

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 381**

51 Int. Cl.:

A61K 38/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2006 PCT/EP2006/064717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2007 WO07014896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006 E 06778012 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 1913138**

54 Título: **Procesos para la fabricación de polvo de pancreatina con bajo contenido en virus**

30 Prioridad:

**29.07.2005 EP 05016533
29.07.2005 US 703813 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.01.2017

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES GMBH (100.0%)
Freundallee 9A
30173 Hannover, DE**

72 Inventor/es:

**FRINK, MARTIN;
KOELLN, CLAUS-JUERGEN;
BLUME, HEINZ y
RUST, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 597 381 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

Procesos para la fabricación de polvo de pancreatina con bajo contenido en virus

5 La presente invención se refiere a procesos para la fabricación y uso de pancreatina en el que la concentración de uno o más contaminantes biológicos, en particular contaminantes víricos, en su interior se reduce mediante el calentamiento de la pancreatina.

10 La pancreatina es una sustancia que se deriva de la glándula pancreática de mamíferos y comprende diferentes enzimas digestivas tales como lipasas, amilasas y proteasas. La pancreatina se ha utilizado para tratar la insuficiencia pancreática exocrina que frecuentemente está asociada a la fibrosis quística, pancreatitis crónica, después de una pancreatectomía, después de una cirugía de derivación gastrointestinal (por ejemplo, gastroenterostomía Billroth II) y obstrucción ductal derivada de neoplasia (por ejemplo, del páncreas o del conducto colédoco). Para la aplicación de la pancreatina en productos farmacológicos, se prefiere mantener sustancialmente el nivel intrínseco de actividad de las diferentes enzimas digestivas. Sin embargo, estas enzimas se pueden someter a degradación, por ejemplo, tras el almacenamiento, y son especialmente sensibles a temperaturas elevadas. De esta manera, la pancreatina requiere condiciones cuidadosamente controladas durante la totalidad de los procesos de manipulación, fabricación y almacenamiento.

20 Debido al origen animal de la pancreatina, esta puede también comprender otros componentes que son indeseados tales como uno o más contaminantes biológicos, por ejemplo, contaminantes víricos. Durante más de 100 años de comercialización de productos farmacéuticos que contienen pancreatina, no se ha notificado ningún caso donde los pacientes se hayan visto realmente afectados por una pancreatina contaminada por cualquier virus. Sin embargo, las empresas que producen productos farmacéuticos derivados de tejidos biológicos y/o fluidos corporales experimentan una presión creciente de los organismos reguladores para aumentar el nivel de seguridad de sus productos mediante la reducción de cualquier tipo de contaminante al menor nivel posible, independientemente de si el contaminante afectado se considera un patógeno humano, o no. Para la aplicación de pancreatina en productos farmacológicos, es por tanto deseable minimizar la concentración de los contaminantes biológicos hasta los límites de detección generalmente aceptados.

30 De este modo, para los procesos de fabricación, manipulación y almacenamiento de la pancreatina, el experto en la materia se enfrenta al desafío de diseñar a medida dichos procesos de una forma que se mantenga el nivel de actividad elevado de las diferentes enzimas digestiva mientras que, al mismo tiempo, la concentración de uno o más contaminante biológicos presente en las anteriores se minimiza.

35 Los actuales procesos de fabricación de la pancreatina no parecen permitir una inactivación eficaz de todos los contaminantes biológicos, en particular de virus específicos, hasta los límites de detección actualmente aceptados.

40 Se conocen diferentes enfoques para reducir las concentraciones de virus y bacterias dentro de composiciones enzimáticas. Dichos métodos incluyen tratamiento térmico, filtración, la adición de inactivantes químicos o sensibilizantes, el tratamiento con irradiación y calentamiento prolongado. Estos métodos se describen a continuación.

45 El tratamiento térmico implica que el producto, por ejemplo, se caliente a 60 °C durante 70 horas, lo que puede dañar los productos sensibles. En algunos casos, la inactivación térmica convencional puede desactivar una cantidad sustancial de la actividad enzimática de un producto.

50 La filtración implica filtrar el producto para eliminar físicamente los contaminantes. Desafortunadamente, este método también puede eliminar productos que tienen un peso molecular alto. Además, en algunos casos, puede que los virus pequeños y los contaminantes y patógenos de tamaño análogo no se eliminen mediante el filtro.

55 El procedimiento de sensibilización química implica la adición de agentes no tóxicos que se unen al ADN/ARN del virus, y que se activan bien mediante UV o mediante otra radiación. La radiación produce compuestos intermedios reactivos y/o radicales libres que se unen al ADN/ARN del virus, descomponen los enlaces químicos y la estructura del ADN/ARN, y/o lo reticulan o forman complejos de tal forma que el virus ya no se puede replicar. Este procedimiento requiere un sensibilizante no unido que se separe de los productos, ya que los sensibilizantes son tóxicos, e incluso pueden ser mutagénicos o carcinogénicos, y no son admisibles para un paciente.

60 La patente de Estados Unidos n.º 3.956.483 (Lewis) divulga un método para preparar pancreatina que tiene actividades amilolíticas, proteolíticas y lipolíticas adecuadas y para eliminar bacterias perjudiciales del anterior manteniendo dichas actividades. Dicho método comprende calentar la pancreatina hasta una temperatura suficientemente alta comprendida entre 120°F y 180°F (aprox. 49-82 °C). Lewis, sin embargo, no consigue proporcionar un proceso que sea adecuado para minimizar la concentración de virus hasta los límites de detección actualmente aceptados.

65

El documento US 6.749.851 (Mann) sugiere el tratamiento de las composiciones que comprenden enzimas digestivas mediante la estabilización de las composiciones en una primera etapa (a) reduciendo la temperatura, (b) reduciendo los disolventes, o (c) añadiendo un estabilizante a la composición, seguido de irradiación de la composición de una segunda etapa.

5 Braeuniger et al. (Braeuniger et al., Int. J. Hyg. Environ. Health 203, 71-75, 2000) sugieren el uso de calor para inactivar el parvovirus bovino. Se ha demostrado que el parvovirus bovino que se puede desactivar depende de la exposición y la humedad. En general, un contenido en humedad más alto permite duraciones más cortas de exposición al calor, proporcionando la misma inactivación que un contenido en humedad bajo combinado con una duración más prolongada de la exposición. Sin embargo, Braeuniger et al. no divulgan nada relacionado con el efecto que el calor tiene sobre enzimas tales como lipasas, amilasas y proteasas que forman parte de la pancreatina animal. De esta manera, existe necesidad de un proceso que proporcione pancreatina que tenga enzimas con un elevado nivel de actividad a la vez que se reduce lo suficiente la concentración de contaminantes biológicos.

15 Se ha descubierto ahora que se pueden emplear condiciones seleccionadas durante la fabricación de la pancreatina en las que la concentración de uno o más contaminantes biológicos de la misma se han reducido y en el que la actividad de la enzima se mantiene en un nivel aceptable. En particular, se ha descubierto que un proceso tal como el que se divulga y se reivindica en el presente documento es útil para disminuir la concentración de contaminantes víricos en la pancreatina. Adicionalmente, se ha descubierto que el proceso descrito en el presente documento cumple eficazmente varios requisitos de la normativa relativos a la eliminación de virus de productos biológicos (por ejemplo, "Note For Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses", publicado por el Committee For Proprietary Medicinal Products (denominado a partir de ahora en el presente documento como CPMP/BWP/268/95") manteniendo a la vez las actividades enzimáticas (por ejemplo, lipasa, proteasa y amilasa) en un nivel aceptable.

25 Otra ventaja del proceso descrito en el presente documento, y de la pancreatina resultante, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden la pancreatina obtenida según el proceso descrito en el presente documento, es su aplicabilidad a escala de laboratorio, escala piloto y escala de producción.

30 De acuerdo con ello, una realización divulgada en el presente documento es un proceso de fabricación de la pancreatina en el que la concentración de uno o más contaminantes biológicos, especialmente contaminantes víricos, se ha reducido mediante el calentamiento de una forma dispersa de la pancreatina que contiene uno o más disolventes a una temperatura de al menos 85 °C, y obtener un contenido total en disolventes en la forma dispersa de la pancreatina inferior o igual a al 3,5 % en peso en cualquier punto durante dicha etapa de calentamiento. Dicho proceso proporciona pancreatina en el que la actividad de la enzima se mantiene a un nivel aceptable y en el que la concentración de uno o más contaminantes biológicos, es especial uno o más contaminantes víricos, se ha reducido.

La invención descrita en el presente documento se dirige a un proceso para la fabricación de una pancreatina que tiene un contenido reducido en contaminantes víricos, que comprende las etapas de

- 40
- a) precalentar una forma dispersa de la pancreatina que contiene uno o más disolventes, a una temperatura de 85 °C a 100 °C, y (b) continuar el calentamiento de la forma dispersa de la pancreatina a una temperatura de 85 °C a 100 °C durante un período de 18 horas a 30 horas, y obtener un contenido total en disolventes en la forma dispersa de la pancreatina inferior o igual a al 3,5 % en peso en cualquier punto durante dicha etapa de procesamiento
 - 45 b) en el que la forma dispersa de la pancreatina se selecciona entre polvos, aglomerados, microaglomerados, microsferas, gránulos y granulados.

50 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar en forma de una cápsula o bolsita en la que la cápsula o bolsita comprende la pancreatina sometida al proceso divulgado.

Se pueden prever métodos para tratar la insuficiencia pancreática exocrina mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de pancreatina obtenida mediante el proceso descrito en el presente documento.

55 Otros objetos, características y ventajas se definirán en la descripción detallada de las realizaciones que sigue a continuación, y en parte será evidente de la descripción o se puede aprender con la práctica de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas se realizarán y conseguirán mediante los procesos y composiciones especialmente detallados en la descripción escrita y en sus reivindicaciones.

60 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Actividad lipasa después del experimento de calentamiento de la pancreatina a temperaturas de 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolvente del 1 %. La actividad lipasa se determinó después de 2, 4, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas.

65 Figura 2: actividad lipasa después de calentar la pancreatina a temperaturas de 90 °C y 95 °C con un contenido

de disolvente del 3 %. La actividad lipasa se determinó después de 2, 4, 8, 15, 24 y 48 horas.

Figura 3: actividad lipasa después de calentar la pancreatina a una temperatura de 80 °C que tiene un contenido de disolvente del 3 %, 6 %, 9 % y 12 %. La actividad lipasa se determinó después de 0,5, 1,0 y 3,0 horas.

5
Figura 4: Reducción en el log de títulos de la pancreatina porcina enriquecida con parvovirus porcino (denominado a partir de ahora en el presente documento como "pancreatina enriquecida con PPV") a temperaturas de 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolvente del 1 %. La concentración del virus se determinó después de 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas.

10
Figura 5: Reducción en el log de títulos de la pancreatina enriquecida con PPV a temperaturas de 90 °C y 95 °C que tienen un contenido de disolvente de 1 % y 3 % durante un período de 12 horas. La concentración del virus se determinó después de 3, 6 y 12 horas.

15 Salvo que se defina de otra manera, está previsto que todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tengan el mismo significado que entiende habitualmente una persona normalmente experta en la materia.

20 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "esterilizar" signifique una reducción en la concentración de al menos un contaminante biológico descubierto en la pancreatina, en particular la pancreatina dispersada, sometida al proceso descrito en el presente documento: Más específicamente, se pretende que el término "esterilizar" signifique una reducción en la concentración de al menos un contaminante vírico descubierto en la pancreatina, en particular la pancreatina dispersada, sometida al proceso descrito en el presente documento.

25 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "pancreatina" signifique pancreatina originada en la glándula pancreática de cualquier mamífero, tal como pancreatinas de bovino y porcino. Por ejemplo, la pancreatina que se produce de acuerdo con los procesos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 4.623.624 o de acuerdo con procesos análogos se puede utilizar para los fines de la presente divulgación. Para conseguir los resultados preferidos de la disminución de los contaminantes biológicos de la pancreatina, se prefiere el uso de una
30 forma dispersa de la pancreatina que sea compatible con las condiciones del proceso descritas en el presente documento. Las formas dispersas de la pancreatina comprenden, por ejemplo, polvos, aglomerados, microaglomerados, microesferas, gránulos y granulados. Los resultados preferidos se consiguen con pancreatina en polvo, por ejemplo, pancreatina en polvo obtenida directamente a partir de un proceso para producir pancreatina. La pancreatina tal como se usa en el presente documento también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son compatibles con las condiciones de proceso tal como se describen en el
35 presente documento y que, por ejemplo, se pueden seleccionar entre los excipientes farmacéuticamente aceptables proporcionados a continuación.

40 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "contaminantes biológicos" signifique un contaminante que, tras contacto directo o indirecto con la pancreatina, puede tener un efecto perjudicial sobre la pancreatina o para el receptor de la misma. Adicionalmente, se pretende que la expresión "contaminante biológico activo" signifique un contaminante biológico que puede causar un efecto perjudicial, tanto solo como combinado con otro factor, tal como un segundo contaminante biológico, en la preparación de la pancreatina o para el receptor de la pancreatina. Dichos contaminantes biológicos incluyen, pero no se limitan a, contaminantes víricos y/o gérmenes.
45 Los gérmenes incluyen, pero no se limitan a, bacterias, mohos y/o levaduras. Un contaminante biológico puede ser un patógeno humano.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "virus" o "contaminantes víricos" signifique especialmente virus no encapsulados. Más específicamente, el término "virus" o "contaminante(s) vírico(s)" incluye los denominados virus muy resistentes tales como parvoviridae, en particular los parvoviridae porcinos, circoviridae, en particular los circoviridae porcinos, y caliciviridae, en particular los caliciviridae porcinos. El parvovirus porcino (PPV) puede servir como modelo generalmente aceptado o virus indicado de la clase completa de virus muy resistentes, en particular, virus porcinos muy resistentes. Adicionalmente, el término "virus" o "contaminante(s) vírico(s)" en el contexto de la presente divulgación también incluye los picornaviridae, en particular los picornaviridae porcinos, los reoviridae, en particular los reoviridae porcinos, los astroviridae, en particular los astroviridae porcinos, los adenoviridae, en particular los adenoviridae porcinos, y los hepeviridae, en particular los hepeviridae porcinos.
50
55

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "disolvente" o "disolventes" signifique la cantidad o proporción de líquido que está presente en la pancreatina, tanto como líquido unido o complejo o como líquido libremente disponible. Líquido libremente disponible significa que el líquido presente en la pancreatina a calentar no está unido ni formando complejos con la pancreatina. Dichos líquidos presentes en la pancreatina normalmente comprenden agua y disolventes orgánicos compatibles con enzimas, y mezclas de agua con dichos disolventes orgánicos compatibles con enzimas. Los disolventes orgánicos compatibles con enzimas adecuados son, por ejemplo, disolventes orgánicos volátiles como acetona, cloroformo, diclorometano o alcanoles C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, especialmente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-butanol, terc-butanol o mezclas de dichos disolventes. 2-Propanol se prefiere como el disolvente orgánico compatible con enzimas. Normalmente, la
60
65

relación entre agua y disolvente orgánico compatible con enzimas está comprendida entre 50:1 y 3:1, más preferentemente entre 30:1 y 10:1.

5 Cuando se utiliza un intervalo de temperatura, por ejemplo, de 85 °C a 100 °C, se pretende que esto significa una temperatura en cualquier punto del intervalo anteriormente mencionado, así como un perfil de temperatura que conduce a diferentes temperaturas comprendidas en el intervalo anteriormente mencionado, incluidos los límites del intervalo. El intervalo de temperatura durante el proceso descrito en el presente documento se puede aplicar de forma continua o discontinua, siempre que los periodos de tiempo globales dentro de los intervalos de temperatura divulgados se cumplan.

10 En una realización de un proceso de la invención, el contenido de disolventes de la pancreatina obtenida normalmente es igual o inferior al 3,5 %, preferentemente de 0,1 % a 3,5 %, más preferentemente del 0,1 % al 3 % e incluso de forma más preferible de 0,1 % al 1,6 %. En otras realizaciones, el contenido de disolventes es inferior al 3,5 %, 3,0 %, 2,5 %, 2,0 %, 1,5 %, 1,0 %, o 0,5 %.

15 En una realización, el proceso descrito en el presente documento utiliza una pancreatina dispersada, en particular una pancreatina en polvo, con un contenido inicial en disolventes del 9 % en peso o menos, típicamente entre 2 % y 3,5 % en peso. A continuación, la pancreatina se calienta a la temperatura de procesamiento deseada, que puede ser de 85 °C a 100 °C, por ejemplo, 90 °C. Durante la fase de precalentamiento inicial, los disolventes incluidos en la pancreatina disminuirán típicamente en función del tiempo y de la temperatura. Se cree que la duración de dicha fase de precalentamiento inicial es una fusión del tamaño del lote y de la temperatura inicial del lote, y por tanto puede tener lugar entre aproximadamente 15 minutos y tan largo como 10 horas. Después de la fase de precalentamiento, la forma dispersa de la pancreatina continúa calentándose a una temperatura de la menos 85 °C, normalmente en el intervalo de 85 °C a 100 °C, por ejemplo, a 90 °C, y para el tiempo de proceso divulgado, por ejemplo, durante un periodo de 24 horas. Cuando se utiliza el proceso con los parámetros descritos en el presente documento (normalmente bajo presión atmosférica), el contenido de disolventes alcanzado al final de la fase de precalentamiento puede ser normalmente del 0,1 % al 1,6 % en peso. Se puede observar que el contenido de disolventes del 0,1 % a 1,6 % en peso alcanzado al finalizar la fase de precalentamiento será relativamente constante para la gama completa de los parámetros preferidos del proceso. Tras finalizar el proceso tal como se describe en el presente documento, la pancreatina calentada se puede volver a exponer a las condiciones ambientales normales (por ejemplo, temperatura ambiente, y condiciones de humedad normales). La disminución en contaminantes víricos en la pancreatina que se alcanza mediante el proceso descrito en el presente documento se mantendrá en estas condiciones ambientales normales porque cualquier contaminante vírico tal como se describe en el presente documento se habrá desactivado de forma irreversible en las condiciones del proceso.

35 En otra realización, la pancreatina dispersada se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C y posteriormente se calienta a una temperatura de al menos 85 °C durante un periodo de por ejemplo, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 25 horas, 26 horas, 27 horas, 28 horas, 29 horas, o 30 horas, y en otra realización de dicho proceso, la pancreatina dispersada se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C y posteriormente se calienta a una temperatura de al menos 85 °C durante un periodo de 18 horas a 30 horas.

40 La pancreatina se precalienta a una temperatura de 85 °C, a 100 °C., y posteriormente se calienta a una temperatura de 85 °C a 100 °C, específicamente a una temperatura de 85 °C, 86 °C, 87 °C, 88 °C, 89 °C, 90 °C, 91 °C, 92 °C, 93 °C, 94 °C, 95 °C, 96 °C, 97 °C, 98 °C, 99 °C, 100 °C, o cualquier temperatura en los intervalos incluidos entre estos valores enteros de temperatura proporcionados. En una realización adicional de dicho procedimiento, la pancreatina se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C, por ejemplo, a una temperatura de 85 °C a 95 °C, y posteriormente se calienta a una temperatura de 85 °C a 95 °C, específicamente a una temperatura de 85 °C, 86 °C, 87 °C, 88 °C, 89 °C, 90 °C, 91 °C, 92 °C, 93 °C, 94 °C, 95 °C o cualquier temperatura en los intervalos incluidos entre estos valores enteros de temperatura proporcionados. En otras alternativas de esta realización, la pancreatina se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C, por ejemplo, a una temperatura de 90 °C a 100 °C, y posteriormente se calienta a una temperatura de 90 °C a 100 °C, específicamente a una temperatura de 90 °C, 91 °C, 92 °C, 93 °C, 94 °C, 95 °C, 96 °C, 97 °C, 98 °C, 99 °C, 100 °C, o cualquier temperatura en los intervalos incluidos entre estos valores enteros de temperatura proporcionados. En una alternativa más preferida de esta realización, la pancreatina se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C, por ejemplo, a una temperatura de 90 °C a 95 °C, y posteriormente se calienta a una temperatura de 90 °C a 95 °C, específicamente a una temperatura de 90 °C, 91 °C, 92 °C, 93 °C, 94 °C, 95 °C o cualquier temperatura en los intervalos incluidos entre estos valores enteros de temperatura proporcionados.

50 En otra realización de dicho proceso, el contenido de disolventes de la pancreatina obtenido es del 0,1 % al 3,5 % en peso y la pancreatina se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C, por ejemplo, a una temperatura de 85 °C a 100 °C, y posteriormente se calienta durante un periodo de 18 horas a 30 horas a una temperatura de 85 °C a 100 °C.

60 En otra realización de dicho proceso, el contenido de disolventes de la pancreatina obtenido es del 0,1 % al 3,0 % en peso y la pancreatina se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C, por ejemplo, a una temperatura de 85 °C a 95 °C, y posteriormente se calienta durante un periodo de 18 horas a 30 horas a una temperatura de 85 °C a 95 °C.

95 °C.

5 En otra realización de dicho proceso, el contenido de disolventes de la pancreatina obtenido es del 0,1 % al 1,6 % en peso y la pancreatina se precalienta a una temperatura de al menos 85 °C, por ejemplo, a una temperatura de 85 °C a 95 °C, y posteriormente se calienta durante un periodo de 18 horas a 30 horas a una temperatura de 85 °C a 95 °C.

10 Con las realizaciones individuales y combinadas de dicho proceso, la concentración de uno o más contaminantes biológicos de la pancreatina disminuye, en particular la concentración de uno o más contaminantes víricos, sin afectar sustancialmente a la actividad de la pancreatina. En una realización, la concentración de los virus muy resistentes de la pancreatina, más preferentemente la concentración del parvovirus porcino, disminuye.

15 También se divulga una pancreatina que se puede obtener mediante el proceso descrito en el presente documento. Todas las provisiones hechas anteriormente para el proceso descrito en el presente documento también son de aplicación a la pancreatina que se puede obtener por dicho procedimiento.

20 En un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende la pancreatina de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento, dicha composición farmacéutica puede estar en una forma farmacéutica adecuada para la administración oral. La forma farmacéutica oral puede ser para la liberación inmediata y/o modificada, dicha forma farmacéutica puede ser comprimidos, microcomprimidos, aglomerados, microaglomerados, microesferas, gránulos, granulados, polvos, suspensiones, emulsiones, dispersiones, bolsitas de cápsulas, así como otras formas farmacéuticas.

25 En una realización de dicho proceso para fabricar una composición farmacéutica, la pancreatina y/o su forma farmacéutica se reviste adicionalmente con un revestimiento resistente al ácido gástrico.

30 En otra alternativa a dicho proceso para fabricar una composición farmacéutica, la pancreatina opcionalmente revestida resistente al ácido gástrico o su forma farmacéutica se introduce adicionalmente en bolsitas y/o cápsulas. Se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende

35 (1) una cantidad farmacológicamente eficaz de pancreatina en la que dicha pancreatina se ha calentado en la forma de una pancreatina dispersa que contiene uno o más disolventes, en la que la cantidad total de disolventes presentes en la pancreatina es menor del 3,5 % en cualquier punto durante la etapa de calentamiento, hasta una temperatura de al menos 85 °C; en el que el nivel de título de un contaminante vírico presente en la pancreatina después del calentamiento es al menos 1000 veces inferior al nivel de título del contaminante vírico presente en la pancreatina antes del calentamiento; y

(2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En una alternativa de dicha composición farmacéutica, la pancreatina está presente en una forma farmacéutica que es adecuada para su administración oral. La forma farmacéutica oral puede ser para la liberación inmediata y/o modificada, dicha forma farmacéutica puede ser comprimidos, microcomprimidos, aglomerados, microaglomerados, microesferas, gránulos, granulados, polvos, suspensiones, emulsiones, dispersiones, cápsulas, sobrecillos, así como otras formas farmacéuticas.

45 En otra alternativa de dicha composición farmacéutica, la pancreatina y/o los excipientes farmacéuticamente aceptables están revestidos adicionalmente con un revestimiento resistente al ácido gástrico.

50 La composición farmacéutica está en la forma de una cápsula o bolsita, comprendiendo la cápsula o bolsita la pancreatina descrita en el presente documento.

En una alternativa de dicha composición farmacéutica, la que la composición comprende además excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 En otra alternativa de dicha composición farmacéutica, la composición está en una forma farmacéutica adecuada para su administración oral. La forma farmacéutica oral puede ser para la liberación inmediata y/o modificada, dicha forma farmacéutica puede ser comprimidos, microcomprimidos, aglomerados, microaglomerados, microesferas, gránulos, granulados, polvos, suspensiones, emulsiones, dispersiones, cápsulas, bolsitas, así como otras formas farmacéuticas conocidas.

60 En otra alternativa de dicha composición farmacéutica, la pancreatina y/o los excipientes farmacéuticamente aceptables y/o su forma farmacéutica están adicionalmente revestidas con un revestimiento resistente al ácido gástrico.

65 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en las composiciones

anteriormente descritas se ilustran por: azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones tales como almidón de maíz, almidón de tapioca y almidón de patata; celulosa y derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y metil celulosa; fosfatos de calcio tales como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio; sulfato de calcio; polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); ácido esteárico; estearatos de metales alcalinotérreos tales como estearato de magnesio y estearato de calcio; ácido esteárico; aceites vegetales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos; polímeros de etilenglicol; betaciclodextrina; alcoholes grasos; y sólidos hidrolizados de cereales, así como otras cargas compatibles no tóxicas, aglutinantes, disgregantes, agentes, por ejemplo, talco; tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, aromatizantes y otros excipientes que son aceptables para su uso en formulaciones farmacéuticas.

En general, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender del 0,1 % al 100 %, tales como, por ejemplo, 01 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 %, preferentemente del 25 % al 90 %, tales como, por ejemplo, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, más preferentemente del 50 % al 90 %, tales como, *por ejemplo*, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 % en peso, de pancreatina y las restantes proporciones, en su caso, se completan con auxiliares, excipientes y/o transportadores farmacéuticamente aceptables.

En una alternativa, las composiciones farmacéuticas comprenden (a) del 50 % al 90 % en peso de pancreatina obtenida mediante el proceso descrito en el presente documento, y (b) del 10 % al 50 % en peso, de excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, polímeros de etilenglicol, en particular, etilenglicol 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 y/o 10000, añadiendo los constituyentes (a) y (b) hasta el 100 % en peso.

En otra alternativa, las composiciones farmacéuticas comprenden (a) del 55 % al 85 % en peso de pancreatina obtenida mediante el proceso descrito en el presente documento, (b) del 5 % al 35 % en peso de polímeros de etilenglicol, (c) del 1,0 % al 20 % en peso de propan-2-ol, y (d) opcionalmente del 0 % al 10 % en peso de parafina, los constituyentes (a), (b), (c) y (d) se agregan hasta el 100 % en peso en cada caso. Otras composiciones que comprenden pancreatina se divulgan, por ejemplo, en los documentos EP 0 583 726 y EP 0 826 375.

Los procesos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo a cualquier temperatura que sea al menos de 85 °C que no dé como resultado un nivel inaceptable de daños en la pancreatina. De acuerdo con los procesos descritos en el presente documento, un "nivel aceptable" de daño puede variar dependiendo de determinadas características de los procesos particulares descritos en el presente documento que se van a utilizar, tal como la naturaleza y las características de la glándula pancreática concreta que se va a utilizar, y/o el uso previsto de la pancreatina que se va a calentar, y una persona experta en la materia puede determinarlo empíricamente. Un "nivel aceptable" de daño sería por tanto un nivel de daño que impediría el uso seguro y eficaz de la pancreatina a calentar. El nivel de daño concreto ocasionado a una muestra de pancreatina dada se puede determinar usando cualquiera de los métodos y técnicas conocidos del experto en la materia.

Cuando, se utiliza en composiciones farmacéuticas, es deseable una actividad enzimática después del calentamiento del 50 % o más, preferentemente del 70 % o más, más preferentemente un 85 % o más y lo más preferentemente un 90 % o más, en la actividad enzimática original.

Se realizaron experimentos para establecer las condiciones para minimizar el nivel de disminución de actividad enzimática. En varias series de estos experimentos, la actividad enzimática original y la actividad enzimática residual de la lipasa como enzima principal se determinaron antes y después del calentamiento en determinadas condiciones experimentales que se describen detalladamente a continuación. En una serie de experimentos similar, se determinó la disminución de la concentración de contaminantes biológicos. En dichos experimentos, los valores de los títulos de parvovirus porcino muy resistente como virus principal se determinaron antes y después del calentamiento en determinadas condiciones experimentales que se describen detalladamente a continuación. Para cada experimento, se utilizaron muestras de pancreatina enriquecidas con parvovirus porcino.

Los títulos de virus, incluidas las desviaciones estándar de las muestras enriquecidas en PPV se determinaron mediante titulación final y posterior cálculo de la dosis infecciosa semimáxima en el cultivo de tejido (=TCID₅₀) de acuerdo con la fórmula de Spearman-Kaerber tal como se describe en el German "Bundesanzeiger" n.º 84, 4 de mayo de 1994. Por lo tanto, se realizaron diluciones en serie de uno a cuatro de las alícuotas usando medio de cultivo celular, y las alícuotas e cada dilución se añadieron usando réplicas de ocho veces en placas de microtitulación de 96 pocillos que contenían las células diana correspondientes. Tras un periodo de incubación de seis a siete días, las células se observaron al microscopio para determinar las CPE inducidas por el virus. Los títulos del virus se calcularon como se ha indicado anteriormente y se presentan como log₁₀ TCID₅₀ por ml con límites de confianza del 95 %. La capacidad del tratamiento para desactivar o eliminar virus se describe mediante los factores de reducción logarítmicos (LRF). Este LRF se calculó según la directriz de la UE III/8115/89-EN (actualmente sustituida por la CPMP/BWP/268/95), apéndice II como la diferencia en los títulos de virus entre las muestras de control en espera y las muestras sometidas al calentamiento.

5 Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, es deseable una disminución en la concentración de los contaminantes biológicos de la misma, en particular una disminución de la concentración de contaminantes víricos, de al menos 3,0, preferentemente 3,5, más preferentemente de 4,0 y lo más preferentemente de 4,5 o más reducciones logarítmicas en el título. Para cumplir con las recomendaciones de las autoridades sobre la seguridad vírica de los productos biológicos (véase, por ejemplo, CPMP/BWP/268/95), normalmente una etapa de proceso que proporciona una reducción de 4,0 log en el título se considera sólido en términos de desactivación del virus y, por tanto, se considera satisfactorio.

10 Una reducción en el log del título indica una reducción en la concentración del virus en unidades logarítmicas respecto a la base 10 ($= \log_{10}$), es decir, una reducción en el log del título de 3 comprendería una reducción de 1000 a 9999 veces en la concentración vírica, mientras que una reducción en el log del título de 4 comprendería una reducción de 10000 a 99999 veces en la concentración vírica. Se puede decir que un proceso para esterilizar la pancreatina es de lo más eficaz si este proceso da como resultado una disminución satisfactoria incluso de los virus muy resistentes de la pancreatina.

15 Se realizaron experimentos para establecer las condiciones de la reducción más eficaz en el log del título. Debido a limitaciones técnicas, en la actualidad solamente es posible determinar disminuciones en la concentración de contaminantes biológicos en muestras de pancreatina de 4,5 a 5,0 log del título (límite de detección).

20 En una primera serie, se realizaron experimentos en los que se determinó la actividad lipasa después del calentamiento durante períodos específicos y temperaturas constantes pero diferentes. En el primer experimento, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas a 80 °C para un contenido de disolventes del 1 %. En un segundo experimento, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0,6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas a 85 °C para un contenido de disolventes del 1 %. En un tercer experimento, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas a 90 °C para un contenido de disolventes del 1 %. En un cuarto experimento, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas a 95 °C para un contenido de disolventes del 1 %. En un quinto experimento, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0, 6, 12, 15, 18, 21, y 24 horas a 100 °C para un contenido de disolventes del 1 %. Los resultados de esta primera serie de experimentos se muestran en la tabla 1 y se ilustra en la figura 1.

Tabla 1: Calentamiento de pancreatina a 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C (contenido de disolvente del 1 %); los datos presentados en la tabla 1 son valores promedio de dos incubaciones; n/a= no aplicable; Temp. = Temperatura

Tiempo de incubación [h]	Actividad lipasa residual [%]				
	80 °C	85 °C	90 °C	95 °C	100 °C
Temp.					
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
2	99,3	n/a	n/a	n/a	n/a
4	99,0	n/a	n/a	n/a	n/a
6	98,8	98,9	95,0	91,1	84,0
12	97,7	96,2	91,7	86,1	71,4
15	96,5	94,7	90,6	84,2	66,3
18	94,6	93,5	88,6	80,1	60,3
21	93,6	93,5	87,0	77,8	56,0
24	92,5	92,1	85,8	77,8	52,8
30	91,3	90,7	83,7	74,8	n/a

35 Como se puede observar de la tabla 1 y de la figura 1 para un contenido de disolventes constante del 1 %, la actividad lipasa disminuye a medida que aumenta el tiempo de incubación a una temperatura dada. Adicionalmente, la actividad lipasa disminuye en mayor medida a elevadas temperaturas para un tiempo de incubación dado. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta que el calentamiento realizado durante un periodo de hasta e incluido 30 horas a temperaturas de hasta e incluida de 95 °C proporcionan una pancreatina que tiene una actividad enzimática residual aceptable para un contenido de disolventes del 1 %. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta además que el calentamiento realizado durante un periodo de hasta e incluido 24 horas a temperaturas de hasta e incluida de 100 °C proporcionan una pancreatina que tiene una actividad enzimática residual aceptable para un contenido de disolventes del 1 %.

45 En una segunda serie, se realizaron dos experimentos en los que se determinó la actividad lipasa tras el calentamiento para un contenido de disolventes del 3 %. En el primer experimento, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0, 2, 4, 6, 8, 15, 24 y 48 horas a 90 °C y 95 °C para un contenido de disolventes del 3 %. Los resultados de esta segunda serie de experimentos se muestran en la tabla 2 y se ilustra en la figura 2.

50

Tabla 2: Calentamiento de la pancreatina a 90 °C y 95 °C (contenido en disolventes del 3 %).

Tiempo de incubación [h]	Actividad lipasa [%]	
	90 °C	95 °C
0	100,0	100,0
2	94,1	95,1
4	91,0	90,2
8	86,8	81,4
15	84,0	66,0
24	71,4	54,1
48	53,5	31,3

5 Como se puede observar de la tabla 2 y de la figura 2 para un contenido de disolventes constante del 3 %, la actividad lipasa disminuye a medida que aumenta el tiempo de incubación a una temperatura dada. Adicionalmente, la actividad lipasa disminuye en mayor medida a elevadas temperaturas para un tiempo de incubación dado. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta que el calentamiento realizado durante un periodo de hasta e incluido 48 horas a temperaturas de hasta e incluida de 90 °C proporcionan una pancreatina que tiene una actividad enzimática residual aceptable para un contenido de disolventes del 3 %. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta además que los experimentos realizados con calentamiento en seco durante un periodo de hasta e incluido 24 horas a temperaturas de hasta e incluida de 95 °C proporcionan una pancreatina que tiene una actividad enzimática residual aceptable para un contenido de disolventes del 3 %.

15 En una tercera serie de experimentos, se determinó la actividad lipasa después de calentar durante 0,5, 1,0 y 3,0 horas a 80 °C a contenidos de disolventes constantes pero variables del 3 %, 6 %, 9 % y 12 %, respectivamente. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 3 y se ilustra en la figura 3.

Tabla 3: Tratamiento térmico de la pancreatina a 80 °C con un contenido de disolventes del 3 %, 6 %, 9 % y 12 %, respectivamente.

Tiempo de incubación [h]	Actividad lipasa residual [%]			
	3 %	6 %	9 %	12 %
0	100,0	100,0	100,0	100,0
0,5	101,2	92,8	63,0	37,8
1,0	100,5	88,2	50,7	23,9
3,0	100,1	73,5	33,5	12,8

20 Se puede observar de la tabla 3 y de la figura 3 para una temperatura constante, pero contenidos de disolventes diferentes del 3 %, 6 %, 9 % y 12 %, respectivamente, la actividad lipasa disminuye a medida que aumenta el tiempo de incubación a 80 °C. Adicionalmente, la actividad lipasa disminuye en mayor medida para un contenido de disolventes elevado en un tiempo de incubación dado. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta que el calentamiento realizado durante un periodo de hasta e incluido 3 horas a una temperatura de 80 °C proporcionan una pancreatina que tiene una actividad enzimática residual aceptable para un contenido de disolventes del 6 %. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta además que los experimentos realizados con calentamiento en seco durante un periodo de hasta e incluido 1 hora a una temperatura de 80 °C proporcionan una pancreatina que tiene una actividad enzimática residual aceptable para un contenido de disolventes del 9 %.

30 Esta serie de experimentos demuestra que las enzimas son sensibles a periodos prolongados de calentamiento y son sensibles a un elevado contenido en disolventes. Su elevada actividad original se mantiene si el calentamiento se produce en condiciones controladas, es decir, durante cortos periodos, y/o a bajas temperaturas, y/o para un bajo contenido en disolventes. En una realización, la elevada actividad enzimática original se mantiene si las enzimas se tratan térmicamente a bajas temperaturas y un contenido en disolventes bajo durante un corto periodo de tiempo.

40 Para evaluar la reducción en el parvovirus porcino, el log₁₀ de TCID₅₀ tras calentamiento durante 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas a 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C se evaluó a un contenido de disolvente constante del 1 %. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 4. En LA tabla 4 y en las siguientes tablas, los títulos que se indican como "menores que" (≤) expresan el límite de detección.

Tabla 4: Calentamiento de pancreatina enriquecida con PPV a 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolventes del 1 %; n/a= no aplicable; Temp. = Temperatura; h=horas; LTR= Log reducción del título.

Tiempo de incubación [h]	log ₁₀ TCID ₅₀ de la pancreatina enriquecida con PPV				
	80 °C	85 °C	90 °C	95 °C	100 °C
0 h	7,2	7,2	7,8	7,8	7,8
6 h	6,9	6,0	5,5	4,7	n/a
12 h	5,6	≤ 5,1	4,0	3,9	≤ 3,8
15 h	5,8	≤ 4,1	≤ 3,8	≤ 3,8	n/a

Tiempo de incubación [h]	log ₁₀ TCID ₅₀ de la pancreatina enriquecida con PPV				
Temp. de incubación:	80 °C	85 °C	90 °C	95 °C	100 °C
18 h	≤ 5,0	≤ 4,0	≤ 3,8	≤ 3,8	n/a
21 h	≤ 4,8	≤ 3,9	≤ 3,8	≤ 3,8	n/a
24 h	≤ 4,6	≤ 3,9	≤ 3,8	≤ 3,8	≤ 3,8
30 h	≤ 4,2	≤ 3,8	≤ 3,8	≤ 3,8	n/a
18 h mantenimiento	7,9	7,5	7,7	7,8	7,8 (24 h mantenimiento)
30 h mantenimiento	7,5	7,5	7,4	7,3	n/a
LTR (18 h mantenimiento versus 18 h x °C)	≥2,9	≥3,5	3,9	4,0	n/a
LTR (30 h mantenimiento versus 30 h a x °C)	≥3,3	≥3,7	3,6	3,5	4,0 (24 h mantenimiento vs. 24 h a 100 °C)

Se prepararon lotes adicionales de pancreatina en polvo 2 a 4 que se procesaron a 85 °C como se ha descrito anteriormente en la tabla 4 y más adelante en el Ejemplo 13. Para evaluar la reducción en el parvovirus porcino, de nuevo, el log₁₀ TCID₅₀ tras calentamiento durante 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas 85 °C se determinaron para un contenido de disolvente constante del 1 %. Los resultados de estos experimentos adicionales se muestran en la tabla 4a.

Tabla 4a: Calentamiento de 3 lotes diferente de pancreatina enriquecida con PPV a 85 °C con un contenido de disolventes del 1 %. Los valores provistos de "±" indican los intervalos de confianza del 95 %. ""*"" significa que no se pudo detectar virus infeccioso;

Tiempo de incubación [h]/ Temp.	log ₁₀ TCID ₅₀ de la pancreatina enriquecida con PPV/85 °C		
Lote n.º	2	3	4
0 h	7,5 ± 0,2	7,5 ± 0,2	7,2 ± 6,3
6 h	5,9 ± 0,3	5,6 ± 0,2	5,9 ± 0,2
12 h	4,9 ± 0,3	≤ 4,6 ± 0,4	4,8 ± 0,3
15 h	≤ 4,3 ± 0,3	≤ 4,3 ± 0,3	≤ 4,4 ± 0,3
18 h	≤ 4,1 ± 0,3	≤ 3,8 ± 0,2	≤ 4,2 ± 0,1
21 h	≤ 3,9 ± 0,2	≤ 3,8 ± 0,2	≤ 3,9 ± 0,2
24 h	≤ 3,7 ± 0,1	3,7*	≤ 3,8 ± 0,1
30 h	≤ 3,7 ± 0,1	≤ 3,7 ± 0,1	3,8*
18 h mantenimiento	7,7 ± 0,2	7,7 ± 0,3	7,7 ± 0,3
30 h mantenimiento	7,7 ± 0,3	7,4 ± 0,3	7,6 ± 0,3
LTR (18 h mantenimiento versus 18 h a x 85 °C)	≥3,6 ± 0,4	≥3,9 ± 0,4	≥3,5 ± 0,3
LTR (30 h mantenimiento versus 30 h a x 85 °C)	≥4,0 ± 0,3	≥3,7 ± 0,3	≥3,8 ± 0,3

Temp. =Temperatura; h=horas; LTR= Log reducción del título.

La Tabla 5 muestra la reducción en el log de títulos en comparación con el principio del experimento. La Figura 4 ilustra la reducción en el log de títulos de la pancreatina enriquecida con PPV después del calentamiento a 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolventes del 1 %.

Tabla 5: Reducción en el log de títulos después del calentamiento de la pancreatina enriquecida con PPV a 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolventes del 1 %; n/a= no aplicable; Temp. =Temperatura.

Tiempo de incubación [h]	Reducción en el log de títulos del parvovirus porcino				
Temp.	80 °C	85 °C	90 °C	95 °C	100 °C
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6	0,3	1,2	2,3	3,1	n/a
12	1,6	≥2,1	3,8	3,9	≥4,0
15	1,4	≥3,1	≥4,0	≥4,0	n/a
18	≥2,2	≥3,2	≥4,0	≥4,0	n/a
21	≥2,4	≥3,3	≥4,0	≥4,0	n/a
24	≥2,6	≥3,3	≥4,0	≥4,0	4,0
30	≥3,0	≥3,4	≥4,0	≥4,0	n/a

Como se puede observar de las tablas 4 y 5 así como de la figura 4 para un contenido de disolventes constante del 1 %, la reducción en el log de títulos aumenta a medida que lo hace el tiempo de incubación a una temperatura dada. Adicionalmente, la reducción en el log de títulos disminuye en mayor medida cuando la temperatura aumenta. Cuando se utilizan en composiciones farmacéuticas, resulta que el calentamiento realizado durante un periodo de

hasta e incluido 30 horas a una temperatura de 80 °C proporcionan una pancreatina que tiene una disminución aceptable en la concentración de sus contaminantes biológicos para un contenido de disolventes del 1 %. Los experimentos realizados durante un periodo de hasta 12 horas y a una temperatura de 90 °C proporcionan una pancreatina que tiene una disminución en la concentración de sus contaminantes biológicos activos para un contenido de disolventes del 1 %. Los experimentos realizados durante un periodo de hasta 15 horas y a una temperatura de 90 °C proporcionan una pancreatina que tiene una disminución en la concentración de sus contaminantes biológicos para un contenido de disolventes del 1 % incluso mayor.

De la tabla 4a se puede ver que la recomendación de las autoridades acerca de la seguridad vírica de los productos biológicos (véase, por ejemplo, CPMP/BWP/1268/95) se puede cumplir cuando se aplican los parámetros proporcionados en la tabla 4a, es decir una reducción en el log del título 4,0 que se puede alcanzar a temperaturas de proceso de 85 °C (véase, por ejemplo, el lote 2, LTR después de 30 horas). Experimentos similares con lotes adicionales procesados a 80 °C mostraron que las recomendaciones de las autoridades acerca de la seguridad vírica de los productos víricos no se pueden cumplir, es decir, no se pudo alcanzar una reducción en el log del título 4,0 a temperaturas de proceso de 80 °C.

En otra serie de experimentos, Se determinó el $\log_{10}TCID_{50}$ tras el calentamiento durante hasta 12 horas a una temperatura constante y a un contenido de disolventes diferente pero constante del 1 % y 3 % respectivamente. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Calentamiento de pancreatina enriquecida con PPV a 90 °C y 95 °C con un contenido de disolventes del 1 % y 3 %, respectivamente.

Tiempo de incubación [h]	El $\log_{10} TCID_{50}$ de la pancreatina enriquecida con PPV			
	90 °C, contenido en disolventes del 1 %	90 °C, contenido en disolventes del 3 %	95 °C, contenido en disolventes del 1 %	95 °C, contenido en disolventes del 3 %
0	8,2	8,2	8,2	8,2
3	6,8	6,2	6,4	6,1
6	5,9	5,8	6,1	5,1
12	5,0	4,9	4,6	5,0

La Tabla 7 muestra la reducción en el log de títulos (para los resultados presentados en la tabla 5) para el parvovirus porcino con respecto a la cantidad inicial. La Figura 5 ilustra la reducción en el log de títulos de la pancreatina enriquecida con PPV después del calentamiento a 90 °C y 95 °C con un contenido de disolventes del 1 % y 3 %, respectivamente. Los experimentos que conducen a los resultados se presentan en las tablas 6 y 7 se realizaron en condiciones ligeramente diferentes, comparadas con los experimentos que conducen a los resultados presentados en la tabla 5.

Tabla 7: Reducción en el log de títulos para la pancreatina enriquecida con PPV a 90 °C y 95 °C con un contenido en disolventes del 1 % y 3 %, respectivamente.

Tiempo de incubación [h]	Reducción en el log de títulos del parvovirus porcino (PPV)			
	90 °C, contenido en disolventes del 1 %	90 °C, contenido en disolventes del 3 %	95 °C, contenido en disolventes del 1 %	95 °C, contenido en disolventes del 3 %
0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	1,4	2,0	1,8	2,1
6	2,3	2,4	2,1	3,1
12	3,2	3,3	3,6	3,2

Se puede observar de las tablas 6 y 7 así como de la figura 5 para un contenido de disolventes constante del 1 % y 3 %, respectivamente, que la reducción en el log de títulos aumenta a medida que lo hace el tiempo de incubación a una temperatura dada. Adicionalmente, la reducción en el log de títulos aumenta en mayor medida para un contenido de disolventes del 3 % en oposición al 1 %. Para su uso en composiciones farmacéuticas, resulta que el calentamiento realizado durante un periodo de al menos 6 horas a una temperatura de 95 °C proporcionará una pancreatina que tiene una disminución aceptable en la concentración de sus contaminantes biológicos para un contenido de disolventes del 3 %. Para su uso en composiciones farmacéuticas, resulta que el calentamiento realizado durante un periodo de 12 horas a una temperatura de 90 °C proporcionará una pancreatina que tiene una disminución aceptable en la concentración de sus contaminantes biológicos para un contenido de disolventes del 1 % o 3 %, respectivamente.

Esta serie de experimentos demuestra que la concentración de parvovirus porcino se puede reducir eficazmente mediante calentamiento en las condiciones anteriormente definidas. De los experimentos anteriores, se puede concluir que la reducción es más eficaz a temperaturas elevadas y/o durante un periodo de tiempo prolongado y/o a un mayor contenido en disolventes. En una realización, la concentración del parvovirus porcino se puede reducir eficazmente si el virus se calienta a una temperatura y con un contenido de disolventes adecuados durante un

periodo de tiempo suficiente.

Los resultados obtenidos para la disminución en la concentración de parvovirus porcino son los contrarios a los demostrados para las enzimas. De este modo, el experto en la materia se enfrenta al desafío de diseñar un proceso para esterilizar pancreatina de una forma que se mantenga el nivel de actividad elevado de las diferentes enzimas digestiva mientras que, al mismo tiempo, la concentración de uno o más contaminante biológicos, en particular de virus, presente en las anteriores se reduce hasta un nivel aceptable.

De los anteriores experimentos, puede observarse que la concentración de parvovirus porcino en la pancreatina en las condiciones experimentales se reduce, aunque el nivel de actividad de la lipasa sigue siendo aceptable para su uso en composiciones farmacéuticas. Estas condiciones experimentales se pueden resumir de la siguiente forma:

Calentamiento durante un periodo de hasta 48 horas a una temperatura de al menos 85 °C para un contenido de disolventes menor al 9 % en peso.

Las etapas de ajustar el contenido de disolventes y el calentamiento se pueden realizar a cualquier presión que no sea perjudicial para la pancreatina a calentar. En general, los procesos divulgados se realizan a presión atmosférica, reducida o elevada. Una persona experta en la materia puede determinar empíricamente dicha presión adecuada. En una realización, los procesos se realizan a presión atmosférica o reducida. En otra realización, los procesos se realizan a presión atmosférica. De acuerdo con otra realización, los procesos descritos en el presente documento se realizan al vacío durante la esterilización.

De manera similar, de acuerdo con los procesos descritos en el presente documento, el calentamiento se puede realizar bajo cualquier atmósfera que no sea perjudicial para la pancreatina a tratar. Normalmente, los procesos descritos en el presente documento se realizan en atmósfera convencional. De acuerdo con una realización, los procesos divulgados se realizan en una atmósfera baja en oxígeno o una atmósfera inerte. Cuando se utiliza una atmósfera inerte, la atmósfera preferentemente está compuesta de nitrógeno o un gas noble, tal como helio o argón, más preferentemente un gas noble de peso molecular superior, y lo más preferentemente argón. Se apreciará que la combinación de una o más de las características descritas en el presente documento se pueden emplear para minimizar adicionalmente los efectos indeseables según los procesos descritos en este documento, manteniendo al mismo tiempo una eficacia adecuada del procesamiento sobre el contaminante o contaminante(s) biológicos.

El contenido en disolventes de la pancreatina se puede reducir por cualquiera de los métodos y técnicas conocidas del experto en la materia para reducir el disolvente de una preparación de una o más enzimas digestivas sin ocasionar un nivel de daño inaceptable a la preparación. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, evaporación, concentración, concentración con centrifuga, vitrificación, adición de soluto, liofilización (con o sin la adición previa de ascorbato) y secado por pulverización.

Un método preferido para reducir el contenido de disolventes de la pancreatina es la concentración, que se puede realizar por cualquiera de los métodos y técnicas conocidas del experto en la materia. La concentración se puede conseguir bien mediante un calentamiento controlado de la preparación y la posterior evaporación del disolvente indeseado o mediante evaporación con presión reducida. Análogamente, una combinación de estos dos métodos en condiciones suaves, evaporación a baja temperatura a presión reducida, se puede aplicar con el fin de conseguir el contenido en disolventes deseado. Independientemente del método utilizado, la preparación resultante tendrá el contenido en disolvente deseado.

Los procesos descritos en el presente documento se pueden realizar a cualquier escala, a escala de laboratorio con preparaciones que tienen una masa de 1 g a 1000 g; a escala de planta piloto con preparaciones que tienen una masa de 1 kg a 50 kg y a escala de producción con preparaciones que tienen una masa de al menos 100 kg, preferentemente de 200 kg a 1500 kg.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, y no se pretende que limiten la invención reivindicada.

Determinación de la actividad enzimática

La determinación de la actividad lipasa se realizó de acuerdo con un método de ensayo Solvay que está basado en la monografía sobre el páncreas en polvo de la Ph. Eur. (Pancreas Powder, European Pharmacopoeia 5.0, 2179-2182; 01/2005:0350).

Determinación del contenido de disolventes

El contenido de disolventes relacionados como agua citados en el presente documento se refiere a los niveles determinados por el método Karl Fischer modificado, homologado por la FDA (Meyer y Boyd, Analytical Chem., 31:215-219, 1959; May, et al., J. Biol. Standardization, 10:249-259, 1982; Centers for Biologics Evaluation and

Research, FDA, N° Expediente 89D-0140, 83-93; 1990. La cuantificación del contenido de otros disolventes se puede determinar por medios conocidos en la técnica, dependiendo de qué disolvente se haya utilizado. Otros medios adecuados para determinar el contenido en disolventes de la pancreatina durante o después del procesamiento divulgado en el presente documento, que también se han incluido en la presente divulgación, son,

5 por ejemplo, métodos termogravimétricos (incluido en secado con infrarrojos y el secado con microondas), métodos espectrométricos (incluidas la espectroscopia infrarroja, la espectroscopia de microondas, y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear), conductimetría, decimetría, o conducción térmica. Habitualmente, el método preferido para determinar el contenido de disolventes en la pancreatina es un método termogravimétrico (por ejemplo, determinación de "pérdida por secado"), ya que este método cubriría todos los líquidos que pudieran estar

10 presentes en la pancreatina comprendiendo, por ejemplo, agua y disolventes orgánicos compatibles con enzimas tales como isopropanol. Los métodos termogravimétricos son especialmente adecuados para medir contenidos de disolventes del 9 % - 3,5 % en peso en la pancreatina. Cuando se deben determinar contenidos en disolventes más bajos en la pancreatina, por ejemplo, contenidos de disolventes menores del 3,5 %, más típicamente menores del 3 %, incluso de forma más típica menores del 1,6 % en peso, la proporción de agua presente en el contenido de disolventes de la pancreatina superará normalmente la proporción de disolvente orgánico compatible con la enzima

15 presente en la pancreatina. Por tanto, puede ser ventajoso determinar contenidos de disolventes menores al 3,5 %, más típicamente menores del 3 %, incluso más típicamente menores del 1,6 % en peso mediante el uso del método Karl Fischer, más sensible, o una modificación del mismo. Para lotes de tamaño técnico y medición continua, la determinación del contenido de disolventes mediante espectroscopia infrarroja es una ventaja, especialmente cuando el contenido de disolventes es menor del 3,5 %, más típicamente menores del 3 %, incluso de forma más típica menores del 1,6 % se van a medir, por ejemplo, en el estado estacionario del proceso de calentamiento tras el precalentamiento. Son preferidos los métodos de determinación en el infrarrojo cercano (IRC) que son conocidos del experto en la técnica. Los métodos de espectroscopia infrarroja suelen necesitar normalizarse contra un método de referencia, que puede ser la valoración volumétrica de agua de Karl-Fischer o una modificación de dicho método.

20 Por los motivos detallados anteriormente, el método más preferido para medir el contenido en disolventes totales en una pancreatina es una combinación de un método termogravimétrico (es decir, determinar la pérdida durante el secado de la pancreatina, en particular de una pancreatina con un contenido en disolventes elevado) con un método de Karl Fischer o una modificación del mismo (es decir, determinar el contenido de agua remanente en la pancreatina, en particular para una pancreatina con un contenido en disolventes más bajo).

30 Determinación de la reducción de parvovirus porcino

Los títulos de virus dentro de las muestras tratadas se determinaron mediante titulación final y el valor de TCID₅₀ se calculó de acuerdo con la fórmula de Spearman-Kaerber tal como se describe en el Bundesanzeiger N.º 84, 4 de mayo de 1994. Para evitar la incompatibilidad de la pancreatina con las células detectoras Pk-13-(riñón porcino), el material de ensayo se diluyó en tres log del título (por ejemplo, 1:2000) antes de la titulación en cada caso. La capacidad del tratamiento para desactivar o eliminar virus se describe mediante los factores de reducción logarítmicos. Para poder estimular la reducción en los títulos de virus independientemente de la disminución obligatoria de la infectividad durante el periodo de incubación, que en cierta medida puede ser el resultado de las propiedades del propio material, se tomaron muestras en reposo. La reducción en el logaritmo de los títulos (LTR) de las muestras se calculó como la diferencia entre el título del virus (log₁₀ TCID₅₀/ml) de la muestra en reposo y la muestra final de acuerdo con la directriz de la UE III/8115/89-EN, apéndice II (actualmente sustituida por la CPMP/BWP/268/95).

45 Calentamiento

Para la escala de laboratorio, el calentamiento se realizó en un horno de secado (por ejemplo, de la empresa Memmert, ULE 400) o un evaporador rotatorio (por ejemplo, de la empresa Büchi, R-144) con un baño de agua (por ejemplo, Büchi B-480). En la escala piloto, se usó un secador de vacío (empresa: Hosokawa, Vrieco-Nauta®, volumen 120 l). En la escala de producción, se usó un secador de vacío (empresa: Hosokawa, Vrieco-Nauta®, volumen 4000 l). Preparación de pancreatina en polvo normalizada

50 kg a 1000 kg de pancreatina húmeda (contenido inicial de disolventes del 40-50 %) se secó en un secador de vacío con agitación continua. La temperatura se aumentó escalonadamente de 60 °C a 95 °C. A continuación, el secado se realizó a una temperatura de al menos 70 °C hasta que se alcanzó un contenido de disolventes <3,5 %.

55 Para obtener muestras de pancreatina en polvo con un contenido de disolventes del 6 %, 9 % o 12 % en peso, respectivamente, se tomaron muestras en los puntos anteriores adecuados durante el proceso de secado de una forma conocida.

60 a) las etapas adicionales para la preparación de una pancreatina en polvo normalizada a escala de laboratorio incluyen:

Calentamiento a la temperatura deseada hasta que se alcanzó un contenido de disolventes del 1 %, o 3 % en peso, respectivamente, de acuerdo con los requisitos iniciales de los experimentos descritos más adelante (ejemplo 1 a 11 más adelante).

65 Para una preparación alternativa de una pancreatina en polvo normalizada con un contenido de disolventes

del 6 %, 9 % o 12 % en peso, respectivamente, una cantidad adecuada de un disolvente, por ejemplo, agua, propan-2-ol o mezclas de los mismos, se puede añadir a una pancreatina en polvo con un contenido de disolventes del 3,5 % en peso, y la muestra de pancreatina humedecida obtenida se puede homogeneizar en caso necesario de forma que se obtiene una muestra con el contenido de disolventes deseado.

b) Las etapas adicionales para la preparación de una pancreatina en polvo normalizada en una planta piloto y a escala de producción incluyen:

Calentar a la temperatura deseada hasta alcanzar un contenido de disolventes del 1 % en peso y una temperatura de producto de 80 °C a 100 °C de acuerdo con los requisitos iniciales de los experimentos descritos más adelante (ejemplos 1 a 11 más adelante).

Procesamiento adicional de la pancreatina para los estudios con parvovirus porcino:

De acuerdo con los principios generalmente aceptados en las comunidades científicas y farmacológicas, la pancreatina se enriqueció con una adición de parvovirus porcino para establecer la prueba de principio. El enriquecimiento se realizó de acuerdo con la directriz CPMP/BWP/268/95.

Tras realizar el secado normalizado del proceso de producción (véase anteriormente) de la pancreatina, la pancreatina en polvo se enfrió y se volvió a suspender en agua (dando como resultado una suspensión del 40 % con el fin de obtener una distribución homogénea del virus enriquecido dentro de la pancreatina en polvo). A continuación, la pancreatina se enriqueció con una suspensión muy enriquecida en parvovirus porcino en medio de cultivo celular en una relación 9:1 (suspensión de pancreatina : suspensión de virus). La suspensión resultante se liofilizó a continuación y después se calentó a una temperatura de 80 °C a 100 °C hasta alcanzar un contenido de disolventes del 1 % y 3 % en peso, respectivamente, de acuerdo con los requisitos iniciales de los experimentos descritos más adelante (ejemplos 12 a 20 más adelante).

Ejemplo 1:

48 kg de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 80 °C durante un periodo de 30 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

Ejemplo 2:

48 kg de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 85 °C durante un periodo de 30 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

Ejemplo 3:

48 kg de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 90 °C durante un periodo de 30 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

Ejemplo 4:

48 kg de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 95 °C durante un periodo de 30 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

Ejemplo 5:

48 kg de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 100 °C durante un periodo de 30 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 6, 12, 15, 18, 21 y 24 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

Ejemplo 6:

1,5 g de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 3 % se calentó posteriormente a 90 °C durante un periodo de 48 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 2, 4, 8, 6, 15, 24 y 48 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 2 y en la figura 2.

Ejemplo 7:

1,5 g de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 3 % se calentó posteriormente a 95 °C durante un periodo de 48 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0, 2, 4, 8, 6, 15, 24 y 48 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 2 y en la figura 2.

Ejemplo 8:

1,5 g de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 3 % se calentó posteriormente a 80 °C durante un periodo de 3,0 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0,5, 1,0 y 3,0 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 3 y en la figura 3.

Ejemplo 9:

1,5 g de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 6 % se calentó posteriormente a 80 °C durante un periodo de 3,0 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0,5, 1,0 y 3,0 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 3 y en la figura 3.

Ejemplo 10:

1,5 g de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 9 % se calentó posteriormente a 80 °C durante un periodo de 3,0 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0,5, 1,0 y 3,0 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 3 y en la figura 3.

Ejemplo 11:

1,5 g de pancreatina normalizada con un contenido de disolventes del 12 % se calentó posteriormente a 80 °C durante un periodo de 3,0 horas. La actividad lipasa se determinó después de 0,5, 1,0 y 3,0 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 3 y en la figura 3.

Ejemplo 12:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 80 °C durante un periodo de 30 horas. La concentración del virus se determinó después de 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en las tablas 4 y 5 y en la figura 4.

Ejemplo 13:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 85 °C durante un periodo de 30 horas. La concentración del virus se determinó después de 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este Ejemplo se muestran en las tablas 4, 4a, y 5, así como en la figura 4.

Ejemplo 14:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 90 °C durante un periodo de 30 horas. La concentración del virus se determinó después de 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en las tablas 4 y 5 y en la figura 4.

Ejemplo 15:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 95 °C durante un periodo de 30 horas. La concentración del virus se determinó después de 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en las tablas 4 y 5 y en la figura 4.

Ejemplo 16:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 100 °C durante un periodo de 30 horas. La concentración del virus se determinó después de 6, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 4 y 5 y en la figura 4.

Ejemplo 17:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 90 °C durante un periodo de 12 horas. La concentración del virus se determinó después de 3, 6 y 12 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 6 y 7 y en la figura 5.

Ejemplo 18:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 3 % se calentó posteriormente a 90 °C durante un periodo de 12 horas. La concentración del virus se determinó después de 3, 6 y 12 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 6 y 7 y en la figura 5.

Ejemplo 19:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 1 % se calentó posteriormente a 95 °C durante un periodo de 12 horas. La concentración del virus se determinó después de 3, 6 y 12 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 6 y 7 y en la figura 5.

Ejemplo 20:

1,5 g de pancreatina enriquecida en parvovirus porcino con un contenido de disolventes del 3 % se calentó posteriormente a 95 °C durante un periodo de 12 horas. La concentración del virus se determinó después de 3, 6 y 12 horas. Los resultados de este experimento se muestran en la tabla 6 y 7 y en la figura 5.

Ejemplo 21 - Composición farmacéutica que comprende pancreatina:

Se obtuvo de la siguiente forma una composición que comprende la pancreatina obtenida mediante el proceso descrito en el presente documento: 10 kg de la pancreatina obtenida mediante el proceso del ejemplo 2 se mezcló con 2,5 kg de etilenglicol 4000 y 1,5 kg de propan-2-ol para obtener una mezcla que se extruyó a continuación de una forma conocida en una prensa de extrusión. Los microaglomerados de pancreatina se prepararon como se describe en el documento EP 0 583 726 y se pueden envasar adicionalmente en cápsulas o bolsitas.

Ejemplo 22 - Microaglomerados de pancreatina revestidos con un revestimiento resistente al ácido gástrico:

Los núcleos de los microaglomerados de pancreatina obtenidos mediante el ejemplo 21 recibieron un revestimiento resistente al ácido gástrico. Por ejemplo, los núcleos de los microaglomerados de pancreatina se pueden revestir con agentes filmógenos resistentes a los jugos gástricos tales como, por ejemplo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (= HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (=HPMCP), ftalato acetato de celulosa (=CAP) o acetato ftalato de polivinilo (=PVAP). Los copolímeros conocidos como agentes filmógenos tales como, por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, también son de utilidad. Los agentes filmógenos se pueden aplicar a los núcleos de los microaglomerados de pancreatina usando diferentes equipos para revestimiento de películas, por ejemplo, equipos de revestimiento, en las formas de uso habitual, por ejemplo, en forma de soluciones orgánicas o dispersiones orgánicas o acuosas, opcionalmente con adición de un plastificante convencional. Los núcleos de los microaglomerados de pancreatina revestidos de película resistente al ácido gástrico se pueden distinguir por una densidad aparente elevada, por ejemplo, en el intervalo de 0,6 g/ml a 0,85 g/ml, que posibilita aumentar el peso de la carga por cápsula y, por tanto, el contenido de principio activo de cada cápsula. Otros detalles experimentales sobre el proceso de preparar los microaglomerados de pancreatina revestidos de película resistente al ácido gástrico se divulgan en el documento EP 0 583 726.

El uso de valores numéricos individuales se indica como aproximaciones como si los valores estuvieran precedidos por la palabra "aproximado" o "aproximadamente". De manera similar, los valores numéricos de los diferentes intervalos especificados en la presente solicitud, salvo que se indique expresamente otra cosa, se definen como aproximaciones, donde se considera que los valores mínimos y máximos incluidos en los intervalos definidos están precedidos por las palabras "aproximado" o "aproximadamente". De esta forma, se pueden utilizar variaciones por encima y por debajo de los intervalos indicados para lograr prácticamente los mismos resultados que los valores comprendidos en los intervalos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "aproximado" y "aproximadamente" cuando se refieren a los valores numéricos, deberán tener sus significados normales y habituales para una persona normalmente experta en la materia con la que la materia sujeto concreto está relacionada, en la técnica relevante para el intervalo o elemento en cuestión. La tolerancia de los límites numéricos estrictos depende de muchos factores. Por ejemplo, parte de los factores que se pueden tener en cuenta incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que una cantidad de variación dada tendrá sobre el comportamiento de la materia sujeto reivindicada, así como otras consideraciones conocidas del experto en la técnica. Tal como se usa en el presente documento, el uso de cantidades diferentes de dígitos significativos de para diferentes valores numéricos no significa que se limite la forma en que el uso de las palabras "aproximado" y "aproximadamente" servirán para ampliar un valor numérico concreto. De esta manera, de forma general, "aproximado" y "aproximadamente" amplían el intervalo numérico. Asimismo, la divulgación de los intervalos está prevista como un intervalo continuo que incluye todos y cada uno de los valores comprendidos entre los valores máximos y mínimos, además de la ampliación del intervalo conseguida mediante el uso de los términos "aproximado" y "aproximadamente". De esta manera, se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en el presente documento sirva como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra comprendido en el intervalo, salvo que se indique de otra forma en el presente documento, y cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como

si se enumerara individualmente en el presente documento.

5 El uso de los términos "un" y "uno" y "el" y los referentes similares en el contexto de la presente divulgación de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben tomarse para incluir el singular y el plural, a no ser que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a no ser que se indique de otra manera en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de pancreatina que tiene un contenido reducido en contaminantes víricos, que comprende las etapas de
- 5
- (a) precalentar de una forma dispersa la pancreatina que contiene uno o más disolventes a una temperatura de 85 °C a 100 °C, y
- (b) continuar el calentamiento de la forma dispersa de la pancreatina a una temperatura de 85 °C a 100 °C durante un período de 18 horas a 30 horas, y obtener un contenido total en disolventes en la forma dispersa de la pancreatina inferior o igual al 3,5 % en peso en cualquier punto durante dicha etapa de procesamiento (b),
- 10
- en el que la forma dispersa de la pancreatina se selecciona entre polvos, aglomerados, microaglomerados, microesferas, gránulos y granulados.
- 15
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el contenido de disolventes obtenido en la etapa (b) es de 0,1 % al 3,5 % en peso.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la temperatura en la etapa de proceso (a) y la temperatura en la etapa del proceso (b) es de 85 °C a 95 °C.
- 20
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el calentamiento en la etapa de proceso (b) se realiza de forma continua.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el calentamiento en la etapa de proceso (b) se realiza de forma discontinua.
- 25
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el nivel de título de cualquier contaminante vírico presente en la pancreatina dispersa después del calentamiento es al menos 1000 veces inferior al nivel de título de dicho contaminante vírico presente en la pancreatina antes del calentamiento.
- 30
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que los disolventes obtenidos incluidos en la forma dispersa de la pancreatina durante el calentamiento se determinan mediante un método de valoración volumétrica de Karl Fischer o un método de espectroscopia infrarroja normalizado contra un método de valoración volumétrica de Karl Fischer.
- 35
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la forma dispersa de la pancreatina es un polvo.
9. El proceso de la reivindicación 1 en el que la actividad lipasa de la pancreatina después del calentamiento es al menos un 50 % de la actividad lipasa antes del calentamiento.
- 40

Figura 1: actividad lipasa tras calentar la pancreatina a 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolvente del 1%.

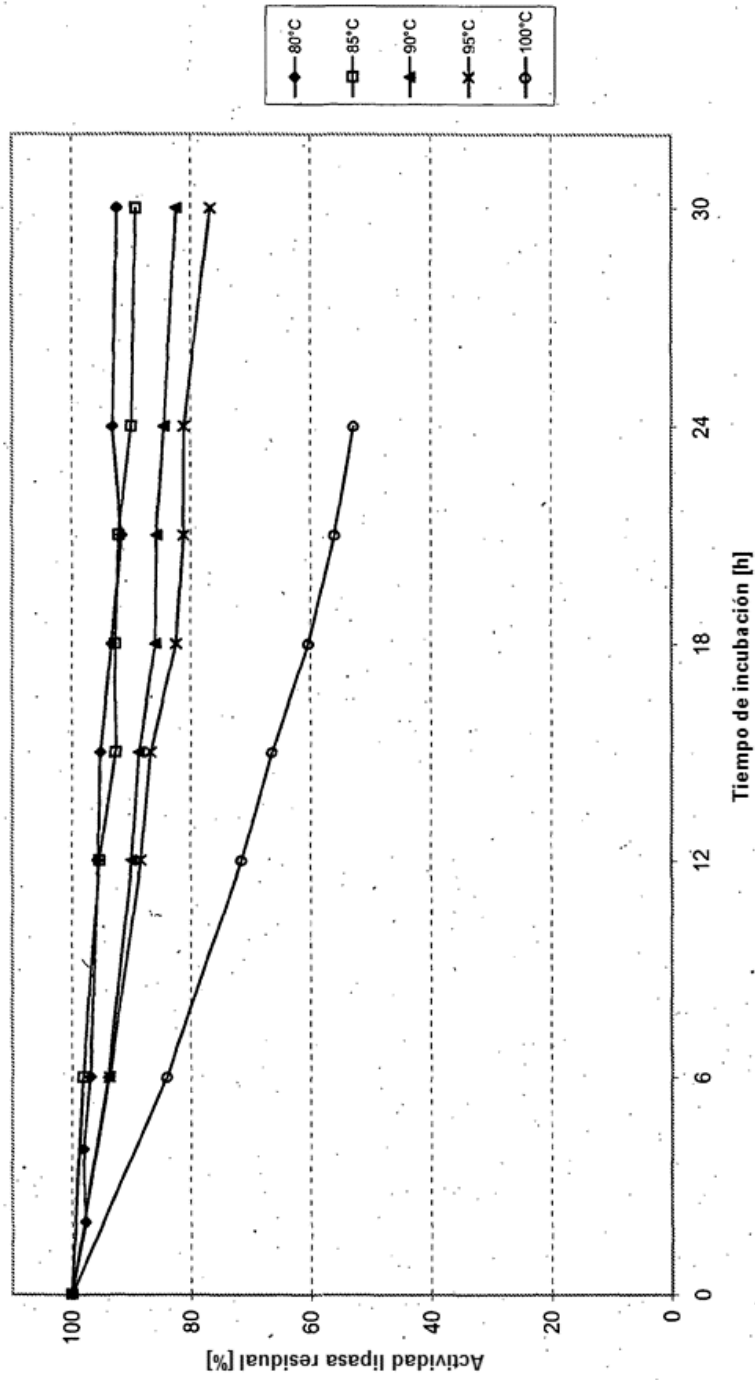


Figura 2: actividad lipasa tras calentar la pancreatina a 90 °C, y 95 °C con un contenido de disolvente del 3%.

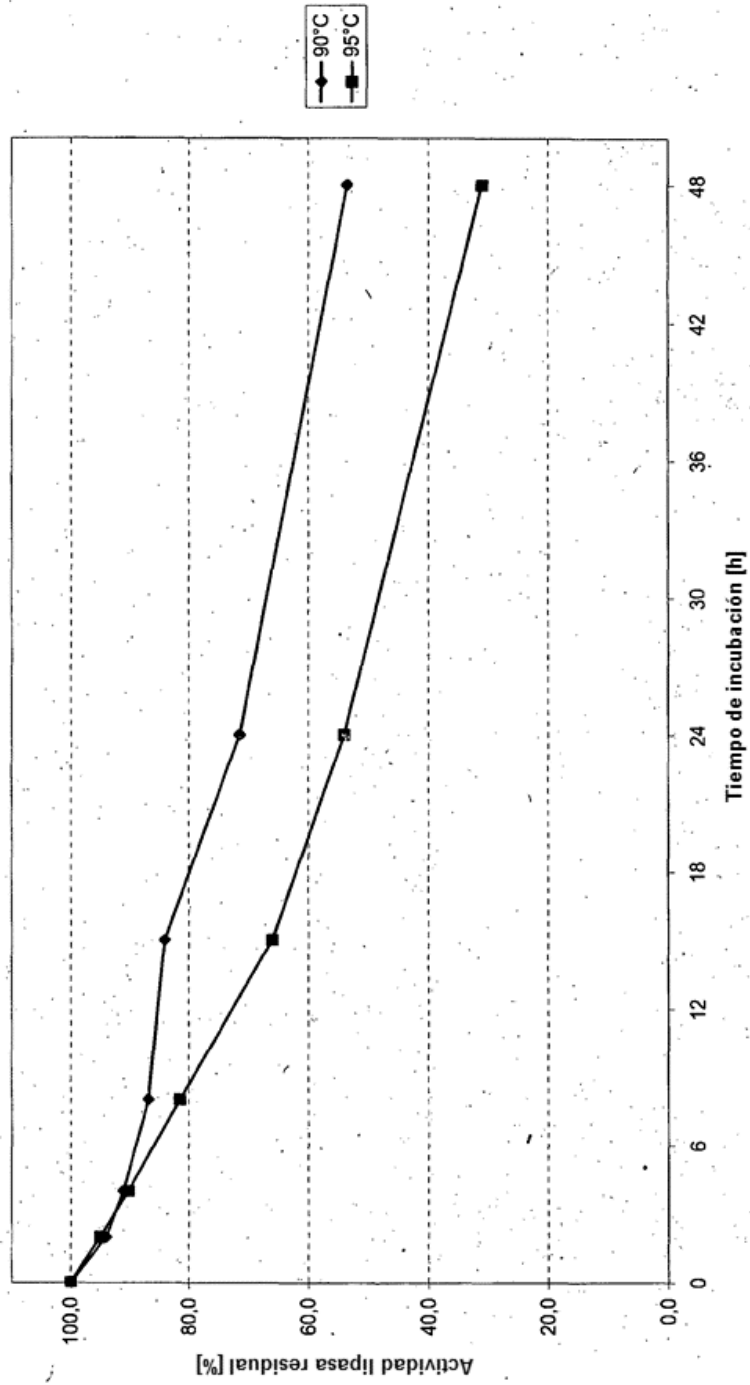


Figura 3: actividad lipasa tras calentar la pancreatina a 80 °C con contenidos de disolvente del 3%, 6%, 9% y 12%.

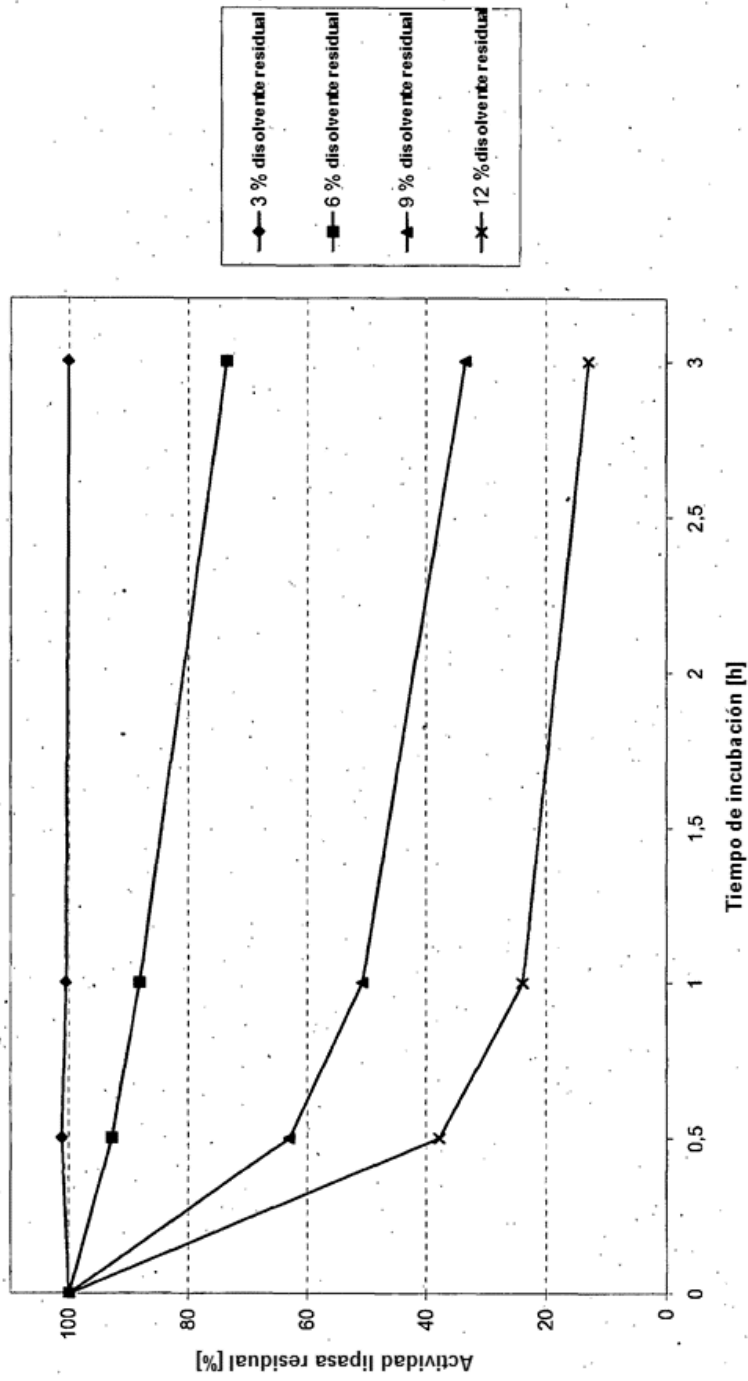


Figura 4: reducción en el log título de pancreatina enriquecida con PPV a temperaturas de 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C y 100 °C con un contenido de disolvente del 1%

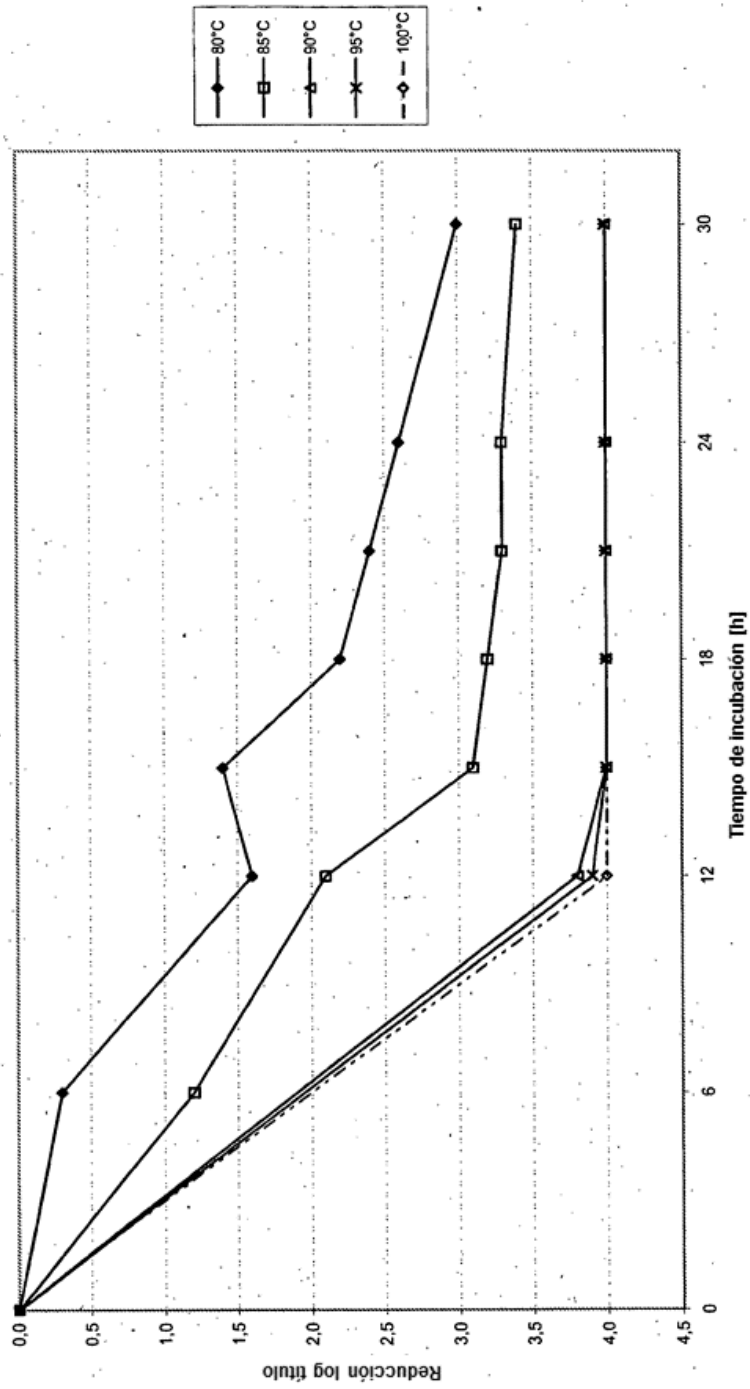


Figura 5: reducción en el log título de pancreatina enriquecida con PPV a temperaturas de 90 °C y 95 °C con un contenido de disolvente del 1% y 3%.

