

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 978**

51 Int. Cl.:

A61K 38/46 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/54 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2012 PCT/US2012/034489**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12145651**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2012 E 12773720 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2701733**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos**

30 Prioridad:

21.04.2011 US 201161477988 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2019

73 Titular/es:

CUREMARK, LLC (100.0%)
411 Theodore Fremd Avenue, Suite 206 South Rye, NY 10580, US

72 Inventor/es:

FALLON, JOAN, M.;
HEIL, MATTHEW;
SZIGETHY, JAMES, F. y
FALLON, JAMES, J.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 726 978 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

Compuestos para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos

5 Antecedentes de la invención

10 Los trastornos neuropsiquiátricos son unos de los más debilitantes, socialmente aislantes y económicamente agotadores de todas las enfermedades. Las manifestaciones de los trastornos neuropsiquiátricos, a menudo confundidas con comportamientos voluntariosos o controlables hacen que la enfermedad se diagnostique erróneamente y por lo tanto se trate de manera deficiente. La mayoría de los tratamientos para los trastornos neuropsiquiátricos tienen efectos secundarios graves y devastadores. Estos efectos secundarios a menudo disuadirán al paciente de continuar con el tratamiento y con frecuencia son la causa de recaídas.

15 Los trastornos psicóticos representan el más difícil de todos los trastornos neuropsiquiátricos para controlar. La naturaleza invariable de la presentación de los síntomas de estos trastornos, junto con los efectos secundarios que presentan los medicamentos usados para aliviar estos síntomas, dificulta su tratamiento.

20 La introducción de fármacos antipsicóticos en la década de 1950 anunció la "edad de oro" de la psicofarmacología. Su desarrollo se comparó con el descubrimiento de los antibióticos para las enfermedades infecciosas. Los fármacos antipsicóticos convencionales o "típicos", tipificados por la clorpromazina y el haloperidol, tienen un historial comprobado en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, los antipsicóticos "típicos" descritos a continuación tienen limitaciones sustanciales. Son más efectivos contra los síntomas psicóticos de la enfermedad en sus etapas tempranas, pero sus efectos secundarios son preocupantes y contribuyen significativamente a la no adhesión al tratamiento, lo que conduce a recaídas y rehospitalizaciones.

25

Resumen de la invención

30 Existe una creencia creciente entre los médicos clínicos de que los antipsicóticos "atípicos" son o deberían convertirse en tratamientos de primera línea en la esquizofrenia. Sin embargo, la naturaleza exacta y el alcance de las ventajas clínicas de los fármacos atípicos no se conocen. Además, pueden costar diez veces más que los antipsicóticos "típicos" más antiguos. Si bien se realizaron una variedad de reivindicaciones de eficacia y seguridad, a menudo se basan en pruebas insuficientes.

35 Entre las razones de esto los ensayos clínicos tradicionales excluyeron a muchos pacientes con esquizofrenia, incluidos los que abusan de sustancias, violentos o poco cooperativos, lo que dificulta la generalización de los resultados de tales estudios a pacientes del mundo real. Por razones de validez externa, los estudios de efectividad del tratamiento buscan usar técnicas de muestreo más representativas. Sin embargo, incluso los estudios de efectividad rara vez tienen muestras representativas de proveedores y sistemas de atención, o muestras lo suficientemente grandes para tener el poder suficiente para examinar la participación de los factores externos que afectan el resultado del tratamiento.

40

Existe la necesidad de una nueva clase de medicamentos para tratar los trastornos neuropsiquiátricos, con al menos la misma efectividad, pero con un perfil de efectos secundarios muy reducido, lo que mejorará la adhesión y disminuirá la sintomatología comórbida.

45 En la presente descripción se describen composiciones de enzimas digestivas que son útiles en la prevención o el tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico. La invención proporciona composiciones de enzimas digestivas para usar en la prevención o tratamiento de la esquizofrenia, en donde las enzimas digestivas comprenden amilasa, lipasa y proteasa. El tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico (por ejemplo, esquizofrenia) abarca la estasis de uno o más síntomas (*es decir* no empeoran), así como la reducción (parcial o completa) de uno o más síntomas. En una modalidad, uno o más síntomas de tales trastornos se reducen en gravedad o duración en aproximadamente el 2 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %. En otra modalidad, uno o más síntomas de tales trastornos se reducen en gravedad o duración aproximadamente 2 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 35 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 45 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 55 veces, aproximadamente 60 veces, aproximadamente 65 veces, aproximadamente 70 veces, aproximadamente 75 veces, aproximadamente 80 veces, aproximadamente 90 veces, aproximadamente 95 veces, aproximadamente 100 veces o más. Las composiciones pueden incluir no solo enzimas digestivas, sino también uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, tampones, rellenos, aglutinantes, estabilizantes, surfactantes, diluyentes, enmascaradores del sabor, etc.

60 En la presente descripción se describe un método para usar enzimas digestivas y sus derivados para aliviar uno o más síntomas de trastornos neuropsiquiátricos. El método comprende administrar al individuo una o más enzimas digestivas que se derivan de la forma natural o recombinante, o sus derivados, en una cantidad efectiva para reducir uno o más

65

síntomas del trastorno neuropsiquiátrico. Las enzimas digestivas generalmente comprenden todas las proteasas, amilasas y lipasas, así como otras proteínas secretadas en un mamífero que afectan el proceso digestivo directa o indirectamente.

5 Los trastornos que presentan síntomas potencialmente adecuados para el alivio de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a: Trastornos de adaptación, adicción, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastornos cognitivos, demencias, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos de control de impulsos, trastornos del estado de ánimo, trastornos sexuales, trastornos del sueño, trastornos psicóticos tales como trastornos esquizofrénicos, trastornos somatomorfos, trastornos de abuso de sustancias y trastornos de personalidad. En la invención, la esquizofrenia se trata de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción.

10 En otro aspecto, esta descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación enzimática, que comprende una cantidad central de enzimas pancreáticas o digestivas eficaces para tratar a un sujeto susceptible de tratamiento por las enzimas, específicamente aquellos que padecen trastornos neuropsiquiátricos.

15 En otro aspecto, esta descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación enzimática, que comprende una cantidad central de enzimas pancreáticas o digestivas eficaces para tratar a un sujeto susceptible de tratamiento por las enzimas, específicamente aquellos que padecen esquizofrenia.

20 En otro aspecto, esta descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación enzimática, que comprende una cantidad central de enzimas pancreáticas o digestivas eficaces para tratar a un sujeto susceptible de tratamiento por las enzimas, específicamente aquellos que padecen psicosis.

25 En la presente descripción se describe un método para tratar a un individuo que presenta uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de enzimas digestivas al individuo. En un caso, el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno esquizofreniforme, o un estado de ansiedad leve.

30 En otro caso, un síntoma del trastorno neuropsiquiátrico puede ser un síntoma positivo, un síntoma negativo, un síntoma de deterioro cognitivo, o una combinación de estos. Los síntomas positivos incluyen, pero no se limitan a alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, habla desorganizada (*por ejemplo*, descarrilamiento frecuente o incoherencia), trastornos del movimiento, comportamiento extraño, y cualquier combinación de estos. Los síntomas negativos incluyen, pero no se limitan a la pérdida de motivación, intervalo restringido de experiencia y expresión emocional, capacidad hedónica reducida, aplanamiento afectivo, alogia, avolición, y cualquier combinación de estos. Los síntomas de deterioro cognitivo incluyen, pero no se limitan a una función ejecutiva deficiente, incapacidad de utilizar la información aprendida, dificultad para prestar atención y/o enfocarse, y cualquier combinación de estos.

40 Las enzimas digestivas para usar en una composición descrita en la presente descripción incluyen amilasa, lipasa, proteasa y cualquier combinación de estas. En otra modalidad, las enzimas digestivas para usar en tales composiciones pueden incluir además quimotripsina, tripsina, pancreatina, papaína, y cualquier combinación de estas. Las enzimas digestivas pueden derivarse de una fuente tal como, por ejemplo, enzimas animales, enzimas vegetales, enzimas sintéticas, y cualquier combinación de estas. En una modalidad, la enzima animal se deriva de un mamífero.

45 Las enzimas digestivas pueden fabricarse mediante el uso de cualquier tecnología apropiada que incluye, pero no se limitan a, recubrimiento entérico, encapsulación lipídica, compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y cualquier combinación de estas. Una preparación puede ser una formulación de dosificación oral tal como, por ejemplo, píldoras, tabletas, cápsulas, microcápsulas, minicápsulas, cápsulas liberadas con el tiempo, minitables, pulverizaciones, y cualquier combinación de estos. Las enzimas digestivas se proporcionan como una composición farmacéutica. En una modalidad la composición farmacéutica está en forma de aspersiones encapsuladas. En una modalidad la encapsulación es un recubrimiento lipídico. En una modalidad el recubrimiento lipídico es un recubrimiento lipídico de soja.

50 En la presente descripción se describe un método para tratar un síntoma de un trastorno neuropsiquiátrico en un individuo que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende una o más enzimas digestivas al individuo. En un caso, el trastorno neuropsiquiátrico es esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, o estados de ansiedad leve.

55 La enzima digestiva comprende amilasa, lipasa y proteasa. En otra modalidad, la enzima digestiva se selecciona, además, del grupo que consiste en: quimotripsina, tripsina, pancreatina, papaína, y cualquier combinación de estas. Aun en otra modalidad, las enzimas digestivas se derivan de una fuente seleccionada del grupo que consiste en enzimas animales, enzimas vegetales, enzimas sintéticas, y cualquier combinación de estas. En una modalidad, las enzimas digestivas son enzimas digestivas pancreáticas. En una modalidad, la enzima animal se deriva de un mamífero. En una modalidad, el mamífero es un cerdo. En una modalidad, las enzimas digestivas se derivan del páncreas de un mamífero. En una modalidad, el páncreas es un páncreas de cerdo.

65

En una modalidad, la cantidad total de proteasa en una composición varía de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 1.500.000 unidades de la USP/dosis. En otra modalidad, la cantidad total de amilasa en una composición varía de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 15.000.00 unidades de la U.S.P./dosis. En otra modalidad, la cantidad total de lipasa en una composición varía de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 282.000 unidades de la U.S.P./dosis.

5 En una modalidad, una composición farmacéutica comprende aproximadamente 23.000 unidades de la U.S.P./dosis de lipasa, aproximadamente 144.000 unidades de la U.S.P./dosis de amilasa y aproximadamente 140.000 unidades de la U.S.P./dosis de proteasa. En otra modalidad, una composición farmacéutica contiene 23040 unidades de la U.S.P./dosis de lipasa, aproximadamente 144.000 unidades de la U.S.P./dosis de amilasa y aproximadamente 140.400 unidades de la U.S.P./dosis de proteasa.

10 En la presente descripción se describen métodos para prevenir o tratar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico en un individuo que comprende, administrar a dicho individuo una composición que comprende una o más enzimas digestivas, en donde uno o más síntomas de dicho trastorno neuropsiquiátrico se reducen parcial o completamente. En un caso, el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno esquizofreniforme como, por ejemplo, esquizofrenia. Los síntomas de la esquizofrenia que pueden tratarse con tales métodos incluyen, pero no se limitan a, síntomas positivos, síntomas negativos, deterioro cognitivo, y cualquier combinación de estos. Los síntomas positivos incluyen, pero no se limitan a, alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, habla desorganizada (*por ejemplo*, descarrilamiento frecuente o incoherencia), trastornos del movimiento, comportamiento extraño, y cualquier combinación de estos. Los síntomas negativos incluyen, pero no se limitan a, pérdida de motivación, intervalo restringido de experiencia y expresión emocional, capacidad hedónica reducida, aplanamiento afectivo, alogia, avoliación, y cualquier combinación de estos. Los síntomas de deterioro cognitivo incluyen, pero no se limitan a una función ejecutiva deficiente, incapacidad para usar la información aprendida, dificultad para prestar atención y/o enfocarse, y cualquier combinación de estos.

Breve descripción de las figuras

25 Las características novedosas de la descripción se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente descripción con referencia a la siguiente descripción detallada que expone modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la descripción, y las figuras adjuntas.

30 Figura 1. Las sustancias de prueba.

Figura 2. Descripción de las dosis.

Figura 3. Descripción de los componentes enzimáticos.

Figura 4. Distancia recorrida por los ratones *ckr* tratados con CM100 en ensayos de campo abierto espontáneos.

35 Figura 5. Velocidad de ratones *ckr* tratados con CM100 en ensayos de campo abierto espontáneos.

Figura 6. Respuesta dependiente de la dosis de aripiprazol en ratones *ckr*.

Figura 7. Distancia total recorrida en el registro de 90 minutos del ensayo de campo abierto espontáneo en ratones B6 macho. Gráfico de datos como media \pm SEM. Comparación por pares mediante el uso de la prueba t de Student. $\alpha = 0,05$. *, p < 0,05; **, p < 0,01; ***, p < 0,001; N.S., no significativo.

40 Figura 8. Velocidad en el registro de 90 minutos del ensayo de campo abierto espontáneo en ratones B6 machos. Gráfico de datos como media \pm SEM. Comparación por pares mediante el uso de la prueba t de Student. $\alpha = 0,05$. *, p < 0,05; **, p < 0,01; ***, p < 0,001; N.S., no significativo.

Descripción detallada de la invención

45 En la presente descripción se describen métodos para tratar trastornos relacionados con trastornos neuropsiquiátricos y métodos para diagnosticar la probabilidad de tener o desarrollar un trastorno neuropsiquiátrico.

50 Los fármacos antipsicóticos se dividen en dos categorías: antipsicóticos "típicos" y los nuevos antipsicóticos "atípicos". Los antipsicóticos típicos se rechazan en los últimos tiempos debido a su perfil de efectos secundarios que incluye la producción de síntomas extrapiramidales, como tics faciales, trastornos de la marcha, dificultades propioceptivas, rigidez, espasmos musculares persistentes, temblores, inquietud, nerviosismo y movimientos inusuales.

55 Ejemplos de fármacos antipsicóticos que entran en la categoría "típica" son: clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, tiotixeno, tioridazina y trifluoperazina.

60 Con la llegada de los medicamentos antipsicóticos atípicos y su potencial para mejorar la eficacia y la seguridad, el perfil de riesgo/beneficio de esta clase de medicamentos cambió. Después de la reintroducción del primer antipsicótico atípico, la clozapina, en 1990, varios medicamentos atípicos nuevos están disponibles para uso clínico y ahora representan más del 50 % del mercado de medicamentos antipsicóticos en los Estados Unidos. Estos medicamentos incluyen risperidona (1994), olanzapina (1996) y quetiapina (1997).

Ejemplos de fármacos antipsicóticos "atípicos" son: aripiprazol, asenapina, clozapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona entre otros.

Investigaciones recientes proporcionaron pruebas sólidas de la eficacia de los atípicos en la esquizofrenia y demostraron que reducen en gran medida el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, además de reducir las discinesias tardías. Las "discinesias" son movimientos repetitivos, incontrolables y sin sentido del cuerpo o la cara. "Tardío" se refiere a aquellos síntomas que se desarrollan después de un tratamiento antipsicótico a largo plazo (varios años). A diferencia de los síntomas iniciales de la discinesia, las discinesias tardías pueden volverse permanentes incluso si se suspende el medicamento antipsicótico.

Estos antipsicóticos "atípicos" no están exentos de efectos secundarios. Si bien reemplazan en gran medida los medicamentos más antiguos, los atípicos son bastante caros y conllevan un riesgo significativo de aumento de peso (a veces, aumento de peso extremo) y diabetes. Sin embargo, pueden ser más efectivos que los antipsicóticos "típicos" para afecciones como la esquizofrenia y otros trastornos esquizoafectivos, así como para múltiples tipos de depresión y otras enfermedades mentales.

Aunque los antipsicóticos se desarrollaron por primera vez para la esquizofrenia, los fármacos antipsicóticos ahora se usan ampliamente para otros trastornos, incluidos los signos y síntomas de comportamiento asociados con la enfermedad de Alzheimer, demencias, depresión, y generalmente se aplican a todas las clases de trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen: Trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos de control de impulsos, trastornos del estado de ánimo, trastornos sexuales, trastornos del sueño, trastornos psicóticos, trastornos sexuales, trastornos somatomorfos, trastornos por abuso de sustancias y trastornos de la personalidad. A pesar de su uso generalizado en estas condiciones, la efectividad general y la seguridad de estos medicamentos siguen sin estar claras.

Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos

De acuerdo con la presente descripción, se presenta un método para aliviar los síntomas de trastornos neurológicos. El método comprende administrar a un individuo una enzima digestiva derivada de la forma natural o recombinante, o sus derivados en una cantidad efectiva para reducir los síntomas de los trastornos neurológicos.

Hay más de 300 trastornos neuropsiquiátricos enumerados en el DSM-IV y hay superposición entre los diferentes diagnósticos. Los trastornos neuropsiquiátricos se clasifican de acuerdo con sus características predominantes. Por ejemplo, las fobias, la ansiedad social y el trastorno por estrés postraumático incluyen la ansiedad como característica principal del trastorno. La esquizofrenia y los trastornos relacionados, como el trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico compartido (un trastorno que se caracteriza por la incapacidad del individuo para determinar lo real a lo irreal), comparten características similares.

Los trastornos neurológicos que presentan síntomas potencialmente adecuados para el alivio de acuerdo con el método descrito incluyen, pero no se limitan a los siguientes trastornos y categorías de trastornos: Trastornos de adaptación, adicción, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastornos cognitivos, demencias, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos de control de impulsos, trastornos del estado de ánimo, trastornos sexuales, trastornos del sueño, trastornos psicóticos tales como trastornos esquizofrénicos (*por ejemplo*, esquizofrenia), trastornos somatomorfos, trastornos por abuso de sustancias y trastornos de personalidad.

Como se usa en la presente descripción, un trastorno esquizofreniforme se refiere a un trastorno psicótico que se caracteriza por distorsiones de la realidad y perturbaciones del pensamiento y el lenguaje y la retirada del contacto social.

Los ejemplos de trastornos de ansiedad que se tratan con el método de esta descripción incluyen pero no se limitan a trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastornos de pánico, fobia social, fobia simple, compulsión obsesiva trastorno, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (NOS), trastorno de ansiedad orgánica, trastorno de ansiedad por sustancias psicoactivas, trastorno de ansiedad por separación, trastorno evitativo de la niñez o adolescencia, y trastorno excesivo.

Los ejemplos de afecciones neuropsiquiátricas que se tratan con el método de esta descripción incluyen pero no se limitan a, esquizofrenia, catatónica, subcrónica; esquizofrenia, catatónica, crónica; esquizofrenia, catatónica, subcrónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, catatónica, crónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, catatónica, en remisión; esquizofrenia, catatónica, no especificada; esquizofrenia, desorganizada, subcrónica; esquizofrenia, desorganizada, crónica; esquizofrenia, desorganizada, subcrónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, desorganizada, crónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, desorganizada, en remisión; esquizofrenia, desorganizada, esquizofrenia no especificada, paranoide, subcrónica; esquizofrenia, paranoica, crónica; esquizofrenia, paranoide, subcrónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, paranoide, crónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, paranoide, en remisión; esquizofrenia, paranoide, no especificada; esquizofrenia, indiferenciada, subcrónica; esquizofrenia, indiferenciada, crónica; esquizofrenia, indiferenciada, subcrónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, indiferenciada, crónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, indiferenciada, en remisión; esquizofrenia no diferenciada, no especificada; esquizofrenia, residual, subcrónica; esquizofrenia, residual, crónica; esquizofrenia, residual, subcrónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, residual, crónica con exacerbación aguda; esquizofrenia, residual, en remisión; esquizofrenia, residual, no especificada; trastorno delirante (paranoico), psicosis reactiva breve; trastorno esquizofreniforme; trastorno

esquizoafectivo; trastornos de personalidad, esquizoides; y trastornos de personalidad, esquizotípicos. Las características clínicas o los síntomas de la esquizofrenia incluyen síntomas positivos, que incluyen pero no se limitan a psicosis, alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, habla desorganizada (*por ejemplo*, descarrilamiento frecuente o incoherencia), trastornos del movimiento, y comportamiento extraño. Los delirios incluyen pero no se limitan a falsas creencias que dificultan significativamente la capacidad de funcionamiento de una persona. Por ejemplo, una persona puede tener la ilusión de que la gente trata de lastimarla cuando no hay evidencia de esto, o la persona tiene la ilusión de que es otra persona. Las alucinaciones incluyen falsas percepciones. Las alucinaciones pueden ser visuales (*por ejemplo*, al ver cosas que no están ahí, auditivas (*por ejemplo*, al escuchar cosas que no están ahí, olfativas (*por ejemplo*, al oler cosas que no están ahí, táctiles (*por ejemplo*, sensación en la piel que no está presente, como la sensación de insectos que se arrastran en la piel), o gustativas. Las alucinaciones auditivas y la paranoia acerca de otros que leen la mente, o el poder estar en sus cuerpos son ejemplos de síntomas que experimentan los esquizofrénicos. Estos síntomas parecen expresar un exceso o distorsión de la función normal. La psicosis como se usa en la presente descripción generalmente se refiere a una condición anormal de la mente, y es un término para un estado mental que puede describirse como una "pérdida de contacto con la realidad" que se observa, en algunos casos, en pacientes con esquizofrenia. La psicosis se relaciona con las formas más graves de trastorno psiquiátrico, durante las cuales pueden ocurrir alucinaciones y delirios y alteraciones en la percepción.

Las características clínicas o los síntomas de la esquizofrenia incluyen, además, síntomas negativos, que incluyen pero no se limitan a pérdida de la motivación, intervalo restringido de la experiencia y expresión emocional, capacidad hedónica reducida, aplanamiento afectivo, alergia, y avolición. Síntomas negativos como "afecto plano", falta de disfrute, comunicación restringida e incapacidad para realizar las actividades planificadas, perder interés en las actividades cotidianas como bañarse, arreglarse o vestirse; sentirse fuera de contacto con otras personas, familiares o amigos; falta de sentimiento o emoción (apatía); tener poca emoción o sentimientos inapropiados en ciertas situaciones; y tener menos capacidad de experimentar placer pueden experimentarse. Estos reflejan síntomas que parecen expresar una pérdida o disminución de la función normal.

Las características clínicas o los síntomas de la esquizofrenia incluyen, además, uno o más síntomas de deterioro cognitivo. Por ejemplo, los síntomas de deterioro cognitivo incluyen una función ejecutiva deficiente, incapacidad para usar la información aprendida y dificultad para prestar atención y/o concentrarse.

Los individuos con trastornos neuropsiquiátricos con frecuencia exhiben una o más características del trastorno en particular. Adicionalmente, estas características a menudo se superponen con los síntomas de otros trastornos dentro de la categoría de trastornos neurológicos así como otros trastornos caracterizados como enfermedades mentales tales como, pero sin limitarse a, el trastorno de Alzheimer y el trastorno bipolar. La presente descripción contempla que uno o más síntomas así como una constelación completa de síntomas dentro de un individuo pueden aliviarse con el presente método.

Los expertos en la técnica pueden realizar fácilmente el reconocimiento y determinación de una reducción en los síntomas de cualquiera y todos estos trastornos. Se reconocerá que estas afecciones psicóticas se caracterizan por alucinaciones, delirios o conductas muy desorganizadas, lo que indica que el paciente padece una deficiencia grave en la realidad.

En otra modalidad, un paciente tratado con tales métodos exhibe una mejora en uno o más síntomas de al menos aproximadamente el 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 % en comparación con un paciente tratado con una sustancia de control.

Un "paciente" a tratar por un método descrito en la presente descripción se refiere a un adulto o un niño. En una modalidad, un paciente a tratar es un ser humano de aproximadamente 2 y aproximadamente 10 años de edad, de aproximadamente 11 a aproximadamente 20 años de edad, o de aproximadamente 21 a aproximadamente 30 años de edad.

Diagnóstico

El reconocimiento de los síntomas del trastorno o trastornos neuropsiquiátricos presentes en un individuo y la determinación de que el presente método puede aliviar dichos síntomas antes, durante, o después de la práctica de este método está dentro del alcance de un individuo normalmente experto en la técnica, quien puede realizar las técnicas clínicas, de diagnóstico, y/o observación adecuadas u otras requeridas.

Los criterios de diagnóstico DSM IV para la esquizofrenia se describen a continuación:

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno presente durante una porción significativa de tiempo durante un período de 1 mes (o menos si se trata con éxito): delirios, alucinaciones, habla desorganizada (*por ejemplo*, descarrilamiento frecuente o incoherencia), comportamiento desorganizado o catatónico, síntomas negativos, *es decir*, aplanamiento afectivo, alergia, o avolición. Solo se requiere un síntoma de criterio A si los delirios son extraños o las

alucinaciones consisten en una voz que mantiene un comentario continuo sobre el comportamiento o los pensamientos de la persona, o dos o más voces que conversan entre sí.

5 B. Disfunción social/ocupacional: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la perturbación, una o más áreas importantes de funcionamiento tales como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, están marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando el inicio es en la infancia o la adolescencia, no lograr el nivel esperado de logros interpersonales, académicos, u ocupacionales).

10 C. Duración: Los signos continuos de la alteración persisten durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas (o menos si se tratan con éxito) que cumplan con el criterio A (*es decir*, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse solo por los síntomas negativos o dos o más síntomas enumerados en el criterio A presente en una forma atenuada (*por ejemplo*, creencias extrañas, experiencias perceptivas inusuales).

15 Composiciones y formulaciones

20 Las enzimas digestivas se producen por las glándulas salivales, glándulas en el estómago, páncreas y glándulas en el intestino delgado. Las enzimas digestivas producidas por el páncreas se secretan en el duodeno, o segmento superior del intestino delgado, elevan el pH hasta aproximadamente 5 o 6, y ayudan en la digestión de los componentes de los alimentos, incluidos los carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

25 Se administraron enzimas digestivas a los mamíferos para tratar las deficiencias enzimáticas causadas por afecciones que afectan el páncreas, como la pancreatitis y la deficiencia de enzimas pancreáticas. Las enzimas pancreáticas administradas a los humanos son comúnmente de origen porcino. Las personas con fibrosis quística requieren la administración de enzimas, particularmente lipasas, en el mantenimiento de su condición. Los fabricantes de preparaciones de enzimas para estos individuos usaron recubrimientos entéricos para el suministro dirigido en la sección distal del intestino delgado, donde la actividad de la lipasa es importante.

30 Esta descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación enzimática, que comprende una cantidad central de enzimas pancreáticas o digestivas eficaces para tratar a un sujeto susceptible de tratamiento por las enzimas, específicamente aquellos que padecen trastornos neuropsiquiátricos.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación enzimática, que comprende una cantidad central de enzimas pancreáticas o digestivas eficaces para tratar a un sujeto susceptible de tratamiento por las enzimas, específicamente aquellos que sufren esquizofrenia.

40 Esta descripción se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación enzimática, que comprende una cantidad central de enzimas pancreáticas o digestivas eficaces para tratar a un sujeto susceptible de tratamiento por las enzimas, específicamente aquellos que padecen psicosis.

45 En una modalidad de la presente descripción, las enzimas digestivas comprenden proteasas, amilasas y lipasas, así como otras proteínas secretadas en un mamífero que afectan el proceso digestivo ya sea directa o indirectamente. Las enzimas digestivas presentes en la composición incluyen una amilasa, una proteasa, y una lipasa.

En otro aspecto, una composición puede contener además una o más de celulosa, papaya, bromelina, quimotripsina, y tripsina.

50 Las composiciones pueden contener una cantidad de proteasa de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 1.500.000 unidades de la USP/dosis, que incluyen, pero no se limitan a aproximadamente 5.000; aproximadamente 7.500; aproximadamente 10.000; aproximadamente 15.000; aproximadamente 20.000; aproximadamente 25.000; aproximadamente 30.000; aproximadamente 40.000; aproximadamente 50.000; aproximadamente 65.000; aproximadamente 75.000; aproximadamente 100.000; aproximadamente 140.000; aproximadamente 140.400; aproximadamente 150.000; aproximadamente 200.000; aproximadamente 250.000; aproximadamente 300.000; aproximadamente 350.000; aproximadamente 400.000; aproximadamente 450.000; aproximadamente 465.000; aproximadamente 500.000; aproximadamente 550.000; aproximadamente 600.000; aproximadamente 650.000; aproximadamente 700.000; aproximadamente 750.000; aproximadamente 800.000; aproximadamente 850.000; aproximadamente 900.000; aproximadamente 950.000; aproximadamente 1.000.000; aproximadamente 1.050.000; aproximadamente 1.100.000; aproximadamente 1.150.000; aproximadamente 1.200.000; aproximadamente 1.250.000; aproximadamente 1.300.000; aproximadamente 1.350.000; aproximadamente 1.400.000; aproximadamente 1.450.000; o aproximadamente 1.500.000; aproximadamente 1.200.000; aproximadamente 1.250.000; aproximadamente 1.300.000; aproximadamente 1.350.000; aproximadamente 1.400.000; aproximadamente 1.450.000; y aproximadamente 1.500.000 unidades de la USP/dosis junto con todos los valores intermedios por dosis.

65

Las composiciones pueden contener una cantidad de amilasa de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 15.000.000 unidades de la USP/dosis, que incluyen, pero no se limitan a aproximadamente 1.000; aproximadamente 3.000; aproximadamente 5.000; aproximadamente 7.500; aproximadamente 10.000; aproximadamente 15.000; aproximadamente 20.000; aproximadamente 25.000; aproximadamente 30.000; aproximadamente 40.000; aproximadamente 50.000; aproximadamente 65.000; aproximadamente 75.000; aproximadamente 100.000; aproximadamente 144.000; aproximadamente 500.000; aproximadamente 1.000.000; aproximadamente 2.000.000; aproximadamente 3.000.000; aproximadamente 4.000.000; aproximadamente 5.000.000; aproximadamente 6.000.000; aproximadamente 7.000.000; aproximadamente 8.000.000; aproximadamente 9.000.000; aproximadamente 10.000.000; aproximadamente 11.000.000; aproximadamente 12.000.000; aproximadamente 13.000.000; aproximadamente 14.000.000; y aproximadamente 15.000.000 unidades de la USP/dosis, junto con todos los valores intermedios por dosis.

Las composiciones pueden contener una cantidad de lipasa de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 282.000 unidades de la USP/dosis, que incluyen, pero no se limitan a aproximadamente 1.500; aproximadamente 1.880; aproximadamente 2.000; aproximadamente 3.000; aproximadamente 5.000; aproximadamente 7.500; aproximadamente 10.000; aproximadamente 15.000; aproximadamente 20.000; aproximadamente 23.000; aproximadamente 23.040; aproximadamente 25.000; aproximadamente 30.000; aproximadamente 40.000; aproximadamente 50.000; aproximadamente 65.000; aproximadamente 75.000; aproximadamente 100.000; aproximadamente 125.000; aproximadamente 150.000; aproximadamente 200.000; aproximadamente 250.000; y aproximadamente 282.000 unidades de la USP/dosis junto con todos los valores intermedios por dosis.

En otra modalidad, la composición de enzimas digestivas comprende proteasa, lipasa y amilasa, donde las actividades son: proteasa entre 10.000 y 1.500.000 unidades de la USP/dosis, que incluyen 10.000; 100.000; 150.000; 200.000; 250.000; 300.000; 350.000; 400.000; 450.000; aproximadamente 465.000; 500.000; 550.000; 600.000; 650.000; 700.000; 750.000; 800.000; 850.000; 900.000; 950.000; 1.000.000; 1.050.000; 1.100.000; 1.150.000; 1.200.000; 1.250.000; 1.300.000; 1.350.000; 1.400.000; 1.450.000; y 1.500.000 junto con todos los valores intermedios por dosis y donde la proporción de proteasa a lipasa es tal que la cantidad de lipasa nunca es más de 0,188 veces la cantidad de proteasa y donde la relación de actividad de proteasa a amilasa está entre 1:0,1 y 1:10.

En otra modalidad una composición farmacéutica comprende aproximadamente 23.000 unidades de la USP/dosis de lipasa, aproximadamente 144.000 unidades de la USP/dosis de amilasa y aproximadamente 140.000 unidades de la USP/dosis de proteasa. En otra modalidad una composición farmacéutica contiene aproximadamente 23.040 unidades de la USP/dosis de lipasa, aproximadamente 144.000 unidades de la USP/dosis de amilasa y aproximadamente 140.400 unidades de la USP/dosis de proteasa.

En algunas modalidades, la composición de enzima digestiva comprende al menos una proteasa y al menos una lipasa, en donde la relación de proteasas totales a lipasas totales (en unidades de USP) varía de aproximadamente 5.371:1 a aproximadamente 20:1, que incluye 5.371:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11; 1, 12; 1, 13; 1, 14:1, 15:1, 16; 1, 17:1, 18:1, 19:1 y 20:1, junto con todos los valores intermedios. En algunas modalidades, la proporción de proteasas a lipasas varía de aproximadamente 5,371:1 a aproximadamente 10:1 que incluye 5,371:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 y 10:1, junto con todos valores intermedios.

Aun en otra modalidad, la composición de enzimas digestivas comprende al menos una proteasa y al menos una lipasa, en donde la relación de proteasas totales a lipasas totales (en unidades de USP/dosis) varía de aproximadamente 5,371:1 a aproximadamente 20:1, que incluye 5,371:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1 y 20:1, junto con todos los valores intermedios. En otra modalidad, la composición de enzimas digestivas comprende al menos una proteasa y al menos una lipasa, en donde la proporción de proteasas totales a lipasas totales (en unidades de USP/dosis) varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. Aun en otra modalidad, la proporción de proteasas a lipasas varía de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1. En una modalidad, la proporción de proteasas a lipasas varía de aproximadamente 5,371:1 a aproximadamente 10:1, que incluye 5,371:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 y 10:1 junto con todos los valores intermedios. En una modalidad, la composición de enzimas digestivas comprende al menos una proteasa y al menos una amilasa, en donde la relación de proteasas totales a amilasas totales (en unidades de USP/dosis) varía de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:10, que incluye 1:0,25, 1:0,5, 1:0,75, 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:1,2, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1,9 y 1:10 junto con todos los valores intermedios.

La descripción se relaciona, además, con una mezcla específica de enzimas, con o sin recubrimiento, con o sin otros componentes como se describió anteriormente por lo que la administración de enzimas ocurre en individuos con un trastorno neurológico o neuropsiquiátrico, que incluyen pero no se limitan a: Trastornos de adaptación, adicción, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastornos cognitivos, demencias, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos de control de impulsos, trastornos del estado de ánimo, trastornos sexuales, trastornos del sueño, trastornos psicóticos tales como trastornos esquizofrénicos (por ejemplo, esquizofrenia), trastornos somatomorfos, trastornos por abuso de sustancias y trastornos de personalidad. Los expertos en la técnica pueden realizar fácilmente el reconocimiento y la determinación de una reducción de los síntomas de cualquiera y todos estos trastornos mediante el uso de ensayos convencionales.

- En una modalidad de la presente descripción, las enzimas digestivas no recubiertas comprenden proteasas, amilasas y lipasas, así como otras proteínas secretadas en un mamífero, que afectan el proceso digestivo directa o indirectamente. En una modalidad, la composición de enzimas digestivas o pancreáticas comprende una o más de las siguientes: amilasas, proteasas, celulasa, papaya, bromelina, lipasas, quimotripsina, y tripsina.
- 5 En una modalidad las enzimas digestivas recubiertas o no recubiertas a administrar comprenden pancreatina, pancrelipasa, o una combinación de estas. En una modalidad puede usarse una tecnología de recubrimiento, tal como las descritas en los documentos núm. US 6.835.397, USRE40059, US 6.153.236, o US 2009-0004285.
- 10 Las preparaciones de enzimas con recubrimientos entéricos no lipídicos pueden usarse para administrar lipasas en individuos que necesitan la administración de lipasa. Ciertos métodos y composiciones de enzimas para usar en el tratamiento de niños y otras personas se encuentran en, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. núm. 7.138.123, 6.660.831, 6.632.429, 6.534.063.
- 15 La composición de la forma de dosificación puede incluir otros componentes, generalmente utilizados en preparaciones farmacéuticas que incluyen pero no se limitan a aglutinantes, desintegrantes, extractos, lubricantes, rellenos, saborizantes, conservantes, colorantes, enmascadores del gusto, diluyentes y agentes de recubrimiento, tales como aceite vegetal, aceites cristalinos, y otras metodologías de recubrimiento.
- 20 En una modalidad, el recubrimiento de una preparación de enzimas digestivas se usa para obtener la liberación en tiempos de tránsito seleccionados o en ubicaciones seleccionadas del tracto gastrointestinal de los seres humanos. En un aspecto, esta descripción se refiere a preparaciones enzimáticas de liberación controlada administradas a un individuo con un trastorno neuropsiquiátrico.
- 25 Aun en otro aspecto, esta descripción se refiere a un sistema de suministro de enzimas que comprende una preparación enzimática revestida que tiene partículas que comprenden: (a) un núcleo que comprende enzimas pancreáticas o digestivas presentes en una cantidad de aproximadamente 5 % a 99 % en peso de las partículas; y (b) un recubrimiento generalmente uniforme para proporcionar una liberación controlada de las enzimas, dicho recubrimiento comprende un lípido emulsionable. En un aspecto, las partículas de preparación enzimática recubiertas del sistema de suministro de enzima no son aerosolizables.
- 30 En algunas modalidades una preparación de enzimas digestivas recubiertas que comprende (a) un núcleo que contiene una partícula de enzima digestiva, donde la enzima está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a 95 % en peso de las partículas, que incluye 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % y 95 % en peso, junto con todos los valores intermedios; y (b) un recubrimiento que comprende un lípido cristalizante, en donde el recubrimiento recubre continuamente el núcleo y el lípido cristalizante libera la enzima tras la exposición a condiciones fisiológicas.
- 35 En algunas modalidades una preparación enzimática recubierta que tiene partículas que comprenden: (a) un núcleo que comprende las enzimas digestivas pancreáticas u otras presentes en una cantidad de aproximadamente 5 % a 95 % en peso de las partículas, que incluye 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % y 95 % en peso junto con todos los valores intermedios; y (b) un recubrimiento generalmente uniforme para proporcionar una liberación controlada de las enzimas, el recubrimiento comprende un lípido cristalizante. En algunas modalidades, las partículas de la preparación enzimática recubierta del sistema de suministro de enzima no son aerosolizables.
- 40 La presente descripción se refiere, además, a métodos para preparar las preparaciones enzimáticas mediante recubrimiento lipídico y/o encapsulación de las enzimas digestivas. Los métodos comprenden proporcionar un lípido emulsionable, y recubrir partículas de enzimas pancreáticas/digestivas con el lípido. Las enzimas digestivas comprenden del 5 al 99 % de las preparaciones enzimáticas recubiertas en peso.
- 45 En otro aspecto como se describe en la presente descripción, los inventores descubrieron que los métodos de esta descripción producen preparaciones de enzimas digestivas recubiertas que comprenden enzimas digestivas y/o pancreáticas recubiertas con un lípido emulsionable solo o con una mezcla de lípidos para lograr una tasa controlada de liberación de enzimas, con una mayor liberación de la enzima pancreática/digestiva tras la exposición de la preparación recubierta a un solvente adecuado. Los inventores descubrieron que las preparaciones de enzimas pancreáticas/digestivas recubiertas que tienen un recubrimiento que consiste esencialmente en uno o más monoglicéridos exhiben una liberación biológicamente adecuada de las enzimas pancreáticas/digestivas al momento de la exposición del compuesto recubierto a un solvente, tal como el agua, mientras que las protegen contra la liberación en HCl 0,1 N o fluido gástrico ácido.
- 50 La naturaleza del tracto digestivo humano crea desafíos para el suministro de enzimas digestivas a pacientes susceptibles de tratamiento con enzimas digestivas. Los múltiples cambios de temperatura y pH a lo largo del tracto digestivo hacen que la entrega específica sea un desafío pero es una necesidad. Por ejemplo, un pH tan bajo como 1 se encuentra en el estómago, pero aumenta rápidamente a un pH más básico de 5-6 en el intestino delgado proximal. Por ejemplo, generalmente el pH en el estómago es aproximadamente 1,2, el pH en el duodeno es aproximadamente 5,0 a 6,0; el pH
- 55
- 60
- 65

en el yeyuno es de aproximadamente 6,8 y el pH es de aproximadamente 7,2 en el íleon proximal y de aproximadamente 7,5 en el íleon distal. El bajo pH en el estómago que cambia rápidamente a un pH más básico de 5-6 en el intestino delgado proximal requiere un método de administración específico en dependencia de dónde se debe administrar la enzima.

5

El suministro de enzimas digestivas puede ser, además, un desafío debido a la rápida degradación y desnaturalización de las enzimas a temperatura ambiente, así como a la degradación y desnaturalización mejoradas que pueden ocurrir con altas temperaturas, presión, humedad y/o exposición a la luz. La humedad y el calor juntos pueden desestabilizar rápidamente las enzimas, lo que reduce su efectividad y debilita su potencia, lo que lleva a una dosificación inexacta y una vida útil más corta. La desnaturalización o desestabilización de las enzimas puede reducir su efectividad al reducir la dosis de enzimas activas a menos de la cantidad necesaria para un tratamiento efectivo. En una modalidad, para proteger y estabilizar la enzima pancreática/digestiva de condiciones desfavorables tales como la oxidación, la enzima pancreática/digestiva (núcleo) se reviste o encapsula en un recubrimiento continuo que contiene un lípido emulsionable. En otro aspecto, esta descripción proporciona nuevas preparaciones de enzimas recubiertas con una vida útil mejorada.

10

15

Los fabricantes de preparaciones de enzimas usaron recubrimientos entéricos para administrar las lipasas en individuos que requieren la administración de lipasas, como los individuos con fibrosis quística. Debido a que las enzimas porcinas se suministran en una mezcla de proteasas, lipasas y amilasas, y debido a que estas composiciones para el consumo humano se prepararon para la administración de lipasa, los usos de estos recubrimientos entéricos, que incluyen sustancias tales como el ftalato de hipromelosa, dimeticona 1000 y ftalato de dibutilo, impiden el suministro de proteasas en el lugar adecuado para la digestión de proteínas, que es el duodeno. Todas las demás preparaciones de enzimas actualmente en el mercado contienen al menos una de estas sustancias de recubrimiento entérico y/u otros aditivos en la preparación.

20

25

En una modalidad, la presente descripción incluye una preparación enzimática digestiva revestida y/o un compuesto, que en algunas modalidades es una preparación enzimática pancreática/digestiva encapsulada. En otros aspectos, la descripción incluye sistemas de suministro de enzimas y composiciones farmacéuticas que comprenden preparaciones de enzimas pancreáticas/digestivas revestidas. Estas preparaciones de enzimas recubiertas o encapsuladas contienen núcleos que comprenden partículas de enzimas pancreáticas o digestivas, y un recubrimiento que comprende un lípido emulsionable.

30

Los recubrimientos en las preparaciones de enzimas digestivas/pancreáticas crean una barrera para la degradación y desnaturalización, y permiten que los individuos tratados utilicen niveles más precisos de enzimas activas. El recubrimiento lipídico de esta descripción proporciona una barrera significativa contra la humedad, la humedad y la exposición a la luz al permitir una barrera física así como una que previene y/o reduce la hidrólisis. Las preparaciones enzimáticas recubiertas experimentan menos hidrólisis como resultado de la protección de la humedad en el ambiente por el recubrimiento lipídico. Como resultado de la presente descripción, se proporcionan enzimas pancreáticas/digestivas que pueden tolerar las condiciones de almacenamiento (*por ejemplo*, humedad, calor, oxígeno, etc.) durante largos periodos de tiempo lo que permite así una vida útil más larga. El recubrimiento de la preparación enzimática encapsulada protege a la enzima del ambiente y proporciona emulsificación en un solvente sin restar valor a la resistencia a la abrasión del recubrimiento. Así la descripción se refiere, además, a preparaciones enzimáticas más estables.

35

40

Otro aspecto de la presente descripción es fabricar una preparación enzimática sin el uso de colorantes, tintes, mejoradores del flujo y otros aditivos para reducir el potencial de alérgenos y otras reacciones de sensibilidad en niños y otros individuos tratados. Se descubrió que en algunas modalidades, las enzimas digestivas pueden encapsularse con un solo excipiente lipídico para mejorar la retención de la actividad enzimática, la facilidad de administración, la tolerabilidad y la seguridad de la administración, entre otras propiedades. Sorprendentemente, las partículas de enzimas digestivas que contienen lipasas pueden encapsularse con éxito con un recubrimiento que consiste esencialmente en solo aceite de soja hidrogenado.

45

50

Las enzimas pancreáticas/digestivas porcinas poseen un olor y sabor significativos, similares a los de la carne de cerdo curada o ahumada. Este sabor y olor pueden ser fuertes y ofensivos para algunas personas que toman reemplazo de enzimas, y especialmente para los niños. En una modalidad, la adición de un recubrimiento lipídico proporciona enmascaramiento significativo de olor y sabor a la preparación enzimática, lo que permite la tolerancia del sabor, ya que el recubrimiento lipídico es inodoro e insípido. El uso de este método de enmascaramiento del sabor que no implica el uso de color, tintes, perfumes u otras sustancias es preferible para la administración de medicamentos, que tienen un sabor y olor desagradables o indeseables. En otra modalidad, esta descripción se refiere a preparaciones de enzimas digestivas recubiertas con sabor y olor mejorados.

55

60

En algunas modalidades, los recubrimientos sobre los núcleos de partículas de enzimas digestivas son, preferentemente, recubrimientos continuos. Por "continuo", se entiende que la enzima pancreática/digestiva se rodea completamente. El recubrimiento continuo rodea completamente o encapsula las enzimas pancreáticas/digestivas. La encapsulación proporciona protección a la enzima pancreática/digestiva de condiciones como la humedad y la oxidación.

65

En la fabricación de productos farmacéuticos, la encapsulación se refiere a una gama de técnicas que se usan para encerrar medicamentos en una cubierta relativamente estable conocida como cápsula, lo que permite, por ejemplo, que

se tomen oralmente o que se usen como supositorios. "Encapsular" como se usa en la presente descripción significa que el recubrimiento rodea completamente la enzima pancreática/digestiva. Una preparación recubierta o encapsulada puede contener una o más partículas de enzimas digestivas envueltas en un recubrimiento para formar una partícula de enzima digestiva recubierta o encapsulada en la preparación de la enzima digestiva recubierta o encapsulada.

5

Los dos tipos principales de cápsulas son cápsulas de cáscara dura, que normalmente se usan para ingredientes secos y en polvo, y cápsulas de cáscara blanda, que se usan principalmente para aceites y para ingredientes activos que se disuelven o suspenden en aceite. Ambas clases de cápsulas se fabrican tanto de gelatina como de sustancias gelificantes a base de plantas como las carrageninas y formas modificadas de almidón y celulosa, y la última forma es generalmente sin costuras. Las cápsulas se fabrican en dos partes mediante la inmersión de barras de metal en una solución de gelatina fundida. Las cápsulas se suministran como unidades cerradas al fabricante farmacéutico. Antes del uso, las dos mitades se separan, la cápsula se llena con polvo (ya sea mediante la colocación de una barra comprimida de polvo en la mitad de la cápsula, o mediante el llenado de la mitad de la cápsula con polvo suelto) y la otra mitad de la cápsula se presiona sobre esta. La ventaja de insertar una barra de polvo comprimido es que el control de la variación de peso es mejor, pero la maquinaria que participa es más compleja.

10

15

Las cápsulas espolvoreadas son una forma de dosificación que consiste en pequeñas perlas o gránulos de un fármaco activo contenido en una cápsula que puede administrarse fácilmente simplemente mediante la apertura de la cápsula y la distribución del contenido sobre algo que debe tragarse.

20

En adición, la encapsulación proporciona, además, la liberación controlada de la enzima pancreática/digestiva. En una modalidad, las propiedades de emulsificación del recubrimiento en un solvente permiten la liberación controlada de la enzima en el sistema gastrointestinal (GI), preferentemente, en la región del tracto GI donde se van a utilizar las enzimas. Por ejemplo, para condiciones que requieren tratamiento con proteasas, la liberación de la porción de proteasa de las enzimas es necesaria en el intestino delgado proximal, lo que requiere una encapsulación lipídica, que tiene un perfil de disolución que muestra una liberación de entre el 10 % y el 100 % de la sustancia activa en solución durante un período de tiempo de entre 30 y 90 minutos. En una modalidad, el perfil de disolución muestra una liberación de aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %, y todos los valores intermedios de la sustancia revestida en la solución durante un período de tiempo de aproximadamente 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o 90 minutos y todos los valores intermedios. Los perfiles de disolución pueden obtenerse mediante el uso de métodos y condiciones que se conocen por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los perfiles de disolución pueden determinarse a varios pH, que incluyen pH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y todos los valores intermedios.

25

30

La velocidad de liberación de la sustancia bioactiva puede controlarse, además, mediante la adición de aditivos como se describe a continuación. Cuando las preparaciones se exponen a un solvente, el solvente interactúa con el lípido que puede masificarse en el recubrimiento y resulta en la emulsificación del recubrimiento y la liberación de la sustancia bioactiva.

35

Una suspensión es un fluido heterogéneo que contiene partículas sólidas que son lo suficientemente grandes para la sedimentación. Usualmente deben ser más grandes que 1 micrómetro. La fase interna (sólida) se dispersa en toda la fase externa (fluido) mediante agitación mecánica, con el uso de ciertos excipientes o agentes de suspensión. A diferencia de los coloides, las suspensiones eventualmente se asentarán. Un ejemplo de una suspensión sería arena en agua. Las partículas suspendidas son visibles bajo un microscopio y se asentarán con el tiempo si no se les molesta. Esto distingue una suspensión de un coloide en el que las partículas suspendidas son más pequeñas y no se depositan. Los coloides y las suspensiones son diferentes de una solución, en la cual la sustancia disuelta (solute) no existe como un sólido y el solvente y el soluto se mezclan homogéneamente. A menudo, los polvos de ingredientes activos pueden envasarse de manera tal que la adición de un diluyente disuelva el polvo y lo mantenga en una suspensión líquida.

40

45

Puede prepararse una preparación farmacéutica en la que un excipiente proporciona una matriz para capturar y proteger un producto antes de la administración. Las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse por lo que el individuo que toma la preparación tiene una reducción en el número de cápsulas/comprimidos por dosis; es decir, la preparación se estabiliza y puede contener una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteasa, una amilasa y/o una lipasa. Las preparaciones pueden incluir, por ejemplo, una matriz estabilizadora que consiste esencialmente en una celulosa microcristalina solidificada que captura y protege cantidades terapéuticamente eficaces de partículas de enzimas digestivas dentro de la matriz estabilizadora. Esto puede hacerse, por ejemplo, mediante el uso de lo que se conoce en la técnica como tecnología Prosolv®.

50

55

Prosolv® es una combinación de excipientes que permiten optimizar el flujo, compactación y uniformidad del producto. Esta tecnología permite la uniformidad en esta combinación, así como la fabricación de una tableta muy pequeña que sería adecuada para los niños. Con la tecnología Prosolv®, los ingredientes no solo se mezclan, sino que se coprocesan, lo que garantiza que las partículas iguales se distribuyan uniformemente y estos resultados sean fácilmente reproducibles. Esto permite la estabilidad y la calidad del producto excelente.

60

Ya sea que se utilice el método Prosolv® u otra metodología, la una o más enzimas digestivas se formularán y fabricarán de manera tal que las partículas se distribuyan uniformemente y no haya excedente con respecto a la cantidad de enzima

65

encontrada en la preparación. Dicha nueva formulación de fármaco puede encontrarse en, pero no se limita a, formulaciones que incluyen enzimas digestivas/pancreáticas con y sin la utilización de la tecnología Prosolv®.

5 En una modalidad adicional, puede usarse un método de compresión directa para la fabricación de una preparación farmacéutica de comprimidos que incluye las etapas de: (a) formar una mezcla activa mediante la mezcla de una mezcla íntima de celulosa microcristalina silicificada y un agente terapéutico que comprende una o más enzimas digestivas; (b) formar una mezcla de colores mediante la mezcla de una mezcla íntima de uno o más colorantes farmacéuticamente aceptables y celulosa microcristalina silicificada si es necesario el color; (c) combinar la mezcla activa, la mezcla de color y un desintegrante en una premezcla; (d) adicionar un lubricante a la premezcla para formar una mezcla final; y (e) comprimir la mezcla final para formar una preparación de tableta farmacéutica o una mezcla de microtabletas de liberación prolongada o una tableta de liberación prolongada.

15 Esto puede lograrse mediante la combinación de las enzimas digestivas con una de las tecnologías patentadas Prosolv®, es decir: Prosolv® SMCC 50 o Prosolv® SMCC 90, u otras tecnologías de Prosolv®. Cuando se emplea el método Prosolv®, la celulosa microcristalina silicificada (SMCC) que se usa en la preparación de la presente invención puede ser cualquier combinación disponible comercialmente de celulosa microcristalina granulada con dióxido de silicio coloidal. La SMCC generalmente será como se describe en Sherwood y otros, Pharm. Tech., Octubre de 1998, 78-88 y en la patente de los EE.UU. núm. 5.585.115, que se incorpora en la presente descripción en su totalidad como referencia. La SMCC puede obtenerse comercialmente de Edward Mendell Company, Inc., una subsidiaria de Penwest Ltd., bajo el nombre de ProSolv® SMCC. Hay diferentes grados de SMCC disponibles, con un tamaño de partícula que es la propiedad diferenciadora entre los grados. Por ejemplo, ProSolv® SMCC 90 tiene un tamaño de partícula mediano, por análisis de tamiz, en la región de 90 micrómetros. ProSolv® SMCC 50 tiene un tamaño de partícula medio, por análisis de tamiz, en la región de aproximadamente 40-50 micrómetros.

25 Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede prepararse mediante el uso de un método de compresión directa, un método de granulación en seco o por granulación en húmedo. Preferentemente, la preparación de enzima digestiva/pancreática puede prepararse mediante el uso de un proceso de compresión directa. Este proceso preferido consta de dos etapas principales: mezcla y compresión.

30 La etapa de mezcla se compone de una mezcla activa, mezcla de colores, premezcla y mezcla final (lubricación). La formulación de la presente invención puede incluir una serie de otros ingredientes para características óptimas de la composición farmacéutica. Tales otros ingredientes y las cantidades a usar están dentro del conocimiento de uno en la técnica y son conocidos en las técnicas farmacéuticas. Estos pueden incluir desintegrantes, lubricantes y/o agentes colorantes entre otros. Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, glicolato de almidón sódico, otros almidones tales como almidón pregelatinizado y celulosas. Pueden proporcionarse lubricantes adecuados, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y ácido esteárico. Puede usarse cualquier agente colorante certificado por la FDA, como FD&C Amarillo # 6, entre otros.

40 Cuando se usan como una preparación farmacéutica, los elixires contienen un ingrediente activo que se disuelve en una solución que contiene un porcentaje (generalmente 40-60 %) de alcohol etílico y se diseña para ser tomado oralmente.

Los jarabes se emplean a menudo como base para fines medicinales y consisten en una solución concentrada o saturada de azúcar refinada en agua destilada.

45 Una suspensión de gotas líquidas o partículas sólidas finas en un gas se llama aerosol. Esto puede tomar la forma de una pulverización oral.

50 Puede idearse una goma mediante la cual un ingrediente activo se incorpora a una sustancia resinosa vegetativa (por ejemplo, acacia) y se libera a través del efecto mecánico real de la masticación o la acción de la saliva sobre la propia goma.

Una tira delgada es un producto farmacéutico activo cubierto por una capa lipídica diseñada para disolverse en la boca durante un breve período de tiempo. La misma tecnología podría usarse para producir una paleta medicada para la administración transmucosal.

55 En términos farmacéuticos, un gránulo es una pequeña partícula reunida en un agregado más grande y permanente en el que aún pueden identificarse las partículas originales.

60 En algunos aspectos, la descripción se refiere a la producción de preparaciones enzimáticas recubiertas seleccionadas preparadas mediante el recubrimiento de partículas de enzimas digestivas con lípidos no utilizados previamente en preparaciones enzimáticas digestivas recubiertas. Las mezclas únicas de lípidos y enzimas emulsionables pueden suministrar ciertos componentes de las enzimas pancreáticas/digestivas a ubicaciones seleccionadas y/o en momentos seleccionados durante el tránsito del tracto GI. En algunos aspectos, la descripción se refiere a métodos para suministrar enzimas digestivas a los humanos con base en los perfiles de disolución.

65

El lípido emulsionable puede ser cualquier lípido, mezcla de lípidos o mezcla de lípidos y emulsionantes que emulsiona cuando se expone a un solvente, y tiene un punto de fusión que permite que el lípido sea un sólido a temperaturas de almacenamiento típicas. El lípido emulsionable puede ser un lípido derivado de un vegetal o animal. En otra modalidad, el lípido emulsionable consiste esencialmente en, o comprende uno o más monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos, u otros componentes que incluyen, por ejemplo, emulsionantes encontrados en aceites vegetales hidrogenados. En otra modalidad, el lípido es un lípido no polar.

Tal como se usa en la presente descripción, los lípidos derivados de animales y/o vegetales pueden incluir grasas y aceites que se originan de fuentes y/o tejidos de plantas o animales, y/o se producen sintéticamente con base en las estructuras de grasas y aceites que se originan de fuentes de plantas o animales. El material lipídico puede refinarse, extraerse o purificarse por procesos químicos o mecánicos conocidos. El lípido puede, en una modalidad, comprender un aceite vegetal de Tipo I del Formulario Nacional-USP.

La enzima digestiva usada en la presente descripción puede ser cualquier combinación de enzimas digestivas de un tipo producido por el páncreas, que incluye, pero no se limita a enzimas digestivas de una fuente pancreática u otras fuentes. El alcance de la descripción no se limita a las enzimas pancreáticas de origen porcino, sino que puede ser de otro origen animal o vegetal así como a aquellas que se derivan sintéticamente. En una modalidad, la enzima digestiva se deriva de fuentes de mamíferos tales como enzimas digestivas derivadas de porcinos. En otra modalidad, la enzima incluye una o más enzimas, y es derivada de plantas, derivada sintéticamente, producida de manera recombinante en células microbianas, de levadura o de mamíferos, o incluye una mezcla de enzimas de una o más fuentes. Por ejemplo, las enzimas digestivas pueden incluir una o más enzimas de una o más fuentes mezcladas. Esto incluye, por ejemplo, la adición de enzimas digestivas únicas a las enzimas digestivas derivadas de fuentes pancreáticas para proporcionar niveles apropiados de enzimas específicas que brinden un tratamiento más efectivo para una enfermedad o afección seleccionada. Una fuente de enzimas digestivas puede obtenerse, por ejemplo, de Scientific Protein Laboratories. En una modalidad, la enzima digestiva es, por ejemplo, una composición de pancreatina/pancrelipasa. En otra modalidad, las enzimas digestivas comprenden o consisten esencialmente en 25 unidades de la USP de proteasa, 2 unidades de la USP de lipasa y 25 unidades de la USP de amilasa por miligramo. El término enzima digestiva puede referirse a una o más enzimas de un tipo producido por el páncreas.

En una modalidad, la enzima digestiva que se usa consiste en partículas que tienen varios tamaños. En otra modalidad, las partículas de enzima digestiva se examinan para obtener partículas de un tamaño adecuado para la encapsulación mediante la eliminación de partículas que son demasiado finas o demasiado grandes. Por ejemplo, las partículas pueden tamizarse para obtener partículas de un tamaño adecuado o un intervalo de tamaño más uniforme para la encapsulación.

En una modalidad, la cantidad mínima de enzima pancreática presente en el núcleo es al menos aproximadamente el 5 % de enzimas activas en peso de la preparación enzimática recubierta, pero en otra modalidad es al menos aproximadamente el 30 %, o al menos aproximadamente el 50 % en peso. En una modalidad, la cantidad máxima de enzima pancreática/digestiva presente en el compuesto es como máximo aproximadamente el 99 % en peso, y en otra modalidad es como máximo aproximadamente el 98 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % de la preparación enzimática recubierta. En otra modalidad, la cantidad de enzima pancreática presente en el compuesto es aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 35 %, 40 %, 45 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 72,5 %, 75 %, 77,5 %, 80 %, 82,5 %, 87,5 %, o 92,5 % en peso o en cualquier punto intermedio. Al menos aproximadamente o como máximo aproximadamente un % de enzima puede incluir igual o aproximadamente ese % de enzima. El término "aproximadamente" incluye igual a, y un intervalo que toma en cuenta el error experimental en una medición dada. Tal como se usa en relación con los tamaños de partículas, el término "aproximadamente" puede referirse a más o menos 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % o cualquier valor intermedio. Tal como se usa en relación con el % de partículas que pueden tamizarse, el término "aproximadamente" puede referirse a más o menos 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % o cualquier valor intermedio.

En una modalidad, la composición que contiene el compuesto o la preparación enzimática digestiva encapsulada se administra en forma de una pulverización, polvo, cápsula, tableta, gránulos, comprimido u otra forma oral. En otra modalidad, empaquetar las preparaciones de enzimas encapsuladas en un sistema de administración de enzimas que comprende, además, preparaciones pulverizadas en sobres de dosis única permite una entrega fácil y una dosificación precisa de la enzima lo que permite que se administre una cantidad específica de enzima en cada dosificación. Permitir la dosificación unitaria específica de una preparación enzimática que mantiene la actividad de la enzima dentro de parámetros de estabilidad específicos es una mejora con respecto a otras formulaciones pulverizadas, que se alojan en una forma de dosificación de múltiples unidades que permite que el aire, la humedad y el calor depreden y desnaturalicen la preparación enzimática. En una modalidad, el polvo o el sobre se encuentra en una bolsa trilaminar de la cual una capa es papel de aluminio, o una barrera similar para evitar la humedad y para proteger la preparación enzimática de factores ambientales adversos. La descripción se refiere, además, a una mejora en la estabilidad debido a una reducción en la hidrólisis debida a la encapsulación lipídica y a la composición del paquete.

En otra modalidad, la metodología de encapsulación lipídica reduce la aerosolización de la preparación enzimática que puede ser cáustica para el paciente si se inhala. En otra modalidad, la descripción incluye la administración de enzimas digestivas con seguridad de administración mejorada, que reduce la cantidad de aerosolización de la enzima. La encapsulación lipídica reduce la aerosolización y la posibilidad de quemaduras cáusticas, aspiración y/o neumonías por

aspiración en pacientes y administradores de la preparación enzimática, lo que reduce así la posibilidad de enfermedad en niños ya comprometidos, como aquellos con fibrosis quística, y conduce a una administración más segura.

5 Tal como se usa en la presente descripción, el término "no aerosolizable" se usará para referirse a una preparación enzimática recubierta o encapsulada donde sustancialmente todas las partículas son lo suficientemente grandes para eliminar o reducir la aerosolización al verter la preparación enzimática recubierta en comparación con las partículas de enzima no recubiertas.

10 Como se describe y se hace referencia en la presente descripción, pueden usarse enzimas pancreáticas/digestivas adecuadas y recubrimientos adecuados en las composiciones y métodos de esta descripción. La elección de las enzimas adecuadas y de los recubrimientos lipídicos adecuados, incluida la elección del tipo o cantidad de enzimas o recubrimiento, se guía por las necesidades enzimáticas específicas de los individuos y las enfermedades seleccionadas a tratar. Las preparaciones enzimáticas encapsuladas que son un aspecto de esta descripción no se describieron previamente.

15 En otra modalidad, la descripción se refiere a un método para controlar la velocidad de liberación de la enzima pancreática/digestiva a partir de una preparación enzimática encapsulada tras la exposición a un solvente. En un aspecto, el método comprende mezclar un lípido emulsionable con una cantidad de uno o más aditivos para obtener una mezcla de lípidos y recubrir la partícula de enzima digestiva con la mezcla para formar una preparación de enzima digestiva encapsulada que contiene partículas que comprenden un núcleo que contiene la enzima, y un recubrimiento que contiene el lípido. En una modalidad, el lípido emulsionable es una mezcla en la que el lípido y el aditivo emulsionables no son iguales, y donde la velocidad de liberación de la enzima del compuesto encapsulado tras la exposición a un solvente disminuye a medida que aumenta la cantidad de aditivo. En la alternativa, la velocidad de liberación de la enzima del compuesto encapsulado tras la exposición a un solvente aumenta a medida que disminuye la cantidad de aditivo.

25 El recubrimiento lipídico sorprendentemente no parece verse reducido o destruido por el ácido clorhídrico (HCl) presente en el estómago, que protege así la enzima de la degradación después de la administración hasta que la preparación de la enzima alcanza su región objetivo en el tracto GI. Además, la capa lipídica reduce la exposición de la enzima al ataque del agua, lo que reduce la hidrólisis y protege las enzimas digestivas de la degradación. En adición, los inventores encontraron que un excipiente que contiene solo lípidos puede usarse para recubrir o encapsular partículas de enzimas digestivas que contienen lipasa.

30 Las preparaciones de enzimas suministradas por el proveedor de API pueden proporcionarse como partículas de forma irregular y de tamaños múltiples, con bordes desiguales y mucho agrupamiento, y que contienen algunas partículas de sal cristalina. El tamaño y la forma de las partículas no uniformes reducen las propiedades de flujo e interfieren con el empaquetamiento. En adición, verter la enzima no recubierta en la boca de un individuo sería difícil y, potencialmente podría causar que la enzima se administre demasiado o muy poco. En una modalidad, el procesamiento de las partículas de la enzima digestiva de acuerdo con los métodos de acuerdo con un aspecto de esta descripción produce una preparación de partículas fluidas, no polvorientas adecuada para el envasado en sobres y para verter en alimentos o bebidas. En adición, como se discutió anteriormente, el uso de la encapsulación lipídica para prevenir la aerosolización y, por lo tanto, aumentar la seguridad y aumentar las propiedades de flujo que mejoran la fabricación de un producto farmacéutico es una modalidad de la presente descripción.

35 "Lípidos emulsionables" como se usa en la presente descripción significa aquellos lípidos que contienen al menos un grupo hidrófilo y al menos un grupo hidrófobo, y tienen una estructura capaz de formar una interfaz hidrofílica e hidrofóbica. Estas propiedades químicas y/o físicas, mencionadas anteriormente de un lípido emulsionable permiten la emulsificación. Ejemplos de interfaces incluyen, por ejemplo, micelas y bicapas. El grupo hidrofílico puede ser un grupo polar y puede cargarse o no cargarse.

40 En una modalidad, el lípido emulsionable se deriva de orígenes animales o vegetales, tales como, por ejemplo, aceite de almendra de palma, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de canola, y grasa de ave, que incluye aceites vegetales hidrogenados de tipo I. En una modalidad, el lípido se hidrogena. En otra modalidad, el lípido se satura o se satura parcialmente. Los ejemplos de lípidos emulsionables incluyen, pero no se limitan a, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos, sales de estos, y combinaciones de estos.

55 El lípido emulsionable es, preferentemente, un lípido emulsionable de grado alimenticio. Algunos ejemplos de lípidos emulsionables de grado alimenticio incluyen monoestearatos de sorbitán, triestearatos de sorbitán y lactilatos de estearoilo cálcico. Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos de grado alimenticio que son lípidos emulsionables incluyen ésteres de ácidos acéticos de mono y diglicéridos, ésteres de ácidos cítricos de mono y diglicéridos, ésteres de ácidos lácticos de mono y diglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos y ésteres de ácido diacetil tartárico de mono y diglicéridos. Los lípidos pueden incluir, por ejemplo, aceite de soja hidrogenado. Cualquier lípido emulsionable puede usarse en los métodos y productos de esta descripción. En una modalidad, el lípido emulsionable usado producirá partículas de preparación enzimática no aglomerantes, ni aerosolizantes.

60 En otra modalidad, la descripción se refiere a la preparación de una preparación enzimática digestiva encapsulada de liberación controlada con propiedades de flujo mejoradas útiles en el tratamiento de individuos con un trastorno neurológico o neuropsiquiátrico, el método comprende: a) mezclar un lípido emulsionable con uno o más aditivos para

obtener una mezcla; y b) recubrir la enzima digestiva seleccionada con la mezcla para formar una enzima digestiva encapsulada que contiene un núcleo que contiene la enzima digestiva y un recubrimiento que contiene la mezcla de lípido emulsionable.

5 El recubrimiento de la enzima con el lípido permite que la enzima se vuelva más uniforme en tamaño y forma, pero reduce los bordes irregulares asociados con la enzima cruda, y permite una fácil administración y fácil empaquetamiento, ya que las propiedades de flujo asociadas con la enzima cubierta permitirá que la maquinaria de empaquetamiento llene fácilmente el sobre/bolsa con la enzima y reduzca el llenado excesivo o el llenado insuficiente del sobre.

10 En otra modalidad, la descripción se refiere a un método para controlar la velocidad de liberación de una enzima digestiva a partir de la preparación encapsulada mediante el uso de una mezcla lipídica para recubrir la enzima digestiva. El método incluye mezclar un lípido emulsionable con uno o más aditivos para obtener una mezcla, y recubrir la enzima digestiva con la mezcla para formar una enzima digestiva encapsulada que contiene un núcleo que contiene la enzima digestiva y un recubrimiento que contiene la mezcla de lípido emulsionable. La velocidad de liberación de la enzima a partir de la preparación encapsulada tras la exposición con un solvente disminuye a medida que aumenta la cantidad de aditivo. En la alternativa, la velocidad de liberación de la enzima del compuesto encapsulado tras la exposición con un solvente aumenta a medida que disminuye la cantidad de aditivo. Así, la naturaleza del recubrimiento permite la liberación controlada de la enzima desde el encapsulado.

20 Las diferentes formas de dosificación tienen diferentes beneficios. Las tabletas y cápsulas son las formas de dosificación más comunes para la administración oral debido a la facilidad de fabricación, envasado y administración. Se diseñaron principalmente diferentes formas de tabletas para satisfacer las necesidades de poblaciones seleccionadas, al tiempo que se mantiene la integridad del ingrediente farmacéutico activo. Algunas poblaciones, especialmente los bebés y niños pequeños, no pueden tragar tabletas o cápsulas o les resulta difícil hacerlo. En estos casos, una tableta que se disuelve debajo de la lengua, en la boca o en un líquido específico, o una que podría masticarse sin causar daño sería beneficiosa. Las cápsulas que podrían abrirse y su contenido esparcirse sobre una pequeña cantidad de comida o en un líquido también serían beneficiosas. Vale la pena cualquier mejora que facilite la administración de un medicamento necesario o disminuya el antagonismo asociado con dicha administración, sin comprometer la efectividad del ingrediente farmacéutico activo.

30 Otros tipos de formas de dosificación sólidas, como tiras finas, paletas o gomas, aportan un concepto novedoso a la administración de medicamentos a los niños. Aparte de la obvia facilidad de administración desde el punto de vista del cuidador, puede haber un beneficio adicional. La administración de medicamentos a menudo es un problema privado y la capacidad de un cuidador para proporcionar una dosis de medicamento en una forma aparentemente práctica puede preservar esa percepción e inculcar en el usuario una mentalidad que considera que la administración es agradable en lugar de monótona o negativa.

35 Las formas de dosificación líquida brindan, además, beneficios de administración a bebés y niños pequeños o cualquier persona con capacidad de deglución comprometida. Los jarabes, soluciones y suspensiones se tragan fácilmente. Los sabores desagradables pueden enmascarse por saborizantes. Una pulverización oral permite la administración rápida de una dosis de medicación premedida y suministra dosis medidas múltiples en un dispositivo práctico. Sin necesidad de ayudas para tragar (tal como un vaso de agua, etc.) y la conveniencia de no tener que revisar una botella de tabletas, se simplifica la administración.

45 Una tableta es una mezcla de sustancias activas y excipientes, generalmente en forma de polvo, prensada o compactada en un sólido. Los excipientes incluyen aglutinantes, deslizantes (auxiliares de flujo) y lubricantes para garantizar una compresión eficiente; desintegrantes para asegurar que la tableta se rompe en el tracto digestivo; edulcorantes o sabores para enmascarar el sabor de los ingredientes activos de mal sabor; y pigmentos para hacer tabletas sin recubrimiento visualmente atractivas. Puede aplicarse un recubrimiento (azúcar, entérico o película) para ocultar el sabor de los componentes de la tableta, para hacer que la tableta sea más suave y fácil de tragar, y para hacerla más resistente al ambiente, lo que extiende su vida útil. Los comprimidos pueden tamponarse (por metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, etc.) para combatir el cambio en el pH. Los comprimidos pueden ser de liberación retardada, liberación sostenida, liberación prolongada, administración controlada, acción prolongada, desintegración oral o derretimiento, entre otros, y a menudo denotan el perfil farmacocinético del agente activo. Una tableta en forma de cápsula es un comprimido.

50 Algunas tabletas pueden tomarse por vía sublingual o dejar que se disuelvan en la boca. El principio detrás de la administración sublingual es simple. Cuando un químico entra en contacto con la membrana mucosa debajo de la lengua o la mucosa bucal, se difunde a través de ella. Debido a que el tejido conectivo debajo del epitelio contiene una profusión de capilares, la sustancia se difunde en ellos y entra en la circulación venosa. Las trociscos son pastillas medicinales diseñadas para disolverse en la boca. Las tabletas solubles se disuelven en contacto con la lengua.

La suspensión puede hacerse cuando se adiciona a un líquido una tableta soluble que contiene un agente gelificante.

65 Las tabletas pueden, además, estar microcubiertas y colocadas en una cápsula para administración.

Las composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse solas o más típicamente en combinación con uno o más de un vehículo farmacéutico convencional, tampón excipiente, estabilizante o lo similar. Estos materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del transportista u otro material dependerá de la vía de administración. El término "excipiente" se usa en la presente descripción para describir cualquier ingrediente distinto del(de los) compuesto(s) (enzimas) que se usa en la composición como se describe en la presente descripción y conocido en la técnica.

Los portadores aceptables son fisiológicamente aceptables para el paciente administrado y retienen las propiedades terapéuticas de los compuestos con/en los que se administra. Los portadores aceptables y sus formulaciones se describen generalmente en, por ejemplo, Remington' pharmaceutical Sciences (18ava edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1990). Dos vehículos ilustrativos son agua y solución salina fisiológica. La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, que participa en la transportación o portación de los compuestos sujetos desde el sitio de administración hasta una porción del cuerpo. Cada vehículo es aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y de que no sea perjudicial para un sujeto al que se administra. Tampoco debe un vehículo aceptable alterar la actividad específica de los compuestos sujetos.

Los vehículos, excipientes, o estabilizantes aceptables son aquellos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol butílico o bencilico, fenol; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como el sodio; y/o surfactantes no iónicos como TWEEN®, PLURONICS® o polietilenglicol (PEG).

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción alérgica o adversa similar, como malestar gástrico, mareo y lo similar, cuando se administran a un ser humano.

Dosificación, administración y métodos

Los métodos para preparar tales formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ava edición (Lippincott Williams & Wilkins. 2005). Las dosis apropiadas dependerán del paciente (edad, peso, estado general de salud, etc.), la gravedad de la condición, el tipo de formulación y otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación pueden variar con la gravedad de la condición. Debe entenderse, además, que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

En una modalidad, una composición puede administrarse 1 o más veces al día, como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces al día con o sin alimentos. En otra modalidad, una composición puede administrarse por oralmente 3 veces al día con o sin alimentos.

El término "dosis unitaria" cuando se usa en referencia a una composición terapéutica se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para humanos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente requerido; es decir, portador, o vehículo.

En la presente descripción se proporcionan métodos para administrar las composiciones/preparaciones enzimáticas. Los métodos incluyen la administración de las enzimas pancreáticas/digestivas como preparaciones recubiertas. En otro aspecto, la descripción se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto con un trastorno neurológico o neuropsiquiátrico, que incluye pero no se limita a: Trastornos de adaptación, adicción, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastornos cognitivos, demencias, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos de control de impulsos, trastornos del estado de ánimo, trastornos sexuales, trastornos del sueño, trastornos psicóticos como trastornos esquizofrénicos (*por ejemplo*, esquizofrenia), trastornos somatomorfos, trastornos por abuso de sustancias y trastornos de la personalidad, u otra afección conductual o neurológica que necesite tratamiento con enzimas digestivas, al menos dos dosis de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación de enzimas digestivas con o sin recubrimiento que comprende un núcleo que comprende una enzima digestiva. La determinación de si un sujeto necesita tratamiento con una cantidad efectiva de enzimas digestivas puede basarse en una determinación de que el sujeto tiene una deficiencia de enzimas.

- 5 En un aspecto de la presente descripción, se conoce bien que la determinación de un régimen de dosificación del compuesto está dentro del alcance de los expertos en la técnica. A modo de ejemplo, los niveles de dosis pueden variar de 100 miligramos a 10 gramos según se determine por el peso. La actividad adicional de las enzimas puede variar de 100 unidades de actividad a 1.500.000 unidades de actividad por dosis para amilasas, lipasas y proteasas, respectivamente.
- 10 La descripción se refiere, además, a métodos de tratamiento que comprenden administrar a un sujeto con una afección neurológica o neuropsiquiátrica susceptible de tratamiento con enzimas digestivas, al menos dos dosis de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de las preparaciones de enzimas digestivas revestidas. En ciertas modalidades, aproximadamente el 80 % de la enzima se libera en aproximadamente 30 minutos en una prueba de disolución realizada a pH 6,0. En otras modalidades, aproximadamente el 80 % de la enzima se libera aproximadamente 30 minutos después de que las preparaciones de enzimas digestivas recubiertas alcanzan el intestino delgado.
- 15 La descripción se refiere, además, a la administración de enzimas digestivas con una seguridad de administración mejorada. La capa lipídica adiciona peso a la preparación enzimática, lo que reduce el potencial de aerosolización. Se demostró que las enzimas no recubiertas anteriores se convierten en aerosol, y por lo tanto pueden inhalarse y entrar en contacto con la cavidad nasal o los pulmones, lo que causa lesiones en la mucosa de los que toman y los que administran la preparación enzimática.
- 20 La descripción se refiere, además, a la mejora de la administración de una preparación en sobre para la entrega a los niños. La descripción se refiere específicamente a la administración de una preparación de enzimas digestivas recubierta o no recubierta, alojada en un sobre que permite tipos particulares de administración que incluyen pero no se limitan a la administración en alimentos, bebidas, o la administración directa en la cavidad oral o directamente en sistema GI a través de un tubo NG, tubo G u otras entradas GI. El uso de un suministro de enzimas en sobres no se usó hasta ahora en las preparaciones enzimáticas actualmente comercializadas. En una modalidad, el sobre representa una dosis unitaria única o dosis múltiples durante un día. El sobre de una bolsa trilaminar permite que la enzima o el polvo de enzima/lípido permanezcan estables, y permite una fácil administración.
- 25 La descripción se refiere, además, a la administración de la preparación enzimática recubierta o no recubierta en un sobre o preparación de bolsa para facilitar la administración a niños y adultos. En algunas modalidades, la descripción se refiere específicamente a la administración de una preparación de partículas enzimáticas recubiertas o no recubiertas, alojada en un sobre o bolsa. Esto facilita la administración, que incluye pero no se limita a, la administración en alimentos o bebidas, administración directa en la cavidad bucal o administración directamente en el sistema GI a través de un tubo NG, tubo G u otras entradas o administraciones GI.
- 30 Las composiciones que comprenden una cantidad eficaz del compuesto pueden administrarse por cualquier vía convencional que incluyen pero no se limita a oral, parenteral, intramuscular, intravenosa, transmucosal, transdérmica, supositorio u otro método. Además, la administración oral puede ser en forma de gránulos, cápsulas, comprimidos, perlas, polvos, tabletas, gel suave u otro vehículo.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse, además, para uso parenteral. Tales formulaciones toman típicamente la forma de soluciones isotónicas estériles del ingrediente activo de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.
- 40 En un caso de la presente descripción, el aumento de la digestión de proteínas de un individuo que padece un trastorno neuropsiquiátrico conduce a la mejora de tales trastornos. En otra modalidad, un individuo que padece o se diagnosticó con un trastorno neuropsiquiátrico se beneficia de la administración de enzimas digestivas ya que las enzimas digestivas ayudan en el proceso de digestión de proteínas. En una modalidad, los síntomas neuropsiquiátricos de un individuo que padece o se diagnosticó con el trastorno neuropsiquiátrico se mejoran o alivian a partir de la administración de enzimas digestivas.
- 45 La presente descripción proporciona un método para usar enzimas digestivas y sus derivados para aliviar los síntomas de trastornos neuropsiquiátricos. El método comprende administrar al individuo una enzima digestiva derivada de forma natural o recombinante, o sus derivados, en una cantidad efectiva para reducir los síntomas del trastorno neuropsiquiátrico.
- 50 En la presente descripción se proporcionan métodos para prevenir uno o más síntomas asociados con un trastorno neuropsiquiátrico mediante la administración de una composición descrita en la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, "prevención" se refiere a la profilaxis, prevención de la aparición de síntomas, prevención de la progresión de un trastorno neuropsiquiátrico. Como se usa en la presente descripción, "inhibición", "prevención", "tratamiento" y "para tratar" se refieren, por ejemplo, a la estasis de síntomas, así como a la mejora parcial o completa de uno o más síntomas asociados con un trastorno neuropsiquiátrico. Las composiciones descritas en la presente descripción pueden usarse para minimizar la alteración del desarrollo asociada con la esquizofrenia. Los pacientes pueden evaluarse con respecto a la fase prodrómica (inicio previo) de la enfermedad, que puede detectarse hasta 30 meses antes del inicio de los síntomas. La administración de las composiciones puede usarse para limitar o reducir el número de pacientes que
- 55
- 60
- 65

desarrollan esquizofrenia, experimentan síntomas psicóticos transitorios o autolimitados y síntomas no específicos de abstinencia social, irritabilidad, disforia, y torpeza durante la fase prodrómica.

5 Las composiciones pueden administrarse a un paciente en una cantidad que sea efectiva para producir el efecto terapéutico deseado al aliviar uno o más síntomas asociados con un trastorno neuropsiquiátrico a una relación razonable de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico. Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que logra al menos parcialmente un efecto terapéutico o profiláctico deseado en un tejido sujeto. La cantidad de enzimas digestivas necesaria para lograr el alivio de uno o más síntomas asociados con un trastorno neuropsiquiátrico no es fija per se. La cantidad de enzimas digestivas administradas puede variar con el tipo de trastorno, la extensión del trastorno, 10 y el tamaño del paciente que padece el trastorno. Se logra una respuesta cuando el paciente experimenta alivio parcial o total, o reducción de uno o más signos o síntomas de la enfermedad. Los síntomas del paciente pueden permanecer estáticos (*es decir*, no empeorar) o pueden reducirse.

15 Un médico puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva (ED50) de la composición requerida. Por ejemplo, el médico podría comenzar las dosis de los compuestos empleados en la composición a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado. Alternativamente, una dosis puede permanecer constante.

20 En tales métodos de tratamiento, uno o más síntomas se mejoran o se reducen después de la administración de una composición proporcionada en la presente descripción. En una modalidad, uno o más síntomas de tales trastornos se reducen en gravedad o duración en aproximadamente el 2 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, 25 aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %. En otra modalidad, uno o más síntomas de tales trastornos se reducen en gravedad o duración aproximadamente 2 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 35 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 45 veces, 30 aproximadamente 50 veces, aproximadamente 55 veces, aproximadamente 60 veces, aproximadamente 65 veces, aproximadamente 70 veces, aproximadamente 75 veces, aproximadamente 80 veces, aproximadamente 90 veces, aproximadamente 95 veces, aproximadamente 100 veces o más.

35 Los criterios de diagnóstico DSM IV para la esquizofrenia pueden usarse para evaluar si la administración de una composición descrita en la presente descripción reduce la gravedad y/o la duración de uno o más síntomas de la esquizofrenia.

40 En un caso, uno o más síntomas característicos se reducen en gravedad y/o duración tras la administración de una composición descrita en la presente descripción. Por ejemplo, dos (o más) de los siguientes, cada uno presente por menos de la mitad o menos de un cuarto de un período de 1 mes (o menos si se trata con éxito): delirios, alucinaciones, habla desorganizada (por ejemplo, descarrilamiento frecuente o incoherencia), comportamiento desorganizado o catatónico, síntomas negativos, es decir, aplanamiento afectivo, alogia, o avoliación.

45 En otro caso, los signos de disfunción social/ocupacional se mejoran después de la administración de una composición descrita en la presente descripción. Es decir, un paciente puede mostrar una mejora en una o más áreas importantes de funcionamiento, como el trabajo, las relaciones interpersonales, o el cuidado personal.

50 Aun en otro caso, la duración de los síntomas puede reducirse en gravedad y/o duración tras la administración de una composición descrita en la presente descripción. Es decir, los signos continuos de alteración que cumplen con el criterio A pueden persistir durante menos de 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses, 1 mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana.

Otro aspecto descrito en la presente descripción es la terapia de combinación de un paciente con una composición descrita en la presente descripción junto con otra rehabilitación o agente terapéuticamente eficaz.

55 En un caso, el uno o más agentes es un medicamento antipsicótico. Los medicamentos antipsicóticos ilustrativos son los antagonistas de la dopamina y los antagonistas de la serotonina.

60 Los ejemplos de antagonistas de la dopamina incluyen, pero no se limitan a: Acepromazina, amisulprida, amoxapina, azaperona, benperidol, bromoprida, butaclamol, clomipramina (leve), clorpromazina, clorprotixeno, clopentixol, clozapina, domperidona, droperidol, eticlopride, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, yodobenzamida, loxapina, mesoridazina, levomepromazina, metoclopramida, nafadotrida, nemonaprida, olanzapina, penfluridol, peracina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, quetiapina, racloprida, remoxiprida, risperidona, piperona, espiroxatrina, stefolidina, sulpirida, sultoprida, tetrahidropalmatina, tietilperazina, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, trifluoperazina, trifluoperidol, trifluopromazina y ziprasidona.

65

Los ejemplos de antagonistas de la serotonina incluyen, pero no se limitan a: antagonistas 5-HT₃, antagonistas del receptor 5-HT_{2A} (por ejemplo, ketanserina, cual receptores alfa 1, 5 HT_{2A} y 5 HT_{2C}).

5 En otro caso, la rehabilitación terapéuticamente efectiva incluye, pero no se limita a, psicoterapia, rehabilitación vocacional, rehabilitación social, o una combinación de estos.

En otro caso de la descripción se utiliza un ratón transgénico como se describe por Ratty y otros (Patente núm. 5.723.719), para examinar la eficacia de la preparación de enzimas digestivas con respecto a la administración de una cantidad eficaz de la enzima y evaluar el efecto de la enzima sobre el fenotipo circular del ratón transgénico.

10 La aplicación de estas enzimas de la clasificación de proteasa alta aplicada al ratón *chakragati* representa un descubrimiento novedoso para el uso de enzimas para trastornos neuropsiquiátricos.

15 En una modalidad, la enzima digestiva tiene un efecto en el comportamiento circular y por lo tanto en trastornos neuropsiquiátricos que incluyen afecciones tales como la esquizofrenia.

20 Los estudios con modelos de ratón pueden identificar eficazmente moléculas o compuestos que pueden cambiar efectivamente los comportamientos en los seres humanos. La ampliación de tales hallazgos en ratones es parte de la vía tradicional del desarrollo de fármacos.

25 Los ratones *chakragati* (*ckr*), el resultado de una mutación de inserción transgénica, exhiben un comportamiento anormal circular en respuesta a las señales de estrés ambiental, como los golpes de jaula. Compañeros de camada de tipo salvaje y aquellos que eran heterocigotos para la inserción del transgén no exhibieron este fenotipo circular. El análisis del genoma del ratón *ckr* indica reordenamientos genéticos en el cromosoma 16 del ratón. Se otorgó una patente estadounidense para el ratón *chakragati* (USPTO núm. 5.723.719).

30 Desde su descubrimiento, se llevó a cabo una extensa investigación genética, farmacológica y de comportamiento en el ratón *ckr*. La investigación realizada apunta a la utilidad del ratón *ckr* como herramienta de detección para el descubrimiento de fármacos neuropsiquiátricos. Cerca Insights Sdn Bhd desarrolló una cascada de ensayos, la selección de *ckr*, para caracterizar las propiedades de los nuevos compuestos antipsicóticos. Los conocimientos generados a partir de la selección de *ckr* pueden usarse para mejorar la evaluación de la eficacia en los dominios positivo, negativo y cognitivo de la esquizofrenia.

35 Los endofenotipos que se reportaron en la literatura con respecto al ratón *ckr* son los siguientes: Regulación positiva asimétrica del tono dopaminérgico, circular, hiperactividad, déficit de inhibición prepulso, inhibición latente (LI), abstinencia social, agrandamiento ventricular lateral, agenesia del cuerpo calloso, y reducción de las neuronas mielinizadas en estriado.

40 Las manifestaciones clínicas humanas de los endofenotipos de ratón anteriores son las siguientes: La preferencia hemiespacial izquierda puede vincularse a la actividad dopaminérgica del cuerpo estriatal asimétrico común a todas las psicosis. Un subgrupo de pacientes con esquizofrenia tiene una hiperdopaminergia del estriatal derecho subyacente. Existe una mayor participación patológica del hemisferio dominante en la esquizofrenia y del hemisferio no dominante en el trastorno bipolar. (Lyon y otros 1992; Bracha 1989; Lohr y Caligiuri 1995).

45 Aun otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: En pacientes esquizofrénicos no medicados se encontró un comportamiento circular propenso a la izquierda (negación de girar del lado derecho). Se observó una tendencia a que los círculos ocurran con más frecuencia entre los esquizofrénicos paranoides que en los no paranoides. (Bracha 1987; Marder & Woods 1987).

50 Otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: la hiperactivación (reducción de la supresión relacionada con la tarea) de las regiones predeterminadas y la hiperconectividad de la red predeterminada pueden contribuir a alteraciones del pensamiento en la esquizofrenia y al riesgo de la enfermedad. (Whitfield-Gabrelli y otros 2009).

55 Otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: el deterioro en la inhibición prepulso (IBP) se ve generalmente como déficits sensoriomotores. La interrupción de la PPI se produce en la etapa prodrómica de la esquizofrenia y en pacientes con trastorno de personalidad esquizotípica. (Quednow y otros 2009; Kumari y otros 2008; Kunugi y otros 2007).

60 En otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: existe la ausencia de inhibición latente (LI) en la fase aguda de la esquizofrenia. Se encontró que la LI se correlaciona con la duración de la enfermedad. (Rasclé y otros 2001; Gray & Snowden 2005; Vaitl D y otros 2002).

65 Aun en otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: la duración más prolongada de la abstinencia social es evidente en la enfermedad no tratada. (Schultz y otros 2007; Iyer 2008; Hoffman 2007).

Aun en otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: la ampliación ventricular representa un endofenotipo morfométrico para la esquizofrenia. Existe una correlación significativa entre el tamaño de los ventrículos laterales y la subestimación de la actividad metabólica del caudado. (McDonald y otros 2006; Berkataki y otros 2006; Reig y otros 2007).

5 Aun en otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: las reducciones en el grosor del calloso anterior diferencian entre los individuos de alto riesgo que hacen la transición a la psicosis y los que no, lo cual es altamente predictivo de la transición. (Walterfang y otros 2008).

10 Aun en otra manifestación clínica humana de los endofenotipos anteriores: el deterioro de la mielina es un factor clave en el ciclo patogénico de las enfermedades psiquiátricas y la adicción a las drogas. (Feng 2008).

Los ratones *chakragati ckr* se utilizaron como modelo para la esquizofrenia. Muchos antipsicóticos "típicos" y "atípicos" se probaron en este modelo de ratón antes y después de su aprobación en humanos.

15 El fenotipo circular muestra una alteración en el locus genético endógeno que afecta la función motora, y el comportamiento circular puede representar una aberración asociada con las neuronas nigroestriatales del cerebro. Esto puede afectar múltiples vías de neurotransmisión, como dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina o GABA.

20 El ratón *chakragati* es un modelo animal único y validado que prueba la potencia "antipsicótica" de compuestos novedosos. Los ratones exhiben una sobreactividad persistente del sistema de dopamina causada por un aumento selectivo en los subtipos del receptor D₂ estriatal. En general, se cree que los medicamentos antipsicóticos reducen la hiperactividad de la dopamina mediante los siguientes mecanismos: 1) estimulación de los autorreceptores de dopamina en las neuronas de dopamina, lo que reduce de esta manera la actividad funcional del sistema de dopamina y 2) bloqueo de los receptores de dopamina postsinápticos en las neuronas dopaminorreceptivas u otros sistemas de neurotransmisores secundarios a las neuronas dopaminorreceptivas.

30 El ratón *chakragati (ckr)* se propuso como un modelo de aspectos de la esquizofrenia. Los ratones, creados de manera fortuita como resultado de una mutación de inserción transgénica, presentan movimientos en círculo espontáneos, hiperactividad, hipertonía del sistema de dopamina, interacciones sociales reducidas, ventrículos laterales agrandados, déficits en la inhibición del prepulso del sobresalto acústico y déficits en la inhibición latente del aprendizaje condicionado, (Dawe y otros 2010). En 2010 Dawe y otros estudiaron los efectos dependientes de la dosis de los fármacos antipsicóticos (haloperidol, pimozida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, quetiapina y aripiprazol) sobre la hiperactividad espontánea de los ratones. Todos los fármacos antipsicóticos probados suprimieron de manera dependiente de la dosis la hiperactividad espontánea. El aripiprazol, que se sabe que es un agonista parcial del receptor de D₂ de la dopamina, exhibió una dosis respuesta trifásica, inicialmente mediante la supresión de la hiperactividad a dosis bajas, con poco efecto sobre la hiperactividad a dosis intermedias, y con supresión de la actividad nuevamente a dosis altas. Estos datos sugieren que el movimiento en círculos espontáneo y la hiperactividad del ratón *ckr* pueden permitir la selección de compuestos antipsicóticos candidatos, con la distinción de compuestos con perfiles similares a los de aripiprazol.

40 El aripiprazol, (que se conoce, además, como ABILIFY®) es un antipsicótico de una clase novedosa que actúa como agonista parcial y selectivo de la dopamina, produjo un patrón diferente de cambio en la actividad locomotora a través de las dosis. A dosis más bajas (1,67-10 mg/kg) produjo una reducción aparentemente dependiente de la dosis en la actividad motora seguida de un aumento en la actividad motora (15 mg/kg) y una supresión subsiguiente de la actividad motora (30 mg/kg). Puede ser que este patrón multifásico de cambio en la actividad motora a través de las dosis refleje la actividad agonista parcial del receptor de dopamina del aripiprazol. Así, la naturaleza de la respuesta dependiente de la dosis en el ratón *ckr* se esperaría que diferencie un patrón similar de perturbación motora dependiente de la dosis pero el bajo nivel de actividad basal en los ratones de tipo salvaje haría que esto sea difícil de detectar. Incluso el haloperidol, que se asocia con efectos secundarios motores extrapiramidales mucho más fuertes que el aripiprazol, no produjo una supresión significativa en la actividad locomotora de los ratones de control monitoreados durante el ciclo de oscuridad cuando son más activos, (*Neurociencia*, Dawe y otros 2010).

55 La administración de aripiprazol de forma dependiente de la dosis redujo la actividad locomotora de los ratones *ckr* (F_{6,54}_4,626, P_0,001; Fig. 6B). Las comparaciones de la prueba de Dunnett pos hoc con el control del vehículo revelaron que las dosis de 3-10 mg/kg redujeron significativamente la actividad locomotora. La respuesta pareció ser multifásica, ya que una dosis más alta de 15 mg/kg no suprimió significativamente la actividad locomotora, mientras que una dosis fija más alta de 30 mg/kg reprimió de nuevo significativamente la actividad locomotora. Observacionalmente, la dosis de 30 mg/kg pareció asociarse con una supresión general marcada de la función motora que sugiere una sedación severa. Aunque no fue posible ajustar la función de la curva de respuesta de dosis al conjunto de datos completo; fue posible ajustar un subconjunto de los datos que describen la supresión inicial de la actividad en dosis de 1,67 a 10 mg/kg con una curva que predice un ED₅₀ de 2,695 mg/kg (Fig. 6B). Sin embargo, las respuestas predichas por la función ajustada no se correlacionaron con los valores reales observados (R²_0,811, P_0,189), (Dawe y otros 2010).

65 Así los ratones *ckr* homocigotos para la inserción del transgén muestran una constelación de déficits anatómicos, bioquímicos y de comportamiento que se asemejan a los reportados a menudo en pacientes esquizofrénicos, como se muestra en la siguiente tabla. (Torres y otros 2008).

Condición	Esquizofrenia	Ratones Ckr
Comportamientos aberrantes		
Comportamiento en círculos e hiperactividad	Si	Si
Déficit de bloqueo sensoriomotor	Si	Si
Patologías del cerebro		
Ampliación ventricular	Si	Si
Anormalidades de la mielinización	Si	Si
Déficit metabólico	Si	Si
Respuesta a los antipsicóticos		
Clozapina y Olanzapina	Si	Si
Correlatos neuroquímicos		
Alteraciones en los sistemas de dopamina	Si	Si
El déficit es en colina y N-acetil aspartato	Si	Si
Edad típica de inicio de la patología	Si	Si**
Adulthood temprana		
Prevalencia de la enfermedad dependiente del sexo		
*Humanos y ratones comparten importantes similitudes genómicas, anatómicas y fisiológicas. Estas similitudes, particularmente en los genes que participan en el desarrollo del cerebro, pueden proporcionar información sobre la patogénesis de la enfermedad. {...}		
**(Día 10 posnatal para el inicio de conductas aberrantes)		
(Torres 2008)		

35

La validez del ratón *ckr* mutante para comprender la patogenia de la esquizofrenia se respalda, además, por su capacidad para responder al tratamiento con medicamentos antipsicóticos. El endofenotipo más saliente en el ratón *chakragati* (*ckr*) es su comportamiento circular. Bajo condiciones de estrés subjetivo, el ratón mutante muestra un comportamiento consistente en círculos con giros individuales de 10 a 80 giros de cuerpo completo por minuto. Este síndrome de comportamiento se caracteriza, además, por un comportamiento circular lateral (*es decir* sesgo poblacional de preferencia a la izquierda), asimetría postural e hiperactividad a estímulos sensoriales. En este contexto los medicamentos que bloquean el subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor de glutamato, como la fenciclidina (PCP, que se conoce, además, como polvo de ángel) y la ketamina (un anestésico disociado), usualmente provocan un estado similar al psicótico que se asemeja a la esquizofrenia en modelos preclínicos de la enfermedad. Este estado similar al psicótico incluye síndromes de comportamiento aberrantes (*es decir* síntomas positivos) similares a los enumerados para el ratón *ckr*. Cabe señalar que los neurolépticos atípicos como la clozapina y la olanzapina (agentes antipsicóticos que alivian de manera selectiva los síntomas de la esquizofrenia) también alivian el comportamiento circular lateralizado y la aberrante asimetría postural exhibida por el ratón *ckr*. (Torres y otros 2008).

50

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Pancreatina

55

La pancreatina es una sustancia que comprende enzimas, principalmente amilasa, lipasa y proteasa, obtenidas del páncreas del cerdo, *Sus scrofa* Linné var. *domesticus* Gris (Fam. Suidae) o del buey, *Bos taurus* Linné (Fam. Bovidae). La pancreatina contiene, en cada mg, no menos de 25 unidades de la USP de actividad de amilasa, no menos de 2 unidades de la USP de actividad de la lipasa y no menos de 25 unidades de la USP de actividad de la proteasa. La pancreatina de mayor poder digestivo puede etiquetarse como un múltiplo entero de las tres actividades mínimas o puede diluirse mediante una mezcla con lactosa o con sacarosa que no contenga más del 3,25 por ciento de almidón, o con pancreatina de menor poder digestivo.

60

Ejemplo 2. Pancrelipasa

65

La pancrelipasa es una sustancia que contiene enzimas, principalmente lipasa, con amilasa y proteasa, que se obtienen del páncreas del cerdo, *Sus scrofa* Linné var. *domesticus* Gris (Fam. Suidae). Contiene, en cada mg, no menos de 24

unidades de la USP de actividad de la lipasa, y no menos de 100 unidades de la USP de actividad de la amilasa, y no menos de 100 unidades de la USP de actividad de la proteasa.

5 La sustancia farmacológica, el concentrado de enzimas pancreáticas (de origen porcino) se compra a un proveedor apropiado. Las propiedades de un concentrado de enzima pancreática ilustrativa (pancreatina) adecuado para usar en los productos de esta invención se describen en la tabla a continuación.

Parámetro	Especificación de la USP
Proteasa (USP)	NLT 25 USP unidades/dosis
Lipasa (USP)	NLT 2 USP unidades/dosis
Amilasa (USP)	NLT 25 USP unidades/dosis
Grasa (USP)	NMT 6,0 %*
Pérdida por Secado (USP)	NMT 5,0 %
Escherichia coli (USP)	Neg/10 g
Especies de Salmonella (USP)	Neg/10 g
*Si es menos de 75 U/mg de proteasa, 6 U/mg de lipasa o 75 U/mg de amilasa, la especificación es NMT 3,0 %	

25

Ejemplo 3. Estudio I del modelo de ratón

La atenuación de la hiperactividad en el ratón *ckr* se demostró que predice la eficacia antipsicótica. A través de la prueba de enzimas digestivas para determinar su efecto sobre el comportamiento circular y la hiperactividad del ratón *ckr* transgénico, se analizaron dos concentraciones de la enzima CM100 en el ratón. (Figura 1). Se administró CM100 dos veces al día durante 14 días.

35 La dosificación del ratón *ckr* se dividió en dos fortalezas: una pancreatina de 10 mg suspendida en 1 mL de agua y una segunda dosis de 20 mg de pancreatina suspendida en 1 mL de agua. (Figura 2). El vehículo usado fue agua de ósmosis inversa esterilizada en autoclave. El régimen de dosificación consistió en una dosificación de dos veces al día durante 14 días a las 0800 horas y 2000 horas. La sonda oral fue la vía de administración. Se utilizó una aguja de sonda esterilizable en autoclave 20G, y la administración se realizó a 0,1 ml/10 g de peso corporal. La metodología descrita puede alterarse en consecuencia con un experto en la técnica de la administración de enzimas o la administración a través de una metodología de sonda a ratones. Un experto en la técnica sería capaz de administrar la enzima.

40

La presente descripción comprende una preparación enzimática que comprende amilasas, proteasas y lipasas. Las dosis usadas tenían una fortaleza equivalente humana de entre 155.000 y 310.000 unidades de actividad de proteasa, el componente principal de la preparación enzimática. (Figura 3)

45 La dosificación del ratón *ckr* comenzó el día 1 y continuó hasta el día 14. La dosificación se realizó dos veces al día durante 14 días, una vez en la mañana entre las 7 am y las 8 am y una vez en la noche entre las 7 pm y las 8 pm (12 horas de diferencia). Los ensayos de campo abierto se realizaron en 6 días: día 1, día 3, día 7, día 14, día 15 y día 18. La distancia recorrida se registró en intervalos de 10 minutos durante el período de monitoreo de 20 minutos. Los resultados se compararon con los datos para los mismos parámetros durante 10 minutos determinados para los ratones *ckr* no tratados en experimentos previos (n=54).

50

Para los 20 mg/ml (dosis alta), el ANOVA de una vía mostró cambios significativos en la distancia recorrida, (F6,87 = 3,1713, p = 0,0076). La prueba t pareada mostró diferencias significativas en la velocidad entre NO TRATADO/D1 (t=1,98969, p=0,0011)*, NO TRATADO/D3 (t=1,98969, p=0,0454)**, NO TRATADO/D7, (t=1,98969, p=0,0157)** y NO TRATADO/D18, (t=1,98969, p=0,0203)**. La prueba de Tukey-Kramer mostró significación entre NO TRATADO/D1 con p<0,05.

55

El ANOVA de 2 vías mostró diferencias significativas en la distancia recorrida entre los sujetos con dosis altas y bajas a lo largo del tiempo (F1,14=5,3582, p=0,0363). Dentro de los sujetos de dosis alta y baja, existen diferencias significativas en el tiempo (F5,10=4,4951, p=0,0209).

60

Para 20 mg/ml (dosis alta), el ANOVA de una vía mostró cambios significativos en la velocidad (F6,87=3,1984, p=0,0072). La prueba t pareada mostró diferencias significativas en la velocidad entre NO TRATADO/D1 (t=1,98969, p=0,0009)*, NO TRATADO/D3 (t=1,98969, p=0,0399)**, NO TRATADO/D7, (t=1,98969, p=0,0211)** y NO TRATADO/D18, (t=1,98969, p=0,0201)**.

65

Ejemplo 4. Estudio II del modelo de ratón

La dosificación del ratón *ckr* se dividió en dos fortalezas: una pancreatina de 10 mg suspendida en 1 mL de agua y una segunda dosis de 20 mg de pancreatina suspendida en 1 mL de agua. (Figura 2). El vehículo usado fue agua de ósmosis inversa esterilizada en autoclave. El régimen de dosificación consistió en una dosificación de dos veces al día durante 14 días a las 0800 horas y 2000 horas. La sonda oral fue la vía de administración. Se utilizó una aguja de sonda esterilizable en autoclave 20G, y la administración se realizó a 0,1 ml/10 g de peso corporal. La metodología descrita puede alterarse en consecuencia con un experto en la técnica de la administración de enzimas o la administración a través de una metodología de sonda a ratones. Un experto en la técnica sería capaz de administrar la enzima.

La presente descripción comprende una preparación enzimática que comprende amilasas, proteasas y lipasas. Las dosis usadas tenían una fortaleza equivalente humana de entre 155.000 y 310.000 unidades de actividad de proteasa, el componente principal de la preparación enzimática. (Figura 3)

La dosificación comenzó el día 1 y continuó hasta el día 14. La dosificación se realizó dos veces al día durante 14 días, una vez en la mañana entre las 7 am y las 8 am y una vez en la noche entre las 7 pm y las 8 pm (12 horas de diferencia). Los ensayos de campo abierto se realizaron en 6 días: día 1, día 3, día 7, día 14, día 15 y día 18. La velocidad se registró en intervalos de 10 minutos durante el periodo de monitoreo de 20 minutos. Estos se compararon con los datos para los mismos parámetros durante 10 minutos determinados para los ratones *ckr* no tratados en experimentos previos (n=54).

Para 20 mg/ml (dosis alta), el ANOVA de una vía mostró cambios significativos en la velocidad ($F_{6,87}=3,1984$, $p=0,0072$). La prueba t pareada mostró diferencias significativas en la velocidad entre NO TRATADO/D1 ($t=1,98969$, $p=0,0009$)*, NO TRATADO/D3 ($t=1,98969$, $p=0,0399$)**, NO TRATADO/D7, ($t=1,98969$, $p=0,0211$)** y NO TRATADO/D18, ($t=1,98969$, $p=0,0201$).

La prueba de Tukey-Kramer mostró significación entre NO TRATADO/D1 con $p<0,05$.

El ANOVA de 2 vías mostró diferencias significativas en la velocidad entre los sujetos de dosis alta y baja a lo largo del tiempo ($F_{1,14}=5,0932$, $p=0,0405$). Dentro de los sujetos de dosis alta y baja, existen diferencias significativas en el tiempo ($F_{5,10}=4,6769$, $p=0,0184$).

Ejemplo 5: Estudio III del modelo de ratón

La hiperactividad inducida por anfetaminas como modelo de psicosis en la esquizofrenia se estableció bien en la industria. Las figuras 7 y 8 son dos gráficos que representan los resultados de la administración de CM-182 a 30 mg/ml (*es decir*, aproximadamente 465.000 unidades de proteasa) a ratones inyectados con anfetamina para inducir hiperactividad y a ratones inyectados con solución salina como control.

La dosis atenuó significativamente la hiperactividad inducida por la anfetamina, notada como una diferencia insignificante entre los dos grupos de ratones en la distancia total que se movieron en la Figura 7 y en la velocidad en la Figura 8. Se observó, además, que el CM-182 no afectó la actividad inicial en estos ratones, lo que sugiere que la atenuación de la hiperactividad se produjo de una manera no relacionada con la sedación. Esencialmente, el compuesto administrado es no sedante. Lo que los presentes inventores identificaron es que existe significación entre los dos grupos en ambos gráficos (pero no en el grupo de 30 mg/ml), lo que sugiere que la anfetamina indujo la hiperactividad para empezar.

Aunque las modalidades preferidas se demostraron y describieron en la presente descripción, dichas modalidades se proporcionan solo a modo de ejemplo. Pueden ocurrir numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la descripción. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las modalidades de la descripción descrita en la presente descripción para poner en práctica la descripción.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende enzimas digestivas para usar en la prevención o tratamiento de la esquizofrenia, en donde las enzimas digestivas comprenden una amilasa, una lipasa y una proteasa.
2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un individuo que tiene esquizofrenia exhibe uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en uno o más síntomas positivos, uno o más síntomas negativos, uno o más síntomas de deterioro cognitivo, y una combinación de estos.
- 10 3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:
 - 15 i) el uno o más síntomas positivos comprenden alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, habla desorganizada, trastornos del movimiento, comportamiento extraño o una combinación de estos; o
 - 15 ii) el uno o más síntomas negativos incluyen pérdida de motivación, intervalo restringido de experiencia y expresión emocional, capacidad hedónica reducida, aplanamiento afectivo, alogia, avolición o una combinación de estos; o
 - 15 iii) el uno o más síntomas de deterioro cognitivo incluyen una función ejecutiva deficiente, incapacidad para usar la información aprendida, dificultad para prestar atención o concentrarse, o una combinación de estos.
- 20 4. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde las enzimas digestivas se proporcionan como pancreatina.
- 25 5. La composición para su usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las enzimas digestivas se derivan de una fuente seleccionada del grupo que consiste en enzimas animales, enzimas vegetales, enzimas sintéticas, y una combinación de estas.
- 30 6. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las enzimas digestivas son enzimas animales que se derivan de un mamífero, preferentemente, en donde el mamífero es un cerdo.
- 35 7. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las enzimas digestivas son enzimas animales que se derivan de un páncreas.
8. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las composiciones que comprenden enzimas digestivas se recubren con una tecnología seleccionada del grupo que consiste en revestimiento entérico, encapsulación lipídica y una combinación de estos.
- 40 9. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1 u 8, en donde las composiciones que comprenden enzimas digestivas se fabrican mediante el uso de una tecnología seleccionada del grupo que consiste en compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y una combinación de estas.
- 45 10. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la composición se formula para la administración oral.
- 50 11. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde dicha composición es una formulación de dosificación seleccionada del grupo que consiste en una píldora, una tableta, una cápsula, una microcápsula, una minicápsula, una cápsula liberada con el tiempo, una minitableta, un espolvoreado, y una combinación de estos.
- 55 12. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 - 50 (a) la cantidad total de proteasa en dicha composición es de 10.000 a 1.500.000 unidades de la USP/dosis;
 - 50 (b) la cantidad total de amilasa en dicha composición es de 1.000 a 15.000.000 unidades de la USP/dosis; y
 - 50 (c) la cantidad total de lipasa en dicha composición es de 1.500 a 282.000 unidades de la USP/dosis.
- 60 13. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cantidad total de proteasa en dicha composición es 5.000; 7.500; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000; 30.000; 40.000; 50.000; 65.000; 75.000; 100.000; 140.000; 140.400; 150.000; 200.000; 250.000; 300.000; 350.000; 400.000; 450.000; 465.000; 500.000; 550.000; 600.000; 650.000; 700.000; 750.000; 800.000; 850.000; 900.000; 950.000; 1.000.000; 1.050.000; 1.100.000; 1.150.000; 1.200.000; 1.250.000; 1.300.000; 1.350.000; 1.400.000; 1.450.000; o 1.500.000 unidades de la USP/dosis.
- 65 14. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cantidad total de amilasa en dicha composición es 1.000; 3.000; 5.000; 7.500; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000; 30.000; 40.000; 50.000; 65.000; 75.000; 100.000; 144.000; 500.000; 1.000.000; 2.000.000; 3.000.000; 4.000.000; 5.000.000; 6.000.000; 7.000.000; 8.000.000; 9.000.000; 10.000.000; 11.000.000; 12.000.000; 13.000.000; 14.000.000; o 15.000.000 unidades de la USP/dosis.

15. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cantidad total de lipasa en dicha composición es 1.500; 1.880; 2.000; 3.000; 5.000; 7.500; 10.000; 15.000; 20.000; 20.000; 23.000; 23.040; 25.000; 25.000; 30.000; 40.000; 50.000; 65.000; 75.000; 100.000; 125.000; 150.000; 200.000; 250.000; ó 282.000 unidades de la USP/dosis.

5

ARTÍCULOS DE PRUEBA				
Nombre	Código numérico	Fortaleza	Pureza	Otras características
Compuesto de pancreatina	CM 100	Dosis baja: 10 mg de pancreatina suspendida en 1 ml de agua Dosis Alta: 20 mg de pancreatina suspendida en 1 ml de agua	No ensayada	El artículo de prueba es una proteasa que es ligeramente soluble en agua, soluble en agua, insoluble en alcohol, lábil al calor, capaz de ser congelada/descongelada El artículo suministrado fue un polvo carmelita claro

FIGURA 1

DOSIFICACIÓN

Dosificación	Descripción
Baja	10 mg de pancreatina suspendida en 1 ml de agua
Alta	20 mg de pancreatina suspendida en 1 ml de agua

FIGURA 2

DOSIFICACIÓN	ACTIVIDAD DEL NIVEL DE PROTEASA
10 mg/ml	equivalente humano de 155.000 unidades
20 mg/ml	equivalente humano de 310.000 unidades

FIGURA 3

Distancia recorrida por los ratones ckr tratados con CM100 en ensayos de campo abierto espontáneo

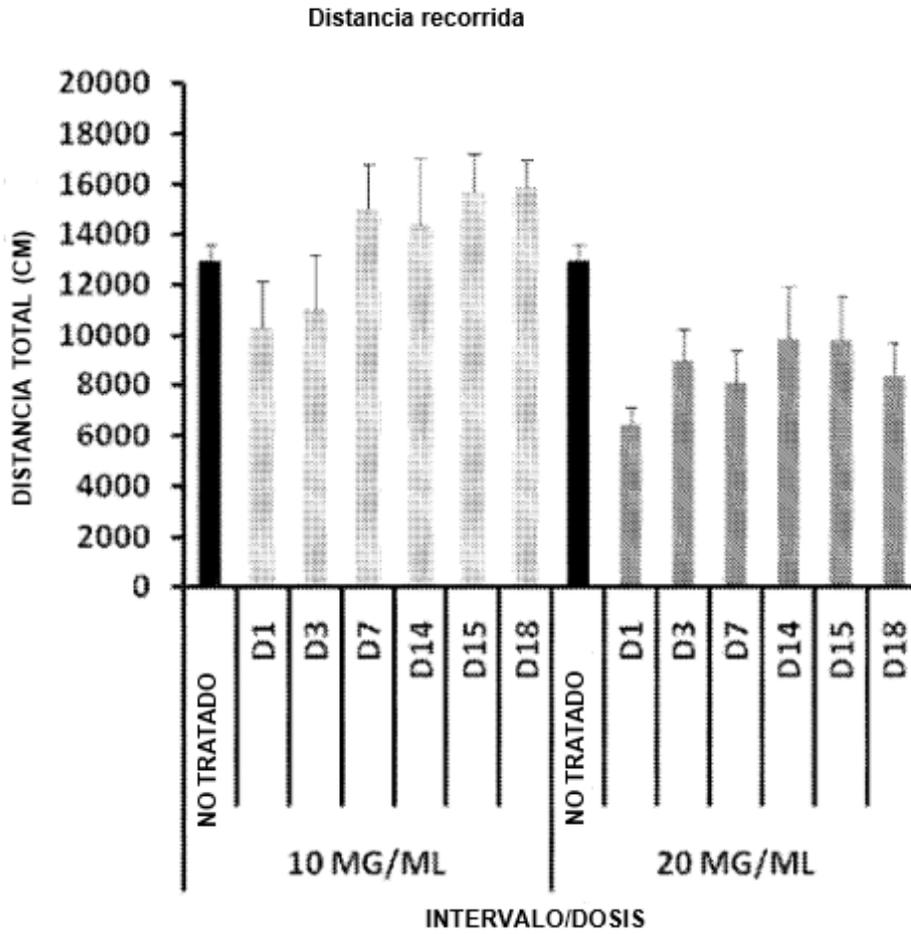


FIGURA 4

Velocidad de los ratones ckr tratados con CM100 en ensayos de campo abierto espontáneo

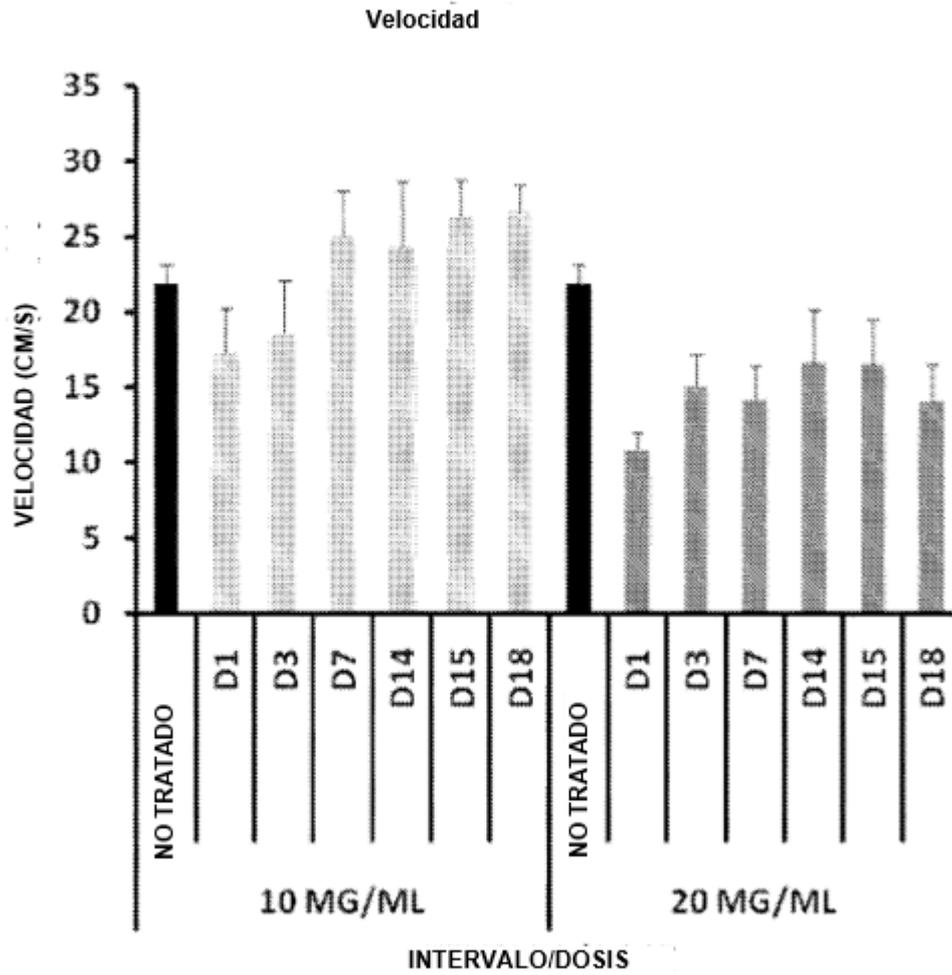


FIGURA 5

Respuesta dependiente de la dosis de aripiprazol en ratones *ckr*

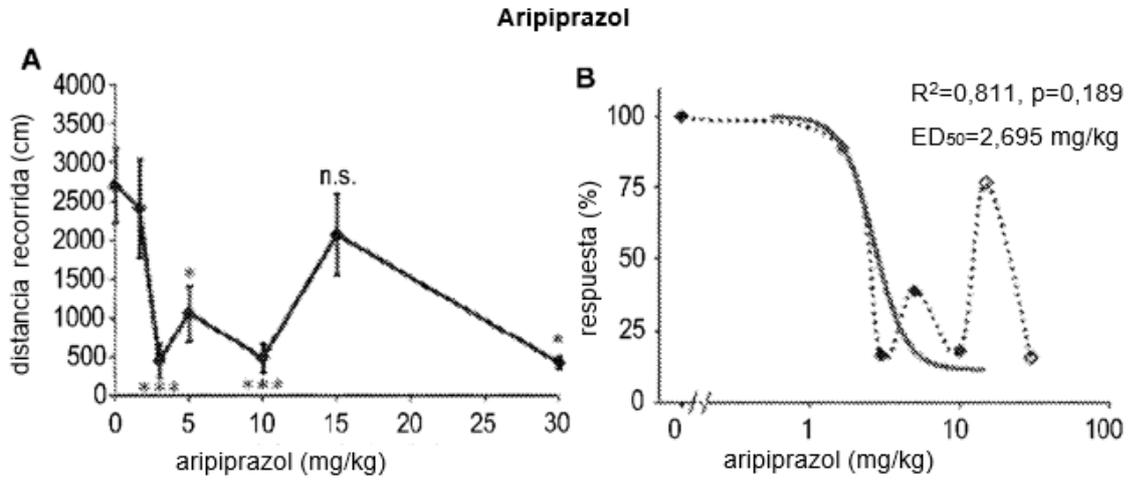


FIGURA 6

Distancia total recorrida (cm/90 min)

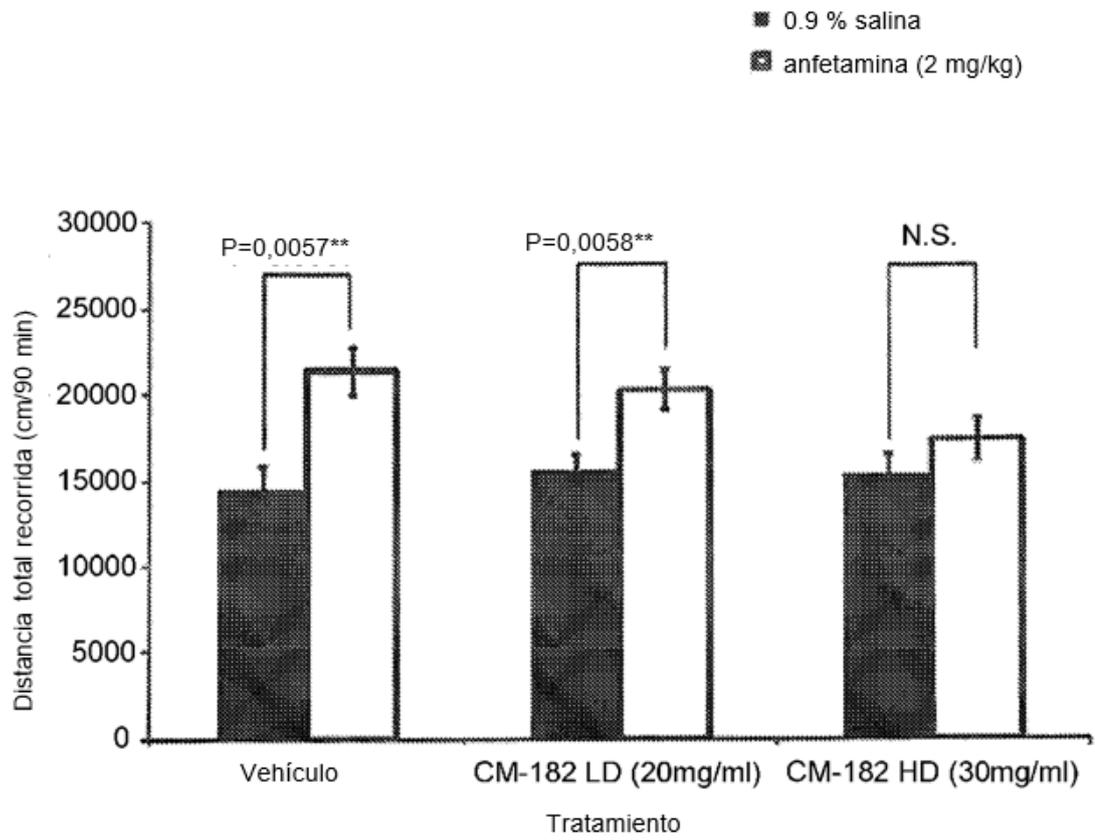


FIGURA 7

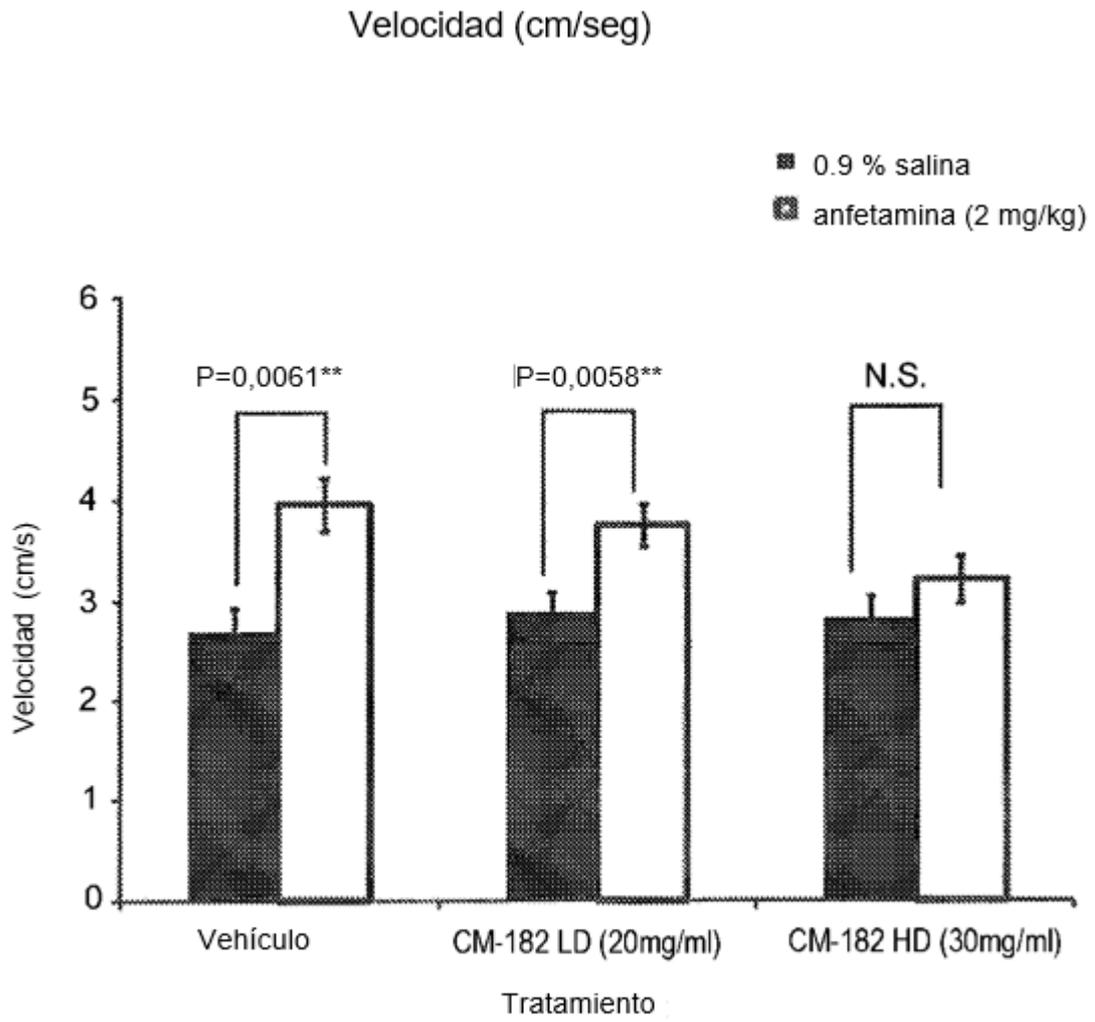


FIGURA 8