

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 673**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 38/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 14176579 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2818160**

54 Título: **Formulaciones recubiertas entéricas de pancrelipasa, de baja intensidad**

30 Prioridad:

01.10.2010 US 389037 P

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

06.03.2018

73 Titular/es:

**APTALIS PHARMA LIMITED (100.0%)
The Yard House, Killruddery Estate, Southern
Cross Road
Bray, County Wicklow, IE**

72 Inventor/es:

**ORTENZI, GIOVANNI;
DE FRANZA, GIUSEPPE;
CLEMENTI, DANILO;
STOLLBERG, CHRISTIAN y
BOLTRI, LUIGI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 657 673 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

Formulaciones recubiertas entéricas de pancrelipasa, de baja intensidad

Campo de la invención

5 En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a composiciones farmacéutica que tienen un contenido de enzimas digestivos reducidos (diluidos) estables que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, o a una forma de dosificación de las mismas. En otras reivindicaciones, la invención se refiere también a un método de preparación de la composición o la forma de dosificación. En realizaciones adicionales, la invención se refiere al tratamiento y la prevención de trastornos asociados con una deficiencia de enzimas digestivas en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente
10 aceptable de la composición que tiene un contenido de enzimas digestivos reducidos estables o una forma de dosificación de la misma.

Antecedentes de la invención

15 La dosificación apropiada de medicamentos a pacientes es una preocupación importante en el sector médico. Para lactantes o niños pequeños, o pacientes ancianos en particular, y algunas veces también para poblaciones adultas, la administración de medicamentos y los métodos de dosificación presentan a menudo problemas importantes.

Como es bien conocido en la técnica, los medicamentos se proporcionan en muchas formas (por ejemplo, líquidos, sólidos y combinaciones de sólidos en líquidos) y se administran a pacientes por muchas vías (por ejemplo, por vía oral, mediante inyección, por vía transdérmica).

20 La FDA estima que más de 200,000 estadounidenses padecen insuficiencia pancreática exocrina (EPI). La EPI implica un trastorno fisiológico en el que los individuos son incapaces de digerir apropiadamente el alimento debido a una carencia de enzimas digestivas fabricadas por el páncreas. Esa carencia de enzimas digestivas tiene como consecuencia trastornos tales como dispepsia y absorción defectuosa de nutrientes, que tienen como consecuencia un malnutrición y otras afecciones fisiológicas consiguientes no deseables asociadas con los mismos. Estos trastornos son comunes para los que padecen fibrosis quística (FQ) y otras afecciones que afectan a la función exocrina del páncreas, tales como cáncer de páncreas, pancreatoclectomía y pancreatitis. La malnutrición puede suponer un riesgo para la vida si no se trata, particularmente en el caso de lactantes y pacientes con FQ, y los trastornos pueden tener como consecuencia un crecimiento deficiente, respuesta inmunitaria deteriorada y una esperanza de vida más corta.

25 Las enzimas digestivas, tales como pancrelipasa y otros productos enzimáticos pancreáticos (PEP) pueden administrarse para remediar al menos parcialmente la EPI. Las enzimas digestivas administradas hacen que los pacientes sean capaces de digerir más eficazmente el alimento. La terapia enzimática es un aspecto crítico de la gestión clínica de la nutrición y la digestión en la población con FQ. Directrices para lactantes publicadas recientemente recomendaban el comienzo inmediato de la PERT (terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas) en recién nacidos con FQ con insuficiencia pancreática sintomática o confirmada. Dentro de este marco se ha
30 identificado un régimen de dosificación óptimo. Se cree que el uso de la PERT en lactantes puede mejorar a corto o largo plazo los resultados de crecimiento y nutricionales y, subsiguientemente, aumentar la función de los pulmones y, en último lugar, la supervivencia.

35 Las enzimas pancreáticas, que se han usado en el tratamiento de la EPI para compensar la pérdida de función digestiva, han estado en uso durante más de 60 años. Su uso hasta fecha reciente no estaba sujeto a las directrices reguladoras modernas que dirigen las aprobaciones de fármacos en base a su seguridad y eficacia y los controles de fabricación. Recientemente, las terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas se han convertido en el objeto de las iniciativas de las autoridades reguladoras europeas y de Estados Unidos que requieren que los productos de enzimas pancreáticas comercializadas se sometan al proceso de aprobación de fármacos actual para continuar en el comercio. Zenpep[®], Creon[®] y Pancrease[®] son tres productos que pasaron exitosamente la serie de procesos de la FDA y se aprobaron para su comercialización en los Estados Unidos. En otros países en los que aún se están
40 llevando a cabo iniciativas similares o no se han realizado todavía, están aún disponibles una diversidad de productos de enzimas pancreáticas.

45 Se han desarrollado cápsulas que contienen enzimas digestivas tales como pancrelipasa para la administración por vía oral. No obstante, si un paciente es incapaz de tragar las cápsulas, cada cápsula puede abrirse y esparcir el contenido en una cantidad pequeña de comida, habitualmente una comida suave, ácida (tal como zumo de manzana disponible en el comercio) y administrarse al paciente por vía oral con una cuchara. Alternativamente, dichos medicamentos pueden administrarse por vía oral a lactantes y niños, usando un dispositivo de jeringa que contenga el contenido suspendido en un medio susceptible de ser administrado por vía oral.

50 Los productos de pancrelipasa generalmente presentan una etiqueta que indica que contienen tres clases de enzimas: lipasa, amilasa y proteasa, y se indican los niveles o potencia de cada una. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de grasas para dar glicerina y ácidos grasos, almidón para dar dextrina y azúcares y proteínas para dar aminoácidos y sustancias derivadas. La digestión es, no obstante, un proceso complejo que implica muchas otras

enzimas y sustratos que contribuyen al correcto funcionamiento digestivo y que producen toda la variedad de productos digestivos. Otras enzimas contenidas en la pancrelipasa incluyen tripsina, carboxipeptidasas, elastasas, fosfolipasas y colesterasas, entre otras, y diversos cofactores y coenzimas. Estas sustancias se producen de forma natural en el páncreas y también contribuyen al correcto funcionamiento digestivo.

5 La pancrelipasa se prepara típicamente a partir de glándulas pancreáticas porcinas, aunque también pueden usarse otras fuentes, por ejemplo las descritas en los documentos U.S. 6,051,220, U.S. 2004/0057944, 2001/0046493 y WO 2006044529, cada uno de los cuales se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

10 Las enzimas pancreáticas muestran una actividad óptima en condiciones casi neutras y ligeramente alcalinas. En condiciones gástricas, las enzimas pancreáticas pueden inactivarse, con una pérdida resultante de actividad biológica. Por lo tanto, las enzimas administradas de forma exógena se protegen generalmente contra la inactivación gástrica y permanecen intactas durante su tránsito a través del estómago al duodeno. Por lo tanto, es deseable recubrir las enzimas pancreáticas. Las lipasas pancreáticas son las más sensibles a la inactivación gástrica y son la clase más importante de enzimas en el tratamiento de absorción defectuosa. Típicamente, se realiza un seguimiento de la actividad de lipasa para determinar la estabilidad de una composición enzimática que contiene lipasa.

15 La totalidad del contenido del documento U.S. 7,658,918 presentado por Ortenzi y col. se incorpora expresamente en su totalidad al presente documento para todos los fines. El documento U.S. 7,658,918 describe composiciones de enzimas digestivas estables y explica que determinados medicamentos particulares, administrados por vía oral, se diseñaron para pasar a través del estómago del paciente y para liberarse después en los intestinos; la cantidad total de pancrelipasa (en peso) en el núcleo de las partículas comprendidas en las composiciones o formas de dosificación por vía oral divulgadas en dicha patente es el 68-90%.

20 Aptalis Pharma comercializa al menos algunos medicamentos en perlas de enzimas de pancrelipasa recubiertas entéricamente multiparticuladas. Por ejemplo, Aptalis Pharma comercializa cápsulas de liberación retardada para el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina (EPI) en pacientes con la denominación EUR-1008 y la marca comercial registrada Zenpep®. Cada cápsula de Zenpep® para administración por vía oral contiene perlas recubiertas entéricamente con un contenido de pancrelipasa alto (1.8-1.9 mm para 3,000, 5,000 unidades USP de lipasa, 2.2-2.5 mm para 10,000, 15,000 y 20,000 y 25,000 unidades USP de lipasa).

Todos los productos de pancrelipasa comercializados tienen un contenido alto en pancrelipasa.

30 Algunas composiciones de enzimas digestivas disponibles comercialmente muestran una pérdida de actividad de lipasa con el tiempo de hasta aproximadamente el 35% o más. Con el fin de compensar la pérdida de actividad enzimática durante el almacenamiento y para asegurar que el producto proporciona la potencia que indica la etiqueta al final de su vida útil, los fabricantes sobrecargan típicamente las formas de dosificación con del 5% al 60% y las especificaciones de la USP actuales para cápsulas de liberación retardada de pancrelipasa permiten por equivalente de pancrelipasa no menos del 90% y no más del 165% de la actividad de lipasa que indica la etiqueta. En la práctica, esto significa que los pacientes y los médicos que prescriben las recetas son algunas veces incapaces de juzgar la intensidad de la dosificación con precisión, con el resultado práctico de que la dosificación apropiada necesita determinarse empíricamente para cada nueva prescripción. Los pacientes con trastornos de insuficiencia pancreática exocrina dependen de estos fármacos para proporcionar las enzimas que necesitan para digerir los alimentos apropiadamente. Si la etiqueta contiene una indicación inexacta sobre la potencia del producto particular, el paciente corre el riesgo de recibir demasiada medicina o demasiado poco de la misma.

35 Además, existen varias situaciones en las que se necesita una dosificación baja y la dosificación apropiada del medicamento no puede lograrse usando las formulaciones de dosificación alta existentes. Esto es particularmente importante cuando debe administrarse pancrelipasa a lactantes con un intervalo de dosis de 500 unidades de lipasa por comida por kg de peso corporal a 2,000 unidades de lipasa por comida por kg, entonces se debería disponer para la administración de una forma de dosificación baja o de una forma de dosificación de pancrelipasa diluida.

40 Se sabe, en general, que la preparación de formas de dosificación baja que tienen un contenido de fármaco uniforme afronta varios problemas. Además de esto, en el caso de pancrelipasa, tanto la composición como el método de preparación de una formulación diluida final deben ser de tal modo que se asegure la estabilidad apropiada después del almacenamiento de las enzimas lábiles.

45 En consecuencia, sería deseable proporcionar una composición de enzimas digestivas de dosificación baja o diluida estable que tenga una uniformidad de contenido alta y sea capaz de mantener la actividad necesaria para la vida útil esperada para la preparación de enzimas.

Breve resumen de la invención

50 Para lograr estos y otros objetivos, y para satisfacer estas y otras necesidades, y en vista de sus fines, la presente invención se refiere a una composición de enzimas digestivas de dosificación baja estable y a formas de dosificación que comprenden la misma.

Más particularmente, en varias realizaciones, la presente invención se refiere a una composición enzimática muy diluida estable y a una forma de dosificación que comprende una pluralidad de perlas de enzimas digestivas, más particularmente perlas recubiertas entéricamente. Las perlas de enzimas digestivas diluidas tienen una uniformidad de contenido alta y muestran una pérdida de actividad enzimática mínima después del almacenamiento.

- 5 La presente invención proporciona un envase adecuado que comprende un recipiente sellado fabricado de material resistente a la humedad, un desecante y al menos una forma de dosificación según la invención.

Además, la presente invención proporciona un método de preparación de la composición de enzimas digestivas de dosificación baja estable y formas de dosificación de la misma. El método comprende preparar una mezcla de enzimas digestivas diluida adecuada con al menos un vehículo para asegurar una uniformidad alta en el contenido de enzimas digestivas, y después recubrir las perlas con una solución que comprende un polímero entérico, formando, por lo tanto, una pluralidad de perlas que contienen enzimas digestivas diluidas recubiertas entéricamente estables.

Breve descripción de la figura

15 Figura 1. Dureza de comprimidos constituidos por pancrelipasa y un vehículo (mezcla 1: pancrelipasa; mezcla 2: pancrelipasa y celulosa microcristalina B; mezcla 3: pancrelipasa y trehalosa; mezcla 4: pancrelipasa e isomaltitol; mezcla 5: pancrelipasa e calcio dibásico; mezcla 6: pancrelipasa e inositol; mezcla 7: pancrelipasa y celulosa microcristalina A).

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a una composición estable que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que:

- a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso, o
b) al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de partícula grande; o
c) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso y al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de partícula grande.

25 En otra realización, la cantidad total de las enzimas digestivas en la composición varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 19% en peso.

30 En otra realización, la cantidad total de las enzimas digestivas en la composición varía de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15% en peso. En otra realización de la invención, la cantidad total de las enzimas digestivas en la composición varía de aproximadamente el 4%, o aproximadamente el 5%, o aproximadamente el 10%, o aproximadamente el 15%, o aproximadamente el 19% en peso, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre dichos porcentajes.

En la composición de la invención, las enzimas digestivas están en forma de perlas, preferentemente en forma de perlas de pancrelipasa recubiertas entéricamente.

35 En varias realizaciones de la invención, las perlas de enzimas digestivas diluidas comprenden: de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 96% de al menos un vehículo; o de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 19% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 71 a aproximadamente el 95% de al menos un vehículo, o de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 75 a aproximadamente el 90% de al menos un vehículo, en las que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas.

40 En otra realización de la invención, las perlas que están recubiertas entéricamente comprenden: de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 85% de al menos un vehículo, en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas.

45 En la presente invención, se divulgan mezclas en polvo de contenido bajo en pancrelipasa que tienen una uniformidad de contenido alta y una segregación muy baja mientras que también muestran una fluidez excelente.

Estas mezclas son particularmente adecuadas para producir las perlas de pancrelipasa baja o diluida.

50 Para la presente invención, las perlas de enzimas digestivas incluyen cualquier tipo de partícula. El término "perla" incluye gránulos, comprimidos, esferas, minicomprimidos, microcomprimidos, micropartículas, microesferas, minimicroesferas, microcápsulas, micropellas, así como partículas hasta aproximadamente 5 mm de diámetro. Las perlas pueden tener cualquier tamaño o forma de partícula adecuados. Por ejemplo, las perlas pueden tener un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 5,000 μm , o de aproximadamente

50 μm a aproximadamente 2,000 μm , pueden tener un diámetro de partícula (por ejemplo, promedio) nominal en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mm, o de menos de aproximadamente 2 mm, por ejemplo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 mm. Las perlas pueden tener diámetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.6 mm, o de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.25 mm, o de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.25 mm. Las "minimicroesferas" que tienen la mediana de tamaños de partícula más pequeña de aproximadamente 1.15 mm o los "microcomprimidos" que tienen la mediana de tamaño de partícula más grande de 2.63 mm también son adecuados para el presente método. Las perlas pueden tener un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 800 μm , preferentemente inferior a aproximadamente 500 μm , preferentemente de aproximadamente 400 μm a aproximadamente 600 μm o de aproximadamente 250 μm a aproximadamente 500 μm . Estas perlas pueden tener un diámetro volumétrico $d(v,0.1)$ (definido como el diámetro en el que el 10% de la distribución de volumen es inferior a este valor y el 90% es superior a este valor) de no menos de 400 μm y un diámetro volumétrico $d(v,0.9)$ (definido como el diámetro en el que el 90% de la distribución de volumen es inferior a este valor y el 10% es superior a este valor) de no más de 900 μm .

Todas estas perlas de enzimas digestivas diluidas, más particularmente perlas de enzimas de pancrelipasa adecuadas para la preparación de productos farmacéuticos pueden ser perlas recubiertas entéricamente. En realizaciones en las que existe un recubrimiento entérico, este recubrimiento actúa como barrera, protegiendo la sustancia farmacológica del ambiente ácido del estómago y evita sustancialmente la liberación del medicamento antes de que alcance el intestino delgado (es decir, la liberación de enzimas en el estómago es inferior a aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20% de la cantidad total de enzimas de la composición). Pueden usarse combinaciones adecuadas de composiciones de recubrimiento entérico con otras composiciones de recubrimiento para proporcionar el tipo de control deseado sobre la liberación de fármaco o efectos terapéuticos. El recubrimiento entérico incluye al menos un polímero entérico y otros excipientes. La expresión "polímero entérico" significa un polímero que protege las enzimas digestivas del contenido gástrico, por ejemplo un polímero que es estable a pH ácido, pero que puede degradarse rápidamente a pH superior, o un polímero cuya velocidad de hidratación o erosión es lo suficientemente lenta para asegurar que el contacto del contenido gástrico con las enzimas digestivas es relativamente pequeño cuando está en el estómago, a diferencia que en el resto del tubo gastrointestinal.

Las composiciones y formas de dosificación de la invención comprenden al menos una enzima digestiva.

La expresión "enzima digestiva" que se usa en el presente documento es una enzima del tubo digestivo que degrada los componentes de los alimentos de modo que puedan asimilarse o absorberse por el organismo. Los ejemplos no limitantes de enzimas digestivas incluyen pancrelipasa (también denominada pancreatina), lipasa, colipasa, tripsina, quimotripsina, quimotripsina B, pancreatopeptidasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, glicerol-éster-hidrolasa, fosfolipasa, esterol-éster-hidrolasa, elastasa, cininogenasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, α -amilasa, papaína, quimopapaína, glutenasa, bromelaína, ficina, β -amilasa, celulasa, β -galactosidasa, isomaltasa y sus mezclas. Se obtienen mediante extracción a partir del páncreas o jugos gástricos o se producen artificialmente o se obtienen a partir de fuentes diferentes al páncreas tal como a partir de microorganismos, bacterias, mohos, hongos, plantas u otros tejidos animales, microorganismos, hongos o plantas genéticamente modificados.

Los términos y expresiones "pancrelipasa" o "enzimas de pancrelipasa" o "pancreatina" denota una mezcla de varios tipos de enzimas, incluidas las enzimas amilasa, lipasa y proteasa, o mezclas de las mismas que tengan origen pancreático. La pancrelipasa está comercialmente disponible, por ejemplo de Nordmark Arzneimittel GmbH, Scientific Protein Laboratories LLC o Sigma Aldrich; y pueden usarse extractos similares de porcino, bovino u otras fuentes de mamíferos.

El término "lipasa" denota una enzima que cataliza la hidrólisis de lípidos dando glicerina y ácidos grasos sencillos. Los ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención incluyen, pero no están limitados a, lipasas animales (por ejemplo, lipasas porcinas), lipasas bacterianas (por ejemplo, lipasa de *Pseudomonas* y o lipasa de *Burkholderia*), lipasas fúngicas, lipasas vegetales, lipasas recombinantes (por ejemplo, producidas mediante tecnología de ADN recombinante por medio de una célula huésped adecuada, seleccionada a partir de uno cualquiera de entre microorganismos, bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o células huésped de mamífero en cultivo, o lipasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, lipasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica una lipasa de origen natural, etc.), lipasa sintética, lipasa modificada químicamente y sus mezclas. El término "lípidos" incluye ampliamente moléculas origen natural que incluyen grasas, ceras, esteroides, vitaminas liposolubles (tales como las vitaminas A, D, E y K), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, etc.

El término "amilasa" se refiere a enzimas glicosido hidrolasas que degradan almidón, por ejemplo α -amilasas, β -amilasas, γ -amilasas, α -glucosidasas ácidas, amilasas salivares tales como ptialina, etc. Las amilasas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, amilasas animales, amilasas bacterianas, amilasas fúngicas (por ejemplo, amilasa de *Aspergillus*, por ejemplo, amilasa de *Aspergillus oryzae*), amilasas vegetales, amilasas recombinantes (por ejemplo, producidas mediante tecnología de ADN recombinante por medio de una célula huésped adecuada, seleccionada a partir de uno cualquiera de entre microorganismos, bacterias,

levaduras, hongos, plantas, insectos o células huésped de mamífero en cultivo, o amilasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, amilasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica una amilasa de origen natural, etc.), amilasas químicamente modificadas y sus mezclas.

5 El término "proteasa" se refiere generalmente a enzimas (por ejemplo, proteinasas, peptidasas o enzimas proteolíticas) que rompen enlaces peptídicos entre aminoácidos de proteínas. Las proteasas se identifican generalmente por 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 de mecanismo catalítico desconocido. Los ejemplos no limitantes de proteasas adecuadas para su uso
10 en la presente invención incluyen proteasas de serina, proteasas de treonina, proteasas de cisteína, proteasas de ácido aspárgico (por ejemplo plasmepsina), metaloproteasas y proteasas de ácido glutámico. Además, las proteasas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, proteasas animales, proteasas bacterianas, proteasas fúngicas (por ejemplo, una proteasa de *Aspergillus melleus*), proteasas vegetales, proteasas recombinantes (por ejemplo, producidas mediante tecnología de ADN recombinante por medio de una célula huésped adecuada, seleccionada a partir de uno cualquiera de entre microorganismos, bacterias, levadura, hongos,
15 plantas, insectos o células huésped de mamífero en cultivo, o proteasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, proteasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica una proteasa de origen natural, etc.), proteasas modificadas químicamente y sus mezclas.

20 Las enzimas de pancrelipasa de las composiciones o formas de dosificación para uso oral de las composiciones de la presente invención pueden incluir 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), así como mezclas de estas enzimas en diferentes combinaciones y relaciones. En determinadas realizaciones, la relación de actividades amilasa/lipasa en las composiciones puede variar de aproximadamente 1 a
25 aproximadamente 10, tal como de aproximadamente 2.38 a aproximadamente 8.75 (por ejemplo, determinada mediante ensayos enzimáticos realizados según protocolos USP). En otra realización más, la relación de actividades proteasa/lipasa puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, tal como de aproximadamente 1.86 a aproximadamente 5.13 (por ejemplo, determinada mediante ensayos enzimáticos realizados según protocolos USP). En otra realización más, la relación de actividades amilasa/lipasa es aproximadamente 1, aproximadamente 2,
30 aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10.

Las actividades de lipasa en las composiciones o formas de dosificación de uso oral de la presente invención pueden ser de aproximadamente 500 a aproximadamente 5,000 unidades USP, preferentemente de aproximadamente 750 a aproximadamente 3,000 unidades USP. En una realización de la invención, la actividad de
35 lipasa puede variar de aproximadamente 675 a aproximadamente 825 unidades USP, la actividad de amilasa de aproximadamente 1,600 a aproximadamente 6,575 unidades USP y la actividad de proteasa de 1,250 a aproximadamente 3,850 unidades USP.

El/los vehículo(s) se usa(n) en formación de comprimidos para aumentar la masa del comprimido a un tamaño práctico por compresión. Estos ingredientes usados en las perlas de la presente invención tienen las características
40 de vehículos excelentes para mezclas secas que proporcionan una fluidez y procesabilidad de la mezcla y evitan la segregación y proporcionan una uniformidad de contenido de pancrelipasa. Una distribución de tamaño de partícula bien definida es importante para proporcionar unas propiedades de fluido y mezcla sobresalientes. Además, el vehículo debe tener un contenido de humedad residual (contenido de "agua libre" bajo).

El vehículo puede seleccionarse del grupo constituido por polioles, azúcares, alcoholes de azúcares, celulosa, sales de fosfato de calcio y aminoácidos. Más específicamente, en determinadas realizaciones de la invención el vehículo se selecciona del grupo constituido por celulosa microcristalina, trehalosa, inositol, L-prolina en forma anhidra, fosfato de calcio dibásico anhidro, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, isomaltitol, manitol y sus mezclas, así como otros vehículos conocidos en la técnica.
45

En una realización particular de la invención, el vehículo tiene un tamaño de partícula grande. La expresión "tamaño grande" se define como superior a 100 μm ; particularmente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 300 μm , y más particularmente de aproximadamente 160 μm , aproximadamente 180 μm , aproximadamente 280 μm , incluidos todos los intervalos y subintervalos entre dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 160 μm a aproximadamente 280 μm , de aproximadamente 160 μm a aproximadamente 180 μm , de aproximadamente 180 μm a aproximadamente 280 μm .
50

La celulosa microcristalina es una forma de celulosa obtenida mediante secado por pulverización de celulosa tratada con ácido lavada. Está disponible con varios grados que varían en el tamaño de partícula promedio de 20-100 μm .
55

Además, la celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula promedio superior a 100 μm (celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande) está también disponible; por ejemplo, celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande de aproximadamente 160 μm o aproximadamente 180 μm .

En una realización particular de la invención, el vehículo es celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande.

La celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande puede tener un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla 94: cantidad retenida $\leq 50.0\%$, tamaño de malla 300: cantidad retenida $\leq 70.0\%$. Tiene preferentemente una LoD (pérdida en el secado) de no más del 3.8%.

5 En otra realización, la celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande puede tener un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida $\geq 10.0\%$, tamaño de malla 100: cantidad retenida $\geq 50.0\%$. Tienen preferentemente una LoD no superior al 1.5%.

10 En otra realización, la celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de 50 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla 200: cantidad retenida $\leq 30.0\%$ se usa en una cantidad muy reducida (tal como aproximadamente el 5.8% en peso del peso total del vehículo) en mezcla con la celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula más grande.

15 Otro vehículo adecuado puede ser trehalosa (α -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranosido, que es un disacárido no reductor de origen natural) hidratada o anhidra. Se encuentra, por ejemplo, en la sangre de insectos, en hongos, en determinadas levaduras y en determinadas plantas resistentes a la sequía. Se puede fabricar mediante fermentación de determinadas cepas de levadura. La trehalosa tiene un sabor dulce y se ha sugerido su uso como un edulcorante que tiene cariogenicidad reducida en goma de mascar y similares. La trehalosa se fabrica normalmente y se usa en forma deshidratada cristalina. La trehalosa particulada amorfa puede tener un tamaño de partícula en el intervalo de

20 aproximadamente 180 μm a aproximadamente 280 μm . Una trehalosa particular usada según la invención es trehalosa en su forma dihidratada al 9.5%, que tiene un perfil higroscópico bajo. La trehalosa marcada usada en una realización de la presente invención es trehalosa G.

Otros ejemplos de vehículos adecuados para su uso en la presente invención son inositol, L-prolina en forma anhidra, fosfato de calcio dibásico anhidro (LoD del 0.1-0.2%), lactosa, lactosa anhidra (monohidrato con LoD: 4.5-5.5%) e isomaltitol (LoD del 0.12%).

25

En las composiciones de la presente invención, puede usarse un único vehículo pero también puede usarse una combinación de dos o más vehículos diferentes.

En una realización de la invención, solo se usa celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande.

En otra realización, se usa una mezcla binaria de celulosa microcristalina y trehalosa.

30 En otra realización, se usa una mezcla de dos celulosas.

En otra realización de la presente invención, el vehículo es una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla 94: cantidad retenida $\leq 50.0\%$, tamaño de malla 300: cantidad retenida $\leq 70.0\%$, y trehalosa.

35 En otra realización de la presente invención, el vehículo es una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida $\geq 10.0\%$, tamaño de malla 100: cantidad retenida $\geq 50.0\%$, y trehalosa.

40 En otra realización, el vehículo es una mezcla 1:1 p/p de dos celulosas microcristalinas (CM); una CM que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla de 94, cantidad retenida $\leq 50.0\%$, tamaño de malla 300: cantidad retenida $\leq 70.0\%$, y la otra CM que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida $\geq 10.0\%$, tamaño de malla de 100, cantidad retenida $\geq 50.0\%$.

45 En otra realización, el vehículo es una mezcla 16:1 p/p de dos celulosas microcristalinas, respectivamente la primera CM que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla 94: cantidad retenida $\leq 50.0\%$, tamaño de malla 300: cantidad retenida $\leq 70.0\%$, y la otra CM que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de 50 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla 200: cantidad retenida $\leq 30.0\%$.

50 Las mezclas que comprenden pancrelipasa y vehículo(s) y opcionalmente otros excipientes deben tener propiedades de flujo excelentes y tamaño de partícula consecuente. Las características de flujo deberían permitir la carga de la prensa de comprimidos sin dificultad. Puede incorporarse un procedimiento de tamizado para asegurar un tamaño de partícula incluso más controlado. Esto es importante para garantizar el mezclado completo de los componentes y la homogeneidad final de la mezcla.

Además de las enzimas digestivas y del vehículo, las perlas de las composiciones o formas de dosificación de uso oral de la presente invención pueden comprender también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización de la invención, la cantidad de excipientes es aproximadamente el 5% p/p de la mezcla. El término "excipientes" incluye otros ingredientes farmacéuticamente aceptables añadidos al/a los componente(s) activo(s) de una composición (por ejemplo, las enzimas digestivas diluidas) con el fin de mejorar el procesamiento, la estabilidad, la palatabilidad, etc. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen aglutinantes, estabilizantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes, tintes (agentes colorantes), estabilizantes farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, etc. Los expertos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas apreciarán que un excipiente particular puede llevar a cabo múltiples funciones en la composición. Los excipientes pueden tener un contenido de humedad reducido, en particular los excipientes deberían tener un contenido de "agua libre" muy reducido (inferior al 15%, inferior al 10%, aproximadamente el 3% o inferior). El "agua libre" es el agua no enlazada.

Los ejemplos no limitantes de aglutinantes y diluyentes adecuados incluyen almidón, celulosas modificadas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), ácido algínico, polivinilpirrolidona (povidona), aminoácidos (prolina) y sus mezclas.

Los ejemplos no limitantes de disgregantes adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, ácido algínico, hidroxipropilcelulosa (tal como L-HPC), carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, resinas de intercambio iónico hinchables, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol[®]), crospovidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada) (por ejemplo, Kollidon[®], CL, Polyplasdone[®] XL, Polyplasdone[®] XL-10), carboximetil-almidón de sodio, almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab[®], Explotab[®] CV), almidones (almidón de cereales, almidón de arroz, almidón de maíz) y sus mezclas. Estos disgregantes tienen una cantidad baja de contenido de humedad (LoD), preferentemente inferior al 15%, incluso más preferentemente inferior al 10%, por ejemplo, la croscarmelosa sódica puede tener un LoD inferior al 15%, el almidón glicolato de sodio pueden tener un LoD de aproximadamente el 7-10%, el almidón de maíz puede tener un LoD inferior al 15%.

Los ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de cinc, talco, ceras, Sterotex[®], Stearowet[®] y sus mezclas.

Los ejemplos no limitantes de deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, talco y sus mezclas.

Los ejemplos no limitantes de estabilizantes adecuados incluyen trehalosa, prolina, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina y sus mezclas.

También pueden añadirse a la mezcla tintes y compuestos colorantes tales como pigmentos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos no limitantes son óxidos metálicos, tales como TiO₂, Fe₂O₃ /Fe₂O 3H₂O, caramelo, extracto de malta (Corocon[®]), caña de azúcar (azúcar moreno). El LoD de óxidos metálicos es inferior al 1%.

Uno o más de los excipientes usados en la presente invención pueden actuar como desecante para estabilizar adicionalmente la composición. Los excipientes adecuados útiles como desecantes incluyen cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que se una al agua estrechamente, o reduzca la actividad de agua de una composición. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede incluir aproximadamente el 1-4% de gel de sílice o aproximadamente el 2.5% de gel de sílice, prolina anhidra o trehalosa.

En una realización de la presente invención las perlas recubiertas entéricamente comprenden aproximadamente el 15% en peso de pancrelipasa, aproximadamente el 80% del vehículo y aproximadamente el 5% de otros excipientes, en las que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas.

En otra realización las perlas recubiertas entéricamente comprenden aproximadamente el 10% en peso de pancrelipasa, aproximadamente el 85% del vehículo y aproximadamente el 5% de otros excipientes, en las que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas.

Las perlas de pancrelipasa diluida de la invención pueden tener un recubrimiento entérico que comprende aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20% en peso de al menos un polímero entérico; el % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas. Ejemplos no limitantes de polímeros entéricos resistentes a los jugos gástricos son acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímeros de ácido metacrílico, ésteres de metilmetacrilato y laca. Estos polímeros están disponibles comercialmente con diferentes denominaciones comerciales, tales como: Cellacéfate[®] (acetato-ftalato de celulosa), Eudragit[®] L100, S100, L30D, FS30D, L100-55 (copolímeros de ácido metacrílico), Aquateric[®] (acetato-ftalato de celulosa), Acoat[®] (acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa), HP55[®] (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa).

El recubrimiento puede comprender también agentes estabilizantes. Otros ingredientes opcionales del recubrimiento son plastificantes, antiadhesivos, compuestos inorgánicos (tales como talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y sus combinaciones); también opcionalmente etilcelulosa de viscosidad baja. Ejemplos no limitantes de plastificantes adecuados incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil-tri-n-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, mono- y di-glicéridos acetilados,

alcohol cetílico/mirístico. El plastificante preferente es un plastificante distinto de ftalato o mezclas de dos o más (preferentemente dos) de los plastificantes enumerados en cualesquiera combinaciones.

El material inorgánico puede incluir, por ejemplo, dióxido de silicio, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de aluminio, hidróxidos de aluminio, hidróxidos de calcio, hidróxidos de magnesio, talco y sus combinaciones. En una realización, este material es talco.

Dependiendo del uso pretendido para la composición, la relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede estar en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:60 en peso. En otra realización, la relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede estar en el intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:50 en peso. En otra realización, la relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede estar en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:40 en peso. La relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:30 en peso, preferentemente la relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:25 en peso o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:9 en peso. La relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar en el intervalo de aproximadamente 10:4 a aproximadamente 10:7 en peso. El material inorgánico del recubrimiento entérico comprende de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10% en peso del peso total de las partículas. En otra realización el material inorgánico comprende aproximadamente el 3, aproximadamente el 5, aproximadamente el 7 o aproximadamente el 10% en peso de las partículas. Cuando el material inorgánico es talco, comprende aproximadamente del 20 a aproximadamente el 60% del peso del recubrimiento seco, por ejemplo aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55% o aproximadamente el 60% del peso del recubrimiento seco (incluidos todos los intervalos, subintervalos y valores comprendidos entre los mismos. En una realización preferente, el compuesto inorgánico es talco. En otra realización particular más, el recubrimiento seco de las partículas comprende aproximadamente el 31% de talco.

En una realización de la invención, el recubrimiento comprende aproximadamente del 10 a aproximadamente el 20% de al menos un polímero entérico, de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 10% de al menos un compuesto inorgánico y de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 2% de al menos un plastificante (en base al peso total de las partículas). Por ejemplo, el recubrimiento puede comprender de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 10% de talco y de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 2% de citrato de trietilo (en base al peso total de las partículas).

El recubrimiento puede aplicarse a las perlas que contienen las enzimas digestivas diluidas como una solución del polímero entérico (y opcionalmente un material inorgánico suspendido) en un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, etano, alcohol isopropílico), una cetona (por ejemplo, acetona), cloruro de metileno o sus mezclas (por ejemplo, mezclas de acetona y etanol). En una realización preferente, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa es el polímero entérico y la acetona es el disolvente.

Las perlas que contienen enzimas digestivas diluidas pueden formularse después para dar cualquier forma de dosificación de uso oral adecuada. Las formas de dosificación preferentes de la presente invención son las cápsulas. Las cápsulas mismas pueden estar compuestas por cualquier material biodegradable convencional conocido en la técnica, por ejemplo, gelatina, polisacáridos tales como pululano, o materiales celulósicos modificados tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Con el fin de mejorar la estabilidad de las enzimas digestivas estabilizadas, la cápsula puede secarse antes del llenado o puede seleccionarse una cápsula constituida por un material con un contenido de humedad bajo. En una realización preferente, la cubierta de la cápsula está compuesta por hidroxipropilmetilcelulosa y tiene un contenido de agua de aproximadamente el 5% o inferior, por ejemplo aproximadamente cualquiera entre el 4% o menos, el 2% o menos, o el 2-5%, o el 3-5%, que tienen preferentemente un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3%, incluso preferentemente inferior al 2%.

La expresión "contenido de humedad", también denominado "contenido de agua", significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para composiciones que no cambian el volumen con el cambio de contenido de humedad, el contenido de humedad puede expresarse volumétricamente (es decir, en volumen) como la relación de la masa de humedad con respecto al volumen seco del material. Para composiciones que cambian el volumen con el cambio de contenido de humedad, el contenido de humedad puede expresarse gravimétricamente (por ejemplo, en peso) como la masa de agua eliminada después del secado por unidad de masa seca del espécimen. La determinación del contenido de humedad puede realizarse mediante cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el contenido de humedad puede determinarse mediante 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 se consume en una reacción electroquímica cuyo punto final se mide potenciométricamente, proporcionando, de este modo, una medida directa de la cantidad de agua en la muestra. Alternativamente, pueden usarse métodos termogravimétricos relativamente sencillos tales como "pérdida en el secado" (LoD), en el que se mide la masa antes y después del 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 de Mettler Toledo, Sartorius AG, etc.) para determinar el contenido de humedad.

5 El contenido de humedad de los ingredientes y de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo LoD o análisis gravimétrico. El LoD es el método preferente.

10 Las composiciones o formas de dosificación de uso oral de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, pueden tener una actividad de agua de aproximadamente 0.6 o inferior, aproximadamente 0.5 o inferior, aproximadamente 0.4 o inferior, aproximadamente 0.3 o inferior, aproximadamente 0.2 o inferior o aproximadamente 0.1 o inferior, incluidos todos los intervalos o subintervalos comprendidos entre estos valores (es decir, cualquiera de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.6, de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.6, de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.6, de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.6, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.6, de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.4, de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.4, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.4, de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.3, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.3, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2, etc.). Se ha observado que las composiciones o formas de dosificación de uso oral de la presente invención, mantenidas a una actividad de agua baja, son sustancialmente más estables en comparación con composiciones de enzimas digestivas convencionales mantenidas a niveles de actividad de agua más altos.

20 La actividad de agua, también denominada "aw", es la disponibilidad relativa de agua en una sustancia. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "actividad de agua" se define como la presión de vapor de agua de una muestra dividida por la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura. El agua destilada tiene una actividad de agua de exactamente uno. La actividad de agua es función de la temperatura. Es decir, la actividad de agua varía cuando varía la temperatura. En la presente invención, la actividad de agua se mide a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

30 La actividad de agua de un producto puede determinarse midiendo la humedad relativa del aire del entorno de la muestra en equilibrio. En consecuencia, la medición de la actividad de agua en una muestra se lleva a cabo típicamente en un espacio cerrado (habitualmente aislado) en el que pueda tener lugar este equilibrio. En 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 del aire en equilibrio (ERH) en la cámara proporciona una medida de la actividad de agua de la muestra. Están comercialmente disponibles al menos dos tipos diferentes de instrumentos para medir la actividad de agua. Un tipo de instrumentos para medir la actividad de agua usa tecnología de punto de rocío con espejo refrigerado (por ejemplo, medidores de la actividad de agua AquaLab® disponibles de Decagon Devices, Inc.) mientras que otros realizan la medición de la humedad relativa con sensores que cambian la resistencia o capacitancia eléctrica (por ejemplo, medidores de la actividad de agua disponibles de Rotronic®). La actividad de agua de las composiciones o formas de dosificación de uso oral de la presente invención puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

40 Las composiciones o formas de dosificación de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva estabilizada, no muestran ninguna pérdida de actividad enzimática después de tres meses de ensayo de estabilidad acelerado. La composición o forma de dosificación puede mostrar una pérdida de actividad enzimática de no más de aproximadamente el 25%, no más de aproximadamente el 20%, no más de aproximadamente el 15%, no más de aproximadamente el 12%, no más de aproximadamente el 10%, no más de aproximadamente el 8% o no más de aproximadamente el 5%, después de seis meses de ensayo de estabilidad acelerado.

50 La expresión "ensayo de estabilidad acelerado" o "ensayo de almacenamiento acelerado" se refiere a métodos de análisis usados para simular los efectos de condiciones de almacenamiento a largo plazo sobre la actividad enzimática, que pueden realizarse en un periodo de tiempo relativamente corto. Se sabe en la técnica que los métodos de ensayo de estabilidad acelerado son una alternativa fiable para analizar la estabilidad en tiempo real y pueden predecir con exactitud la vida útil de productos biológicos. Dichas condiciones de "ensayo de estabilidad acelerado" son conocidos en la técnica y están de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano: Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacológicos Q1A, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

55 Después del almacenamiento (o periódicamente durante el almacenamiento) la actividad enzimática de las muestras puede analizarse usando métodos convencionales para analizar la actividad de enzimas digestivas (por ejemplo, Farmacopea de Estados Unidos, Pancrelipasa: Ensayo para determinar la actividad de la lipasa (Pancrelipase: Assay for lipase activity); que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad).

Las composiciones de la presente invención y las formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención tienen una estabilidad alta en comparación con composiciones y formas de dosificación de enzimas digestivas convencionales (por ejemplo, pancrelipasa) y se administra la cantidad clínicamente útil de enzimas digestivas a un paciente, que comprende lactantes y recién nacidos.

- 5 La composición o forma de dosificación (por ejemplo, comprimido o cápsula) de la presente invención puede almacenarse en cualquier envase adecuado. Por ejemplo, el envase puede ser un frasco de vidrio o plástico con un cierre de rosca o encajado a presión. Alternativamente, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención pueden envasarse con una forma de dosificación unidad en "envases alveolados". Puede proporcionarse una estabilidad mejorada de las composiciones o formas de dosificación de enzimas digestivas proporcionando un
- 10 sello impermeable a la humedad y/o un envase impermeable a la humedad. Los ejemplos no limitantes de envases impermeables a la humedad adecuados incluyen frascos de vidrio, frascos de plástico, incorporación de resinas o recubrimientos de barrera contra la humedad, envases de plástico aluminizado (por ejemplo, Mylar), etc. La expresión "impermeable a la humedad" se refiere a un envase que tiene una permeabilidad al agua inferior a aproximadamente 0.5 mg de agua por cm³ de volumen de recipiente por día.
- 15 Los recipientes (por ejemplo, botellas) pueden cerrarse con cualquier cierre adecuado, especialmente cierres que minimizan la introducción de humedad durante el almacenamiento. Por ejemplo, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención pueden ser revestimientos de aluminio termosellados y revestimientos de tapa de espuma de polietileno. Con el fin de asegurar la integridad del envase y minimizar la introducción de humedad durante el almacenamiento, los envases sellados que contienen las composiciones o formas de dosificación de la
- 20 presente invención pueden someterse a un ensayo de fugas después de introducir la composición o forma de dosificación de la presente invención y sellar el envase. Por ejemplo, los envases sellados pueden analizarse aplicando un vacío controlado al cierre y detectando la disminución del vacío en función del tiempo. Los equipos de ensayo de fugas adecuados incluyen los fabricados por Bonfiglioli (por ejemplo, el modelo LF-01-PKV o el modelo PKV 516).
- 25 Los envases que contienen las composiciones o 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 del interior del envase, por ejemplo un desecante, capaz de "atrapar" la humedad de la atmósfera sellada dentro del envase. Los ejemplos no limitantes de desecantes adecuados que pueden disponerse dentro de dichos envases incluyen zeolitas (por ejemplo, tamices moleculares tales como tamices moleculares 4 A), arcilla (por
- 30 ejemplo arcilla montmorillonita), gel de sílice y sus combinaciones. En una realización, el desecante comprende tamices moleculares.

Además, es una práctica común cuando se envasan dosis unidad farmacéuticas de uso oral añadir un "tapón" de un material celulósico, tal como algodón, en la parte superior del recipiente para rellenar el espacio vacío de la parte superior del recipiente, minimizando de este modo el movimiento del contenido. Los materiales celulósicos son de algún modo higroscópicos y pueden actuar como "depósito" de humedad dentro del envase. En consecuencia, en la presente invención, no se añade ningún "tapón" celulósico o de algodón.

Una realización de la presente invención es el método de preparación de la composición y la forma de dosificación con un contenido de pancrelipasa bajo y uniforme que comprende las etapas siguientes:

- 40 a) mezclar la al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo o mezcla de los mismos y opcionalmente otros excipientes para formar una mezcla; el mezclado se lleva a cabo en condiciones suaves (tales como triturar manualmente con un mortero); debe evitarse un molido de alta energía para reducir el riesgo de reducción de la actividad de lipasa;
- b) comprimir directamente la mezcla para dar perlas;
- c) recubrir las perlas con una solución que comprende al menos un polímero entérico.
- 45 El método comprende también las etapas siguientes:
- d) preparar las formas de dosificación con las perlas recubiertas, tal como rellenar cápsulas con las perlas recubiertas;
- e) envasar las formas de dosificación.

50 Es muy importante que todas las etapas del método se realicen con un control estricto de la humedad ambiental, que debería mantenerse a un nivel muy bajo, por ejemplo la humedad absoluto del aire de entrada durante el recubrimiento debería mantenerse a valores de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g/kg; la humedad relativa durante la etapa d) debería ser inferior al 40%. Además, todos los ingredientes de la mezcla y del recubrimiento también deberían tener un contenido de humedad muy bajo (o preferentemente inferior a aproximadamente el 15 o inferior a aproximadamente el 10% o inferior a aproximadamente el 5% o inferior a aproximadamente el 3%). La

55 cubierta de la cápsula también debería tener un contenido de humedad bajo (inferior a aproximadamente el 5%, preferentemente inferior a aproximadamente el 3%) para minimizar la transferencia de agua al producto. La

configuración del envase también debería elegirse cuidadosamente con el fin de minimizar la permeabilidad al agua. Solo en estas circunstancias, las composiciones o formas de dosificación de enzimas digestivas diluidas finales tienen una estabilidad en almacenamiento prolongada.

5 Pueden realizarse diversas formulaciones de dosificación en las que se obtienen distintas dimensiones de los comprimidos. Pueden formarse comprimidos a partir de una mezcla de pancrelipasa que contiene la pancrelipasa, el/los vehículo(s) y los excipientes adicionales, por ejemplo, usando troqueles biselados de aproximadamente 2 mm de diámetro o con troqueles de aproximadamente 1.5 mm de diámetro, 1.2 mm de radio de curvatura para producir microcomprimidos con diferentes dimensiones. La mezcla puede convertirse en comprimidos usando parámetros de compresión adecuados para obtener minicomprimidos o microcomprimidos de pancrelipasa. Por ejemplo, pueden producirse microcomprimidos de pancrelipasa según la presente invención con un peso de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, preferentemente de aproximadamente 2.6 a aproximadamente 3.64 mg, con una friabilidad inferior a aproximadamente el 2.5% p/p (método USP) y con un grosor de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.0 mm.

15 Una realización de la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con una deficiencia de enzimas digestivas en un paciente que comprende administrar la composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención a un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) con necesidad de ello.

20 En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno o afección asociado con una deficiencia de enzimas digestivas que comprende administrar la composición o forma de dosificación de la presente invención a un paciente con necesidad de ello, en el que la composición o forma de dosificación comprende, además de enzimas digestivas, al menos un inhibidor de bomba de protones, o un antiácido, u otro medicamento que aumente el pH del tubo gastrointestinal. En otra realización más, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno o afección asociado con una deficiencia de enzimas digestivas que comprende administrar la composición o forma de dosificación de la presente invención en combinación con una forma de dosificación que comprende al menos un inhibidor de bomba de protones, un antiácido, u otro medicamento que aumente el pH del tubo gastrointestinal.

25 Los trastornos o afecciones que pueden tratarse con la composición o formas de dosificación de la presente invención incluyen afecciones en las que el paciente no tiene enzimas digestivas o tiene niveles bajos de las mismas o en el que los pacientes requieren suplementos de enzimas digestivas. Por ejemplo, dichas afecciones pueden incluir insuficiencia pancreática exocrina, fibrosis quística, pancreatitis crónica, otras enfermedades pancreáticas (por ejemplo, pancreatitis hereditaria, postraumática y por aloinjerto, hemocromatosis, síndrome de Shwachman, lipomatosis o hiperparatiroidismo), efectos secundarios de cáncer o tratamiento del cáncer, efectos secundarios de cirugía (por ejemplo, cirugía de derivación gastrointestinal, procedimiento de Whipple, pancreatectomía total, etc.) u otras afecciones en las que las enzimas pancreáticas no pueden alcanzar el intestino, poco mezclado (por ejemplo gastrectomía de Billroth II, otros tipos de cirugía de derivación gástrica, gastrinoma, etc.), efectos secundarios de tratamientos con fármacos tales como tratamiento con metformina o los fármacos usados para tratar los síntomas del VIH y enfermedades autoinmunitarias tales como diabetes en las que puede estar involucrado el páncreas, obstrucción (por ejemplo, litiasis pancreática y del conducto biliar, neoplasia pancreática y duodenal, estenosis ductal), absorción deficiente asociada con enfermedad celíaca, alergias a alimentos y envejecimiento.

40 Es particularmente importante para los fines de la presente invención el tratamiento de recién nacidos y lactantes con necesidad de dicho tratamiento con la composición diluida o forma de dosificación de la presente invención.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de composición de la invención o forma de dosificación de la misma, tal como se divulga en el presente documento, eficaz en reducir o mejorar afecciones o síntomas asociados con insuficiencia de enzimas pancreáticas en un paciente.

45 En una realización de la invención, una cantidad eficaz de las composiciones o formas de dosificación divulgadas en el presente documento se administran en el tratamiento de terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) en recién nacidos o lactantes con FQ (fibrosis quística) con insuficiencia pancreática sintomática o confirmada o insuficiencia pancreática exocrina. Las composiciones o formas de dosificación se administran para mejorar el coeficiente de absorción de grasa (CFA).

50 A partir de la descripción anterior y los experimentos divulgados en la misma, puede observarse que la presente invención proporciona diversas ventajas importantes. La invención descrita proporciona composiciones y formas de dosificación de pancrelipasa diluida caracterizadas por una uniformidad de contenido y estabilidad altas y la composición y las formas de dosificación del presente documento son, por lo tanto, adecuadas para su uso con lactantes y recién nacidos que necesitan dosis bajas de enzimas pancreáticas.

55 Se debe entender que tanto la descripción general como la descripción detallada en el presente documento son ejemplares, pero no restrictivas de la invención, y que todas las realizaciones pueden combinarse naturalmente con cualquier otra.

Ejemplos

Métodos

Ensayo de disolución. a) medio ácido (pH 1.2): Disponer 2.00 g de cloruro de sodio en 800 ml de agua purificada y agitar hasta solubilización completa. Añadir 7 ml de HCl al 37% y mezclar. Ajustar el pH de la solución a 1.20 ± 0.05 con HCl 1 N o NaOH 1 N, si es necesario. b) medio entérico (pH 6.0): Disponer 9.20 g de fosfato de potasio monobásico y 2.00 g de cloruro de sodio en 800 ml de agua purificada y agitar hasta solubilización completa. Ajustar el pH de la solución a 6.00 ± 0.05 con NaOH 1 N. Diluir a 1000 ml con agua purificada; comprobar el pH y ajustar a 6.00 ± 0.05 con HCl 1 N o NaOH 1 N, si es necesario.

La medición de la actividad lipolítica se lleva a cabo usando un método basado en el procedimiento compendiado de ensayos de lipasa descrito en la monografía USP, que se basa en la valoración por medio del método de pH-stat, de los ácidos grasos libres formados a partir de la hidrólisis de ácidos grasos esterificados en el sustrato usado (aceite de oliva). Se basa en el principio siguiente: la lipasa cataliza la hidrólisis de los triglicéridos, que tiene como consecuencia la formación de ácidos grasos libres (AGL). La valoración de los AGL formados con respecto al tiempo proporciona la determinación de la actividad enzimática de lipasa que puede expresarse en unidades: $1 U = 1 \mu\text{mol}$ de AGL formado por minuto. La reacción tiene lugar manteniendo un valor de pH estable mediante un sistema experimental que proporciona la adición de NaOH (valorante) cuando el valor de pH cambia en comparación con un valor fijado (método de pH-stat). La cantidad de valorante añadido en función del tiempo corresponde a la cantidad de AGL formados mediante la acción de la lipasa sobre los triglicéridos. Siempre que el procedimiento se lleva a cabo con una cantidad adecuada de sustrato y en condiciones experimentales en las que la enzima es estable, puede obtenerse una cinética lineal para la formación de AGL en función del tiempo. La pendiente de la curva {valorante añadido = f (volumen (ml)/ tiempo (minutos))} proporciona la actividad enzimática de la lipasa.

La medición de la actividad proteolítica se lleva a cabo según el procedimiento compendiado descrito en el monográfico USP de pancrelipasa.

Ejemplo 1. Compatibilidad de mezclas de pancrelipasa - vehículo

Las mezclas binarias de pancrelipasa y vehículo se preparan mediante mezclado para comprobar la estabilidad de la pancrelipasa en presencia de dichos ingredientes. Esta mezcla binaria contiene pancrelipasa en una cantidad de 60 mg y el vehículo en una cantidad de 324 mg; los vehículos analizados son: celulosa microcristalina (celulosa microcristalina C: contenido de humedad igual o inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 50 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida $\leq 1.0\%$, tamaño de malla 200: cantidad retenida $\leq 30.0\%$; comercializado como Avicel[®] PH101), trehalosa, monohidrato de lactosa, isomaltitol, prolina, inositol. Las muestras se envasan en viales de PET y vidrio de 10 ml en ausencia de desecante. Se almacenan bajo dos condiciones diferentes: condiciones de almacenamiento suaves (25 °C, 65% de humedad relativa (HR)) y condiciones de almacenamiento agravadas (40 °C, 75% de humedad relativa). La actividad de lipasa se analiza después de diferentes periodos de almacenamiento según las recopilaciones de métodos descritos en el presente documento.

Tabla 1. Actividad de lipasa de las mezclas almacenadas a 25 °C/65 de HR, viales de PET (la actividad de lipasa de las mezclas se calcula como % de la actividad de lipasa de la muestra de pancrelipasa)

	Vehiculo	Tiempo de almacenamiento			
		0	1 semana	2 semanas	4 semanas
Pancrelipasa (unidades USP de lipasa)	ninguno	95	94	90	80
Pancrelipasa	Celulosa microcristalina C	98	100	99	103
Pancrelipasa	Trehalosa	100	99	99	98
Pancrelipasa	Monohidrato de lactosa	99	100	98	98
Pancrelipasa	Fosfato de calcio dibásico anhidro	93	98	96	100
% de pancrelipasa	Isomaltitol	100	98	94	99
% de pancrelipasa	Prolina	100	101	99	87
% de pancrelipasa	Inositol	100	97	96	103

ES 2 657 673 T3

Tabla 2. Actividad de lipasa de las mezclas almacenadas a 25 °C/65 de HR, viales de vidrio (la actividad de lipasa de las mezclas se calcula como % de la actividad de lipasa de la muestra de pancrelipasa)

	Vehículo	Tiempo de almacenamiento	
		0	1 semana
Pancrelipasa (unidades USP de lipasa)	Ninguno	95	94
Pancrelipasa	Celulosa microcristalina C	98	98
Pancrelipasa	Trehalosa	100	99
Pancrelipasa	Monohidrato de lactosa	99	97
Pancrelipasa	Fosfato de calcio dibásico anhidro	93	102
Pancrelipasa	Isomaltitol	100	97

5 Tabla 3. Actividad de lipasa de las mezclas almacenadas a 40 °C/75 de HR, viales de PET (la actividad de lipasa de las mezclas se calcula como % de la actividad de lipasa de la muestra de pancrelipasa)

	Vehículo	Tiempo de almacenamiento			
		0	1 semana	2 semanas	4 semanas
Pancrelipasa (unidades USP de lipasa)	ninguno	95	96	48	31
% de pancrelipasa	Celulosa microcristalina C	98	103	113	113
% de pancrelipasa	Trehalosa	100	97	100	106
% de pancrelipasa	Monohidrato de lactosa	99	99	106	113
% de pancrelipasa	Fosfato de calcio dibásico anhidro	93	99	106	113
% de pancrelipasa	Isomaltitol	100	96	102	100
% de pancrelipasa	Inositol	100	101	110	106

Ejemplo 2. Caracterización física de las mezclas pancrelipasa - vehículo

10 La pancrelipasa se mezcla con uno o más vehículos y la caracterización física de estas mezclas se lleva a cabo midiendo la densidad (tanto aparente como compactada), el índice Carr (índice de compactabilidad), la fluidez (se mide la velocidad del fluido a través de un orificio como la masa en función del tiempo que fluye del embudo, método USP, el LoD. El resumen de los resultados se indica en la Tabla 4.

Tabla 4.

Lote	Densidad		índice Carr en %	Flujo máscico g/s (100g)				% de LoD				
	No compactada	Compactada		Ø 10 mm g/s	Ø 15 mm g/s	Ø 20 mm g/s	Ø 30 mm g/s	T=0	24 h temp ambient vial cerrado	24 h temp ambient vial abierto	72 h temp ambient vial cerrado	72 h temp ambient vial abierto
Muestra de referencia ^A	0.657	0.781	15.88	7.1	/	/	/	0.96	1.51	2.69	/	/
Celulosa microcristalina C ³	0.438	0.561	21.93	No fluye	No fluye	No fluye	20.8	3.68	4.05	4.04	/	/
Celulosa microcristalina B ²	0.423	0.500	15.40	10.4	/	/	/	1.09	1.59	2.12	/	/
Trehalosa G	0.757	0.892	15.13	5.9	/	/	/	6.45	6.72	6.52	/	/
Monohidrato de lactosa	0.549	0.632	13.13	7.1	/	/	/	0.43	0.71	0.87	/	/
L-Prolina	0.512	0.581	11.88	4.5	/	/	/	0.43	/	/	0.52	0.97
Calcio dibásico	0.694	0.806	13.90	9.1	/	/	/	0.70	/	/	0.89	1.25

ES 2 657 673 T3

Isomaltitol	0.434	0.500	13.20	5.5	/	/	/	2.55	/	/	2.57	2.84
Lactosa anhidra	0.769	0.833	7.68	4.34	/	/	/	0.43	/	/	0.51	0.86
Celulosa microcristalina A ¹	0.434	0.515	15.73	4.34	/	/	/	3.89	3.92	3.96	/	/
Inositol	0.609	0.781	22.02	6.66	/	/	/	0.61	/	/	0.45	0.93
Mezclas de celulosa microcristalina B ² +C ³ (1:1)	0.442	0.549	19.49	No fluye	5.88	/	/	2.72	2.8	2.91	/	/
Celulosa microcristalina A ¹ +C ³ (1:1)	0.454	0.568	20.07	No fluye	14.28	/	/	3.36	4.17	4.17	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +Trehalosa G (1:1)	0.561	0.724	22.51	No fluye	8.33	/	/	2.78	5.64	5.86	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +L-Prolina (1:1)	0.515	0.649	20.65	No fluye	12.5	/	/	2.39	2.19	2.18	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +Lactosa anhidra (1:1)	0.555	0.684	18.86	No fluye	3.33	/	/	2.07	2.27	2.15	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +Monohidrato de lactosa (1:1)	0.521	0.657	20.70	No fluye	10.0	/	/	1.94	2.18	2.36	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +Calcio dibásico (1:1)	0.561	0.704	20.31	No fluye	10.5	/	/	2.1	2.5	2.65	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +Isomaltitol (1:1)	0.510	0.609	16.26	No fluye	12.5	/	/	3.38	3.37	3.4	/	/
Celulosa microcristalina C ³ +Inositol (1:1)	0.531	0.675	21.33	No fluye	6.66	/	/	2.29	/	/	2.06	2.27

^A Muestra de referencia: pancrelipasa (90%), croscarmelosa sódica (3.0%), aceite de ricino hidrogenado (1.0%), dióxido de silicón coloidal (0.5%), celulosa microcristalina (5%) (Avicel[®] PH101); estearato de magnesio (0.5%)

Tabla 5. Tipos de celulosas microcristalinas

	Tamaño de partícula promedio nominal (µm)	Análisis del tamaño de partícula:		LoD
		Tamaño de malla	% de cantidad retenida	
¹ Celulosa microcristalina A	160	38	≤ 1	< 5%
		94	≤ 50	
		300	≤ 70	
² Celulosa microcristalina B	180	60	≥ 10.0	< 5%
		100	≥ 50	
³ Celulosa microcristalina C	50	60	≤ 1	<5%
		200	≤ 30	

La celulosa microcristalina A se comercializa como Vivapure[®] 12; la celulosa microcristalina B se comercializa como Avicel[®] LM200; la celulosa microcristalina C se comercializa como Avicel[®] PH101.

5 A partir de la Tabla 4 anterior puede evidenciarse que la celulosa microcristalina C (contenido igual o inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 50 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≤ 1.0%, tamaño de malla 200: cantidad retenida ≤ 30.0%) tiene un flujo másico bajo que es una indicación de problemas críticos durante el método de compresión directo. Para evitar dichos problemas con los vehículos que tienen una fluidez baja, se llevaría a cabo típicamente una etapa de tratamiento adicional (tal como granulación en húmedo) para aumentar el flujo másico. No obstante, cualquiera de dichas etapas adicionales es perjudicial para la actividad enzimática de la formulación de pancrelipasa y, por lo tanto, debería evitarse para reducir el riesgo de degradación.

10 Ejemplo 3. Mediciones de dureza de comprimidos de las mezclas de pancrelipasa - vehículo

Se mezcla material bruto de pancrelipasa (por ejemplo, recibido de Nordmark) con vehículos diferentes para formar las siete mezclas diferentes: mezcla 1: pancrelipasa; mezcla 2: pancrelipasa y celulosa microcristalina B; mezcla 3: pancrelipasa y trehalosa; mezcla 4: pancrelipasa e isomaltitol; mezcla 5: pancrelipasa e calcio dibásico; mezcla 6: pancrelipasa e inositol; mezcla 7: pancrelipasa y celulosa microcristalina A. Estas mezclas se prensan para dar comprimidos mediante compresión directa y se mide la dureza para cada muestra. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Los valores de dureza adecuados son cruciales ya que una dureza baja es crítica durante la etapa subsiguiente del método de recubrimiento.

20 Ejemplo 4. Preparación de microcomprimidos de pancrelipasa diluida al 15%

Se mezcla material bruto de pancrelipasa (por ejemplo, recibido de Nordmark) con el/los vehículo(s) y los otros excipientes para formar las diferentes mezclas. Se preparan tres mezclas diferentes.

25 La primera mezcla (mezcla 1) contiene: el 15% de pancrelipasa, el 80% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70.0%) y el 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3.0%; aceite de ricino hidrogenado, 1.0%; dióxido de silicona coloidal, 0.5%; estearato de magnesio, 0.5%), en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de la mezcla.

30 La segunda mezcla (mezcla 2) contiene: el 15% de pancrelipasa, el 40% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70.0%), el 40% de trehalosa (trehalosa G) y el 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3.0%; aceite de ricino hidrogenado, 1.0%; dióxido de silicona coloidal, 0.5%; estearato de magnesio, 0.5%), en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de la mezcla.

35 La tercera mezcla (mezcla 3) contiene: el 15% de pancrelipasa, el 40% de celulosa microcristalina B (contenido de humedad inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 180 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≥ 10.0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida ≥ 50.0%), el 40% de trehalosa (trehalosa G), el 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3.0%; aceite de ricino hidrogenado, 1.0%; dióxido de silicona coloidal, 0.5%; estearato de magnesio, 0.5%), en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de la mezcla.

Las celulosas microcristalinas A y B se definen en la Tabla 5 del Ejemplo 3.

Las tres mezclas se comprimen después para producir microcomprimidos (1.5 x 1.5 mm). Los microcomprimidos se analizan para determinar la actividad de lipasa, el tiempo de desintegración, LoD; su peso, grosor y friabilidad se miden también en cada lote producido (Tabla 6).

Tabla 6.

Ensayo	μcomprimido 1 (mezcla 1)	μcomprimido 2 (mezcla 2)	μcomprimido 3 (mezcla 3)
Lipasa (unidades USP /mg)	14.6	14.9	15.3
Desintegration (min)	3	4	3
LoD (%)	2.3	1.8	2.7
Peso (valor medio) (g)	0.0034	0.0035	0.0035
Grosor (valor medio) (mm)	1.51	1.48	1.50
Friabilidad* (valor medio) (%)	1.1	1.2	1.3

5 *método USP (20 g de MC, 30 min a 25 rpm)

Los μcomprimidos anteriores tienen una homogeneidad alta en términos de contenido de pancrelipasa (CV% inferior al 5%).

Ejemplo 5. Preparación de minicomprimidos de pancrelipasa diluida al 10%

10 Se mezclan material bruto de pancrelipasa (por ejemplo obtenida de Nordmark) y vehículo (celulosa microcristalina) y excipientes (por ejemplo, croscarmelosa sódica, aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio) para formar una mezcla. La composición de la mezcla se indica en la tabla siguiente (Tabla 7) y tiene una densidad de 0.75 – 0.76 g/ml.

Tabla 7.

Componente	Kg (teóricos) para 1 lote	%
Celulosa microcristalina A	297.6	80
Pancrelipasa	37.2	10
Croscarmelosa sódica	11.16	3
Aceite de ricino hidrogenado	3.72	1
Dióxido de silicio coloidal	1.86	0.5
Celulosa microcristalina C	18.6	5
Estearato de magnesio 0.3-0.4 g/ml	1.86	0.5
Total	372	100

Las celulosas microcristalinas A y C se definen en la Tabla 5 del Ejemplo 3.

15 Con la mezcla anterior se fabrican comprimidos usando troqueles biselados de aproximadamente 2 mm de diámetro; los parámetros de compresión (Tabla 8) se fijan para obtener minicomprimidos (MC) que tienen las características físicas siguientes: peso entre 0.074 g y 0.086 g, con una friabilidad inferior al 2.5% p/p (método USP), grosor entre 2.0 y 2.4 mm.

Tabla 8.

Parámetros de compresión	MC con pancrelipasa al 10%
Velocidad de la máquina formadora de comprimidos (rpm)	20
Alimentación forzada (rpm)	20
Fuerza de compresión promedio (kN)	aproximadamente 10
Fuerza de compresión previa promedio (kN)	aproximadamente 10
Parámetros de la cámara de dosificación (mm)	5 – 5.5

20 Se producen 4 lotes (A-D) de los MC de pancrelipasa diluida al 10% con estas mezclas; tienen las siguientes propiedades físicas (Tabla 9).

Tabla 9.

	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D
Peso (valor medio) (g)	0.079	0.079	0.08	0.081
Grosor* (valor medio) (mm)	2.2	2.2	2.2	2.2
Friabilidad* (valor medio) (%)	0.7	0.8	0.6	0.7

*método USP (20 g de MC, 30 min a 25 rpm)

Ejemplo 6. Uniformidad de contenido de MC de pancrelipasa al 10%

5 La uniformidad de las unidades de dosificación se demuestra midiendo la uniformidad del contenido. Cada lote se prepara como en el ejemplo 4 y se analiza midiendo el contenido de lipasa según los compendios de métodos para analizar la actividad de enzimas digestivas (por ejemplo, Farmacopea de Estados Unidos, Pancrelipasa: ensayo para determinar la actividad de lipasa). El ensayo se repite 10 veces para cada lote y los resultados CV% se indican en la Tabla 10.

Tabla 10.

Lote	Coefficiente de variación (%)
A	3.2
B	2.4
C	2.0
D	3.3

10 Los MC preparados muestran una alta homogeneidad en términos de contenido en pancrelipasa. De hecho, los requerimientos para la uniformidad de la dosificación se cumplen en todos los lotes analizados, ya que el CV% es inferior al 5%.

Ejemplo 7. Recubrimiento de comprimidos de pancrelipasa diluida (μ C y MC)

15 Los μ C de pancrelipasa diluida al 15% y los MC de pancrelipasa diluida al 10% (Ejemplos 5 y 6, respectivamente) se recubren después mediante un lecho fluidizado con una formulación de recubrimiento (que tiene la composición de la Tabla 11) en un recipiente de recubrimiento. El recubrimiento puede iniciarse cuando los comprimidos alcanzan una temperatura de 15-32 °C. La composición de las partículas recubiertas preparadas según un método de recubrimiento estándar aplicado a minicomprimidos Zenpep[®] produce partículas uniformes, lisas y homogéneas (analizadas mediante examen microscópico).

20 Tabla 11.

Componente	% (p/p)
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7.64
Citrato de trietilo (TEC)	0.76
Talco	3.82
Acetona	87.78
total	100.00

Las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa con un contenido de humedad muy bajo se rellenan después con los microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos.

Ejemplo 8. Actividad enzimática y disolución de la formulación de pancrelipasa diluida recubierta entéricamente

25 Las cápsulas de HPMC (tamaño 4 blanco OP /blanco OP) se rellenan con μ C de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente. Las cápsulas se almacenan en botellas de vidrio con revestimiento de cierre de PP, desecantes Minipax. Las actividades enzimáticas se miden en las formulaciones almacenadas en condiciones diferentes (a 25 °C y el 60% de humedad relativa y a 40 °C y el 75% de humedad relativa) (Tablas 13-18). La estabilidad en almacenamiento de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente en masa almacenados a 40 °C y el 75% de humedad relativa en botellas de vidrio con revestimiento de cierre de PP, desecantes Minipax, también se analiza (Tabla 12). La disolución de los microcomprimidos también se mide.

30 Los microcomprimidos recubiertos entéricamente 1 (μ C1) contienen: el 15% de pancrelipasa, el 80% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 160 μ m, tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%) y el 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3.0%; aceite de ricino hidrogenado, 1.0%;

ES 2 657 673 T3

dióxido de sílica coloidal, 0.5%; estearato de magnesio, 0.5%), en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de los μ C no recubiertos.

5 Los microcomprimidos recubiertos entéricamente 2 (μ C2) contienen: el 15% de pancrelipasa, el 40% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 160 μ m, tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%), el 40% de trehalosa, el 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3.0%; aceite de ricino hidrogenado, 1.0%; dióxido de sílica coloidal, 0.5%; estearato de magnesio, 0.5%), en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de los μ C no recubiertos.

10 Los microcomprimidos recubiertos entéricamente 3 (μ C3) contienen: el 15% de pancrelipasa, el 40% de celulosa microcristalina B (contenido de humedad inferior al 5%, tamaño de partícula promedio nominal de 180 μ m, tamaño de malla 60: cantidad retenida \geq 10.0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida \geq 50.0%), el 40% de trehalosa, el 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3.0%; aceite de ricino hidrogenado, 1.0%; dióxido de sílica coloidal, 0.5%; estearato de magnesio, 0.5%), en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de los μ C.

15 Las celulosas microcristalinas A y B se definen en la Tabla 5 del Ejemplo 3; la composición de recubrimiento entérico es la misma que la del recubrimiento del Ejemplo 7 (Tabla 11).

Tabla 12. Estabilidad de microcomprimidos (μ C) de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente en masa; condiciones de almacenamiento: 40 °C + el 75% de humedad relativa

Lote	Actividad de lipasa (unidades USP /mg)		
	Tiempo 0	Tiempo 3 meses	Dif con el tiempo
μ C1 (vehículo: celulosa microcristalina A)	11.5	11.2	97
μ C2 (vehículo: celulosa microcristalina A y trehalosa)	11.7	11.7	100
μ C3 (vehículo: celulosa microcristalina B y trehalosa)	11.5	11.4	99

20 Tabla 13. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente, μ C1 (vehículo: celulosa microcristalina A); condiciones de almacenamiento: 25 °C, el 60% de humedad relativa

Ensayo	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mes	Tiempo 2 meses	Tiempo 3 meses
Apariencia:	Perlas marrones claras pequeñas	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP /cps)	90-110% de lo indicado en etiqueta 675-825 unidades USP/cps	735	761	754	774
	% de lo indicado en etiqueta	98	101	101	103
	Dif T0 (%)		104	103	105
Actividad de proteasa (unidades USP /cps)	1,250-3,850 unidades USP/cps	2,015	2,145	2,145	2,210
Actividad de amilasa (unidades USP /cps)	1,600-6,575 unidades USP/cps	2,600	2,665	2,665	2,795
Ácido ftálico (%)	NMT 1.4%	0.1	0.1	0.1	0.1
LoD (%)	NMT 5.0%	2.4	0.5	0.1	0.3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 3.6)	87% (RSD 2.6)	85% (RSD 2.1)	83% (RSD 3.0)

ES 2 657 673 T3

Disolución (%) x 1.125		95% (RSD 2.9)	98% (RSD 2.2)	96% (RSD 1.5)	94% (RSD 3.0)
Peso n = 10 (mg)		65	65	65	65

Tabla 14. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente, μ C1 (vehículo: celulosa microcristalina A); condiciones de almacenamiento: 40 °C, el 75% de humedad relativa

Ensayo	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mes	Tiempo 2 meses	Tiempo 3 meses
Apariencia:	Perlas marrones claras pequeñas	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP /cps)	90-110% de lo indicado en la etiqueta 675-825 unidades USP/cps	735	754	754	754
	% de lo indicado en la etiqueta	98	101	101	101
	Dif T0 (%)		103	103	103
Actividad de proteasa (unidades USP /cps)	1,250-3,850 unidades USP/cps	2,015	2,080	2,015	2,015
Actividad de amilasa (unidades USP /cps)	1,600-6,575 unidades USP/cps	2,600	2,665	2,600	2,795
Ácido ftálico (%)	NMT 1.4%	0.1	0.1	0.1	0.1
LoD (%)	NMT 5.0%	2.4	0.4	0.1	0.2
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 3.6)	84% (RSD 2.9)	83% (RSD 2.2)	82% RD 1.8)
Disolución (%) x 1.125		95% (RSD 2.9)	94% (RSD 2.2)	96% (RSD 2.3)	93% (RSD 1.8)
Peso n = 10 (mg)		65	65	65	65

5 Tabla 15. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente, μ C2 (vehículo: celulosa microcristalina A y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 25 °C, el 76% de humedad relativa

Ensayo	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mes	Tiempo 2 meses	Tiempo 3 meses
Apariencia:	Perlas marrones claras pequeñas	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP /cps)	90-110% de lo indicado en la etiqueta 675-825 unidades USP/cps	736	755	762	755
	% de lo indicado en la etiqueta	98	101	102	101
	Dif T0 (%)		103	104	103
Actividad de proteasa (unidades USP /cps)	1,250-3,850 unidades USP/cps	1,984	2,048	1,984	2,112
Actividad de amilasa (unidades USP /cps)	1.600-6.575 U USP/cps	2,496	2,688	2,880	2,816
Ácido ftálico (%)	NMT 1.4%	0.1	0.1	0.1	0.1
LoD (%)	NMT 5.0%	1.6	0.2	0.2	0.3

ES 2 657 673 T3

Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 2.0)	91% (RSD 3.6)	87% (RSD 2.4)	86% RD 12.2)
Disolución (%) x 1.125		94% (RSD 2.3)	103% (RSD 3.6)	98% (RSD 2.5)	96% (RSD 1.7)
Peso n = 10 (mg)		64	64	64	64

Tabla 16. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente, μ C2 (vehículo: celulosa microcristalina A y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 40 °C, el 75% de humedad relativa

Ensayo	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mes	Tiempo 2 meses	Tiempo 3 meses
Apariencia:	Perlas marrones claras pequeñas	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP /cps)	90-110% de lo indicado en la etiqueta 675-825 unidades USP/cps	736	755	781	742
	% de lo indicado en la etiqueta	98	101	104	199
	Dif T0 (%)		103	106	101
Actividad de proteasa (unidades USP /cps)	1,250-3,850 unidades USP/cps	1,984	2,240	2,048	1,984
Actividad de amilasa (unidades USP /cps)	1,600-6,575 unidades USP/cps	2,496	2,688	2,880	2,688
Ácido ftálico (%)	NMT 1.4%	0.1	0.1	0.1	0.1
LoD (%)	NMT 5.0%	1.6	0.5	0.2	0.3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 2.0)	91% (RSD 2.6)	87% (RSD 3.7)	84% RD 1.4)
Disolución (%) x 1.125		94% (RSD 2.3)	103% (RSD 2.7)	98% (RSD 4.0)	94% (RSD 1.7)
Peso n = 10 (mg)		64	64	64	64

5 Tabla 17. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente, μ C3 (vehículo: celulosa microcristalina B y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 25 °C, el 60% de humedad relativa

Ensayo	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mes	Tiempo 2 meses	Tiempo 3 meses
Apariencia:	Perlas marrones claras pequeñas	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP /cps)	90-110% de lo indicado en la etiqueta 675-825 unidades USP/cps	746	770	779	792
	% de lo indicado en la etiqueta	99	104	104	106
	Dif T0 (%)		104	104	106
Actividad de proteasa (unidades USP /cps)	1,250-3,850 unidades USP/cps	1,980	2,112	2,112	2,112
Actividad de amilasa (unidades USP /cps)	1,600-6,575 unidades USP/cps	2,640	2,838	2,772	2,838
Ácido ftálico (%)	NMT 1.4%	0.1	0.1	0.1	0.1

ES 2 657 673 T3

LoD (%)	NMT 5.0%	1.6	0.5	0.2	0.3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	87% (RSD 2.4)	91% (RSD 2.6)	89% (RSD 1.4)	91% RD 3.4)
Disolución (%) x 1.125		98% (RSD 2.1)	102% (RSD 2.7)	100% (RSD 1.2)	103% (RSD 3.4)
Peso n = 10 (mg)		66	66	66	66

Tabla 18. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida recubiertos entéricamente, μ C3 (vehículo: celulosa microcristalina B y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 40 °C, el 75% de humedad relativa

Ensayo	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mes	Tiempo 2 meses	Tiempo 3 meses
Apariencia:	Perlas marrones claras pequeñas	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP /cps)	90-110% de lo indicado en la etiqueta 675-825 unidades USP/cps	746	766	766	766
	% de lo indicado en la etiqueta	99	102	102	102
	Dif T0 (%)		103	103	103
Actividad de proteasa (unidades USP /cps)	1,250-3,850 unidades USP /cps	1,980	1,980	2,046	2,046
Actividad de amilasa (unidades USP /cps)	1,600-6,575 unidades USP/cps	2,640	2,838	2,706	2,904
Ácido ftálico (%)	NMT 1.4%	0.1	0.1	0.1	0.1
LoD (%)	NMT 5.0%	1.6	0.4	0.1	0.3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	87% (RSD 2.4)	89% (RSD 1.0)	86% (RSD 1.4)	88% RD 2.4)
Disolución (%) x 1.125		98% (RSD 2.1)	100% (RSD 0.9)	97% (RSD 1.2)	99% (RSD 2.1)
Peso n = 10 (mg)		66	66	66	66

- 5 Los resultados indican que la pancrelipasa diluida de la invención es muy estable durante un periodo de tiempo largo incluso en condiciones agravadas de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla en polvo de enzimas digestivas que comprende una enzima digestiva, y un vehículo, en la que:
 - 5 a) la cantidad total de enzima digestiva en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 19% en peso, y el vehículo comprende partículas con un tamaño superior a 100 μm .
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad total de la enzima digestiva en la composición es de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15% en peso.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la enzima digestiva es pancrelipasa.
- 10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición está en forma de perlas, preferentemente en forma de perlas de pancrelipasa recubiertas entéricamente.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que las perlas que están recubiertas entéricamente comprenden:
 - 15 (i) de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 19% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 71 a aproximadamente el 95% de al menos un vehículo, en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas; o
 - (ii) de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 75 a aproximadamente el 90% de al menos un vehículo, en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas; o
 - 20 (iii) de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15% en peso de pancrelipasa y de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 85% de al menos un vehículo, en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas; o
 - (iv) aproximadamente el 15% en peso de pancrelipasa, aproximadamente el 80% del vehículo y aproximadamente el 5% de otros excipientes, en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas; o
 - 25 (v) aproximadamente el 10% en peso de pancrelipasa, aproximadamente el 85% del vehículo y aproximadamente el 5% de otros excipientes, en la que cada dicho % en peso se basa en el peso total de las perlas no recubiertas.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el vehículo está seleccionado del grupo constituido por polioles, azúcares, alcoholes de azúcares, celulosa, sales de fosfato de calcio, aminoácidos y sus mezclas; preferentemente en la que el vehículo está seleccionado del grupo constituido por celulosa microcristalina, trehalosa, inositol, L-prolina en forma anhidra, fosfato de calcio dibásico anhidro, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, isomaltitol, manitol o sus mezclas.
- 30 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 6, en la que el vehículo comprende celulosa microcristalina con un tamaño de partícula superior a 100 μm .
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el vehículo es celulosa microcristalina que tiene
 - 35 (i) un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%; o
 - (ii) un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla de 60: cantidad retenida \leq 10.0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida \leq 50.0%.
- 40 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en la que el vehículo es una mezcla de dos celulosas.
10. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 6, 7 o 9, en la que el vehículo es una mezcla 16:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%, y celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 50 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 200: cantidad retenida \leq 30.0% respectivamente.
- 45 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el vehículo es una mezcla de celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande con un tamaño de partícula superior a 100 μm y trehalosa.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el vehículo es
- (a) una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%, y trehalosa;
- 5 (b) o una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida \leq 10.0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida \leq 50.0%, y trehalosa.
13. Una forma de dosificación que comprende la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 10 14. La forma de dosificación de la reivindicación 13, en la que dicha forma de dosificación es una cápsula.
- 15 15. La forma de dosificación de la reivindicación 14, en la que la actividad de lipasa en la forma de dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 5,000 unidades USP, preferentemente de aproximadamente 675 a aproximadamente 825 unidades USP; más preferentemente en la que la actividad de lipasa en la forma de dosificación es de aproximadamente 675 a aproximadamente 825 unidades USP, la actividad de proteasa es de 1,250 a 3,850 unidades USP y la actividad de amilasa es de 1,600 a 6,575 unidades USP.
16. Un envase que comprende un recipiente sellado, en el que el recipiente sellado comprende un material resistente a la humedad, un desecante y al menos una forma de dosificación de las reivindicaciones 14 o 15, en el que el desecante y al menos una forma de dosificación están dentro del recipiente sellado; preferentemente en el que el material resistente a la humedad está seleccionado del grupo constituido por metal, vidrio, plástico y plástico recubierto de metal; y/o en el que el desecante está seleccionado del grupo constituido por tamices moleculares, arcilla, gel de sílice, carbono activado y sus combinaciones.
- 20 17. Un método para la preparación de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, que comprende las etapas siguientes:
- a) mezclar la pancrelipasa y el vehículo y otros excipientes opcionales;
- 25 b) comprimir la mezcla para formar perlas;
- c) recubrir las perlas con un polímero entérico.
18. Un método para la preparación de la forma de dosificación de las reivindicaciones 14 o 15 que comprende la preparación de la forma de dosificación a partir de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 30 19. El método de las reivindicaciones 17 o 18, en el que las etapas se llevan a cabo en un ambiente de humedad baja y la humedad del vehículo o vehículos es igual o inferior al 5%.
20. El método de la reivindicación 18, en el que la forma de dosificación es una cápsula que tiene un contenido de humedad residual inferior al 5%, preferentemente que tiene un contenido de humedad residual inferior al 2%.
- 35 21. El método de la reivindicación 17, en el que el vehículo está seleccionado del grupo constituido por celulosa microcristalina, trehalosa, inositol, L-prolina en forma anhidra, fosfato de calcio dibásico anhidro, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, isomaltitol, manitol o sus mezclas, preferentemente en el que el vehículo comprende celulosa microcristalina con un tamaño de partícula superior a 100 μm .
22. El método de la reivindicación 21, en el que el vehículo es:
- (i) celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla de 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%; o
- 40 (ii) una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70.0%, y trehalosa; o
- 45 (iii) una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad igual o inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida \leq 10.0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida \leq 50.0%, y trehalosa.
23. La composición farmacéutica o forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno o afección asociado con una deficiencia en enzimas digestivas.
- 50

24. La composición farmacéutica o forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un método de terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) en un recién nacido o un lactante con fibrosis quística con insuficiencia pancreática sintomática o confirmada, insuficiencia pancreática exocrina.
- 5 25. La composición farmacéutica o forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un método para mejorar a corto o largo plazo los resultados de crecimiento y nutricionales de un recién nacido o un lactante con insuficiencia pancreática sintomática o confirmada.
26. La composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 23, 24 o 25 en un método para mejorar el coeficiente de absorción de grasa en un paciente con necesidad de ello.

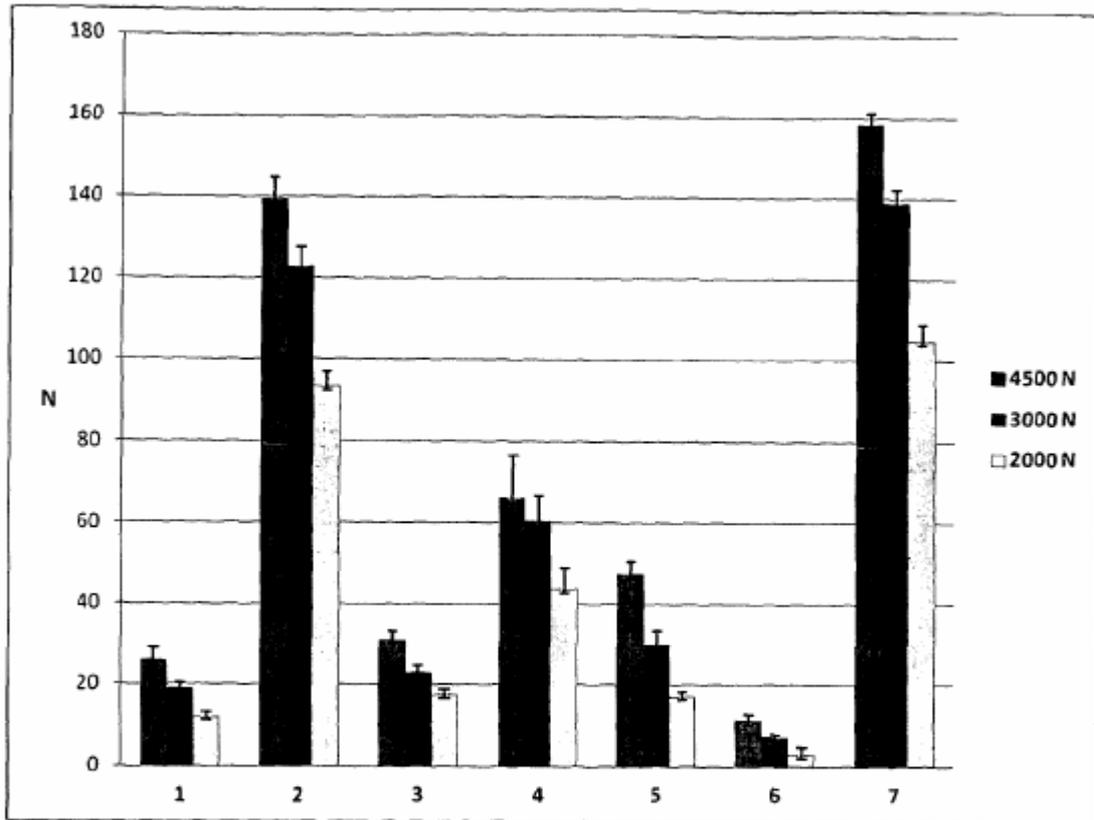


Figura 1