

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 661**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 38/43 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2010 PCT/US2010/049203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11035079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010 E 10817867 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2477645**

54 Título: **Composiciones de enzimas pancreáticas y métodos para tratar la pancreatitis y la insuficiencia pancreática**

30 Prioridad:

17.09.2009 US 243467 P

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

21.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VENKATESH, GOPI M.;
PERRETT, STEPHEN;
THIEROFF-EKERDT, RUTH y
EFTHYMIPOULOS, KONSTANTINO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 690 661 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de enzimas pancreáticas y métodos para tratar la pancreatitis y la insuficiencia pancreática

5 Antecedentes de la invención

En casos de insuficiencia pancreática, la pancrelipasa y otros productos de enzimas pancreáticas (PEPs) se pueden administrar para remediar, al menos parcialmente, la deficiencia enzimática causada por diversas enfermedades que afectan al páncreas, como pancreatitis, pancreatectomía, fibrosis quística, etc. El uso de enzimas pancreáticas en el tratamiento de la insuficiencia pancreática es una parte esencial de la terapia de los pacientes afligidos por fibrosis quística. Sin estos suplementos, los pacientes se vuelven severamente perjudicados nutricionalmente. Este deterioro nutricional puede ser potencialmente mortal si no se trata, especialmente en el caso de los lactantes.

Además de la disfunción nutricional (por ejemplo, malabsorción de grasa, etc.), la mayoría de los pacientes que padecen pancreatitis crónica también experimentan dolor severo y a menudo debilitante asociado con la afección. La causa del dolor pancreático es incierta, pero se ha formulado la hipótesis de que es causada por la hiperestimulación pancreática como resultado de la pérdida de la regulación por retroalimentación del péptido que libera CCK. Normalmente, la liberación de proteasa pancreática en respuesta a la ingestión de una comida resulta en la degradación del péptido que libera CCK presente en el tracto gastrointestinal superior, que causa una disminución en la contracción pancreática y secreción enzimática una vez que se han producido suficientes enzimas digestivas para la digestión. Para los pacientes que padecen insuficiencia pancreática, el péptido que libera CCK no está suficientemente degradado, permitiendo de este modo la hiperestimulación continua del páncreas. Aunque no se desea vincularse a ninguna teoría particular, de acuerdo con esta hipótesis para la generación de dolor, la administración de enzimas proteasas (por ejemplo, en formulaciones de enzimas pancreáticas) debería degradar el péptido que libera CCK, mejorando así la hiperestimulación pancreática y el dolor pancreático resultante.

Las enzimas pancreáticas muestran una actividad óptima en condiciones casi neutras y ligeramente alcalinas. Bajo condiciones gástricas, se espera que las enzimas lipasas, que a menudo están presentes en composiciones de enzimas terapéuticas, se inactivan cada vez más e irreversiblemente con pH decreciente y/o una duración creciente de exposición a condiciones de pH bajo, dando como resultado una pérdida de actividad biológica. De acuerdo con esto, las enzimas administradas de manera exógena generalmente están protegidas contra la inactivación gástrica, por ejemplo, con recubrimientos entéricos, para permanecer intactas y protegidas de los ácidos gástricos durante su tránsito a través del estómago y hacia el duodeno. El documento US 2009/0117180 describe partículas recubiertas entéricamente que comprenden una enzima digestiva tal como pancrealipasas, útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la insuficiencia pancreática. Sin embargo, dado que el péptido que libera CCK se secreta en la parte superior del tracto GI, las preparaciones enzimáticas pancreáticas recubiertas entéricamente puede que no liberen las enzimas proteasas lo suficientemente rápido o en la parte apropiada del tracto GI para degradar suficientemente el péptido que libera CCK y así reducir o eliminar el dolor pancreático.

Las preparaciones enzimáticas no recubiertas no presentarían el problema de la liberación lenta o incompleta en el tracto GI, pero se esperaría que se inactivaran sustancialmente en el entorno de pH bajo del estómago y, por lo tanto, no proporcionarían niveles suficientes de enzima digestiva activa para tratar el deterioro nutricional causado por insuficiencia pancreática. Un método para tratar el dolor pancreático con preparaciones enzimáticas no recubiertas es coadministrar enzima no recubierta con inhibidores de la bomba de protones en un intento de disminuir la degradación enzimática en el estómago para que alguna enzima activa, en particular la lipasa, pueda sobrevivir hasta el duodeno (Lieb et al., Aliment. Pharmacol. Ther. 29, 706-719 (2009)). Alternativamente, el dolor pancreático se ha tratado con dosis relativamente altas de enzima pancreática recubierta o no recubierta para asegurar que se administre suficiente enzima activa al duodeno (Winstead et al., Pancreatology 9, 344-350 (2009)). Por ejemplo, se sugieren preparaciones enzimáticas no recubiertas dosificadas en 64.000 unidades de lipasa, y que tienen una actividad de proteasa nominal de 240.000 unidades (por comida) para el alivio del dolor pancreático (Lieb et al.). El documento US 2009/0081184 describe el uso de una composición de proteasas no pancreáticas, que no están recubiertas entéricamente para tratar el dolor abdominal, en particular en aquellos que padecen pancreatitis y afecciones relacionadas.

En base a una serie de pequeños estudios clínicos en los que las enzimas no recubiertas parecían tener un mejor rendimiento que las preparaciones enzimáticas recubiertas utilizadas en otros estudios (Lieb et al.), la opinión convencional es que las preparaciones enzimáticas recubiertas no se recomiendan para el tratamiento del dolor pancreático, mientras que las preparaciones enzimáticas no recubiertas pueden ser adecuadas. Hasta la fecha, sin embargo, no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado que haya demostrado adecuadamente la eficacia de las enzimas pancreáticas, recubiertas o sin recubrir, en el tratamiento del dolor asociado con la pancreatitis.

Sin embargo, para tratar el dolor pancreático (por ejemplo, con preparaciones enzimáticas no recubiertas) y el deterioro nutricional (por ejemplo, con preparaciones enzimáticas recubiertas), los métodos de tratamiento convencionales sugieren que se requerirían dosis muy altas de enzima: es decir, aproximadamente 4 píldoras de pancreatina con recubrimiento entérico y 4 pastillas de pancreatina sin recubrimiento, por comida. Esto es en base al punto medio de la dosificación media recomendada de CREON 24, y las recomendaciones de expertos para la

dosificación de enzimas no recubiertas (Winstead et al.), ya que actualmente no hay ningún producto aprobado no recubierto para el tratamiento del dolor. Esto supone una carga muy considerable para el paciente y significa que la dosis total de enzimas que se le da a un paciente puede generar problemas de seguridad (Smyth et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet. 1995; 346: 1247-1251; FitzSimmons et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1283-1289).

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que una única forma de dosificación que comprende la combinación de una cantidad relativamente inferior de enzima digestiva recubierta entéricamente con enzima digestiva no recubierta proporciona un tratamiento eficaz del dolor pancreático y el control eficaz del deterioro nutricional, por ejemplo malabsorción de grasa. Además, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que una dosis muy baja de enzimas recubiertas entéricamente es eficaz en el tratamiento de la malabsorción debida a la insuficiencia pancreática, por ejemplo, en pacientes que sufren de pancreatitis crónica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición de enzimas digestivas multiparticuladas que comprende perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas y perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas en las que: las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo, en el que el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de lipasa, y el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico; y las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de proteasa, y están sustancialmente libres de un recubrimiento de polímero entérico; en el que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas varía de 1.000 unidades de USP a 10.000 unidades de USP, y la actividad de proteasa en las perlas no recubiertas varía de 65.000 unidades de USP a 34.000 unidades de USP.

La presente invención está dirigida a una composición de enzimas digestivas multiparticuladas que comprende perlas recubiertas entéricamente, que contienen enzimas digestivas y perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas, en las que las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo, en la que el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas, y el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico; y las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de enzimas digestivas, y está sustancialmente libre de un recubrimiento entérico de polímero.

La presente invención también está dirigida a una composición de la invención para usar en un método para tratar el dolor de pancreatitis, que comprende administrar una composición de la presente invención a un paciente que lo necesite.

La presente invención está dirigida además a una composición de la invención para uso en un método para tratar la insuficiencia pancreática exocrina, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de una enzima digestiva recubierta entéricamente, en la que dicha dosis varía desde aproximadamente 100 a aproximadamente 300 unidades de lipasa USP/kg/comida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a una composición de enzima digestiva estabilizada que comprende una combinación de perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas. El término "enzima digestiva estabilizada" significa una enzima digestiva que mantiene una actividad enzimática sustancial después del almacenamiento a largo plazo. El término "enzima digestiva" denota una enzima en el tracto alimentario que descompone los componentes de los alimentos para que puedan ser tomados o absorbidos por el organismo.

Las clases no limitantes de enzimas digestivas adecuadas para uso en la presente invención incluyen lipasas, amilasas y proteasas. Los ejemplos no limitantes de enzimas digestivas incluyen pancrelipasa (también denominada pancreatina), lipasa, colipasa, tripsina, quimiotripsina, quimiotripsina B, pancreatopeptidasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, éster de glicerol hidrolasa, fosfolipasa, éster esteroil hidrolasa, elastasa, quininogenasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, α -amilasa, papaína, quimopapaína, glutenasa, bromelaina, ficina, β -amilasa, celulasa, β -galactosidasa, lactasa, sacarasa, isomaltasa y mezclas de las mismas.

La enzima digestiva estabilizada puede ser una enzima pancreática. El término "enzima pancreática" como se usa aquí se refiere a cualquiera de los tipos de enzimas presentes en la secreción pancreática, tales como amilasa, lipasa, proteasa o mezclas de los mismos, o cualquier extracto de origen pancreático que tenga actividad enzimática, tal como pancreatina. La enzima pancreática puede obtenerse mediante extracción del páncreas, producida artificialmente u obtenida de fuentes distintas al páncreas, como por ejemplo de microbios, plantas u otros tejidos animales.

La enzima digestiva estabilizada puede ser pancrelipasa. Los términos "pancrelipasa" o "pancreatina" denotan una mezcla de varios tipos de enzimas, incluidas las enzimas amilasa, lipasa y proteasa. La pancrelipasa está disponible comercialmente, por ejemplo, de Nordmark Arzneimittel GmbH, o Scientific Protein Laboratories LLC.

5 En las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada puede comprender una lipasa. El término "lipasa" se refiere a una enzima que cataliza la hidrólisis de lípidos a glicerol y ácidos grasos simples.

10 Los ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, lipasa animal (por ejemplo, lipasa porcina), lipasa bacteriana (por ejemplo, lipasa de *Pseudomonas* y/o lipasa de *Burkholderia*), lipasa fúngica, lipasa vegetal, lipasa recombinante (por ejemplo, producida mediante tecnología de ADN recombinante mediante una célula huésped adecuada, seleccionada de una de las células hospedadoras en cultivo, de bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos, 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 de origen natural que codifica una lipasa, etc.), lipasa modificada químicamente o mezclas de las mismas.

20 En las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada puede comprender una amilasa. El término "amilasa" se refiere a las enzimas glucósido hidrolasa que descomponen el almidón, por ejemplo α -amilasas, β -amilasas, γ -amilasas, α -glucosidasas ácidas, amilasas salivales tales como ptialina, etc.

25 Las amilasas adecuadas para uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no son limitadas a, amilasas animales, amilasas bacterianas, amilasas fúngicas (por ejemplo, amilasa *Aspergillus*TM y, preferiblemente, es amilasa de *Aspergillus oryzae*), amilasas vegetales, amilasas recombinantes (por ejemplo, producida a través de tecnología de ADN recombinante por una célula huésped adecuada, seleccionada de una de las células huésped en cultivo, de bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos, 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 de origen natural que codifica la amilasa, etc.), amilasas modificadas químicamente o mezclas de las mismas.

30 En las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada puede comprender una proteasa. El término "proteasa" se refiere generalmente a enzimas (por ejemplo, proteinasas, peptidasas o enzimas proteolíticas) que rompen los enlaces peptídicos entre los aminoácidos de las proteínas. Las proteasas generalmente se identifican por su tipo catalítico, por ejemplo, peptidasas de ácido aspártico, peptidasas de cisteína (tiol), metalopeptidasas, peptidasas de serina, peptidasas de treonina, proteasas alcalinas o semi alcalinas, neutras y
35 peptidasas de mecanismo catalítico desconocido.

40 Los ejemplos no limitantes de proteasas adecuadas para uso en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención incluyen proteasas de serina, proteasas de treonina, proteasas de cisteína, ácido aspártico proteasas (por ejemplo, plasmepsina) metaloproteasas, proteasas de ácido glutámico, etc. además, proteasas adecuadas para su uso en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención incluyen, pero son limitadas a, proteasas animales, proteasas bacterianas, proteasas fúngicas (por ejemplo, una proteasa de *Aspergillus melleus*), proteasas vegetales, proteasas recombinantes (por ejemplo, producidas a través de tecnología de ADN recombinante mediante una célula hospedadora adecuada, seleccionada de una cualquiera de las células en cultivo hospedadoras de bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos, 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 o mezclas de las mismas.

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

55 La enzima digestiva puede ser un extracto pancreático porcino que comprende diversas lipasas (por ejemplo, lipasa, colipasa, fosfolipasa A2, colesterol esterasa), proteasas (por ejemplo, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa A y B, elastasa, quininogenasa, inhibidor de tripsina), amilasas y opcionalmente nucleasas (ribonucleasa, desoxirribonucleasa). La enzima digestiva puede ser sustancialmente similar al fluido pancreático humano. La enzima digestiva puede ser pancrelipasa USP. La enzima digestiva puede ser pancrelipasa USP que tiene una actividad lipasa de 69-120 U USP/mg, actividad de amilasa mayor que o igual a 216 U USP/mg, actividad de proteasa mayor o igual a 264 U USP/mg, y total de actividad de proteasa de más de o igual a 264 U USP/mg.
60

65 Las composiciones de la presente invención pueden tener actividades totales de lipasa, proteasa y amilasa como se describe en la Tabla 1 a continuación (donde la actividad "total" se refiere a las actividades combinadas de perlas que contienen enzimas entéricas recubiertas en ramificación y no recubiertas):

Tabla 1

Formulación	1		2		3		4	
Actividad (UI)	min	max	min	max	min	max	min	max
Lipasa	4.500	5.500	9.000	11.000	13.500	16.500	18.000	22.000
Amilasa	8.100	45.000	17.100	90.000	26.100	135.000	35.100	180.000
Proteasa	8.100	34.000	17.100	67.000	26.100	100.000	35.100	134.000
Proporción	min	max	min	max	min	max	min	max
Amilasa/Lipasa	1,8	8,2	1,9	8,2	1,9	8,2	2,0	8,2
Proteasa/Lipasa	1,8	6,2	1,9	6,1	1,9	6,1	2,0	6,1

5 Las composiciones de la presente invención pueden comprender en total aproximadamente 25.000 unidades de lipasa USP y aproximadamente 85.000 unidades de proteasa USP. Las composiciones de la presente invención pueden comprender en total aproximadamente 20.000 unidades de lipasa USP y 68.000 unidades de proteasa USP. Las composiciones de la presente invención pueden comprender en total aproximadamente 15.000 unidades de lipasa USP y 51.000 unidades de proteasa USP. Las composiciones de la presente invención pueden comprender en total aproximadamente 10.000 unidades de lipasa USP y 34.000 unidades de proteasa USP. Las composiciones de la presente invención pueden comprender en total aproximadamente 5.000 unidades de lipasa USP y 17.000 unidades de proteasa USP. La proporción de lipasa o proteasa contenida en perlas no recubiertas varía de aproximadamente 5/95 a aproximadamente 50/50 (incluyendo aproximadamente 5/90, aproximadamente 10/90, aproximadamente 15/85, aproximadamente 20/80, aproximadamente 25/75, aproximadamente 30/70, aproximadamente 35/65, aproximadamente 40/60, aproximadamente 45/55, o aproximadamente 50/50), en base a la actividad de la enzima). Por ejemplo, las actividades aproximadas para lipasa y proteasa en composiciones de acuerdo con la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

Formulación #		Actividad aprox. de perlas recubiertas entericamente (unidades USP)	Actividad aprox. de perlas no recubiertas (unidades USP)	Proporción de perlas recubiertas/no recubiertas
1	Lipasa	1.000	19.000	5/95
	Proteasa	3.400	64.600	
2	Lipase	2.000	18.000	10/90
	Proteasa	6.800	61.200	
3	Lipasa	3.000	17.000	15/85
	Proteasa	10.200	57.800	
4	Lipasa	4.000	16.000	20/80
	Proteasa	13.600	54.400	
5	Lipasa	5.000	15.000	25/75
	Proteasa	17.000	51.000	
6	Lipasa	6.000	14.000	30/70
	Proteasa	20.400	47.600	
7	Lipasa	7.000	13.000	35/65
	Proteasa	23.800	44.200	
8	Lipasa	8.000	12.000	40/60
	Proteasa	27.200	40.800	

Formulación #		Actividad aprox. de perlas recubiertas entericamente (unidades USP)	Actividad aprox. de perlas no recubiertas (unidades USP)	Proporción de perlas recubiertas/no recubiertas
9	Lipasa	9.000	11.000	45/55
	Proteasa	30.600	37.400	
10	Lipasa	10.000	10.000	50/50
	Proteasa	34.000	34.000	

Las composiciones de la presente invención que comprenden proporciones adecuadas de lipasa y/o proteasa de perlas recubiertas entéricamente y no recubiertas se pueden proporcionar mediante una forma de dosificación individual, por ejemplo, una cápsula, que comprende una mezcla de perlas que contienen enzimas digestivas recubiertas entéricamente y sin recubrir, o puede proporcionarse mediante formas de dosificación separadas, que comprenden respectivamente perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas, y perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas. Alternativamente, las formas de dosificación individuales que contienen diferentes proporciones de perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas, se pueden combinar para proporcionar una proporción deseada de perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas.

Las proporciones de lipasa:proteasa:amilasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1:10:10 a aproximadamente 10:1:1, o aproximadamente 1,0:1,0:0,15 (en base a las actividades de la enzima). La proporción de amilasa/lipasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 1,8-8,2, por ejemplo aproximadamente 1,9-8,2 y aproximadamente 2,0-8,2. La proporción de proteasa/lipasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 1,8-6,2, por ejemplo aproximadamente 1,9-6,1, y aproximadamente 2,0-6,1.

La cantidad total de enzimas digestivas (en peso) en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede ser de aproximadamente 20-100%, 20-90%, 20-80%, 20-70%, 20-60%, 20-50%, 20-40%, 20-30%, o aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 100%. La cantidad total de enzimas digestivas puede ser 60-90%. La cantidad total de enzimas digestivas (por ejemplo, pancrelipasa) puede ser de aproximadamente 68-72%.

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos, aproximadamente 2,5% o menos, aproximadamente 2% o menos, aproximadamente 1,5% o menos, o aproximadamente 1% o menos, incluidos todos los intervalos y subintervalos intermedios (es decir, cualquiera de aproximadamente 2,5% a 3%, 2% a 3%, 1,5% a 3%, 1% a 3%, 2% a 2,5%, 1,5% a 2,5%, 1% a 2,5%, 1,5% a 2%, 1% a 2%, 1% a 1,5%, etc.). Se ha encontrado que las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, mantenidas con bajo contenido de humedad, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones convencionales mantenidas a contenidos de humedad más altos, por ejemplo, por encima de aproximadamente 3% o más.

El término "contenido de humedad", también denominado "contenido de agua", significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para las composiciones que no cambian el volumen con el contenido de humedad cambiante, el contenido de humedad se puede expresar volumétricamente (es decir, en volumen) como la proporción de la masa de humedad al volumen seco del material. Para composiciones que cambian de volumen con contenido de humedad cambiante, el contenido de humedad se puede expresar gravimétricamente (es decir, en peso) como la masa de agua eliminada al secarse por unidad de masa seca de la muestra. La determinación del contenido de humedad se puede lograr mediante cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el contenido de humedad puede determinarse mediante titulación química, tal como titulación de Karl Fischer, en la que se disuelve una muestra en una célula de titulación electroquímica. El agua de la muestra se consume en una reacción electroquímica cuyo punto final se mide potenciométricamente, proporcionando así una medida directa de la cantidad de agua en la muestra. Alternativamente, se pueden usar métodos termogravimétricos relativamente simples, tales como "Pérdida por secado" (LoD), en el que se mide la masa de una muestra antes y después de un secado controlado. La pérdida de masa después del secado se atribuye a la pérdida de humedad. Los analizadores de humedad comercialmente disponibles (por ejemplo, disponibles de Mettler Toledo, Sartorius AG, etc.) también se pueden usar para determinar el contenido de humedad. El contenido de humedad de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención se puede medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo LoD.

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, pueden tener una actividad acuosa de aproximadamente 0,6 o menos, aproximadamente 0,5 o menos, aproximadamente 0,4 o menos, aproximadamente 0,3 o menos, aproximadamente 0,2 o menos, o aproximadamente 0,1 o menos, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios (es decir, cualquiera de aproximadamente 0,5 a 0,6, 0,4 a 0,6, 0,3 a 0,6, 0,2 a 0,6, 0,1 a 0,6, 0,4 a 0,5, 0,3 a 0,5, 0,2 a 0,5, 0,1 a 0,5, 0,3 a 0,4, 0,2 a 0,4, 0,1 a 0,4, 0,2 a 0,3, 0,1 a 0,3, 0,1 a 0,2, etc.). Se ha encontrado que las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, mantenidas con baja actividad de agua, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones de enzimas digestivas convencionales mantenidas a niveles de actividad de agua más altos.

La actividad del agua, también conocida como "aw", es la disponibilidad relativa de agua en una sustancia. Como se usa aquí, el término "actividad de agua" se define como la presión de vapor de agua en una muestra dividida por la presión de vapor de agua pura a la misma temperatura. El agua destilada pura tiene una actividad de agua de exactamente uno. La actividad del agua depende de la temperatura. Es decir, la actividad del agua cambia a medida que cambia la temperatura. En la presente invención, la actividad del agua se mide a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C.

La actividad de agua de un producto puede determinarse midiendo la humedad relativa del aire que rodea la muestra en equilibrio. En consecuencia, la medición de la actividad del agua en una muestra se lleva a cabo típicamente en un espacio cerrado (generalmente aislado) donde puede tener lugar este equilibrio. En equilibrio, la actividad del 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 del agua de la muestra. Al menos dos tipos diferentes de instrumentos de actividad de agua están disponibles comercialmente. Un tipo de instrumentos de actividad de agua utiliza tecnología de punto de rocío de espejo refrigerado (por ejemplo, medidores de actividad de agua AquaLab™ disponibles de Decagon Devices, Inc.) mientras que otros miden humedad relativa con sensores que cambian la resistencia eléctrica o capacitancia (por ejemplo, medidores de actividad de agua disponibles de Rotronic). La actividad de agua de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención se puede medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva estabilizada, pueden exhibir una pérdida de actividad enzimática de no más de aproximadamente 25%, no más de aproximadamente 20%, no más de aproximadamente 15%, no más de aproximadamente 12%, no más de aproximadamente 10%, no más de aproximadamente 8%, o no más de aproximadamente 5%, después de seis meses de pruebas de estabilidad acelerada.

El término "prueba de estabilidad acelerada" o "prueba de almacenamiento acelerado" se refiere a los métodos de prueba utilizados para simular los efectos de las condiciones de almacenamiento a largo plazo sobre la actividad enzimática, que pueden llevarse a cabo en un tiempo relativamente corto. Los métodos de prueba de estabilidad acelerada son conocidos en la técnica como una alternativa confiable a las pruebas de estabilidad en tiempo real, y pueden predecir con precisión la vida útil de los productos biológicos. Tales condiciones de "prueba de estabilidad acelerada" son conocidas en la técnica y están de acuerdo con la Conferencia Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano: Pruebas de Estabilidad de Nuevas Sustancias de Fármacos y Productos Q1A.

Un método de prueba de estabilidad acelerada comprende almacenar muestras de la composición de enzimas digestivas en una bolsa sellada de Nialeno (nylon, aluminio, laminado de polietileno, GOGLIO SpA, Milán) a 40°C/75% de humedad relativa durante 6 meses.

Después del almacenamiento (o periódicamente durante el almacenamiento), la actividad enzimática de las muestras puede analizarse usando métodos convencionales para analizar la actividad de las enzimas digestivas (por ejemplo, Farmacopea de los Estados Unidos, Pancrelipasa: ensayo para la actividad de la lipasa).

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención también pueden comprender además uno o más estabilizadores que potencian o mejoran la estabilidad de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de estabilizadores adecuados incluyen prolina, trehalosa, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina, sales metálicas anhidras, tales como hidrogenocarbonato de sodio, óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de aluminio y mezclas de los mismos. El uno o más estabilizantes pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos y/o una actividad de agua de 0,6 o menos.

Los ejemplos no limitantes de formas adecuadas de trehalosa que pueden usarse en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención incluyen dihidrato de trehalosa (TD), trehalosa amorfa (AT), trehalosa anhidra (por ejemplo, trehalosa amorfa anhidra (AAT), trehalosa anhidra cristalina (ACT)). La trehalosa anhidra en polvo puede contener cualquier AAT y/o ACT. Como se usa aquí el término "trehalosa" se refiere a cualquier forma física de trehalosa, que incluye anhidro, parcialmente hidratado, completamente hidratado y mezclas y soluciones de los mismos. El término "trehalosa anhidra" se refiere a cualquier forma física de trehalosa que contiene menos del

2% de agua. Las formas de trehalosa anhidras pueden contener de 0 a 2% de agua. La trehalosa amorfa contiene aproximadamente 2-9% de agua y el dihidrato de trehalosa contiene aproximadamente 9-10% de agua. La trehalosa anhidra se puede preparar como se describe en PCT/GB97/00367 (publicada como el documento WO 97/028788). Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidra.

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

La trehalosa anhidra se puede incorporar a las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención como un polvo. El tamaño de partícula del polvo de trehalosa anhidra puede estar en el intervalo de aproximadamente 2-2.000 μm .

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención que comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidra confieren una estabilidad enzimática mejorada. Se cree que la trehalosa anhidra estabiliza las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención absorbiendo o secuestrando la humedad de la humedad ambiental, o la humedad residual de la fabricación o dentro de la propia formulación.

Dependiendo del uso pretendido y el requerimiento de las composiciones, la proporción en peso de la enzima digestiva estabilizada al estabilizador varía de aproximadamente 99:1 a 80:20. El estabilizador se puede incorporar en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención mezclando en húmedo o en seco al menos una enzima digestiva estabilizada con al menos un estabilizador. Una o más

enzimas digestivas estabilizadas puede mezclarse en seco con uno o más estabilizadores. Una o más enzimas digestivas estabilizadas pueden mezclarse en húmedo con uno o más estabilizadores.

Además de la enzima digestiva estabilizada y/o estabilizante(s), las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipientes" incluye otros ingredientes farmacéuticamente aceptables añadidos al componente o componentes activos de una composición (por ejemplo, las enzimas digestivas estabilizadas) para mejorar el procesamiento, la estabilidad, la palatabilidad, etc. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables, incluyen aglomerantes, estabilizantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes y mezclas de los mismos etc. Las personas experimentadas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas apreciarán que un excipiente particular puede llevar a cabo múltiples funciones en la composición. Entonces, por ejemplo, un aglomerante también puede funcionar como un diluyente, etc. Los excipientes pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos y/o una actividad de agua de aproximadamente 0,6 o menos.

Los ejemplos no limitantes de aglomerantes adecuados incluyen almidones, azúcares (por ejemplo, lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, xilitol, sorbitol, maltitol), celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), celulosas modificadas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio), ácido algínico, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disgregantes adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, ácido algínico, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, resinas hinchables intercambiables de iones, alginatos, formaldehidocaseína, celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona entrecruzada), celulosa microcristalina, carboximetil de almidón de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidones (almidón de maíz, almidón de arroz) y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, ceras, STEROTEX®, STEAROWET®, y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, talco y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados incluyen manitol, sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio tribásico, celulosa, lactosa, carbonato de magnesio, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de estabilizadores adecuados incluyen trehalosa, prolina, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina y mezclas de los mismos.

El disgregante puede ser crospovidona (por ejemplo, POLYPLASDONE XL, POLYPLASDONE XL-10). El disgregante puede ser croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL). El disgregante puede ser glicolato de almidón de sodio (por ejemplo, EXPLATAB, EXPLATAB CV). Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender una combinación de disgregantes tales como celulosa microcristalina y glicolato de almidón de sodio o croscarmelosa de sodio y crospovidona.

La cantidad de disgregante puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1-30%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-5%, 5%-10%, 5%-15%, 5%-20%, 5%-25%, o 5%-30%. La cantidad de disgregante puede ser de aproximadamente 2%-4%, o aproximadamente 2%-3%, o aproximadamente 2,5%.

Los ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados incluyen celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol y combinaciones de los mismos. El diluyente puede ser celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel). El diluyente puede ser almidón. El diluyente puede ser lactosa (por ejemplo, pharमतol). Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender una combinación de diluyentes tales como celulosa microcristalina, almidón y lactosa.

La cantidad de diluyente puede estar en el intervalo de alrededor de 0,1-99%, 1%-30%, 1%-25%, 1% 20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-5%, 5%-10%, 5%-15%, 5%-20%, 5%-25%, o 5%-30%. La cantidad de diluyente puede ser de aproximadamente 2%-5%, 3%-5%, o aproximadamente 4%.

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

Como se describe aquí, las composiciones multiparticuladas de la presente invención comprenden una primera población de perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas, y una segunda población de perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas. Las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo. El núcleo comprende (1) al menos una lipasa, o (2) una mezcla de enzimas digestivas, por ejemplo, lipasa, proteasa y amilasa, y opcionalmente excipientes adicionales como se describe aquí. El recubrimiento entérico comprende al menos un polímero entérico, y opcionalmente un plastificante y material inorgánico como se describe aquí.

Las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden (1) al menos una proteasa, (2) la misma mezcla de enzimas digestivas de las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas antes del recubrimiento, o (3) una mezcla diferente de enzimas digestivas como el núcleo de las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas antes del recubrimiento, y opcionalmente excipientes adicionales como se describe aquí. Las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas y el núcleo de las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas pueden ser sustancialmente las mismas. Las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas pueden recubrirse opcionalmente con una capa sellante, por ejemplo, que comprende hidroxipropil metilcelulosa.

Las perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas se pueden preparar como se describe aquí, o como se describe en cualquiera de las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos números 2005/0250817, 2006/0128587, 2006/0121017, 2007/0148151, 2007/0148152, 2007/0148153, 2008/0299185, 2008/0274174, o 2008/0279953, o las patentes de los Estados Unidos números 4,079,125, 5,260,074, 5,302,400, 5,324,514, 5,378,462, 5,460,812, 5,578,304 o 5,750,104.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar en cualquier forma de dosificación oral adecuada. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas incluyen tabletas, cápsulas o bolsitas. Cuando las composiciones de la presente invención se formulan como tabletas, las perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir, que contienen enzimas digestivas y los excipientes opcionales, se pueden "comprimir" (es decir, formar tabletas) usando métodos conocidos en la técnica. Las composiciones de la presente invención se pueden llenar en una cápsula usando métodos conocidos en la técnica.

Como se describe aquí, la composición multiparticulada de la presente invención comprende perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas. El término "perlas" se refiere a cualquier forma particulada adecuada que comprende enzimas digestivas, por ejemplo, un polvo, un granulado, microtabletas (como se describe aquí), o minitabletas (como se describe aquí). El término "granulado" se refiere a una partícula agregada que comprende partículas primarias, formadas por procesos de granulación convencionales conocidos en la técnica, y puede incluir un aglomerante opcional.

Las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas se recubren con un recubrimiento entérico que comprende al menos un polímero entérico. El término "polímero entérico" significa un polímero que protege las enzimas digestivas de contenido gástrico, por ejemplo un polímero que es estable a pH ácido, pero puede descomponerse rápidamente a pH más alto o un polímero cuya tasa de hidratación o erosión es lo suficientemente lenta para asegurarse que el contacto del contenido gástrico con las enzimas digestivas es relativamente menor mientras está en el estómago, en oposición al resto del tracto gastrointestinal. Los ejemplos no limitantes de polímeros entéricos incluyen los conocidos en la técnica, tales como polímeros naturales modificados o no modificados tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y goma laca; o polímeros sintéticos tales como polímeros acrílicos o copolímeros de polímeros de ácido metacrílico y copolímeros, copolímeros de metacrilato de metilo, y ácido metacrílico/copolímeros de metacrilato de metilo (por ejemplo, EUDRAGIT® L o S).

5 El recubrimiento de polímero entérico puede ser un polímero sintético, que incluye opcionalmente un material inorgánico, tal como un agente alcalinizante. Las partículas recubiertas resultantes proporcionan perlas recubiertas entéricamente que comprenden un núcleo que comprende la enzima o enzimas digestivas estabilizadas y un recubrimiento entérico que encapsula el núcleo. Las partículas de enzimas digestivas estabilizadas recubiertas se pueden formular en tabletas o cápsulas.

10 El polímero entérico y el al menos un material inorgánico imparten propiedades entéricas a las perlas recubiertas entéricamente de la presente invención. Es decir, el recubrimiento entérico actuará como una barrera que protege las enzimas digestivas encapsuladas del ambiente ácido del estómago y previene sustancialmente la liberación de las enzimas digestivas antes de que lleguen al intestino delgado (es decir, la liberación de enzimas digestivas en el estómago es menos de aproximadamente 10-20% de la cantidad total de enzima digestiva en la porción de perlas recubiertas entéricamente de la composición).

15 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 combinaciones de los mismos. En una realización, el material inorgánico es talco.

20 La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede estar en un intervalo de desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:60 en peso. La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:50 en peso. La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:40 en peso. La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:30 en peso. La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:25 en peso. La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:9 en peso. La proporción del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar desde aproximadamente 10:4 a aproximadamente 10:7 en peso.

30 Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender partículas de enzimas digestivas estabilizadas recubiertas con un recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico y un material inorgánico tal como talco. El material inorgánico del recubrimiento entérico puede comprender aproximadamente 1-10% en peso del peso del peso total de las partículas. El material inorgánico puede comprender aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 7, o aproximadamente 10% en peso de las partículas. El material inorgánico puede comprender aproximadamente 20-60% del peso de recubrimiento seco. El agente alcalinizante puede ser de aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50% o aproximadamente 55% del peso de recubrimiento seco (incluidos todos los intervalos, subintervalos y valores entre ellos). El material inorgánico puede ser talco. El recubrimiento seco de las partículas puede comprender de aproximadamente 31% a aproximadamente 35% de talco.

40 El recubrimiento puede estar sustancialmente libre de plastificante. El recubrimiento puede comprender adicionalmente un plastificante. Los ejemplos 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, monoglicérido acetilado, diglicérido acetilado y mezclas de los mismos.

45 Las formas de dosificación de la presente invención pueden ser cápsulas que contienen la composición de la presente invención (por ejemplo, partículas de la composición de enzima digestiva estabilizada, una parte de las cuales están recubiertas con un polímero entérico y un material inorgánico). Las cápsulas mismas pueden estar compuestas de 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 se puede secar antes del llenado, o se puede seleccionar una cápsula compuesta de un material de bajo contenido de humedad. En la forma de dosificación de la presente invención, la cápsula puede estar compuesta de hidroxipropilmetilcelulosa. En la forma de dosificación de la presente invención, la cápsula puede estar compuesta de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un contenido de agua de aproximadamente 6% o menos, por ejemplo aproximadamente cualquiera de 4% o menos, 2% o menos, o 2-6%, o 4-6%. La cápsula puede estar compuesta de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un contenido de agua de menos de aproximadamente 2%.

60 Las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender una sola enzima digestiva o mezclas de enzimas digestivas. Las perlas no recubiertas y la porción de núcleo de las perlas recubiertas entéricamente de la composición multiparticulada de la presente invención pueden tener cada una nominalmente la misma composición, o pueden tener diferentes composiciones. Por ejemplo, las perlas no recubiertas pueden comprender proteasa y las perlas recubiertas pueden comprender lipasa, o las perlas no recubiertas y perlas recubiertas pueden comprender una mezcla de enzimas digestivas, es decir, lipasa y proteasa, o las perlas no recubiertas pueden comprender una mezcla de enzimas digestivas enriquecidas en proteasa y las perlas recubiertas pueden comprender una mezcla de enzimas digestivas enriquecidas en lipasa. Por ejemplo, la forma de dosificación puede ser una cápsula rellena con perlas recubiertas entéricamente, cada una de las cuales tiene un núcleo que comprende pancrelipasa, y perlas no

recubiertas que comprenden pancrelipasa. Alternativamente, la forma de dosificación puede ser una cápsula rellena con perlas recubiertas entéricamente y perlas no recubiertas, en la que algunas de las perlas recubiertas entéricamente tienen un núcleo que comprende pancrelipasa, mientras que otras perlas recubiertas entéricamente tienen núcleos que comprenden una lipasa diferente o proteasas o amilasas. De manera similar, algunas de las perlas no recubiertas pueden comprender pancrelipasa, mientras que otras perlas no recubiertas comprenden una lipasa, proteasa o amilasas diferentes. Alternativamente, las perlas recubiertas entéricamente pueden tener núcleos cada una que comprenden pancrelipasa, mientras que algunas o todas las perlas no recubiertas pueden comprender una composición enzimática diferente, por ejemplo una proteasa. Se puede usar cualquier combinación adecuada de perlas recubiertas y no recubiertas de diferentes composiciones para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Además, las perlas individuales recubiertas entéricamente pueden tener cada una la misma composición de recubrimiento entérico, o pueden incluir mezclas de perlas recubiertas entéricamente, algunas de las cuales tienen una composición de recubrimiento entérico diferente. Se puede usar cualquier combinación adecuada de composiciones de recubrimiento entérico para proporcionar el tipo deseado de efecto terapéutico.

El núcleo de las perlas recubiertas entéricamente o no recubiertas puede tener cualquier tamaño o forma de partícula adecuada. Por ejemplo, las perlas pueden estar en forma de un polvo recubierto que tiene un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 50-5.000 micras, o pueden estar en forma de "minitables" que tienen un diámetro de partícula nominal en el intervalo de aproximadamente 2-5 mm. Para otras aplicaciones, el núcleo de las partículas recubiertas puede ser "microtabletas" que tienen diámetros de partícula nominales de menos de aproximadamente 2 mm, por ejemplo, aproximadamente 1-2 mm.

Las perlas que contienen enzimas digestivas (por ejemplo, las perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas o los núcleos de las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas) pueden comprender una enzima digestiva, al menos un desintegrante, al menos un aglomerante polimérico o diluyente, y opcionalmente al menos un plastificante, opcionalmente al menos un deslizante, y opcionalmente al menos un lubricante. Las perlas recubiertas entéricamente o no recubiertas pueden comprender aproximadamente 60-90% de enzima digestiva, aproximadamente 1-4% de al menos un desintegrante, aproximadamente 2-6% de al menos un aglomerante polimérico o diluyente, y opcionalmente aproximadamente 0,5-1,0% de al menos un plastificante, opcionalmente aproximadamente 0,2-0,6% de al menos un deslizante, y opcionalmente aproximadamente 0,2-0,6% de al menos un lubricante. Por ejemplo, las perlas que contienen enzimas digestivas pueden comprender aproximadamente 60-90% de pancrelipasa, aproximadamente 1-4% de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 0,5-1,0% de aceite de ricino hidrogenado, aproximadamente 0,2-0,6% de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 2-6% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0,2-0,6% de estearato de magnesio. El recubrimiento entérico puede comprender al menos un polímero entérico, aproximadamente 20-35% de al menos un material inorgánico (con base en el peso seco del recubrimiento entérico), y opcionalmente al menos un plastificante. El recubrimiento entérico puede comprender aproximadamente 10-20% de al menos un polímero entérico, aproximadamente 4-10% de al menos un agente alcalinizante, y aproximadamente 1-2% de al menos un plastificante (con base en el peso total de las perlas recubiertas) Por ejemplo, el recubrimiento puede comprender aproximadamente 10-20% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 4-10% de talco y aproximadamente 1-2% de citrato de trietilo (con base en el peso total de las perlas recubiertas). La pluralidad de perlas recubiertas que contienen enzimas digestivas se puede combinar luego con perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas y se pueden formar en una tableta, o para rellenar una cápsula. La cápsula puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones de la presente invención y las formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención tienen una estabilidad mejorada en comparación con las composiciones de enzimas digestivas (por ejemplo, Pancrelipasa) y formas de dosificación convencionales. Por consiguiente, las formas de dosificación de la presente invención no requieren "sobrellenado" (es decir, cero sobrellenado), como lo hacen las formas de dosificación de enzimas digestivas convencionales, para administrar una cantidad clínicamente útil de enzima digestiva a un paciente que lo necesite. Las composiciones enzimáticas digestivas convencionales y las formas de dosificación requieren niveles de sobrellenado de tanto como 65% (es decir, 165% de la dosis requerida de enzima digestiva) para compensar por la pobre estabilidad de la enzima. Como resultado, existe incertidumbre en cuanto a la dosis administrada por las composiciones de enzimas digestivas convencionales. Por lo tanto, las formas de dosificación "sobrellenadas" convencionales pueden administrar una dosis superior a la dosis prevista de enzimas digestivas poco después de la fabricación, pero con el tiempo, la actividad de la enzima puede caer por debajo de la dosis deseada.

Las formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención pueden ser sustancialmente de cero sobrellenado. El término "sustancialmente cero sobrellenado" significa composiciones de la presente invención en las que la cantidad de actividad enzimática digestiva adicional (es decir, la cantidad de actividad enzimática adicional por encima de la dosis deseada) es menor o igual a aproximadamente 10%, es decir, aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 10%, menos de o igual a aproximadamente 9%, menos de o igual a aproximadamente 8%, menos de o igual a aproximadamente 7%, menos de o igual a aproximadamente 6%, menos de o igual a aproximadamente 5%, menos de o igual a aproximadamente 4%, menos de o igual a aproximadamente 3%, menos de o igual a aproximadamente 2%, menos de o igual a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0%. Así, por ejemplo, si la dosis deseada es de aproximadamente 4.500 UI de lipasa, las formas

de dosificación de sustancialmente cero sobrellenado de la presente invención pueden contener menos de o igual a aproximadamente 4.950 UI de lipasa (es decir, menos de o igual al 110% de 4.500 UI de lipasa). La forma de dosificación de cero sobrellenado puede contener 4.500 UI de lipasa.

5 Las composiciones o formas de dosificación de la presente invención que comprenden una combinación de perlas recubiertas entéricamente y no recubiertas que contienen enzimas digestivas también tienen la ventaja de tratar eficazmente tanto el dolor pancreático como la deficiencia nutricional subyacente (por ejemplo, malabsorción de grasas) a dosis sustancialmente menores de lo que convencionalmente se consideran efectivos. Por ejemplo, estudios previos que investigaban el tratamiento del dolor pancreático con composiciones de enzimas pancreáticas no recubiertas requerían dosificación en 64.000 unidades de lipasa y 240.000 unidades de proteasa por comida. El tratamiento de la malabsorción de grasas típicamente requiere dosis de aproximadamente 35.000-175.000 unidades de lipasa por comida. De acuerdo con esto, el tratamiento tanto del dolor pancreático como de la malabsorción de grasa requeriría alrededor de 99.000-239.000 unidades de lipasa por comida (combinación de enzima pancreática no recubierta y recubierta). Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que las dosis totales de lipasa de aproximadamente 80.000 unidades de lipasa son eficaces para tratar el dolor pancreático y la malabsorción de grasa cuando se proporcionan aproximadamente 2.000-20.000 unidades de lipasa en forma de perlas recubiertas entéricamente y se proporcionan aproximadamente 76.000-60.000 unidades de lipasa en forma de perlas no recubiertas (es decir, 5/95 a aproximadamente 25/75 lipasa recubierta entéricamente/lipasa no recubierta). Estas dosis se pueden administrar con cada comida, o dosificarse varias veces durante un solo día.

20 Las dosis efectivas para tratar el dolor pancreático y la malabsorción de grasa pueden comprender perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 1.000-10.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden desde aproximadamente 65.000-34.000 unidades USP de proteasa, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 1.000-5.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprende aproximadamente 3.000-20.000 unidades de proteasa, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 1.000-4.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden aproximadamente 3.000-15.000 unidades de proteasa, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 2.000-5.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden aproximadamente 6.000 – 20.000 unidades de proteasas, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 2.000-4.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden aproximadamente 6.000-15.000 unidades de proteasa, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 2.000-6.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden aproximadamente 6.000-22.000 unidades de proteasa, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 3.000-6.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprende aproximadamente 10.000-22.000 unidades de proteasa, perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 3.000-7.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden aproximadamente 10.000-23.000 unidades de proteasa, o perlas recubiertas entéricamente que comprenden aproximadamente 4.000-7.000 unidades de lipasa y perlas no recubiertas que comprenden aproximadamente 15.000 -23.000 unidades de proteasa. Las dosificaciones descritas aquí se pueden administrar como una forma de dosificación individual, o como dos o más formas de dosificación más pequeñas que en total proporcionan la dosificación total.

45 Las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas pueden comprender además lipasa (además de proteasa), y la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 50:50, por lo que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas entéricamente varía de aproximadamente 1.000 unidades de USP a aproximadamente 10.000 unidades de USP; o las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además lipasa (además de proteasa), y la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 25:75, por lo que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas varía de aproximadamente 1.000 unidades de USP a aproximadamente 10.000 unidades de USP.

55 Las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas pueden comprender además lipasa (además de proteasa), y la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50, por lo que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas entéricamente varía de aproximadamente 1.000 unidades de USP a aproximadamente 10.000 unidades de USP; o las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además lipasa (además de proteasa), y la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 75:25, por lo que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas varía de aproximadamente 1.000 unidades de USP a aproximadamente 10.000 unidades de USP.

65 Las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas pueden comprender además proteasa (además de lipasa), y la proporción de actividad de proteasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 5:95 a

aproximadamente 50:50, por lo que la actividad de la proteasa de las perlas no recubiertas varía de aproximadamente 65.000 unidades de USP a aproximadamente 34.000 unidades de USP; o las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas comprenden además proteasa (además de lipasa), y la proporción de actividad de proteasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 75:25, por lo que la actividad de lipasa de las perlas no recubiertas varía de aproximadamente 65.000 unidades de USP a aproximadamente 34.000 unidades de USP.

Las perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas pueden comprender tanto lipasa como proteasa, la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50; la proporción de actividad de proteasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 50:50, proporcionando así una composición en la que la actividad de lipasa de las perlas recubiertas varía desde aproximadamente 1.000 unidades USP a aproximadamente 10.000 unidades USP, y la actividad de proteasa en las perlas no recubiertas varía de aproximadamente 65.000 unidades USP a aproximadamente 34.000 unidades USP.

Las perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas pueden comprender tanto lipasa como proteasa, la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 75:25; la proporción de actividad de proteasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 25:75, proporcionando así una composición en la que la actividad de lipasa de las perlas recubiertas varía desde aproximadamente 1.000 unidades USP a aproximadamente 10.000 unidades USP, y la actividad de proteasa en las perlas no recubiertas varía de aproximadamente 65.000 unidades USP a aproximadamente 34.000 unidades USP.

Las composiciones o formas de dosificación (por ejemplo, tabletas o cápsulas) de la presente invención se pueden almacenar en cualquier empaque adecuado. Por ejemplo, el empaque puede ser una jarra de vidrio o plástico con un cierre roscado o a presión. Alternativamente, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se pueden empacar como una forma de dosificación unitaria en "empaques blíster". Los solicitantes han encontrado que se puede proporcionar una estabilidad mejorada de las composiciones de enzimas digestivas o formas de dosificación proporcionando un sello a prueba de humedad, y/o un empaque a prueba de humedad. Ejemplos no limitativos de empaques a prueba de humedad adecuados incluyen frascos de vidrio, frascos de plástico que incorporan resinas o recubrimientos de barrera a la humedad, empaques de plástico aluminizado (por ejemplo, Mylar), etc. El término "a prueba de humedad" se refiere a un paquete que tiene una permeabilidad al agua de menos de aproximadamente 0,5 mg de agua por cm³ de volumen de recipiente por año.

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

Con el fin de asegurar la integridad del paquete y minimizar la entrada de humedad durante el almacenamiento, los empaques sellados que contienen las composiciones o formas de dosificación de la presente invención pueden someterse a prueba de fugas después de dispensar la composición o forma de dosificación de la presente invención y sellar el empaque. Por ejemplo, los paquetes sellados pueden probarse aplicando un vacío controlado al cierre, y detectando la disminución de vacío a lo largo del tiempo. El equipo de prueba de fugas adecuado incluye los fabricados por Bonfiglioli (por ejemplo, modelo LF-01-PKV o modelo PKV 516).

Los empaques 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 dentro del empaque, por ejemplo, una cápsula desecante, capaz de "secuestrar" humedad de la atmósfera sellada dentro del paquete. Ejemplos no limitantes de desecantes adecuados que pueden colocarse dentro de tales empaques incluyen zeolitas (por ejemplo, tamices moleculares tales como tamices moleculares 4 Å), arcilla (por ejemplo, arcilla de montmorillonita), gel de sílice, carbón activado, o combinaciones de los mismos. El desecante puede comprender tamices moleculares.

Además, es una práctica común cuando se empacan dosis unitarias farmacéuticas orales para agregar un "tapón" de un material celulósico, como el algodón, en la parte superior del recipiente para llenar el espacio vacío en la parte superior del contenedor, lo que minimiza el movimiento de los contenidos. Los materiales de celulosa son algo higroscópicos y pueden actuar como un "depósito" de humedad dentro del empaque. Por consiguiente, en los empaques de la presente invención, no puede estar presente en el empaque ningún "tapón" de celulosa o de algodón. En los empaques de la presente invención, los empaques pueden carecer de un tapón de celulosa o algodón, y contener un desecante.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar usando técnicas convencionales, pero modificadas como se indica aquí para proporcionar contenidos de humedad de aproximadamente 3% o menos, actividades de agua de aproximadamente 0,6 o menos, o proporcionan composiciones de enzimas digestivas estabilizadas que muestran una pérdida de actividad de no más de aproximadamente 15% después de tres meses de pruebas de estabilidad acelerada. Por ejemplo, las perlas de las enzimas digestivas (por ejemplo, pancrelipasa) se pueden recubrir en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador. El aparato de recubrimiento puede funcionar en una atmósfera que tiene un contenido de agua de aproximadamente 4 g/m³ o menos, aproximadamente 3,5 g/m³ o menos, aproximadamente 3 g/m³ o menos, aproximadamente 2,5 g/m³ o menos, aproximadamente 2,0 g/m³ o menos, aproximadamente 1,5 g/m³ o menos, aproximadamente 1,0 g/m³ o menos, o aproximadamente 0,5 g/m³ o menos, incluyendo todos los intervalos y subintervalos entremedio. La atmósfera en la que se lleva a cabo el recubrimiento puede comprender aire deshumidificado, nitrógeno deshumidificado u otro gas inerte deshumidificado.

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

Las composiciones de la presente invención son eficaces para tratar el dolor pancreático (es decir, reducir o aliviar el dolor de pancreatina, y también proporcionar una absorción mejorada de grasas, proteínas y carbohidratos en pacientes que padecen afecciones o trastornos asociados con una deficiencia de enzimas digestivas. Composiciones de la invención, en particular de pancrelipasa o pancreatina, pueden usarse para tratar el dolor pancreático, por ejemplo, dolor pancreático asociado con insuficiencia pancreática exocrina (EPI) asociada con diversas enfermedades o afecciones. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística (CF) o insuficiencia pancreática relacionada con el abuso del alcohol.

Las composiciones pueden aliviar sustancialmente el dolor pancreático solo, o el dolor pancreático en combinación con malabsorción (por ejemplo, de grasas) asociada con EPI en pacientes con fibrosis quística y otros pacientes, que incluyen pacientes pediátricos. Las composiciones pueden aumentar el coeficiente de absorción de grasa (CFA) a al menos aproximadamente 85% o más en pacientes con fibrosis quística. Dichos resultados se pueden lograr cuando se coadministran con otros agentes o composiciones, o se pueden lograr sin coadministración con otros agentes. Dichos resultados de CFA se pueden lograr sin la coadministración de inhibidores de la bomba de protones tales como Prilosec®, Nexium® y similares.

Para pacientes identificados con bajos niveles de pH del tracto GI (por ejemplo, niveles de pH del tracto GI <aproximadamente 4), se pueden obtener mejores resultados administrando las composiciones o formas de dosificación de la presente invención junto con inhibidores de la bomba de protones, antiácidos y otros fármacos que aumentan el pH del tracto GI. Por ejemplo, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención pueden administrarse por separado de los inhibidores de la bomba de protones, antiácidos u otros fármacos (ya sea antes, al mismo tiempo o después de la administración del inhibidor de la bomba de protones, antiácido, etc.). Alternativamente, el inhibidor de la bomba de protones, antiácido u otro fármaco se puede combinar con la composición de pancreatina de la presente invención como una forma de dosificación única.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir el dolor pancreático, y opcionalmente un trastorno asociado con una deficiencia de enzima digestiva que comprende administrar una composición de la presente invención a un mamífero que lo necesita. El mamífero puede ser un humano.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir el dolor pancreático y/o tratar un trastorno asociado con la deficiencia de enzimas digestivas, que comprende administrar dosis bajas de enzima pancreática (por ejemplo, 7x5.000 cápsulas de la unidad de USP de lipasa como se describe aquí; o dosis similares de composiciones comerciales conocidas en la técnica tales como CREON® 1206, 1212 o 1224; ULTRASE®, VIOKASE®, etc.) a un paciente que lo necesite.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir el dolor pancreático y opcionalmente un trastorno asociado con una deficiencia de enzima digestiva que comprende administrar una composición o forma de dosificación de la presente invención a un mamífero que lo necesita, en el que la composición o la forma de dosificación de la presente invención comprende, además de al menos una enzima digestiva, un inhibidor de bomba de protones, antiácido u otro medicamento que aumenta el pH del tracto GI. Las composiciones de la presente invención también pueden usarse en un método para tratar o prevenir un trastorno asociado con una deficiencia de enzimas digestivas, que comprende administrar una composición o forma de dosificación de la presente invención, en combinación con una forma de dosificación que comprende un inhibidor de bomba de protones, antiácido u otro medicamento que aumenta el pH del tracto GI.

Los trastornos que causan o están asociados con el dolor pancreático, y que pueden tratarse con la composición o forma de dosificación de la presente invención incluyen afecciones en las que el paciente tiene niveles bajos o nulos de enzimas digestivas o en los que los pacientes requieren suplementos de enzimas digestivas. Por ejemplo, tales condiciones pueden incluir fibrosis quística, pancreatitis crónica, otras enfermedades pancreáticas (por ejemplo,

pancreatitis hereditaria, postraumática y por aloinjerto, hemocromatosis, síndrome de Shwachman, lipomatosis o hiperparatiroidismo), efectos secundarios del cáncer o del tratamiento del cáncer, efectos secundarios de cirugía (por ejemplo, cirugía de desviación gastrointestinal, procedimiento de Whipple, pancreatomectomía total, etc.) u otras afecciones en las cuales las enzimas pancreáticas no pueden alcanzar el intestino, mezcla pobre (por ejemplo, gastrectomía Billroth II, otros tipos de cirugía gástrica de desviación, gastrinoma, etc.) efectos secundarios de tratamientos farmacológicos como el tratamiento con metformina o aquellos fármacos utilizados para tratar los síntomas del VIH y enfermedades autoinmunes como la diabetes en la que el páncreas puede estar comprometido, obstrucción (por ejemplo, litiasis pancreática y de los conductos biliares, neoplasmas pancreáticos y duodenales, estenosis ductal), malabsorción asociada con enfermedad celíaca, alergias alimentarias y envejecimiento. Otras afecciones que pueden tratarse con las composiciones de enzimas digestivas de la presente invención incluyen autismo, enfermedad de Parkinson, diabetes y trastornos disautonómicos.

La cantidad de la composición o forma de dosificación de la presente invención administrada diariamente a los mamíferos (por ejemplo, humanos) depende del resultado pretendido. El médico experimentado será capaz de prescribir la dosis requerida en función de su diagnóstico de la afección a tratar.

Por ejemplo, para el tratamiento de la insuficiencia de enzimas digestivas en humanos (por ejemplo, relacionado con la fibrosis quística) la dosis inicial típica debe ser de 500 a 1.000 unidades de lipasa/kg/comida, con una dosis total que no exceda las 2.500 unidades de lipasa/kg/comida o 4.000 unidades de lipasa/g de grasa/comida de acuerdo con las recomendaciones de la FDA de Estados Unidos. Típicamente, un paciente debe recibir al menos 4 formas de dosificación por día, preferiblemente administradas con alimentos.

La dosis puede ser de aproximadamente 80.000 unidades de lipasa y aproximadamente 272.000 unidades de proteasa por comida, en la que aproximadamente 5 a 25% de la enzima (en base a la actividad) se proporciona en forma de perlas recubiertas entéricamente, y aproximadamente 95-75% de la enzima es proporcionado en forma de perlas recubiertas.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar en un método para tratar la insuficiencia exocrina pancreática, por ejemplo causada por cualquiera de las afecciones descritas aquí, con dosis bajas de composición enzimática digestiva recubierta entéricamente, por ejemplo, las perlas recubiertas entéricamente descritas aquí. Las dosis convencionales para tratar la insuficiencia pancreática, como se describe aquí, varían de aproximadamente 500 a 1.000 unidades de lipasa/kg/comida. Por ejemplo, la etiqueta de la FDA para cápsulas de pancrelipasa CREON® indica que la dosificación enzimática para adultos "debe comenzar con 500 unidades de lipasa/kg de peso corporal por comida para mayores de 4 años hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg de peso corporal por comida". Por lo tanto, para un adulto de 70 kg, comer 3½ comidas/día (es decir, 3 comidas y 1 refrigerio), la dosificación diaria recomendada de pancrelipasa CREON® estaría en el intervalo de aproximadamente 122.500 unidades de lipasa a aproximadamente 612.500 unidades de lipasa. Como se describe aquí, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que dosis sustancialmente más bajas de preparaciones de enzimas digestivas recubiertas entéricamente son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia exocrina pancreática. Por consiguiente, las dosis de enzimas digestivas recubiertas entéricamente tan bajas como aproximadamente 100 unidades de lipasa/kg/comida y hasta aproximadamente 300 unidades de lipasa/kg/comida son eficaces para tratar la insuficiencia exocrina pancreática, pero reducen sustancialmente la "carga de píldoras" en pacientes que sufren de tales condiciones. Las dosis adecuadas incluyen aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, aproximadamente 200, aproximadamente hasta 10, hasta 20, aproximadamente 230, aproximadamente 240, aproximadamente 250, aproximadamente 260, aproximadamente 270, aproximadamente 280, aproximadamente 290 o aproximadamente 300 unidades de lipasa/kg/comida, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre ellos, pueden administrarse a un paciente que lo necesite.

Ejemplos

Ejemplo 1: Minitabletas de pancrelipasa recubiertas entéricamente y sin recubrimiento

Pancrelipasa MT (minitables) es una mezcla de materia prima de pancrelipasa (por ejemplo, obtenida de Nordmark) y excipientes (por ejemplo, croscarmelosa de sodio, aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio) en tabletas usando punzones biselados redondos de 2 mm de diámetro. Las características físicas de Pancrelipasa MT antes del recubrimiento se muestran a continuación en la Tabla 3.

60

Tabla 3	
Diámetro	2,0 mm
Peso (de 10 MT)	0,074 --- 0,086 g
Grosor (valor medio de 10 MT)	2,2 ± 0,2 mm
Dureza	0,5 --- 2,0Kp
Friabilidad* (20 g de MT-30 min a 25 rpm)	0,0 --- 2,5%
*método USP	

5 La pancrelipasa MT se recubrió con una formulación de recubrimiento (Tabla 4) usando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 en el flujo de aire del proceso. El proceso de recubrimiento se llevó a cabo con aire de proceso con tres contenidos de humedad diferentes (Tabla 5). Para cada lote, el peso del recubrimiento fue aproximadamente 15% del peso total de las perlas recubiertas. La composición de las perlas recubiertas para cada conjunto de condiciones de proceso es aproximadamente la misma (Tabla 6), y parece uniforme, lisa y homogénea después del examen microscópico.

Tabla 4	
Material	% (p/p)
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10,19
Trietil citrato (TEC)	1,02
Talco	1,02
Etanol 96%	79,78
Acetona	7,99
	100,00

Tabla 5	
Lote	Contenido de humedad del aire de proceso (g/m ³)
P9A165	8,8
P9A167	0,4
P9A170	3,6

10

Tabla 6	
Material	Composición del recubrimiento % (p/p)
Pancrelipasa MT	85,00
Ftalato de Hipromelosa (HP55)	12,50
Trietil citrato (TEC)	1,25
Talco	1,25
	100,00

Los tres conjuntos de muestras (es decir, P9A165, P9A167 y P9A170) mostraron contenidos de humedad residual correspondientes al contenido de humedad del flujo de aire de procesamiento (Tabla 7).

Lote	Pérdida en el secado (%)
P9A165	2,8
P9A167	1,1
P9A170	1,7

Ejemplo 2: Minitabletas recubiertas entéricamente

5 Las partículas de Pancrelipasa MT se recubrieron con dos composiciones de recubrimiento que contenían diferentes cantidades de talco (Tabla 8).

Material	Composición % (p/p)	
	Contenido bajo en talco	Contenido alto en talco
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10,190	5,825
Trietil citrato (TEC)	1,020	0,580
Talco	1,020	5,825
Etanol 96%	79,780	79,780
Acetona	7,990	7,990
	100,000	100,000
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:10
Contenido sólido total	12,23%	12,23%

10 Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo usando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 para asegurar el flujo de aire del proceso a un bajo contenido de humedad (es decir, inferior a 1 g/m³). Los pesos de recubrimiento fueron aproximadamente del 15%. La composición teórica de los dos lotes se informa en la Tabla 9. El examen microscópico indicó que los recubrimientos en todas las muestras eran lisos y homogéneos. Los contenidos de humedad residual se midieron por pérdida en el secado (Tabla 10).

Lote	P9A230	P9A240
Material	Contenido bajo en talco	Contenido alto en talco
Composición % (p/p)		
Pancrelipasa MT	85,000	85,000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12,500	7,143
Trietil citrato (TEC)	1,250	0,714
Talco	1,250	7,143
	100,000	100,000

15

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

Ejemplo 3: Minitabletas recubiertas entéricamente

Composiciones de recubrimiento "alto en talco" y "bajo en talco" similares a las descritas en la tabla 6, excepto que el disolvente de etanol (etanol al 96%, agua al 4%)/acetona se reemplazó con acetona al 100% (Tabla 11).

5

Tabla 11		
Material	Composición % (p/p)	
	Contenido bajo en talco	Contenido alto en talco
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10,190	5,825
Trietil citrato (TEC)	1,020	0,580
Talco	1,020	5,825
Acetona	87,770	87,770
	100,000	100,000
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:10
Contenido sólido total	12,23%	12,23%

Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (inferior a 1 g/m³). Los pesos de recubrimiento fueron aproximadamente del 15%. La composición teórica de los dos lotes se informa en la Tabla 12.

10

Tabla 12		
Lote	P9A318 contenido bajo en talco	P9A352 contenido alto en talco
Material	Composición % (p/p)	
Pancrelipasa MT	85,000	85,000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12,500	7,143
Trietil citrato (TEC)	1,250	0,714
Talco	1,250	7,143
	100,000	100,000

Ejemplo 7: Minitabletas recubiertas entéricamente

15 Las partículas de Pancrelipasa MT se recubrieron con dos composiciones de recubrimiento que tenían un nivel de talco intermedio entre los niveles "bajo" y "alto" empleados anteriormente (HP55:TEC:Talco=10:1:5), usando acetona o una mezcla de etanol/acetona como disolvente de recubrimiento. La composición teórica de las dos suspensiones de recubrimiento mostradas en la Tabla 13, a continuación.

Tabla 13		
Material	Composición % (p/p)	
	Contenido intermedio de talco	
Ftalato hipromelosa (HP55)	7,644	7,644
Trietil citrato (TEC)	0,764	0,764
Talco	3,822	3,822
Etanol	79,780	
Acetona	7,990	87,770

Tabla 13		
	Composición % (p/p)	
Material	Contenido intermedio de talco	
	100,000	100,000
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:5	10:1:5
Contenido sólido total	12,23%	12,23%

Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del proceso con un bajo contenido de humedad (inferior a 1 g/m³).

5 Los lotes se prepararon recubriendo la pancrelipasa MT a un peso de recubrimiento de aproximadamente 15%. Se prepararon tres lotes con un disolvente de recubrimiento de etanol/acetona y se prepararon tres lotes con un disolvente de recubrimiento de acetona. La composición teórica, que era la misma para los seis lotes, se muestra a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14		
Lote	P9A483-P9A485-P9A486 etanol/acetona como disolvente	P9A405-P9A476-P9A477 acetona como disolvente
Material	Composición % (p/p)	
Pancrelipasa MT	85,00	85,00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	9,37	9,37
Trietil citrato (TEC)	0,94	0,94
Talco	4,69	4,69
	100,00	100,00

El examen microscópico del recubrimiento para las seis muestras parecía liso y homogéneo.

Ejemplo 8: Microtabletas recubiertas entéricamente y no recubiertas

15 Microtabletas

Para proporcionar otras opciones de dosificación, se hicieron formulaciones en las cuales las dimensiones de las tabletas fueron significativamente reducidas. La mezcla de pancrelipasa se formó en tabletas con punzones redondos de 1,5 mm de diámetro, 1,2 de mm radio de curvatura.

20 Los parámetros de compresión se establecieron para obtener microtabletas ("μT") con una friabilidad inferior al 2,5% (método de USP). Las características del lote 9A402 se muestran en la tabla 15.

Tabla 15	
Lote P9A402	Valores
Diámetro	1,5 mm
Peso (de 20 μT)	0,071 g (0,070–0,073)
Grosor (como valor medio de 20μT)	1,73 mm (1,70–1,77)
Dureza (como valor medio de 20μT)	4 Newton (3-5)
Friabilidad (20g de μT-30 min a 25 rpm)	1,80 %

25

ES 2 690 661 T3

El lote P9A402 se recubrió en un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluido equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 para asegurar el flujo de aire del proceso a bajo contenido de humedad (inferior a 1 g/m^3) con una suspensión con la composición que se muestra en la Tabla 4. Se obtuvo un peso de recubrimiento del 22%. El examen microscópico de los recubrimientos de la película indicó que todas las muestras parecían lisas y homogéneas.

La composición teórica de la tanda Lote P9A422 se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16	
Lote P9A422	Composición estándar del recubrimiento % (p/p)
Pancrelipasa MT	78,00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	18,34
Trietil citrato (TEC)	1,83
Talco	1,83
	100,000

Se prepararon otros dos lotes de microtabletas recubiertas entéricamente como se describió anteriormente, y sus propiedades se muestran a continuación en la Tabla 17.

Tabla 17		
Características	Lote P9A457	Lote P9A459
Diámetro	1,5 mm	1,5 mm
Peso (de 20 μT)	0,072 g (0,070-0,073)	0,071g (0,070-0,074)
Grosor (como valor medio de 20 μT)	1,73 mm (1,67-1,83)	1,74 mm (1,69-1,82)
Dureza (como valor medio de 20 μT)	5 Newton (3-6)	5 Newton (4-6)
Friabilidad (20g de μT -30 min a 25 rpm)	1,99%	2,02%

Las microtabletas preparadas anteriormente eran ligeramente oblongas (véase la tabla 15); la proporción entre el grosor y el diámetro de la microtableta estaba entre 1,22:1 y 1,15:1.

Para reducir aún más las dimensiones de las microtabletas, se prepararon nuevas muestras con proporciones de grosor a diámetro más cercanas a 1:1 (lote Q9A006), que se muestran a continuación en la tabla 18.

Tabla 18	
Características	Lote Q9A006
Diámetro	1,5 mm
Peso (de 20 μT)	0,060 g (0,058-0,062)
Grosor (como valor medio de 20 μT)	1,50 mm (1,45-1,58)
Dureza (como valor medio de 20 μT)	5 Newton (4-6)
Friabilidad (20g de μT -30min a 25 rpm)	1,63 %

El lote Q9A006 se recubrió con las composiciones que se muestran en la tabla 19 con un peso de recubrimiento del 22%. Los ensayos de recubrimiento se llevaron a cabo utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire de procesamiento con bajo contenido de humedad (inferior a 1 g/m^3).

La composición teórica de la microtableta recubierta del lote Q9A019 fue la misma que la mostrada en la tabla 19. El examen microscópico indicó que los recubrimientos eran lisos y homogéneos.

Tabla 19	
	Composición % (p/p)
Material	Contenido intermedio de talco
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7,644
Trietil citrato (TEC)	0,764
Talco	3,822
Acetona	87,770
	100,000
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:5
Contenido sólido total	12,23%

Ejemplo 9: tratamiento con combinación de pancreatina recubierta entéricamente y sin recubrimiento

5 Un estudio de un centro individual, aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado, de control activo para evaluar la seguridad y eficacia de la Composición A y la Composición B, diferentes productos de enzimas pancreáticas (PEPs), se lleva a cabo en pacientes con pancreatitis crónica.

10 Cada cápsula de la Composición A contiene aproximadamente 10 perlas pequeñas con recubrimiento entérico con un total de 10.000 unidades de lipasa USP y 34.000 unidades de proteasa USP, y 10 perlas no recubiertas, 10.000 unidades de lipasa USP y 34.000 unidades de proteasa USP. Cada cápsula de la composición B contiene aproximadamente 2 perlas pequeñas con recubrimiento entérico con un total de 2.000 unidades de lipasa USP y 6.800 unidades de proteasa USP, y 18 perlas no recubiertas con un total de 18.000 unidades de lipasa de USP y 61.200 unidades de proteasa de USP. La terapia individual actual de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) con PEP con recubrimiento entérico se usa como control activo.

15 El grupo 1 se aleatoriza para recibir 4 cápsulas por comida de la Composición A, 16 cápsulas por día divididas en 4 comidas, y el grupo 2 se aleatoriza para recibir 16 cápsulas por día divididas en 4 comidas de la Composición B. Al grupo 3 se le administra el mismo PERT a una dosis fija de cápsulas por día administrada antes del cribado.

20 La eficacia se evalúa mediante la cuantificación de la gravedad del dolor como el número de episodios de dolor/día y la gravedad del dolor medidos en una escala analógica visual de 11 puntos. El objetivo secundario es medir la mala absorción de grasa mediante la evaluación de CFA.

25 Los criterios de inclusión del paciente son los siguientes:

Diagnóstico de CP confirmado por un ERP anormal (Cambridge II o III modificado) con esteatorrea concomitante con CFA $\leq 70\%$ al punto de partida (>7 g de grasa en heces/día en pacientes con ingesta de 100 g de grasa);

30 Dolor del tracto GI superior recurrente y crónico, frecuencia de al menos 1 episodio por día;

Pueden cambiarse de un tratamiento existente de PEP comercializado;

35 Son clínicamente estables, sin evidencia de enfermedad concomitante o infección aguda del tracto respiratorio superior o inferior durante el intervalo de 7 días antes de la adhesión a este ensayo clínico.

El estudio está dividido en 3 períodos:

1. Período de cribado: 1 semana de duración, evaluación de elegibilidad.
- 40 2. Período de lavado (1 semana): los pacientes suspenden su PEP actual, mientras permanecen en todos los demás medicamentos concomitantes permitidos; específicamente, los pacientes pueden seguir tomando medicamentos para el control del ácido gástrico, incluidos los PPIs. Al final del período de lavado, se determina CFA.
3. Período de tratamiento 1 (4 semanas): Todos los pacientes reciben su PERT actual a una dosis fija individual necesaria para controlar la esteatorrea.
- 45 4. Período de tratamiento 2 (4 semanas): El grupo 1 se elige de forma aleatoria para recibir 4 cápsulas por comida de la Composición A a dosis de unidades fijas/kg. El grupo 2 se elige de forma aleatoria para recibir la Composición B a dosis de unidades fijas/kg. Al grupo 3 se le administra el mismo PERT administrado antes del cribado durante 4 semanas a la dosis en la que están inicialmente. Al final del período 2 de tratamiento, se determina el CFA.

5. La frecuencia y la gravedad del dolor se registran durante el lavado y los períodos de tratamiento a diario.

La eficacia se evalúa comparando la frecuencia y la gravedad del dolor, así como el uso de analgésicos entre los períodos de tratamiento para cada uno de los grupos de tratamiento. La eficacia también se evalúa al comparar el CFA derivado de una dieta definida y la recolección de heces cuantitativa por 3 días entre el Período de tratamiento 2 y el período de lavado para cada uno de los grupos de tratamiento. Finalmente, la frecuencia y la gravedad del dolor y el CFA se comparan entre los grupos en el período 2 de tratamiento.

Después del tratamiento con la Composición A y la Composición B, ambas composiciones son eficaces para tratar el dolor pancreático, y ambas composiciones son eficaces para tratar la insuficiencia crónica de secreción pancreática. La Composición B es más efectiva que la Composición A para tratar el dolor pancreático.

Ejemplo 10

Se llevó a cabo un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, de control de respuesta a la dosis para evaluar la eficacia de las composiciones de acuerdo con la presente invención. Después del cribado, los pacientes elegibles comenzaron la fase ambulatoria de línea de referencia del placebo (4 días). El día 5, fueron hospitalizados durante 3 a 5 días, para someterse a una determinación de "línea de referencia" de 72 horas de Coeficiente de Absorción de Grasa (CFA) bajo una dieta controlada y usando un marcador de heces para indicar el comienzo y el final del período de dieta controlada, mientras continuaron recibiendo tratamiento con placebo. Al final de la fase de línea de referencia del placebo, los pacientes fueron aleatorizados a una secuencia de dosis "dosis alta seguida de una dosis baja" o a una "dosis baja seguida de una dosis alta" EUR-1008 y procedieron a la primera fase cruzada. Cada fase cruzada consistió en un período de estabilización durante 6 días en el hogar, seguido de una hospitalización de 3 a 5 días para someterse a una determinación de CFA de 72 horas con una dieta controlada y un marcador de heces para indicar el inicio y el final del período de dieta controlada.

El principal objetivo de eficacia del estudio fue evaluar la diferencia en el Coeficiente de Absorción de Grasa (CFA) de pacientes tratados con pancreatina de alta dosis recubierta entéricamente vs. pancreatina de baja dosis con recubierta entéricamente en el tratamiento de signos y síntomas y manejo de malabsorción en pacientes con EPI asociado con pancreatitis crónica diagnosticada.

Los pacientes elegibles comenzaron la fase ambulatoria de línea de referencia de placebo (4 días). El día 5, fueron hospitalizados por 3 a 5 días, para someterse a una determinación de "línea de referencia" de CFA de 72 horas bajo una dieta controlada y usando un marcador de heces para indicar el

comienzo y final del período de dieta controlada, mientras continuaron recibiendo tratamiento con placebo. Al final de la fase de línea de referencia del placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una "dosis alta seguida de una dosis baja" o a una "dosis baja seguida de una dosis alta" de la secuencia de dosis de pancreatina recubierta entéricamente y procedió a la primera fase cruzada. Cada fase cruzada consistió en un período de estabilización durante 6 días en el hogar, seguido de una hospitalización de 3 a 5 días para someterse a una determinación de CFA de 72 horas con una dieta controlada y un marcador de heces para indicar el inicio y el final de período de la dieta controlada.

La dosis alta (cápsulas 7×20.000 unidades de USP de lipasa, Composición 4, Tabla 20) se administró a la dosificación diaria fija de 7 cápsulas por día de calendario completo, distribuido de acuerdo con el tamaño (contenido de grasa estimado) de las comidas (posible ejemplo: 2 cápsulas con el desayuno, 2 cápsulas con el almuerzo, 2 cápsulas con la cena y 1 cápsula con un aperitivo).

Tabla 20				
Contenido (mg/cápsula) para cada potencia de dosificación				
Componente	Composición 1 (μT)	Composición 2 (MT)	Composición 3 (MT)	Composición 4 (MT)
μT o MT				
Pancrelipasa	55,7 (5.000 USP unidades)	108,9 (10.000 USP unidades)	163,4 (15.000 USP unidades)	217,8 (20.000 USP unidades)
Sodio de croscarmelosa	1,9	3,6	5,5	7,3
Aceite de ricino hidrogenado	0,6	1,2	1,8	2,4
Dióxido coloidal de	0,3	0,6	0,9	1,2

Tabla 20				
Contenido (mg/cápsula) para cada potencia de dosificación				
Componente	Composición 1 (μ T)	Composición 2 (MT)	Composición 3 (MT)	Composición 4 (MT)
μ T o MT				
silicona				
Celulosa microcristalina	3,1	6,1	9,1	12,1
Estearato de magnesio	0,3	0,6	0,9	1,2
Recubrimiento				
Ftalato de hipromelosa	12,2	18,9	28,4	37,8
Talco	6,1	9,5	14,2	18,9
Trietil citrato	1,2	1,92	2,8	3,8

La dosis baja (cápsulas 7x5.000 unidades de lipasa USP, Composición 1, Tabla 20) se administró a la dosis diaria fija de 7 cápsulas por día de calendario completo, distribuidas de acuerdo con el tamaño (contenido de grasa estimado) de las comidas (posible ejemplo: 2 cápsulas con el desayuno, 2 cápsulas con el almuerzo, 2 cápsulas con la cena y 1 cápsula con un aperitivo).

El placebo emparejado se administró a la dosis diaria fija de 7 cápsulas por día de calendario completo, como el tratamiento activo. Cada fase de tratamiento cruzado consistió en un período de estabilización durante 6 días en el hogar, seguido de una hospitalización de 3 a 5 días.

La media del CFA fue significativamente mayor después del tratamiento con ambos niveles de dosis que al final del período de la línea de referencia del placebo. Las medias de los cambios del período de la línea de referencia del placebo fueron $7,19 \pm 14,49$ ($p < 0,001$) para la dosis baja y $8,18 \pm 17,35$ (CI 95%, 4,10 a 12,26) para la dosis alta. La diferencia entre las medias LS de la dosis alta y la dosis baja fue de 1,023% (CI 95%, -0,656 a 2,701), lo que muestra que la diferencia entre las dosis no fue estadísticamente significativa ($p = 0,228$). Por lo tanto, este estudio encontró sorprendentemente que el bajo nivel de enzima recubierta fue eficaz para corregir la malabsorción de grasa en pacientes con pancreatitis crónica y que dosis más altas no conducen a ningún aumento en el coeficiente de absorción de grasa (CFA).

Estos resultados muestran que dosis sustancialmente más bajas de enzimas digestivas recubiertas entéricamente son eficaces para tratar la insuficiencia exocrina pancreática que las usadas convencionalmente. Por ejemplo, la etiqueta de la FDA para cápsulas de pancrelipasa CREON® indica que la dosificación enzimática para adultos "debe comenzar con 500 unidades de lipasa/kg de peso corporal por comida para mayores de 4 años hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg de peso corporal por comida". Por lo tanto, para un adulto de 70 kg, comer 31/2 comidas/día (es decir, 3 comidas y 1 refrigerio), la dosificación diaria recomendada de pancrelipasa CREON® estaría en el intervalo de aproximadamente 122.500 unidades de lipasa a aproximadamente 612.500 unidades de lipasa. En contraste, el presente estudio muestra que las dosificaciones diarias tan bajas como 35.000 unidades de lipasa son efectivas en el tratamiento de la insuficiencia exocrina pancreática, menos del 30% de la dosis mínima aceptada convencionalmente de enzimas digestivas.

Además, los resultados de este estudio también muestran que se puede usar una pequeña cantidad de enzima recubierta para corregir la malabsorción de grasa, mientras que se puede incluir una mayor cantidad de enzima no recubierta en una sola forma de dosificación para el tratamiento del dolor pancreático. Tal producto no supondría un aumento excesivo de la carga de pastillas con respecto al uso actual o un aumento global significativo en el nivel de enzimas consumidas, manteniendo así las características de seguridad del fármaco al tiempo que se preserva su eficacia en el tratamiento de la malabsorción. Particularmente, habría suficiente proteasa no recubierta inmediatamente disponible al salir del estómago para degradar adecuadamente el péptido que libera CCK, y por lo tanto será eficaz en el tratamiento de dos síntomas principales de la pancreatitis crónica; dolor y malabsorción con un solo medicamento. Por consiguiente, una forma de dosificación que contenga tanto enzimas digestivas recubiertas entéricamente como no recubiertas en una sola píldora o cápsula será eficaz para el tratamiento de la pancreatitis crónica y cualquier enfermedad pancreática que presente dolor y malabsorción.

REIVINDICACIONES

1. Una composición enzimática digestiva multiparticulada que comprende perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas, y perlas sin recubrir que contienen enzimas digestivas, en la que:
- 5 las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo, en las que el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de lipasa, y el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico; y
- 10 las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de proteasa, y están sustancialmente libres de un recubrimiento entérico de polímero;
- en el que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas varía desde 1.000 unidades USP a 10.000 unidades USP, y la actividad de proteasa en las perlas no recubiertas varía desde 65.000 unidades USP a 34.000 unidades USP.
- 15 2. La composición de enzimas digestivas multiparticuladas de la reivindicación 1, en la que la actividad de lipasa de las perlas recubiertas varía de 1.000 unidades USP a 5.000 unidades USP.
- 20 3. La composición de enzimas digestivas multiparticuladas de la reivindicación 1, en la que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas varía de 2.000 unidades USP a 4.000 unidades USP.
4. La composición de enzimas digestivas multiparticuladas de la reivindicación 1, en la que:
- 25 cada una de las perlas recubiertas entéricamente y sin recubrir que contienen enzimas digestivas comprenden lipasa y proteasa y tienen sustancialmente la misma actividad de proteasa y lipasa;
- la proporción de la actividad de la lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de 95:5 a 50:50; y
- 30 la proporción de la actividad de proteasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de 5:95 a 50:50.
5. La composición de enzimas digestivas multiparticuladas de la reivindicación 2, en la que:
- 35 la proporción de actividad de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de 95:5 a 75:25; y
- la proporción de la actividad de proteasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas a las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía de 5:95 a 25:75.
- 40 6. Una forma de dosificación que comprende la composición de enzimas digestivas multiparticuladas de la reivindicación 1.
- 45 7. La forma de dosificación de la reivindicación 6, en la que las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad de proteasa total que varía desde 34.000 unidades de proteasa USP a 62.000 unidades de proteasa USP.
- 50 8. La forma de dosificación de la reivindicación 6, en la que las perlas que contienen enzimas digestivas no recubiertas tienen una actividad de proteasa total que varía desde 47.000 unidades de proteasa USP a 62.000 unidades de proteasa USP.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 6, en la forma de una cápsula rellena con la composición de enzima digestiva multiparticulada.
- 55 10. Una composición de la reivindicación 1 para usar en un método para tratar el dolor de pancreatitis, comprendiendo dicho método administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesite.
- 60 11. Una composición de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar el dolor de pancreatitis y la insuficiencia pancreática, comprendiendo dicho método administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesite.
12. La composición para uso de la reivindicación 11, en la que dicha administración comprende administrar, por comida, una cantidad de composición de enzima digestiva multiparticulada de modo que la actividad de la lipasa de las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas varíe desde 1.000 a 5.000 unidades de lipasa USP.
- 65

- 5 13. Una composición de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar la insuficiencia pancreática exocrina, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de la composición multiparticulada de la reivindicación 1, en la que la cantidad de perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas en dicha dosis terapéuticamente eficaz varía desde 100 a 300 unidades de lipasa USP/kg/comida.
14. La composición para uso de la reivindicación 13, en la que la dosis diaria de lipasa en las perlas recubiertas entéricamente que contienen enzimas digestivas varía de 35.000 a 90.000 unidades de lipasa USP.
- 10 15. Una composición de la reivindicación 1 para usar en un método para tratar el dolor pancreático, comprendiendo dicho método administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesite.
- 15 16. La composición para uso de la reivindicación 15, en la que dicha administración comprende administrar, por comida, una cantidad de composición de enzima digestiva multiparticulada de modo que la actividad de la proteasa de las perlas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varíe desde 130.000 a 260.000 unidades de proteasa USP.