(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 784 227**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/43	(2006.01)	***A61K 38/46***	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 38/54	(2006.01)		
A23L 27/60	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/50	(2006.01)		
A23L 33/00	(2006.01)		
A23L 33/195	(2006.01)		
A23L 33/17	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2014** **PCT/US2014/049569**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015** **WO15020943**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2014** **E 14833670 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3030257**

(54) Título: **Composición de enzimas digestivos adecuada para la administración entérica**

(30) Prioridad:

09.08.2013 US 201361864314 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

EREN, DEVRIM;
EKERDT, RUTH;
BOLTRI, LUIGI;
PIRONTI, VINCENZA y
UBIGLIA, LETIZIA

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 784 227 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

Composición de enzimas digestivos adecuada para la administración entérica

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición de enzimas digestivos que comprende un producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable. El procedimiento para la preparación de la composición de enzimas digestivos comprende añadir un producto de enzimas digestivos entéricamente recubierto en un medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además un método para tratar un paciente que sufre de una condición relacionada con insuficiencia pancreática exocrina, que comprende administrar en el paciente una dosis terapéuticamente eficaz de la composición de enzimas digestivos mediante una sonda de alimentación. El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

ANTECEDENTES

La dosis apropiada de las medicaciones para los pacientes es una cuestión importante en el campo de la medicina. Para lactantes, niños más pequeños y pacientes geriátricos en particular, así como en ocasiones también en poblaciones adultas, la administración de medicaciones y métodos de administración con frecuencia presentan problemas sustanciales. Tal como es bien conocido de la técnica, se proporcionan medicaciones en muchas formas (p.ej., líquidas, sólidas y combinaciones de sólidos y líquidos) y se administran en el paciente de muchas maneras (p.ej., por vía oral, mediante inyección, por vía transdérmica). Sin embargo, todavía existe una necesidad de optimizar las formulaciones de dosis complementaria de enzima pancreático para mejorar tanto su eficacia como el cumplimiento del paciente en su utilización. De esta manera, para pacientes que sufren de insuficiencia pancreática exocrina (IPE), lo que se cuestiona es cómo conseguir que un complemento de enzima pancreático sea máximamente eficaz a la dosis más baja, y presentar un perfil de seguridad bien definido.

En casos de insuficiencia pancreática exocrina (IPE), que la FDA estima que sufren más de 200.000 estadounidenses, implica un trastorno fisiológico en el que los individuos con incapaces de digerir correctamente el alimento debido a una falta de enzimas digestivos producidos por el páncreas. Esta pérdida de enzimas digestivos conduce a trastornos tales como la mala digestión y mala absorción de nutrientes que conduce a mala nutrición y a otras condiciones fisiológicas consecuentes y no deseables asociadas a ellos. Dichos trastornos son comunes de personas que sufren de fibrosis quística (FQ) y otras condiciones que comprometen la función exocrina del páncreas, tal como el cáncer pancreático, la pancreatectomía y la pancreatitis. La mala nutrición puede ser potencialmente letal en caso de dejarse si tratar, particularmente en el caso de lactantes y pacientes de FQ. El trastorno puede conducir a un crecimiento deficiente, a una respuesta inmunitaria comprometida y una esperanza de vida acortada.

Los enzimas digestivos, tales como los enzimas pancrelipasa y otros productos enzimáticos pancreáticos (PEP) pueden administrarse para, como mínimo, remediar parcialmente la IPE. Los enzimas digestivos administrados permiten a los pacientes digerir más eficazmente su alimento.

Los enzimas pancrelipasa utilizados para tratar la IPE son principalmente una combinación de tres clases de enzimas: lipasa, amilasa y proteasa, junto con otros enzimas, incluyendo elastasas, fosfolipasas y colesterasas, entre otros, y diversos cofactores y coenzimas con sus diversos cofactores y coenzimas; se muestran los niveles o potencias en los productos enzimáticos. Dichos enzimas se producen naturalmente en el páncreas y resultan importantes en la digestión de grasas, proteínas y carbohidratos. Los enzimas catalizan la hidrólisis de grasas en glicerol y ácidos grasos, almidón en dextrina y azúcares, y proteínas en aminoácidos y sustancias derivadas. Sin embargo, la digestión es un proceso complejo que implica muchos otros enzimas y sustratos que contribuyen a corregir el funcionamiento digestivo y para producir el abanico completo de productos digestivos.

Los enzimas pancrelipasa se preparan típicamente a partir de glándulas pancreáticas porcinas. Entre otras fuentes de pancrelipasa se incluyen glándulas pancreáticas bovinas o jugos pancreáticos. La fuente de mamífero natural de estos enzimas resulta en un producto con una composición enzimática que es similar a la secretada por el páncreas humano. También pueden utilizarse otras fuentes no de mamífero, por ejemplo las indicadas en los documentos nº US 6051220, nº US 2004/0057944, nº US 2001/0046493 y nº WO2006044529.

Los enzimas pancreáticos muestran una actividad óptima bajo condiciones prácticamente neutras y ligeramente alcalinas. Bajo condiciones gástricas, los enzimas pancreáticos pueden inactivarse con una pérdida resultante de la actividad biológica. Las lipasas pancreáticas, las cuales son importantes en el tratamiento de la mala absorción, resultan especialmente sensibles a la inactivación gástrica. De esta manera, la actividad de las lipasas típicamente se monitoriza para determinar la estabilidad de una composición de enzimas que contiene lipasa.

Se ha desarrollado una composición que contiene enzimas digestivos, tales como los enzimas pancrelipasa, para la administración oral en forma de cápsulas (Zenpep®, Creon®) tablets (Viokace™, Viokase®) y granulado. Sin embargo, en el caso de que el paciente sea incapaz de deglutir las cápsulas, puede abrirse cada cápsula y el contenido pulverizarse en una pequeña cantidad de alimento, habitualmente un alimento ácido blando (tal como compota de manzana disponible comercialmente) y administrarse por vía oral en el paciente con una cuchara. Alternativamente, dichas medicaciones pueden administrarse por vía oral en neonatos y niños utilizando un dispositivo de jeringa que contiene el contenido suspendido en un medio susceptible de administración de esta manera.

También se reconoce que, para algunos pacientes, incluyendo pacientes pediátricos y adultos con una condición relacionada con IPE, resulta necesaria la alimentación por tubos entéricos, incluyendo sondas de alimentación entérica de luz más pequeña, tales como las sondas de alimentación gástrica y yeyunal, más particularmente para pacientes que se ven incapaces de ingerir enzimas digestivos por vía oral.

La alimentación entérica puede proporcionarse por: la boca (tubo orogástrico u OG), la nariz (tubo nasogástrico o NG), el estómago (gastrostomía, o GT) o el intestino (yeyunostomía, o IT). Pueden utilizarse para administrar calorías y nutrientes durante el sueño nocturno o diurno. Una sonda de alimentación nasogástrico, o “tubo NG”, se pasa por la nariz, bajando por el esófago y hasta el interior del estómago. Las sondas de alimentación gástrica, o “tubo G”, por otra parte, se insertan por una pequeña incisión en el abdomen directamente en el estómago y crecientemente se están convirtiendo en el estándar de cuidado para muchos pacientes, tales como los pacientes de fibrosis quística, quienes muestran una pérdida crónica de peso y requieren nutrición entérica a largo plazo. La colocación de una sonda de alimentación depende de una diversidad de condiciones, entre ellas la salud general del paciente y la edad, la gravedad de la condición, la duración de la colocación, el tipo de tubo, los medios de colocación, la comodidad del paciente, las complicaciones atenuantes, el potencial de infección, consideraciones económicas, disponibilidad, acceso y utilización. De esta manera, se encuentra disponible una diversidad de tubos en varios tamaños para dichas aplicaciones.

Entre los beneficios a corto plazo de la alimentación entérica se incluyen una ganancia de peso inmediata y una energía incrementada. Entre las ganancias a largo plazo se incluyen un incremento de la grasa corporal, de la masa muscular magra, mayor fuerza, un sistema inmunitario más fuerte, menos pérdida de peso durante las infecciones pulmonares, una mayor sensación de control del peso corporal y otros numerosos beneficios.

Sin embargo, para la administración entérica de enzimas digestivos en forma particulada, incluso al añadirlos con un medio nutricional administrable, existen problemas preparativos y administrativos. Un problema es cómo garantizar que los enzimas digestivos puedan ejercer eficazmente su actividad enzimática sobre constituyentes susceptibles a los mismos en un medio nutricional administrable al administrarlos en una mezcla con ellos, y evitar obstrucciones del tubo entérico por los particulados de enzima digestivo. La utilización de formas de tableta de productos de enzimas digestivos también adolece de los mismos problemas. También es obligatorio disponer de una composición estable y homogénea para garantizar una administración consistente y completa de los enzimas digestivos mediante administración entérica, p.ej., mediante una jeringa y por el lumen del tubo G, sin taponamiento o adherencias. Dicho procedimiento de administración resulta afectado por varios factores, en particular por la cantidad de enzimas digestivos, la dimensión y la forma de las partículas enzimáticas. El medio nutricional administrable, las características del tubo (diámetro interno), la preparación de composición de enzimas digestivos y el procedimiento de administración también son factores importantes.

Para evitar problemas durante la administración entérica, las potencias de dosis bajas habitualmente resultan preferentes respecto a las potencias de dosis elevadas. No se considera la escalabilidad y los protocolos propuestos preferentemente están destinados a administrar partículas de pancrelipasa con el alimento infantil utilizando el diámetro más pequeño y la longitud de estoma de los tubos más larga (el diámetro interno y longitud del tubo). De hecho, sólo se recomiendan cápsulas de enzima de dosis baja para la administración con sondas de alimentación. La dosis de 4.000 IU USP de lipasa (Pancrecarb® MS4) se administra en combinación con compota de manzana mediante tubos G utilizando sondas de alimentación 14 Fr. El contenido de una cápsula de 12.000 unidades de lipasa de Creon® se informa de que se administra por tubos G de tamaño 16 Fr o 18 Fr (dependiendo de los tipos de tubo) tras mezclar en los mismos 15 ml de medio de alta viscosidad (Shlieout et al., Clin. Drug Investig. 31, 7, e1-e7, 2011). En aLGUNOS productos de pancrelipasa, la dimensión/forma y/o la cantidad de las perlas no permite una correcta administración entérica. El taponamiento de la sonda sigue siendo un gran problema para la administración entérica, que no resulta aceptable terapéuticamente.

No se informa de la administración de potencias de dosis elevadas utilizando sondas de alimentación de diámetro adecuado debido a que la escalabilidad de las potencias de dosis bajas anteriormente indicada es problemática. La evitación del riesgo de bloqueo de la sonda de alimentación (adherencias, taponamiento/obstrucción) y el daño a los pellets (la integridad del pellet resulta importante para garantizar gastrorresistencia y actividad de lipasa) son problemas que no han sido resueltos para perlas con dimensiones más grandes o no uniformes, o que presentan un intervalo de tamaños de partícula amplio.

En vista de lo anteriormente expuesto, no existe ningún procedimiento rápido, práctico y eficaz para administrar por

vía entérica un producto de enzimas digestivos que pueda aplicarse en diferentes personas y con diferentes equipos. Además, no existe ningún protocolo que resulte adecuado para administrar por vía entérica potencias de dosis elevadas de los enzimas digestivos de partículas de gran dimensión mediante administración entérica sin ningún daño al ingrediente activo y sin obstrucción de la sonda de alimentación entérica.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición de enzimas digestivos según las reivindicaciones que comprende un producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable. El procedimiento para la preparación de la composición de enzimas digestivos comprende añadir un producto de enzimas digestivos entéricamente recubierto en un medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además una composición según las reivindicaciones para la utilización en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una condición relacionada con insuficiencia pancreática exocrina, que comprende administrar en el paciente una dosis terapéuticamente eficaz de la composición de enzimas digestivos mediante un medio nutricional administrable por una sonda de alimentación.

Según un aspecto de la invención, la composición de enzimas digestivos incluye un producto de enzimas digestivos entéricamente recubierto, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable. En una realización, el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente presenta una capa de polimérico entérico. El enzima digestivo recubierto entéricamente es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente. En una realización, el producto de pancrelipasa recubierto entéricamente es un producto multiparticulado. El producto multiparticulado se encuentra en la forma de perlas, polvos, gránulos, tabletas, esferas, minitabletas, microtabletas, micropartículas, microesferas, microcápsulas o micropellets.

En una realización, el polímero entérico se selecciona del grupo que consiste en ftalato de acetato de cellosa, ftalato de hidroxipropil-metilcellosa, succinato de acetato de hdiroxipropil-metilcelulosa, copolímero de metilmetacrilato, y copolímero de ácido metacrílico/metilmetacrilato y copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1). En una realización, el producto de enzimas digestivos se encuentra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

El medio nutricional administrable es un alimento blando. En otra realización, el medio nutricional administrable es un alimento infantil.

En una realización, el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se selecciona del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites sintéticos y ácidos grasos, o una mezcla de los mismos. El aceite vegetal se selecciona del grupo que consiste en aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de oliva extra virgen, aceite de germen de trigo, aceite de hígado de bacalao, aceite de borraja, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de coco, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de almendra dulce y aceite de hueso de albaricoque o una mezcla de los mismos.

En una realización, el alimento blando se añade en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa. En otra realización, el alimento blando se añade en una cantidad de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa de partículas de pancrelipasa. El ingrediente aceitoso viscoso se añade en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de la composición de enzimas digestivos. El procedimiento incluye mezclar el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable. El producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad se añaden secuencialmente y se mezclan en un recipiente y después la composición se vierte en una jeringa o se añade parcialmente y se mezcla en un recipiente, se añade parcialmente a una jeringa y después se mezclan juntos en la jeringa, o se añaden directamente a una jeringa y se mezclan en la misma. El procedimiento incluye además las etapas de: 1) añadir partículas de pancrelipasa entéricamente recubiertas en un recipiente; 2) introducir un medio nutricional administrable en un barril de jeringa seguido de las partículas de pancrelipasa y después un ingrediente aceitoso de baja viscosidad; 3) agitar la jeringa hacia arriba y hacia abajo vigorosamente para dispersar las partículas de pancrelipasa en la composición obtenida, y 4) elimina el exceso de aire respecto de la jeringa.

El procedimiento incluye además las etapas de: 1) introducir un medio nutricional administrable en una jeringa; 2) añadir partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente a la misma; 3) añadir el ingrediente aceitoso de baja viscosidad a la misma; 4) agitar la jeringa para dispersar las partículas de pancrelipasa en la composición obtenida, y 5) eliminar al exceso de aire respecto de la jeringa.

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un paciente pediátrico o adulto que requiere la composición de enzimas digestivos. El método incluye administrar por vía entérica en el paciente

la composición de enzimas digestivos que incluye un producto de enzimas digestivos recubiertos entéricamente, medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable.

El producto de enzimas digestivos es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente en una cantidad terapéuticamente eficaz de 5.000 IU USP de lipasa o superior, el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 15 ml, por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa, el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable y el tubo G utilizado para la administración entérica presenta un diámetro interno de por lo menos 18 Fr.

En una realización, el producto de enzimas digestivos es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente en una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 10.000 IU USP de lipasa o superior; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable y el tubo G utilizado para la administración entérica presenta un diámetro interno de por lo menos 18 Fr.

En una realización, el medio nutricional administrable es alimento blando y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es aceite vegetal. En otra realización, el medio nutricional administrable es alimento infantil y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es aceite de semilla de girasol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención se refiere a un producto de enzimas digestivos que es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente.

Otra realización de la invención es el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente en una forma multiparticulada.

La invención establece un procedimiento fiable para una administración directa de partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente en presencia de diferentes medios nutricionales administrables mediante una jeringa apropiada y un tubo de tamaño y tipo adecuados, a fin de garantizar la administración consistente y completa de las perlas de pancrelipasa mediante la jeringa y por la luz del tubo sin taponamiento, adherencias y sin daño a las perlas o pérdida de la integridad del recubrimiento entérico.

Los multiparticulados pueden encontrarse en forma de perlas, polvos, gránulos, tabletas, esferas, minitabletas, microtabletas, micropartículas, microesferas, microcápsulas o micropellets. El producto de enzimas digestivos utilizado según la invención puede encontrarse en cualesquiera formas de administración adecuadas, incluyendo tabletas, cápsulas, gránulos o sobres.

El producto de enzimas digestivos que resulta útil según la invención contiene partículas de enzima de pancrelipasa recubiertas entéricamente.

La expresión recubierto entéricamente identifica la presencia de una capa polimérica entérica en torno a las partículas de enzima. Un polímero entérico es un polímero que protege a los enzimas digestivos frente al medio gástrico. Son ejemplos de polímeros entéricos o polímeros solubles en agua dependientes del pH, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hdiroxipropilmetilcelulosa y shellac, copolímeros de metilmetacrilato y copolímeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) (tales como Eudragit® L30D55).

Entre los ejemplos de dichos productos de enzima pancrelipasa recubiertos entéricamente disponibles en el mercado se incluyen Zenpep® y Ultresa®.

La expresión “enzima digestivo” utilizada en la presente memoria se refiere a un enzima en el tracto alimentario que descompone los componentes del alimento de manera que puedan ser asimilados o absorbidos por el organismo. Entre los ejemplos no limitativos de enzimas digestivos se incluyen los enzimas pancrelipasa (también denominados pancrelipasa o pancreatina), lipasa, colipasa, tripsina, quimiotripsina, quimiotripsina B, pancreatopeptidasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, glicerol éster hidrolasa, fosfolipasa, esterol éster hidrolasa, elastasa, quininogenasa, ribonucleasa, desoxirronucleasa, α-amilasa, papaína, quimiopapaína, glutenasa, bromelaína, ficina, β-amilasa, celulasa, β-galactosidasa, lactasa, sucrasa, isomaltasa y mezclas de los mismos.

La expresión “enzima pancreático” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquiera de los tipos de enzima presentes en la secreción pancreática, tales como amilasa, lipasa, proteasa o mezclas de los mismos, o cualquier extracto de origen pancrático con actividad enzimática, tal como la pancreatina.

Las expresiones “enzima pancrelipasa” o “pancrelipasa” o “pancreatina” se refieren a una mezcla de varios tipos de

enzimas, incluyendo los enzimas amilasa, lipasa y proteasa. El enzima pancrelipasa se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo de Nordmark Arzneimittel GmbH, o de Scientific Protein Laboratories LLC.

El término “API” se utiliza en la presente memoria para referirse a “enzimas digestivos” o “enzima pancrelipasa” o “pancreatina” o “pancrelisa”.

El término “lipasa” se refiere a un enzima que cataliza la hidrólisis de lípidos a glicerol y ácidos grasos simples. Entre los ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención se incluyen, aunque sin limitación, lipasa animal (p.ej., lipasa porcina), lipasa bacteriana (p.ej., lipasa de Pseudomonas y/o lipasa de Burkholderia), lipasa fúngica, lipasa vegetal, lipasa recombinante (p.ej., producida mediante tecnología de ADN recombinante por una célula huésped adecuada, seleccionada de cualquiera de bacterias, levaduras, hongos, células huésped vegetales, de insecto o de mamífero en cultivo, o lipasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia natural, lipasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a ácido nucleico codificante de lipasa natural, etc.), lipasa sintética, lipasa modificada químicamente y mezclas de los mismos. El término “lípidos” incluye ampliamente moléculas naturales, incluyendo grasas, ceras, esteroles, vitaminas liposolubles (tales como las vitaminas A, D, E y K), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, etc.

El término “amilasa” se refiere a enzimas glucósido hidrolasa que descomponen el almidón, por ejemplo las α-amilasas, β-amilasas, γ-amilasas, α-glucosidasas ácidas, amilasa salivales, tales como ptialina, etc. Entre las amilasas adecuadas para la utilización en la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, amilasas animales, amilasas bacterianas, amilasas fúngicas (p.ej., amilasa de *Aspergillus*, por ejemplo amilasa de *Aspergillus oryzae*), amilasas vegetales, amilasas recombinantes (p.ej., producidas mediante tecnología de ADN recombinante por una célula huésped adecuada, seleccionada de cualquiera de bacterias, levaduras, hongos, células vegetales, de insecto o de mamífero en cultivo, o amilasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia natural, amilasas codificadas por un ácido nucleico que es homóloga o sustancialmente idéntica a un ácido nucleico codificante de amilasa natural, etc.), amilasas modificadas químicamente y mezclas de los mismos.

El término “proteasa” se refiere de manera general a enzimas (p.ej., proteinasas, peptidasas o enzimas proteolíticos) que rompen los enlaces peptídicos entre aminoácidos de proteínas. Las proteínas se identifican de manera general según su tipo catalítico, p.ej., peptidasas de ácido aspártico, peptidasas de cisteína (tiol), metalopeptidasas, serina peptidasas, treonina peptidasas, proteasas alcalinas o semialcalinas, peptidasas neutras y peptidasas de mecanismo catalítico desconocido. Entre los ejemplos no limitativos de proteasas adecuadas para la utilización en la presente invención se incluyen serina proteasas, treonina proteasas, cisteína proteasas, ácido aspártico proteasas (p.ej., plasmepsina), metaloproteasas y ácido glutámico proteasas. Además, entre las proteasas adecuadas para la utilización en la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, proteasa animales, proteasas bacterianas, proteasas fúngicas (p.ej., una proteasa de *Aspergillus melleus*), proteasas vegetales, proteasas recombinantes (p.ej., producidas mediante tecnología de ADN recombinante mediante una célula huésped adecuada, seleccionada de cualquiera de bacterias, levaduras, hongos, células de hongos, vegetales, de insecto o de mamífero en cultivo, o proteasas recombinantes, que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia natural, proteasas codificadas por un ácido nucleico que es homóloga o sustancialmente idéntica a un ácido nucleico codificante de proteasa natural, etc.), proteasas químicamente modificadas y mezclas de los mismos.

Los enzimas pancrelipasa de la composición de la presente invención pueden incluir una o más lipasas (es decir, una lipasa, o dos o más lipasas), una o más amilasas (es decir, una amilasa, o dos o más amilasas), una o más proteasas (es decir, una proteasa, o dos o más proteasas), y mezclas de dichos enzimas en diferentes combinaciones y proporciones.

Las actividades de lipasa en las composiciones útiles para la presente invención pueden ser de aproximadamente 650 a aproximadamente 45.000 IU (método USP), de aproximadamente 675 a aproximadamente 825 IU, de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 28.000 IU (método USP), de aproximadamente 2.700 a aproximadamente 3.300 IU, de aproximadamente 4.500 a aproximadamente 5.500 IU, de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.000 IU, de aproximadamente 13.500 a aproximadamente 16.500 IU, y de aproximadamente 18.000 a aproximadamente 22.000 IU, de aproximadamente 22.500 a aproximadamente 27.500 IU, de aproximadamente 36.000 a aproximadamente 44.000 IU, y todos los intervalos y subintervalos entre ellos. Además, la actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 5.000 unidades de lipasa PhEur y aproximadamente 30.000 unidades de lipasa PhEur; puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 5.000, o aproximadamente 10.000, o aproximadamente 12.500, aproximadamente 15.000 o aproximadamente 20.000 o aproximadamente 30.000, o aproximadamente 40.000 unidades de lipasa PhEur.

Las actividades de amilasa en las composiciones pueden ser de aproximadamente 1.600 a aproximadamente 6.575 IU (USP), de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 225.000 IU, por ejemplo de aproximadamente 6.400 a aproximadamente 26.300 IU, de aproximadamente 10.700 a aproximadamente 43.800 IU, de aproximadamente 21.500 a aproximadamente 87.500 IU, de aproximadamente 32.100 a aproximadamente 131.300 IU, de

aproximadamente 42.900 a aproximadamente 175.000 IU, de aproximadamente 53.600 a aproximadamente 218.700 IU, y todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Las actividades de proteasa en las composiciones pueden ser de aproximadamente 1.250 a aproximadamente 3.850 IU (USP), de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 130.000 IU, de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 15.400 IU, de aproximadamente 8.400 a aproximadamente 25.700 IU, de aproximadamente 16.800 a aproximadamente 51.300 IU, de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 77.000 IU, de aproximadamente 33.500 a aproximadamente 102.800 IU, de aproximadamente 41.800 a aproximadamente 128.300 IU, y todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 675 y aproximadamente 825 IU (USP); la actividad de amilasa, entre aproximadamente 1.600 y aproximadamente 6.575 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 1.250 y aproximadamente 3.850 IU (USP). La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 2.700 y aproximadamente 3.300 IU; la actividad de amilasa, entre aproximadamente 6.400 y aproximadamente 26.300 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 15.400 IU (USP). La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 4.500 y aproximadamente 5.500 IU; la actividad de amilasa, entre aproximadamente 10.700 y aproximadamente 43.800 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 8.400 y aproximadamente 25.700 IU (USP). La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 9.000 y aproximadamente 11.000 IU; la actividad de amilasa, entre aproximadamente 21.500 y aproximadamente 87.500 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 16.800 y aproximadamente 51.300 IU (USP). La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 13.500 y aproximadamente 16.500 IU; la actividad de amilasa, entre aproximadamente 32.100 y aproximadamente 131.300 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 25.000 y aproximadamente 77.000 IU (USP). La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 18.000 y aproximadamente 22.000 IU; la actividad de amilasa, entre aproximadamente 42.900 y aproximadamente 175.000 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 33.500 y aproximadamente 102.600 IU (USP). La actividad de lipasa puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 22.000 y aproximadamente 27.500 IU; la actividad de amilasa, entre aproximadamente 53.600 y aproximadamente 218.700 IU y la actividad de proteasa, entre aproximadamente 41.800 y aproximadamente 128.300 IU (USP).

En una realización de la presente invención, pueden utilizarse unidades individuales que contienen una fracción de las actividades anteriormente listadas. En la invención, se utiliza una cantidad eficaz de enzimas pancrelipasa para preparar la composición; dicha cantidad eficaz de enzimas puede ser de un total de aproximadamente 3.000, de aproximadamente 4.000, de aproximadamente 4.200, de aproximadamente 5.000, de aproximadamente 6.000, de aproximadamente 8.000, de aproximadamente 10.000, de aproximadamente 10.440, de aproximadamente 10.500, de aproximadamente 13.800, de aproximadamente 15.000, de aproximadamente 16.000, de aproximadamente 16.800, 16.800, de aproximadamente 20,000, de aproximadamente 20.880, de aproximadamente 21.000, de aproximadamente 24.000, o de 25.000, IU (USP), unidades de lipasa o múltiplos de los mismos, o de aproximadamente 5.000, o de aproximadamente 12.500, o de aproximadamente 30.000 unidades de lipasa PhEur o múltiplo de los mismos. Se reivindica una composición de enzimas digestivos que comprende pancrelipasa en una cantidad de 5.000 IU USP de lipasa o superior.

La invención es una composición de enzimas digestivos que comprende partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable.

Otra realización según la invención se refiere a un medio nutricional administrable de alta viscosidad. Lo anterior puede permitir suspender las perlas correctamente, garantizando de esta manera el paso por el tubo G entero hasta alcanzar el sitio de acción deseado sin sedimentación, lo que puede conducir al taponamiento del tubo.

Otra realización según la invención es un medio nutricional administrable que es ligeramente ácido. Presenta un pH < 5 para evitar la disrupción potencial del recubrimiento entérico, la liberación temprana de enzimas y/o la pérdida de actividad enzimática. Es compatible con el producto de enzimas digestivos. Su viscosidad resulta adecuada tanto para permitir la suspensión de partículas de pancrelipasa como para garantizar la carga y descarga de la jeringa. Resulta adecuada para la administración en todo tipo de pacientes, incluyendo neonatos y niños pequeños, y no afecta a permeabilidad del tubo G.

El medio nutricional administrable según la invención es un alimento blando, tal como un alimento para bebés. Se da a conocer además una fórmula nutricional que puede ser una adecuada para adultos, niños o neonatos. Contiene una cantidad específica de nutrientes, que es una mezcla de carbohidratos, lípidos, proteínas y componentes poliméricos que pueden encontrarse en forma hidrolizada. La fórmula nutricional puede comprender además otros ingredientes, tales como elementos traza y fibras. Entre las fórmulas entéricas utilizadas comúnmente se incluyen fórmulas poliméricas u otras fórmulas especializadas. Las fórmulas poliméricas, incluyendo las fórmulas comerciales a base de leche o sin lactosa se encuentran disponibles comercialmente y generalmente proporcionan una dieta equilibrada completa. Entre las fórmulas especializadas se incluyen las proteínas hidrolizadas o en ocasiones fórmulas de aminoácidos, que se utilizan para pacientes que presentan dificultades para digerir proteínas complejas.

Son ejemplos de fórmulas entéricas líquidas comerciales para adultos/niños, Peptamen® Junior 1, Peptamen® Junior 1.5 y Ensure® Plus. Son ejemplos de fórmulas infantiles comerciales, Humana® 1, Neolatte® 1 y Neolatte® 2.

El alimento blando es un medio nutricional administrable apropiado. Presenta la ventaja de que se encuentra fácilmente disponible en el mercado y se utiliza comúnmente (particularmente la compota de manzana) para administrar TREP (terapia de reemplazo de enzimas pancreáticos) en neonatos y niños pequeños. Con el almacenamiento, el alimento blando no debe separarse en dos o más fases (tal como una fase líquida superior y una fase viscosa inferior). Además, debe ser homogénea, es decir, no debe contener ningún trozo pequeño de fruta (manzana), que podrían taponar el tubo G; la viscosidad, la fluidez y la homogeneidad son características importantes. El alimento blando presenta una viscosidad elevada y es ligeramente ácido.

El medio nutricional administrable es alimento blando. En una realización según la invención, el alimento blando se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml (p.ej., 2, 5, 10, 15) por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa, más particularmente 2 ml a 10 ml. Se da a conocer además un alimento blando que se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 2 ml a 15 ml (p.ej., 2, 5, 10, 15 ml por cada 20.000 a 40.000 IU FIP de lipasa).

Son ejemplos de alimentos blandos, las salsas basadas en untables de frutas. Otros ejemplos de alimentos blandos se seleccionan de compota de manzana, “3rd Food” (fase 3 de la alimentación infantil) de compota de manzana, manzana-plátano, “3rd Food” de melocotón, compota de manzana normal, salsa de plátano, “1st Food” de salsa de plátano, “1st Food” de peras, “1st Food” de compota de manzana, “3rd Food” de manzana, plátano y melocotón.

El ingrediente aceitoso de baja viscosidad se selecciona del grupo de aceites vegetales, aceites sintéticos y ácidos grasos, o mezclas de los mismos.

El aceite vegetal se selecciona de aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de oliva extra virgen, aceite de germen de trigo, aceite de hígado de bacalao, aceite de borraja, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de coco, aceite de colza, aceite de sésamos, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de almendra dulce y aceite de hueso de albaricoque, o mezclas de los mismos.

El aceite sintético se selecciona de triglicéridos de cadena intermedia (TCI), dicaprilo-caprato de propilenglicol, behenato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, oleato de glicerilo, caprilato/caprato de glicerilo, caprilato/caprato de coco, laurato de glicerilo, miristato de glicerilo, cocoato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado dicaprilato/caprato de butilenglicol y aceite vegetal refinado, o una mezcla de los mismos.

El ácido graso se selecciona de ácidos grasos C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C-18, C19, C20, C21 y C22, o mezclas de los mismos.

El ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente junto con los alimentos blandos en una cantidad que garantiza que se administra una concentración de dosis terapéutica adecuada sin ningún riesgo. El ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1,2 ml a aproximadamente 10 ml (aproximadamente entre 1/4 y aproximadamente 1 cucharada de café) por cada aproximadamente 5 ml de alimento blando. La cantidad preferente de ingrediente aceitoso de baja viscosidad es de aproximadamente 1,2 ml a aproximadamente 5 ml, más particularmente de aproximadamente 5 ml.

En una realización de la invención, el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es un aceite vegetal.

En una realización particular, el aceite vegetal es aceite de girasol.

Una realización de la invención es la composición de enzimas digestivos en la que el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente multiparticulado; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto pancrelipasa, y el ingrediente viscoso de baja viscosidad se encuentra presente ne una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable.

Se da a conocer además una composición de enzimas digestivos en la que el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente multiparticulado; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 20 ml por cada aproximadamente 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto pancrelipasa, y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable.

Todavía otra realización de la invención es la composición de enzimas digestivos en la que el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente multiparticulado; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a aproximadamente 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto pancrelipasa, y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra

presente en una cantidad de 5%, de aproximadamente 10%, de aproximadamente 20% o de 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable.

Una realización particular preferente de la invención es la composición de enzimas digestivos en la que el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente multiparticulado; el medio nutricional administrable es un alimento blando (tal como un alimento para bebés) en una cantidad de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto pancrelipasa, y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es un aceite vegetal (tal como aceite de semilla de girasol) en una cantidad de 5%, de aproximadamente 10%, de aproximadamente 20% o de 25%.

Otra realización de la invención es un procedimiento para la preparación de la composición de enzimas digestivos, que comprende mezclar un producto de enzimas pancrelipasa recubierto entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad a fin de obtener la composición de enzimas digestivos.

Todavía otra realización de la invención es un procedimiento para la preparación de la composición de enzimas digestivos, en el que es una dispersión homogénea, que comprende mezclar un producto enzimático de pancrelipasa recubierto entéricamente, un medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad a fin de obtener la composición de enzimas digestivos en forma de una dispersión homogénea.

El procedimiento para preparar la composición de enzimas digestivos que comprende partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente multiparticuladas se lleva a cabo en ningún orden específico para mezclar los ingredientes. El producto de enzimas digestivos (tal como partículas de pancrelipasa) puede mezclarse con medio nutricional administrable, más particularmente para formar una mezcla homogénea, y después se añade y se mezcla el ingrediente viscoso de baja viscosidad, o se mezcla el medio nutricional administrable con el ingrediente aceitoso de baja viscosidad, más particularmente para formar una emulsión y después se añade y se mezcla el producto de enzimas digestivos (tal como las partículas de pancrelipasa).

La cantidad de composición de enzimas digestivos administrar por vía entérica por la jeringa y tubo es siempre constante, con independencia del orden de adición. En una realización de la invención, la combinación de los ingredientes de la composición de enzimas digestivos y su mezcla se lleva a cabo en una taza o recipiente separado y después la mezcla puede administrarse por vía entérica.

En otra realización de la invención, la combinación de los ingredientes de la composición de enzimas digestivos y su mezcla se llevan a cabo parcialmente (primera etapa) en una taza o recipiente separado y parcialmente (segunda etapa) en la jeringa. A continuación, la mezcla de la primera etapa se vierte en la jeringa y se mezcla junto con la mezcla de la etapa 2 ya preparada en la jeringa.

En una realización adicional de la invención, todas las combinaciones de los ingredientes de la composición de enzimas digestivos y las etapas de mezcla se llevan a cabo directamente en la jeringa. De acuerdo con lo anterior, las etapas de mezcla se llevan a cabo manualmente o mediante agitación vigorosa de la jeringa. En cualquier caso, resulta importante que durante las etapas de adición y mezcla no se produzca ninguna pérdida de dosis.

En una realización, la preparación de la composición de enzimas digestivos de la invención comprende las etapas siguientes:

método A: 1) apertura de la forma de dosis que contiene las partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente (tal como la cápsula) y vertido de las perlas en un recipiente, 2) vertido de las partículas de pancrelipasa en el barril de jeringa, 3) adición con aspiración de un volumen apropiado de medio nutricional administrable a la jeringa, 4) adición mediante aspiración de un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, y 5) cobertura de la punta de la jeringa (tal como con el dedo) y agitación de la jeringa para homogeneizar la composición.
Método B: 1) introducción de un medio nutricional administrable en un recipiente (tal como un vaso para medicamento o taza pequeña), 2) adición de partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente al medio nutricional administrable, 3) agitación manual de la mezcla de partículas y medio nutricional administrable, más particularmente para obtener una suspensión homogénea, y 4) adición de un ingrediente aceitoso de baja viscosidad y agitación manual de la mezcla para obtener la composición.
Método C: 1) adición de las partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente a un recipiente (tal como un vaso o taza pequeña), 2) introducción de un medio nutricional administrable en un barril de jeringa seguido de las partículas de pancrelipasa y después un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, 3) agitación de la jeringa hacia arriba y hacia abajo vigorosamente para dispersar las partículas de pancrelipasa en la composición obtenida, y 4) eliminar el exceso de aire de la jeringa.

Más específicamente, el método C comprende las etapas siguientes: 1) abrir la forma de dosis de producto de pancrelipasa recubierto entéricamente y vertido de las partículas de pancrelipasa en un recipiente (tal como un vaso o taza pequeña), 2) extracción del émbolo de la jeringa, cubriendo la punta de la jeringa (tal como con un dedo) e introducción del medio nutricional administrable en el barril de jeringa, seguido de las partículas de pancrelipasa y después el ingrediente aceitoso de bajo viscosidad, 3) reconectar el émbolo e inclinación de la punta de la jeringa

hacia arriba, 4) cobertura de la punta (tal como con un dedo), agitando la jeringa hacia arriba y hacia abajo vigorosamente para dispersar las partículas de pancrelipasa, y 5) eliminación del exceso de aire de la jeringa.

Alternativamente, el método C comprende las etapas siguientes: 1) introducir un medio nutricional administrable en una jeringa, 2) añadir partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente a la misma, 3) añadir el ingrediente aceitoso de baja viscosidad, 4) agitación de la jeringa para dispersar las partículas de pancrelipasa en la composición obtenida, y 5) eliminar el exceso de aire de la jeringa.

Más específicamente, el método C alternativo comprende las etapas siguientes: 1) extracción del émbolo de la jeringa, cobertura de la punta de jeringa y administración de medio nutricional administrable en el barril de jeringa, 2) adición de las partículas de pancrelipasa de un producto de pancrelipasa, 3) adición del ingrediente viscoso de baja viscosidad, 4) reconexión del émbolo e inclinación de la punta de la jeringa hacia arriba, 5) cobertura de la punta, agitando la jeringa hacia arriba y hacia abajo para dispersar las partículas de pancrelipasa, y 6) eliminación del exceso de aire de la jeringa.

En una realización del procedimiento de preparación de la composición de enzimas digestivos, se añaden los ingredientes en el orden secuencial siguiente: medio nutricional administrable, producto de enzimas digestivos (p.ej., partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente) y después el ingrediente aceitoso de baja viscosidad. La adición y la mezcla preferentemente se llevan a cabo directamente en la jeringa (método C). Dicho método es simple y fácilmente reproducible, y el riesgo de pérdida de dosis se reduce en gran medida.

La dispersión homogénea de enzimas pancrelipasa en el medio nutricional administrable y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es una composición estable, en la que los enzimas conservan su actividad y no se produce degradación enzimática durante la administración.

Dicho enzima pancrelipasa se utiliza para el control nutricional de la función gastrointestinal alterada en pacientes pediátricos y adultos y resulta adecuado para la administración mediante una jeringa en un tubo G de alimentación sin separación de fases marcadamente evidente durante el periodo de administración. Con este enfoque puede utilizarse un amplio abanico de productos de pancrelipasa con diferentes potencias de dosis y dimensiones y formas de partícula.

La composición de enzimas digestivos de la invención que comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable resulta adecuada para la administración en neonatos, niños, adultos, pacientes de edad avanzada u otros pacientes que sufren de IPE, que permite dispensar cuidadosamente la medicación y en una dosis controlada.

La presente invención comprende además un método de administración entérica en pacientes pediátricos o adultos de la composición de enzimas digestivos de la presente invención. Comprende preparar la composición tal como se ha indicado anteriormente (en la jeringa directamente o en un recipiente separado seguido del vertido de la misma en el barril de la jeringa) y después inyectar la composición (partículas de enzima y medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad) con una presión constante hasta administrar toda la mezcla en el tubo de alimentación. Tras la inyección, puede utilizarse adicionalmente un volumen apropiado de medio nutricional administrable (tal como el mismo volumen de medio nutricional administrable) o agua para “lavar” el tubo y garantizar que todas las perlas de pancrelipasa se han lavado y la dosis total ha sido administrada. Dicho método comprende las etapas de: 1) mezclar un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, seguido del vertido del mismo en un jeringa o mediante la adición y mezcla de dichos ingredientes directamente en una jeringa, 2) inyectar la composición de pancrelipasa (partículas de enzima y medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad) a partir de la jeringa con una presión constante en el tubo de aimentación, y 3) lavar la jeringa y el tubo con medio nutricional administrable o agua.

En una realización del método de administración según la invención, la composición comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente (que es multiparticulado), un medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, en el que el producto de pancrelipasa se encuentra en cantidad terapéuticamente eficaz de 5.000 IU USP de lipasa o superior; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable, y el tubo G presenta un diámetro interno de 18 Fr o superior.

En una realización del método de administración según la invención, la composición comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente (que es multiparticulado), un medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, en el que el producto de pancrelipasa se encuentra en cantidad terapéuticamente eficaz de 5.000 IU USP de lipasa o superior; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable, y el tubo G presenta un diámetro interno de 18 Fr o superior.

En otra realización del método de administración según la invención, la composición de enzimas digestivos comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente (que es multiparticulado), un medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, en el que el producto de pancrelipasa se encuentra en cantidad terapéuticamente eficaz de 5.000 IU USP de lipasa o superior (más unidades de lipasa); el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5%, de aproximadamente 10% o de 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable, y el tubo G presenta un diámetro interno de 18 Fr o superior.

En otra realización del método de administración según la invención, la composición de enzimas digestivos comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente (que es multiparticulado), un medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, en el que el producto de pancrelipasa se encuentra en cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 10.000 IU USP de lipasa o superior; el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a aproximadamente 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se encuentra presente en una cantidad de 5%, de aproximadamente 10% o de 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable, y el tubo G presenta un diámetro interno de 18 Fr o superior.

En otra realización del método de administración según la invención, la composición de enzimas digestivos comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente (que es multiparticulado), un alimento blando (tal como un alimento infantil) y un aceite vegetal (tal como aceite de semillas de girasol), en el que el producto de pancrelipasa se encuentra en una cantidad terapéuticamente eficaz de 5.000 IU USP de lipasa o superior; el alimento blando se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a aproximadamente 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el aceite vegetal se encuentra presente en una cantidad de 5%, de aproximadamente 10% o de 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable y el tubo G presenta un diámetro interior de 18 Fr o superior.

En otra realización del método de administración según la invención, la composición de enzimas digestivos comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente (que es multiparticulado), un alimento blando (tal como un alimento infantil) y un aceite vegetal (tal como aceite de semillas de girasol), en el que el producto de pancrelipasa se encuentra en una cantidad terapéuticamente eficaz de 5.000 IU USP de lipasa o superior; el alimento blando se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a aproximadamente 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa; el aceite vegetal se encuentra presente en una cantidad de 5%, de aproximadamente 10% o de 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable y el tubo G presenta un diámetro interior de 18 Fr o superior.

La presente invención describe un procedimiento fiable que resulta adecuado para la administración de partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente por un tubo de gastrostomía o tubo nasogástrico y que garantiza la administración consistente de la dosis por la luz del tubo sin taponamiento, adherencias y conservando la permeabilidad del tubo. La administración se lleva a cabo por tubos diferentes que se seleccionan según los pacientes, de neonatos, a pacientes pediátricos y adultos. Los ensayos con éxito de los diámetros mostrados en la presente memoria indican que la utilización de tubos de diámetro de diferente tipo y/o diferente fabricante resulta viable al utilizar el procedimiento de administración descrito.

Con el procedimiento de la presente invención, la composición de enzimas digestivos que comprende un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente, medio nutricional administrable y un ingrediente aceitoso de baja viscosidad es muy estable con respecto a la actividad enzimática.

A partir de la descripción anteriormente proporcionada y la parte experimental, puede observarse que la presente invención proporciona varias ventajas importantes. La invención proporciona un procedimiento simple y rápido para la administración completa de una dosis terapéutica de producto de pancrelipasa multiparticulado mediante un tubo calibrado. Evita el taponamiento de los tubos durante la administración de la composición de enzimas digestivos, las adherencias de la composición de enzimas digestivos durante la administración, el daño o pérdida de la integridad del recubrimiento entérico del componente de producto de enzimas digestivos en la composición de enzimas digestivos se produce durante la administración con dicho procedimiento. La actividad de lipasa se mantiene después de la adición de los enzimas de pancrelipasa al medio nutricional administrable y se mantiene estable en la composición y se consigue eficazmente la lipólisis.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIALES

Productos de enzimas de pancrelipasa: microtabletas Zenpep® 5,000 IU USP de lipasa/cps (dimensión: 94,8% es de > 1,18 mm, < 2,36 mm); minitabletas Zenpep® 10.000 IU USP de lipasa/cps; microtabletas Zenpep® 10.000 IU USP

de lipasa/cps; Kreon® 40.000 IU FIP de lipasa/cps y Creon® 24.000 IU USP de lipasa/cps Panzytrat® 40.000 IU FIP de lipasa/cps; minitabletas Ultresa® 13.800 IU USP de lipasa/cps (dimensiones: aproximadamente 2.0 mm x 2.0 mm).

Medios nutricionales administrables: compota de manzana (Beech-Nut), “3rd Food” de compota de manzana (Gerber®), “3rd Food” de manzana-plátano (Gerber®), “3rd Food” de melocotón (Gerber®), compota de manzana normal (Mott's®), plátano (Beech-Nut), compota de manzana Granny Smith saborizada (Mott's®), “1st Food” de plátano (Gerber®), “1st Food” de peras (Gerber®), “1st Food” de compota de manzana (Gerber®), “3rd Food” de manzana, plátano y melocotón (Gerber®). La compota de manzana (Beech-Nut), “3rd Food” de compota de manzana (Gerber®), “3rd Food” de manzana, plátano y melocotón (Gerber®) y “3rd Food” de plátano (Gerber®) presentan una viscosidad intermedia, una homogeneidad muy elevada y una fluidez muy elevada. La compota de manzana (Beech-Nut), plátano (Beech-Nut), “1st Food” de plátano (Gerber®), “1st Food” de peras (Gerber®) y “1st Food” de compota de manzana (Gerber®) presentan una viscosidad elevada, una homogeneidad muy elevada y una fluidez elevada. La compota de manzana normal (Mott's®), plátano (Beech-Nut) y compota de manzana Granny Smith saborizada (Mott's®) presentan una viscosidad muy elevada, una homogeneidad intermedia, con residuos de frutas gruesos y una fluidez intermedia.

Ingredientes aceitosos de baja viscosidad: aceite de girasol, aceite de oliva extra virgen o aceite de colza.

MÉTODOS

Actividad lipolítica. La medición se llevó a cabo mediante un método compendiado del ensayo de lipasa descrito en la monografía USP de enzimas pancrelipasa, que se basa en la titulación, mediante el método del pH-Stat, de los ácidos grasos libres formados a partir de la hidrólisis de los ácidos grasos esterificados en el sustrato utilizado (aceite de oliva). Se basa en el principio siguiente: la lipasa cataliza la hidrólisis de los triglicéridos, que conduce a la formación de ácidos grasos libres (AGL). La titulación de los AGL formados según el tiempo permite la determinación de la actividad enzimática de la lipasa, que puede expresarse en las unidades siguientes: 1 U=1 µmol de AGL formados por minuto. La reacción se produce manteniendo un valor de pH constante mediante un sistema experimental que permite la adición de NaOH (titulante) al variar el valor del pH en comparación con un valor fijo (método del pHstat). La cantidad de titulante añadido durante el tiempo corresponde a la cantidad de AGL formados por la acción de la lipasa sobre los triglicéridos. La pendiente de la curva {titulante añadido=f (volumen (ml)/ tiempo (minutos))} proporciona la actividad enzimática de la lipasa.

Se llevaron a cabo *ensayos de disolución* utilizando la disolución en dos etapas: Etapa de ácido de 1 h en 800 ml de tampón de pH 1,2 sin enzima y 30 minutos en 800 ml de tampón de pH 6,0; la concentración de lipasa teórica es igual a 14 IU USP/ml. La actividad de lipasa se midió con el ensayo anteriormente indicado.

Evaluación del procedimiento de preparación de muestras, comprende los ensayos siguientes:

- La evaluación de los *taponamientos* y las *adherencias* de los tubos G se llevó a cabo mediante observación visual.
- La evaluación de la *permeabilidad* se llevó a cabo mediante la verificación de la ausencia de residuos de partículas de pancrelipasa y la completitud de la recuperación del material inyectado mediante inspección visual.
- La evaluación del *caudal* se llevó a cabo mediante el registro del tiempo necesario para que el bolo pasase por el tubo entero después de aplicar una presión constante en el émbolo, comparándolo con el blanco.
- La *completitud de la administración* se evaluó mediante la medición del número de partículas de pancrelipasa que habían pasado por el tubo G.
- La *integridad del recubrimiento entérico* se evaluó respecto de las perlas recuperadas mediante inspección visual y a partir del % de actividad de lipasa liberada según el ensayo de disolución (ver anteriormente).

INSTRUMENTOS

Los *tubos G* seleccionados son tubos disponibles en el mercado y se utilizan comúnmente en la práctica clínica y se utilizan diferentes tipos, longitudes de estoma y diámetros externos. Son los siguientes: Bolo Kimberly-Clark® MIC® con diámetro externo: 16-18-20 Fr; Tri-embudo Bard®, diámetro externo: 16-18-20 Fr Kimberly-Clark® MIC-KEY® con longitud de estoma: 1,7 - 3,0 - 5,0 cm, diámetro externo: 16, 18, 20 Fr (18 Fr= 6 mm, es decir, 1 French es exactamente 1/3 milímetros. En unidades del SI, 1 French es $3{,}333 \cdot 10^{-4}$ metros; Tri-embudo Bard®, diámetro externo: 16, 18, 20 Fr); MiniONE® con longitud de estoma: 1,7 - 3,0- 4,4 (para 16 Fr) y 1,7 - 3,0 - 5,0 cm (para 18 Fr), diámetro externo: 16, 18 Fr; botón Bard®: 1,7-3,4-4,4 (para 18 y 24 Fr), 1,5-2,7-4,3 (para 28 Fr); diámetro externo: 18 Fr.

Las *jeringas* utilizadas fueron: jeringa de punta de catéter de 35 ml Kimberly-Clark® en kit de tubo G MIC-KEY® y Terumo® “slip tip” de 10 ml.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1. Estabilidad de las partículas de pancrelipasa en presencia de alimentos blandos

Se evaluó la estabilidad de las partículas de pancrelipasa (Ultresa®, 13.800 IU USP/cps) en presencia de alimento

blando a fin de garantizar que el contacto con el medio nutricional administrable no resultaba perjudicial para el recubrimiento entérico (integridad). Se suspendió una cápsula Ultresa® (13.800 IU USP/cps) durante 60 minutos en 20 ml de alimento blando. Se llevaron a cabo ensayos de disolución en las muestras y se informan los resultados (% de lipasa liberada a partir de las minitabletas Ultresa®/actividad de lipasa) a continuación.

Tabla 1

Medio nutricional administrable	pH	Lipasa liberada a partir de las cápsulas (%)						media	SD	CV (%)
“3rd Food” de compota de manzana (Gerber)	3,6	100	94	98	96	96	94	96	2,3	2
compota de manzana (Beech-Nut)	3,7	101	101	101	98	101	101	101	1,1	1
“3rd Food” de manzana, plátano y melocotón (Gerber®)	3,9	103	105	103	103	90	101	101	5,5	5

Los alimentos blandos no interactúan con el recubrimiento entérico (lo mismo ha sido verificado para las partículas de pancrelipasa Zenpep®). De hecho, los datos de disolución concuerdan con los límites de disolución del capítulo USP <711> Tabla 4 Límites para la forma de administración de liberación retardada. Por lo tanto, dichos alimentos blandos pueden utilizarse con seguridad con partículas de pancrelipasa que presentan un recubrimiento entérico.

EJEMPLO 2. Preparación de composiciones que contienen partículas de pancrelipasa y administración con tubo G

Se preparó una composición para la administración con tubo G de partículas de pancrelipasa con una cantidad correspondiente a dos cápsulas de potencia de dosis 5.000 IU USP (microtabletas Zenpep®) (muestras C1-C5, C8-C9, A1-A3) y con Creon® en cantidad correspondiente a 24.000 IU USP (muestra C6-C7). Se prepararon mediante el método siguiente (método C): pesar la cantidad correspondiente a las potencias de dosis anteriormente indicadas de perlas de pancrelipasa y verter las partículas en una taza pequeña; sacar el émbolo de la jeringa seleccionada; cubrir la punta de la jeringa con un dedo y verter un volumen apropiado de medio nutricional administrable en el barril de la jeringa y después añadir las partículas de pancrelipasa y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad en el caso de que el ensayo requiera su presencia; recolocar el émbolo e inclinar la punta de la jeringa hacia arriba; cubrir la punta con un dedo, agitar la jeringa hacia arriba y hacia abajo vigorosamente durante un tiempo apropiado para dispersar las partículas; eliminar el exceso de aire de la jeringa; inyectar la mezcla de pancrelipasa/medio nutricional administrable en el tubo de alimentación con una presión constante hasta que se haya administrado la totalidad de la mezcla.

Se prepararon las muestras A1-A3 en presencia del ingrediente aceitoso de baja viscosidad. Se añadió aceite de semillas de girasol en una cantidad de: 5%, 10% y 25% v/v de aceite y volumen de alimento infantil (volumen/volumen) de “3rd Food” de compota de manzana (Gerber®). Se prepararon las muestras C1-C5 con fines comparativos: las muestras C1-C4 no presentan ingrediente aceitoso de baja viscosidad, mientras que las muestras C8 y C9 contienen un ingrediente de alta viscosidad (mayonesa, Hellmann®'s Light), en la misma cantidad que el ingrediente aceitoso de baja viscosidad (5, 10, 25%, volumen de mayonesa/volumen de alimento blando); en C9 no hay alimento infantil.

Los ensayos se llevaron a cabo con las mezclas finales (partículas de pancrelipasa y alimento infantil e ingrediente aceitoso de baja viscosidad) utilizando Kimberly-Clark® MIC-KEY® combinado con el sistema de tubo G Secure Lok (14, 16 y 20 Fr) o bolo Kimberly-Clark® MIC® (16,18 y 20 Fr).

Tabla 2 (las muestras C1 a C7 no se encuentran comprendidas dentro del alcance según las reivindicaciones)

Muestra	Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Tubo G	Diámetro del tubo G	Adaptador Secur-Lok®	Taponamiento
C1	No	MIC-KEY®	16	Sí	Taponamiento
SF1					
C2	No	MIC-KEY®	20	No	Taponamiento
SF1					
C3	No	Bolo MIC®	16	No	Taponamiento
SF1					
C4	No	Bolo MIC®	18	No	Taponamiento
SF1					
C5	No	MIC-KEY®	14	Sí	Taponamiento
SF2					
C6	No	MIC-KEY®	14	Sí	Taponamiento
SF2					
C7	No	Bolo MIC®	16	No	Taponamiento
SF2					
Longitud del estoma=1,7 cm; punta de catéter de jeringa de 35 ml; alimento blando 1 (AB1): “3rd Food” de compota de manzana (Gerber®); alimento blando 2 (AB2): “1st Food” de compota de manzana (Gerber®); alimento blando 3 (AB3): Compota de manzana 15 (Mott's®);* se percibe una presión					

Muestra	Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Tubo G	Diámetro del tubo G	Adaptador Secur-Lok®	Taponamiento
elevada durante la administración por la jeringa; C1-C5 contienen partículas Zenpep®; C6-C7 contienen gránulos Creon®.					

Tabla 3 (las muestras C1 a C7 no se encuentran comprendidas dentro del alcance según las reivindicaciones)

Muestra	Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Tubo G	diam. tubo G (Fr)	Compota de manzana	Plátano
A1	aceite de semillas de girasol: alimento para lactantes (5, 10, 25%)	Bolo MIC®	16	Taponamiento	Taponamiento 2/3
SF2 2 cps					
A2	aceite de semillas de girasol: alimento infantil (5, 10, 25%)	Bolo MIC®	18	no hay taponamiento	no hay taponamiento
SF2 2 cps				no hay adherencias	no hay adherencias
				Tubo G	Tubo G
				permeabilidad	permeabilidad
				no alterado	no alterado
A3	aceite de semillas de girasol: alimento infantil (5, 10, 25%)	Bolo MIC®	20	no hay taponamiento	no hay taponamiento
SF2 2 cps				no hay adherencias	no hay adherencias
				Tubo G	Tubo G
				permeabilidad	permeabilidad
				inalterado	inalterado
C8	mayonesa: alimento (2,5:10)	MIC-KEY® + adaptador Secur-Lok®	14	sin taponamiento, adherencias, permeabilidad del tubo G alterada	-
2 cps					
C9	mayonesa - nada de alimento infantil	MIC-KEY® + adaptador Secur-Lok®	14	taponamiento, adherencias, permeabilidad del tubo G alterada	-
2 cps					
C8-C9: 2 cps Zenpep® 5.000 IU USP					

Las muestras C1-C4 (sin adición de ingrediente aceitoso de baja viscosidad) forman taponamientos de los tubos G de diferentes diámetros, probablemente debido a fenómenos de agregación. A diferencia de la mayonesa, el aceite de semillas de girasol proporciona buenos resultados de permeabilidad del tubo G y una viscosidad intermedia adecuada. En presencia de mayonesa, la formulación es muy viscosa y resulta muy difícil de aspirar para introducirla en la jeringa. Lo anterior ocurre independientemente del tipo de alimento infantil o proporción de mayonesa. Además, la mayonesa queda adherida a las paredes de los tubos, afectando negativamente de esta manera a la permeabilidad; por lo tanto, no resulta adecuada para la utilización por tubos de alimentación.

La administración de la dosis completa se consigue con la composición que contiene el ingrediente aceitoso de baja viscosidad para todas las proporciones sometidas a ensayo (v/v) utilizando un tubo G de 18 Fr (Bolo MIC®). Algunos sistemas de administración que presentan una forma peculiar (tal como el sistema Secur-Lok®) no siempre resultan óptimos para administrar microtabletas utilizando el aditivo aceitoso debido al potencial movimiento espiral de las partículas en proximidad a la entrada del tubo G, que puede producir una cierta organización desordenada de las partículas y, por lo tanto, taponamiento del tubo G. La fuerte contrapresión en los tubos G puede inducir taponamiento también en el adaptador Secur-Lok®.

EJEMPLO 3. Preparación de composiciones que contienen partículas de pancrelipasa y administración con tubo G

A diferencia del ejemplo anterior, se lleva a cabo el enjuague del tubo G con 1 ml de aceite de semillas de girasol antes de la administración de microtabletas de pancrelipasa (Zenpep®) mezcladas con el alimento blando solo (10 ml). Los resultados obtenidos fueron los mismos que para A2 y A3.

EJEMPLO 4. Preparación de composiciones que contienen partículas de pancrelipasa y administración con tubo G

Las muestras de composición según la invención (A4-A6) y las muestras comparativas (C10-C13) se prepararon con el método C tal como en el Ejemplo 2. Las partículas de pancrelipasa eran minitabletas Ultresa®, forma de dosis con 13.800 IU USP de lipasa. Se llevó a cabo un ensayo de administración utilizando minitabletas Ultresa® de partículas de pancrelipasa utilizando la punta de catéter de la jeringa de 35 ml en combinación con tubos G con bolo MIC® tri-embudo Bard®. Se utilizó "3rd Food" de compota de manzana (Gerber®) y "3rd Food" de plátano (Gerber®).

Tabla 4 (muestras C10 a C13 no se encuentran dentro del alcance según las reivindicaciones)

Muestra	Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Tubo G	diam. tubo G (Fr)	"3rd Food" de compota de manzana	"3rd Food" de plátano
A4	aceite de semillas de girasol	Bolo MIC®	16	Taponamiento	Taponamiento
A5	aceite de semillas de girasol	Bolo MIC®	18	no hay taponamiento	no hay taponamiento
				no hay adherencias	no hay adherencias
				permeabilidad del tubo G	permeabilidad del tubo G
				inalterado	inalterado
A6	aceite de semillas de girasol	Bolo MIC®	20	no hay taponamiento	no hay taponamiento
				no hay adherencias	no hay adherencias
				permeabilidad del tubo G	permeabilidad del tubo G
				inalterado	inalterado
C10	No	Bolo MIC®	16	Taponamiento	Taponamiento
C11	No	Bolo MIC®	18	Taponamiento	Taponamiento
C12	No	Bolo MIC®	20	no hay taponamiento	no hay taponamiento
				no hay adherencias	no hay adherencias
				permeabilidad del tubo G	permeabilidad del tubo G
				inalterado	inalterado
C13	No	Tri-embudo Bard®	20	no hay taponamiento	no hay taponamiento
				no hay adherencias	no hay adherencias
				permeabilidad del tubo G	permeabilidad del tubo G
				inalterado	inalterado

Las minitabletas Ultresa® en una cantidad de 13.800 IU USP solas (ingrediente aceitoso de baja viscosidad, muestras C10-12) son administrables por tubo G de 20 Fr, mientras que las minitabletas en presencia de 5% (volumen/volumen) de aceite de semillas de girasol (muestras A4-A6) añadido al alimento blando son administrables con tubos G de 18 Fr y superior. Mediante la utilización de un ingrediente aceitoso de baja viscosidad, la administración puede llevarse a cabo con un diámetro reducido, es decir 18 Fr, menor que en el caso de que no se añada ingrediente aceitoso de baja viscosidad al alimento blando, es decir 20 Fr.

EJEMPLO 5. Preparación de composiciones que contienen partículas de pancrelipasa y administración con tubo G

La preparación de diferentes composiciones se lleva a cabo utilizando el método C, tal como se ha indicado anteriormente. Las muestras se prepararon mediante la adición de una cantidad dada de partículas de pancreatina (minitabletas, microtabletas, gránulos; Zenpep®: 5000 IU USP/cps (microtabletas) y 10.000 IU USP/cps (minitabletas) Creon® 24.000 o Kreon® 40.000 IU USP/cps; Panzytrat®: 40.000 IU FIP/cps) en la jeringa junto con ingrediente aceitoso de baja viscosidad y 5 ml de alimento infantil ("3rd Food" de compota de manzana, Gerber®). A continuación, se agitó la jeringa y se inyectó su contenido en el tubo G (Bolo Kimberly-Clark® MIC® de 16 y 18 Fr y tri-embudo Bard® de 18 Fr). Tras la administración, se vertieron 5 ml de alimento infantil y 10 ml de agua destilada en la jeringa y el tubo G a fin de garantizar la administración completa de la dosis, seguido del enjuague para recoger cualquier material remanente. Se añadieron diferentes ingredientes aceitosos de baja viscosidad (aceite de girasol, aceite de oliva extra virgen y aceite de colza) en diferentes cantidades (¼-½ y 1 cucharada de café).

Tabla 5

Bolo MIC® de 18 Fr, minitableta Zenpep® de 10.000 IU USP/cps (aproximadamente 200 mg/cps)			
Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Cantidad de ingrediente aceitoso de baja viscosidad (cucharadas)	Número de cápsulas	Taponamiento
aceite de colza	¼	1	No
	½	1	No
	1	1	No
aceite de girasol	¼	1	No
	½	1	No
	1	1	No
aceite de oliva extra virgen	¼	1	No
	½	1	No
	1	1	no

Bolo MIC® de 18 Fr, microtableta Zenpep® de 5.000 IU USP/cps (de aproximadamente 100 mg)			
aceite de colza	¼	2	No
	½	2	No
	1	2	No
aceite de girasol	¼	2	No
	½	2	No
	1	2	No
aceite de oliva extra virgen	¼	2	No
	½	2	No
	1	2	No

Tri-embudo Bard® 18 Fr, microtableta Zenpep® de 5.000 IU USP/cps (de aproximadamente 100 mg)			
aceite de colza	¼	2	No
	½	2	No
	1	2	No
aceite de girasol	¼	2	No
	½	2	No
	1	2	No
aceite de oliva extra virgen	¼	2	No
	½	2	No
	1	2	No

Tabla 6 (no comprendido en el alcance según las reivindicaciones)

Bolo MIC® 16 Fr, microtableta Zenpep® de 10.000 IU USP/cps (de aproximadamente 200 mg)			
Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Cantidad de ingrediente aceitoso de baja viscosidad (cucharadas)	Número de cápsulas	Taponamiento
aceite de colza	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí
aceite de girasol	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí
aceite de oliva extra virgen	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí

Bolo MIC® de 16 Fr, microtableta Zenpep® de 5.000 IU USP/cps (100 mg)			
aceite de colza	¼	2	Sí
	½	2	Sí
	1	2	Sí
aceite de girasol	¼	2	Sí
	½	2	Sí
	1	2	Sí
aceite de oliva extra virgen	¼	2	Sí
	½	2	Sí
	1	2	Sí

Tabla 7

Bolo MIC®de 16 Fr Kreon® de 40.000 IU FIP/cps (de aproximadamente 600 mg/cps) (no comprendido en el alcance según las reivindicaciones)			
Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Cantidad de ingrediente aceitoso de baja viscosidad (cucharadas)	Número de cápsulas	Taponamiento
aceite de colza	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí
aceite de girasol	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí
aceite de oliva extra virgen	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí

Bolo MIC® de 16 Fr, Kreon® de 40.000 IU FIP/cps (de aproximadamente 600 mg/cps)			
Ingrediente aceitoso de baja viscosidad	Cantidad de ingrediente aceitoso de baja viscosidad (cucharadas)	Número de cápsulas	Taponamiento
aceite de colza	¼	½	No
	¼	¼	No
	1	½	No
aceite de girasol	¼	¼	No
	½	½	No
	1	½	No
aceite de oliva extra virgen	¼	½	No
	½	½	No
	1	½	No

Bolo MIC® de 16 Fr, Kreon® de 24.000 IU FIP/cps (de aproximadamente 450 mg/cps)			
aceite de colza	¼	1	No
	½	1	No
	1	1	No
aceite de girasol	¼	1	No
	½	1	No
	1	1	No
aceite de oliva extra virgen	¼	1	No

Bolo MIC® de 16 Fr, Kreon® de 24.000 IU FIP/cps (de aproximadamente 450 mg/cps)			
aceite de colza	¼	½	No
	¼	½	No
	1	¼	No
aceite de girasol	¼	½	No
	½	½	No
	1	½	No
aceite de oliva extra virgen	¼	½	No
	½	¼	No
	1	½	No

Bolo MIC® de 16 Fr, Panzytrat® de 40.000 IU FIP/cps (de aproximadamente 240 mg/cps) (no comprendido dentro del alcance según las reivindicaciones)			
aceite de colza	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí
aceite de girasol	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí
aceite de oliva extra virgen	¼	1	Sí
	½	1	Sí
	1	1	Sí

Bolo MIC® de 16 Fr, Panzytrat® de 40.000 IU FIP/cps (de aproximadamente 240 mg/cps)			
aceite de colza	¼	½	Sí*
	½	½	No
	1	½	No
aceite de girasol	¼	½	No
	½	½	No
aceite de oliva extra virgen	¼	½	No
	½	½	No
*No comprendido dentro del alcance según las reivindicaciones.			

Para el producto Zenpep®, la adición de dicho ingrediente aceitoso de baja viscosidad permite la administración completa de todos los diferentes tipos de producto (minitabletas de 10.000 U USP/cps, microtabletas de 5.000-10.000 U USP/cps) con tubos G de 18 Fr de diámetro administrados junto con alimento infantil sin ningún riesgo de que se produzcan taponamientos.

La potencia de media dosis de Kreong® (40.000 IU FIP /cps) (los gránulos son más pequeños que Zenpep® o Panzytrat®) puede transportarse por tubos de 16 Fr (bolo Kimberly-Clark® MIC® y tri-embudo Bard®) al añadir vehículo aceitoso a la composición antes de la administración en el tubo G. El efecto de taponamiento no se produce con Creon® 24,000 IU USP/cps (contenido medio en peso: 450 mg): no se observan taponamiento o adherencias al utilizar tubos de 16 Fr; todos los ingredientes aceitosos de baja viscosidad funcionan similarmente. Para los productos Kreon®/ Creon®, la utilización de ingrediente aceitoso de baja viscosidad proporciona la ventaja de que se administra una dosis más elevada (doble cantidad) con una menor cantidad de alimento infantil que el informado con Shlieout 2011.

Panzytrat® 40,000 IU FIPP/cps también presenta un contenido en peso medio elevado (aproximadamente 400 mg) y, a diferencia de Kreon®, las partículas son de mayor tamaño y presentan una forma irregular. En consecuencia, en este caso se observa principalmente obstrucción de los tubos y no taponamiento (en ausencia de ingrediente aceitoso de baja viscosidad). Lo anterior se confirma mediante inspección visual. La administración de una cantidad correspondiente a 20.000 IU FIP en presencia de ingrediente aceitoso de baja viscosidad (1/2 cucharada de café) permite la liberación de la dosis y garantiza que no se produce ningún taponamiento.

Para las minitabletas Ultresa®, la adición de ingrediente aceitoso de baja viscosidad también permite administrar la composición con un tubo G de diámetro más pequeño (18 en lugar de 20 Fr).

A partir de lo anterior en la presente memoria se muestra claramente la ventaja de la administración entérica de partículas de pancrelipasa (de diferentes productos de enzimas digestivos comerciales) en presencia de medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad. Los diferentes productos en el mercado presentan diferentes pesos y las partículas/gránulos presentan diversas dimensiones y formas que provocan que la administración entérica resulte dificultosa en la práctica clínica. La composición de la invención permite resolver el problema de dicha elevada variabilidad de los productos comercializados y también permite administrar potencias de dosis más elevadas.

En la presente memoria se muestra además que la administración entérica de los diferentes productos comercializados de pancrelipasa recubierta entéricamente multiparticulada (independientemente de las dimensiones y forma de las partículas) puede llevarse a cabo con seguridad siempre, con potencias de dosis de aproximadamente 10.000 IU USP de lipasa o potencias más elevadas con tubos G de 18 French en presencia de un medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad.

REIVINDICACIONES

1. Composición de enzimas digestivos que comprende:

a) un producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, en el que el producto digestivo recubierto entéricamente es pancrelipasa en una cantidad de 5.000 IU USP de lipasa o superior,
b) un medio nutricional administrable, presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto pancrelipasa, en el que el medio nutricional administrable es un alimento blando,
c) un ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable, en el que el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se selecciona del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites sintéticos, ácidos grasos y una mezcla de los mismos, y en el que el ingrediente aceitoso de baja viscosidad se añade en una cantidad de 5% a 25% en volumen/volumen de medio nutricional administrable,
en la que la composición está destinada a la administración por un tubo G con un diámetro interno de por lo menos 18 Fr.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente presenta una capa de polímero entérico.

3. Composición según la reivindicación 2, en la que el polímero entérico se selecciona del grupo que consiste en ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa, shellac, copolímero de metilmetacrilato y copolímero de ácido metacrílico/metilmetacrilato y copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1).

4. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el producto de pancrelipasa recubierto entéricamente es un producto multiparticulado, preferentemente en la que el producto multiparticulado se encuentra en forma de perlas, polvos, gránulos, tabletas, esferas, minitabletas, microtabletas, micropartículas, microesferas, microcápsulas o micropellets.

5. Composición según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en la que el medio nutricional administrable es un alimento infantil.

6. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el aceite vegetal se selecciona del grupo que consiste en aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de oliva extra virgen, aceite de germen de trigo, aceite de hígado de bacalao, aceite de borraja, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de coco, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de almendra dulce y aceite de hueso de albaricoque o una mezcla de los mismos.

7. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el alimento blando se añade en una cantidad de 5 ml a 10 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa de partículas de pancrelipasa.

8. Composición según la reivindicación 5 o la reivindicación 7 en caso de ser dependiente de la reivindicación 6, en la que el aceite vegetal es aceite de girasol y se encuentra presente en una cantidad de 1,2 ml a 10 ml por cada 5 ml de alimento blando.

9. Procedimiento para la preparación de la composición de enzimas digestivos según la reivindicación 1, que comprende mezclar el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad farmacéuticamente aceptable.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el producto de enzimas digestivos recubierto entéricamente, medio nutricional administrable e ingrediente aceitoso de baja viscosidad se añaden secuencialmente y se mezclan en un recipiente y después la composición se vierte en una jeringa, o se añaden parcialmente y se mezclan en un recipiente, se añaden parcialmente a una jeringa y después se mezclan entre sí en la jeringa o se añaden directamente en una jeringa y se mezclan en ella.

11. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, que comprende las etapas de: 1) añadir partículas de pandrelipasa recubiertas entéricamente a un recipiente, 2) introducir un medio nutricional administrable en el barril de una jeringa seguido de las partículas de pancrelipasa y después un ingrediente aceitoso de bajo viscosidad, 3) agitar la jeringa hacia arriba y hacia abajo vigorosamente para dispersar las partículas de pancrelipasa en la composición obtenida, y 4) eliminar el exceso de aire respecto de la jeringa.

12. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, que comprende las etapas de: 1) introducir un medio nutricional administrable en una jeringa, 2) añadir partículas de pancrelipasa recubiertas entéricamente al mismo, 3) añadir el ingrediente aceitoso de baja viscosidad al mismo, 4) agitar la jeringa para dispersar las partículas de pancrelipasa en la composición obtenida, y 5) eliminar el exceso de aire respecto de la jeringa.

13. Composición según la reivindicación 1 para la utilización en un método de tratamiento de un paciente pediátrico o adulto que necesita de la composición de enzimas digestivos según la reivindicación 1, que comprende administrar por vía entérica en el paciente la composición de enzimas digestivos.

14. Composición para la utilización según la reivindicación 13, en la que el producto de enzimas digestivos es un producto de pancrelipasa recubierto entéricamente en una cantidad terapéuticamente eficaz de 10.000 IU USP de lipasa o superior y el medio nutricional administrable se encuentra presente en una cantidad de 2 ml a 15 ml por cada 5.000 a 20.000 IU USP de lipasa del producto de pancrelipasa.

15. Composición para la utilización según la reivindicación 13 o 14, en la que el (i) medio nutricional administrable es alimento blando y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es aceite vegetal, o (ii) el medio nutricional administrable es alimento infantil y el ingrediente aceitoso de baja viscosidad es aceite de semillas de girasol.