima digestiva en un mamífero.
34. Una composición de la reivindicación 1 junto con un medicamento que aumenta el pH del tracto GI para su uso

en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a una deficiencia en una enzima digestiva, comprendiendo el método la administración de la combinación a un mamífero que lo necesita.

5 35. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el medicamento se elige de entre el grupo que consiste en inhibidores de la bomba de protones y antiácidos.

10 36. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicha administración comprende la administración de una forma de dosificación que comprende la composición de la reivindicación 1 y una forma de dosificación por separado que comprende el medicamento que aumenta el pH del tracto GI.

37. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicha administración comprende la administración de una forma de dosificación individual que comprende la composición de la reivindicación 1 y un medicamento que aumenta el pH del tracto GI.

15 38. Un método para la preparación de una composición de la reivindicación 1, que comprende:

20 el recubrimiento de partículas de al menos una enzima digestiva en una atmósfera que tiene un contenido de humedad de aproximadamente 3,6 g de agua por m<sup>3</sup> o menos, con un recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico y talco, formando así una pluralidad de unidades de dosificación de liberación retardada.

39. El método de la reivindicación 38, en el que la atmósfera comprende aire, nitrógeno o un gas inerte.

25 40. el método de la reivindicación 38, en el que las partículas de la enzima digestiva están recubiertas de una mezcla de un polímero entérico disuelto en acetona y talco.

41. La composición de la reivindicación 1, en la que la pancrelipasa es un derivado porcino.

30 42. Una forma de dosificación, en donde dicha forma de dosificación es una forma de dosificación con un sobrellenado de cero que comprende la composición de la reivindicación 1.

43. Una cantidad eficaz de la composición de la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en un paciente, comprendiendo el método la administración de la composición a un paciente que lo necesita.

35 44. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el paciente tiene fibrosis quística.

45. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 43, en donde dicho tratamiento alivia la malabsorción de grasas en el paciente.

40 46. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 43, en donde dicho tratamiento aumenta el coeficiente de absorción de grasas en el paciente.

45 47. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho tratamiento aumenta el coeficiente de absorción de grasas hasta al menos aproximadamente el 85 % en el paciente.

48. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho aumento en el coeficiente de la absorción de grasas en el paciente se produce sin la administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones.