



(11) **MX 2017005941 A**

(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **13/02/2018** (51) Int. Cl: **A61K 38/48** (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
(22) Fecha de presentación: **08/05/2017** **A61K 47/44** (2017.01)
(21) Número de solicitud: **2017005941** **A61K 9/20** (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(86) Número de solicitud PCT: **EP 2015/075787**

(87) Número de publicación PCT: **WO 2016/071434 (12/05/2016)**

(30) Prioridad(es): **05/11/2014 EP 14191832.6**
01/10/2015 EP 15187823.8

(71) Solicitante:
ABBOTT LABORATORIES GMBH
FREUNDALLEE 9A 30173 HANNOVER
NIEDERSACHSEN DE

(72) Inventor(es):
George SHLIEOUT
C/O ABBOTT LABORATORIES GMBH FREUNDALLEE
9A HANNOVER NIEDERSACHSEN 30173 DE
Christopher RUPP
Frauke-regina; RÜFFER
Jörg BREITENBACH,
Frithjof SCZESNY

(74) Representante:
Adriana LASTIRI SANTIAGO
AV. DE LOS INSURGENTES SUR 1605 PISO 20
BENITO JUAREZ CIUDAD DE MEXICO 03900 MX

(54) Título: **PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE COMPOSICIONES CON PERFIL DE SEGURIDAD MEJORADO TENIENDO ACTIVIDAD LIPASA Y COMPOSICIONES ADECUADAS PARA MEDICAMENTOS.**

(54) Title: **PROCESSES FOR PRODUCING COMPOSITIONS WITH IMPROVED SAFETY PROFILE COMPRISING PANCREATIN AND COMPOSITIONS SUITABLE FOR PHARMACEUTICAL USE.**

(57) Resumen

Se describen procesos para producir composiciones solidas o semi-solidas, en particular composiciones orales solidas para uso farmaceutico, que comprende tratar una enzima o mezcla enzimatica con actividad lipasa y un componente tensioactivo en parametros de proceso definidos. Dichos procesos son adecuados para disminuir la contaminación biologica no deseada, por ejemplo, viral, de dicha enzima o mezcla de enzimas mientras se mantienen sus actividades biologicas deseadas, por ejemplo, actividades enzimaticas. El proceso es adecuado para uso industrial. Tambien se describen composiciones solidas o semisólidas que comprenden una enzima o mezcla enzimatica que tiene actividad lipasa, un componente tensioactivo y un aditivo polimerico, que opcionalmente comprende otros auxiliares. Dichas composiciones pueden obtenerse preferiblemente por los procesos como se describe en este documento. Se describen adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden las composiciones solidas o semi-solidas como se describen en el presente documento.

(57) Abstract

Processes are described for producing solid or semi-solid compositions, in particular solid oral compositions for pharmaceutical use, comprising treating an enzyme or enzyme-mixture with lipase-activity and a surfactant-component at defined process parameters. Said processes are suited for diminishing undesired biological contamination, e.g. viral

contamination, of the said enzyme or enzyme-mixture while maintaining its desired biological activities, e.g. enzymatic activities. The process is suitable for industrial use. Also described are solid or semi-solid compositions comprising an enzyme or enzyme-mixture having lipase activity, a surfactant-component and a polymeric additive, optionally comprising further auxiliaries. Said compositions can preferably be obtained by the processes as described herein. Further described are pharmaceutical compositions comprising the solid or semi-solid compositions as described herein.

**PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE COMPOSICIONES CON PERFIL DE
SEGURIDAD MEJORADO TENIENDO ACTIVIDAD LIPASA Y COMPOSICIONES
ADECUADAS PARA MEDICAMENTOS**

5 La presente solicitud se refiere en un primer aspecto a
procesos o métodos para la producción de composiciones con
actividad lipasa que tiene un perfil de seguridad mejorado,
que comprende someter ciertas mezclas, que comprenden al
menos (a) un material biológico derivado de origen animal
10 humano o mamífero que tiene actividad lipasa, y (b) un
componente tensioactivo que comprende al menos un componente
tensioactivo, para procesar variantes seleccionadas de
granulación en estado en fusión, granulación en estado en
fusión y extrusión en estado en fusión, a temperaturas
15 definidas y durante periodos definidos. En virtud de los
tensioactivos y los parámetros de procesamiento como se
detalla más en el presente documento, los procesos o métodos
pueden disminuir sustancialmente la concentración de
contaminantes biológicos no deseados que pueden estar
20 presentes en el material de partida biológico, en particular
determinados virus, conservando la actividad biológica
deseada de dicho material biológico, en particular su
actividad enzimática deseada como su actividad lipasa. Dicho
material biológico derivado de una fuente humana o de animal

mamífero puede ser una enzima o mezcla de enzimas con actividad lipasa entre otras, tal como pancreatina y/o una mezcla que contiene pancreatina de enzimas digestivas, en particular pancreatina porcina.

5 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden (a) una enzima o una mezcla enzimática que tiene actividad lipasa, preferiblemente pancreatina y/o una mezcla que contiene pancreatina de enzimas digestivas; (b) un componente
10 tensioactivo que comprende tensioactivo(s), co-tensioactivo(s) y preferiblemente una fase lipófila; (d) un aditivo polimérico y (c) opcionalmente otros auxiliares. Dichas composiciones son adecuadas para uso farmacéutico. Dichas composiciones sólidas o semi-sólidas se preparan
15 preferiblemente por los procesos y métodos divulgados en el presente.

Adicionalmente, se describen aquí composiciones farmacéuticas que comprenden dichas composiciones con actividad lipasa. Las composiciones farmacéuticas como se
20 describe en este documento pueden en particular administrarse a seres humanos, preferiblemente por administración oral

1. ANTECEDENTES

El riesgo de biológico, en particular la contaminación

viral es una característica común a los productos derivados de humanos o animales, en particular de origen mamífero, tal como la pancreatina de origen porcino. Mientras otros contaminantes biológicos tales como bacterias o protozoos pueden estar presentes en el material de partida, estos son normalmente inactivados durante los procesos de fabricación establecidos para productos designados para uso humano. Todavía existe la necesidad de métodos mejores y más eficaces para inactivar contaminantes biológicos como virus mediana a altamente resistentes y en particular virus altamente resistentes tales como virus no envueltos en productos para uso humano, sea sólo como medida de precaución de seguridad.

Métodos conocidos para la inactivación viral incluyen, por ejemplo, pasteurización, calor seco, vapor caliente, tratamiento con solvente/detergente y pH bajo. La selección de los métodos a emplearse para la inactivación viral depende de la naturaleza y la contaminación de los biológicos de interés del producto que será procesado, el método de purificación utilizado y la naturaleza de los virus de interés. Por ejemplo, el tratamiento con solvente o detergente, puede alterar la membrana lipídica de los virus envueltos y así serán utilizadas para su inactivación. Sin embargo, muchos virus no-envueltos generalmente no están

inactivados por tratamiento solvente o detergente. El calor, calor seco en particular, es un tratamiento de inactivación física conocida para incluso virus altamente resistentes no-envueltos en material biológico cuyas propiedades biológicas
5 deseados deberán ser preservados, pero solamente algunos tales procesos son conocidos por ser útiles a escala industrial donde grandes cantidades necesitan ser procesados en relativamente cortos períodos con alta eficiencia y preservando las actividades biológicas deseadas. Los procesos
10 conocidos que usan calor seco a escala industrial para reducir la concentración de virus más resistentes en productos como enzimas para uso terapéutico usualmente requieren períodos prolongados de varias horas y monitoreo del contenido de humedad para evitar comprometer la actividad
15 biológica deseada del producto de interés, por ejemplo, las actividades enzimáticas deseadas presentes en la pancreatina porcina (ver, por ejemplo, WO2007/014896 A1 y EP 2 255 086 A1).

En el documento WO 2005/092370 A1 se describen
20 composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de enzimas con actividad lipasa que pueden prepararse mezclando las enzimas con tensioactivos, por lo que la mezcla puede procesarse mediante extrusión en estado en fusión,

granulación en estado en fusión o granulación en estado en fusión a temperaturas de aproximadamente 50°C. Aunque las condiciones de procesamiento descritas conservan una buena actividad lipolítica, se ha descubierto mediante experimentos de endurecimiento de virus (no descritos en WO 2005/092370) que las condiciones de procesamiento descritas en ella eran insuficientes para inactivar virus más resistentes como virus de resistencia media a virus de alta resistencia o virus altamente resistentes. En particular, no se puede esperar una inactivación significativa de virus tales como el parvovirus porcino altamente resistente ("PPV") si las composiciones contaminadas se someten a las condiciones descritas en el documento WO 2005/092370 A1.

El documento EP 864 326 A2 se refiere a métodos de, entre otros, procesamiento de pancreatina en troqueles que no comprenden sistemas auto-emulsionantes.

La pancreatina (pancrelipasa) de acuerdo con las farmacopeas de la EU (EE.UU.), es un extracto pancreático que contiene varias enzimas digestivas cuyas propiedades se definen por monografías estándar como en el europeo (Ph. Eur., ver monografía 350 "polvo de páncreas") o las Farmacopeas US (USP). La pancreatina se deriva de glándulas de páncreas animales mamíferos y comprende entre otras las

enzimas pancreáticas excretoras de lipasa, alfa-amilasa y las proteasas tripsina y quimotripsina, así como otras enzimas. Pancreatina para uso farmacéutico suele ser de origen bovino o porcino, por el que se prefiere la pancreatina porcina.

5 Pancreatina de páncreas porcinos para uso terapéutico es fabricada según procesos estrictamente controlados sólo de cerdos declarados aptos para el consumo humano bajo la supervisión de veterinarios.

Las composiciones farmacéuticas con pancreatina
10 (pancrelipasa) como Creon® se utilizan para suplementar enzimas digestivas en el tratamiento y/o la profilaxis de la mala digestión en mamíferos, particularmente seres humanos y en particular de la mala digestión debido a la insuficiencia pancreática exocrina crónica tales como en pacientes que
15 sufren de fibrosis quística, pancreatitis crónica o pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal superior.

2. BREVE DESCRIPCIÓN

Provisto aquí, en un primer aspecto, los procesos para la preparación de una composición sólida o semi-sólida,
20 preferiblemente para uso farmacéutico y que comprende un material biológico derivan de un origen humano o animal mamífero, en particular pancreatina o mezclas que contienen pancreatina de enzimas digestivas que derivan de un mamífero

y componentes tensioactivos definidos. Dichos procesos son adecuados para reducir sustancialmente contaminantes biológicos no deseados que pueden ser o pueden haber estado presentes en el material biológico antes del proceso, por ejemplo, a niveles aceptables para las autoridades sanitarias para productos farmacéuticos. Contaminantes biológicos no deseados que pueden ser reducidos por los procesos como se describe en este documento en particular incluyen virus, incluyendo virus envueltos y no envueltos con diferentes grados de resistencia, virus por ejemplo virus medianamente resistentes, virus mediana a altamente resistentes y virus altamente resistentes. Al mismo tiempo, dichos procesos son adecuados para retener en la mayor medida las actividades deseadas del material biológico utilizado, en particular las actividades enzimáticas deseadas y terapéuticamente valiosas de la pancreatina o mezclas que contienen pancreatina de enzimas digestivas (por ejemplo, enzimas lipolíticas, amilolíticas y/o actividades proteolíticas). Por ejemplo, los procesos tal como se describen en el presente son adecuados para producir composiciones farmacéuticas que comprenden pancreatina o mezclas que contienen pancreatina con una eficacia lipolítica in vivo y estabilización de ácidos mejorada como por ejemplo se describe en el documento WO

2005/092370 A1, con el beneficio adicional de un sólido perfil de seguridad biológica.

Por otra parte, debido a su alta eficiencia, los procesos ya descritos son adecuados para uso industrial ya que permiten la producción de por ejemplo composiciones de pancreatina o mezclas que contienen pancreatina de enzimas digestivas para uso farmacéutico en escala industrial mientras que sólo exponen dichas composiciones a temperaturas elevadas durante períodos significativamente más cortos que los procesos y métodos conocidos de la técnica anterior (ver por ejemplo, WO 2007/014896 A1 o EP 2 255 086 A1).

Dado que los procesos descritos en el presente normalmente no implican el uso de agua u otros solventes, son generalmente útiles para procesar cualquier material biológico sensible a la humedad derivado de un tejido de origen humano o animal mamífero, incluyendo, por ejemplo, pancreatina porcina.

En una modalidad, la presente invención proporciona, por lo tanto, un proceso para la preparación de una composición, en particular una composición que contiene lipasa, por lo que una mezcla comprende

(a) un material biológico derivado de un tejido de origen humano o animal mamífero, en particular pancreatina

y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero, y

(b) un componente tensioactivo que comprende

(i) al menos un tensioactivo, y

5 (c) opcionalmente uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables,

se procesa a una temperatura no inferior a 70°C por un período de no menos de 30 seg.

En las alternativas preferibles de los procesos, se
10 prepara una composición sólida o semi-sólida. En otras alternativas preferibles, se utiliza la granulación en estado en fusión, la peletización en estado en fusión o la extrusión en estado en fusión para procesar la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida. En las
15 alternativas preferibles, dicha mezcla se procesa a una temperatura de 90-130°C durante un periodo no menor a 30 seg. y no mayor a 45 minutos ("min").

En las alternativas preferibles de los procesos, el
componente tensioactivo (b) comprende además (ii) al menos un
20 co-tensioactivo. En otras alternativas preferibles de todas las modalidades, el componente tensioactivo (b) comprende además (iii) una fase lipófila. En otras alternativas preferibles de todas las modalidades, el componente

tensioactivo (b) es una mezcla autoemulsionante que comprende:

- (i) al menos un tensioactivo,
- (ii) al menos un co-tensioactivo y
- 5 (iii) preferiblemente una fase lipófila.

En otras alternativas aún más preferibles del proceso, la mezcla que comprende los componentes (a), (b) y (c) comprende además como componente (d) al menos un aditivo polimérico como se especifica adicionalmente a continuación.

10 En los procesos preferibles, las mezclas para procesamiento para preparar composiciones sólidas o semi-sólidas, tal como se describen aquí, pueden comprender, por lo tanto:

(a) un material biológico derivado de un tejido de
15 origen humano o animal mamífero que es preferiblemente una enzima o mezcla de enzimas con al menos actividad lipasa en particular pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) un componente tensioactivo que comprende:

- 20 (i) al menos un tensioactivo,
- (ii) opcionalmente al menos un co-tensioactivo y
- (iii) opcionalmente una fase lipófila,
- (c) opcionalmente uno o más agentes auxiliares

farmacéuticamente aceptables,

(d) opcionalmente por lo menos un aditivo polimérico

En un segundo aspecto se proporcionan adicionalmente composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden (a) un
5 material biológico derivado de un origen humano o animal mamífero como una enzima o mezcla enzimática que tiene actividad lipasa, en particular pancreatina o mezclas de pancreatina que contienen enzimas digestivas derivadas de un mamífero, (b) componentes tensioactivos definidos y (d)
10 aditivos poliméricos. Dichas composiciones se optimizan con respecto a su procesabilidad en los procesos descritos en el presente, con el efecto de un perfil de seguridad biológica mejorado, conservando al mismo tiempo altos niveles de actividades enzimáticas y mostrando excelentes propiedades
15 mecánicas, incluso a temperaturas elevadas que ocurren en zonas climáticas más cálidas. Dichas composiciones sólidas o semi-sólidas además exhiben similares propiedades ventajosas como las composiciones divulgadas en WO 2005/092370 A1 con respecto a la eficacia lipolítica y estabilización en la gama
20 de pH ácido después de la administración a los pacientes. En las alternativas preferibles, las composiciones sólidas o semi-sólidas son composiciones farmacéuticas, preferiblemente composiciones farmacéuticas para uso oral.

En modalidades, la presente invención también proporciona, por lo tanto, composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden:

(a) una enzima o mezcla de enzimas con actividad lipasa, en particular pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) un componente tensioactivo del

(i) al menos un tensioactivo

(ii) al menos un co-tensioactivo y

(iii) preferiblemente una fase lipófila; y

(c) opcionalmente uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables,

(d) un aditivo polimérico seleccionado de polímeros hidrofílicos con puntos de fusión o temperatura de transición de cristal de 50-160°C, más en particular de 50-70°C o 50-65°C;

por el que la relación peso a peso ("p/p") de aditivo (d) y componente tensioactivo (b) es 0.4 (2:5) a 1.5 (3:2), preferiblemente (1:1) de 1 a 1,33 (2:1.5) y más preferiblemente 1 (1:1).

Dichas composiciones sólidas o semi-sólidas como se describen pueden ser producidas por los procesos como se

describe en este documento y sus variantes preferibles.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprende una composición conforme a lo anterior, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes términos y abreviaturas utilizadas en este documento tendrán el significado como se explica a continuación:

"API" en este documento significa "ingrediente farmacéutico activo". El API preferido tal como se describe en el presente documento es la pancreatina, en particular la pancreatina porcina como se usa generalmente para fines terapéuticos, es decir, la pancreatina de acuerdo con los requisitos de las farmacopeas estándar, por ejemplo, Ph. Eur. Y/o USP y adecuada para la administración oral en el tratamiento o profilaxis de la mala digestión en mamíferos, en particular humanos, y en particular de mala digestión debida a insuficiencia pancreática exocrina crónica, como en pacientes que padecen fibrosis quística, pancreatitis crónica o pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal superior. La pancreatina porcina para uso terapéutico generalmente tiene una humedad residual de no más de 5% en peso, preferiblemente de no más de 3.5% en peso, en cada caso en relación con el

peso total de la pancreatina porcina, según lo medido por el método del Ph. Eur. (pérdida por secado) Debido a la naturaleza del proceso como se describe en el presente, es adecuado para, por ejemplo, pancreatina porcina de contenidos de humedad aún más bajos del 3.5% en peso (p/p) (pérdida por secado).

Tal como se utiliza en el presente, el término "material biológico derivado de origen animal" incluye animales mamíferos y no mamíferos (tales como aves e insectos), mientras que se prefiere el origen de animal mamífero, en particular origen porcino o bovino y se prefiere el origen porcino.

Como se utiliza en este documento, el término "comprende" pretende comprender el significado de "consisten".

Los términos "enzima" y "mezcla enzimática" tal como se utilizan en el presente se refieren en particular a enzimas pancreáticos de mamíferos, pancreatina o pancrelipasa de origen de animal mamífero, en particular de origen bovino o porcino. Las enzimas clave para el uso terapéutico oral de enzimas pancreáticas de mamíferos comprenden lipasa(s), proteasa(s) y amilasa(s), como es conocido en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término

"extruido" se refiere a una composición que ha sido procesada a través de y formado por derretir la extrusión. Por lo general, la extrusión deja una extrusora en el lado de la matriz. El carrete tiene generalmente la misma composición que la composición del derretimiento.

El término "composición en fusión" tal como se utiliza en el presente se refiere a la mezcla que comprende material biológico (en particular pancreatina) (a), componente tensioactivo (b), opcionalmente uno o más agentes auxiliares (c) y opcionalmente uno o más aditivos poliméricos(s) (d), suavizado por calor. La composición en fusión tiene usualmente la misma composición que el extruido.

El término "masa en fusión" tal como se utiliza en el presente se refiere al componente tensioactivo (b), que comprende opcionalmente uno o más agentes auxiliares, (c) y que opcionalmente comprende uno o más aditivos poliméricos, (d), suavizado por calor.

El término "tiempo mínimo de residencia " tal como se utiliza en el presente se refiere a la cantidad mínima de tiempo en que la composición en fusión (incluido el API) está en un extrusor (en particular un extrusor de doble tornillo) desde el puerto de entrada del extrusor para el API al orificio (dado), por ejemplo, para determinar el período de

tiempo mínimo que se necesita para lograr una inactivación robusta de ciertos tipos de virus mientras que al mismo tiempo minimiza cualquier pérdida en la actividad biológica deseada. Como se comprenderá, el tiempo de residencia mínimo

5 varía y puede ajustarse de manera conocida como una función de, por ejemplo, el tamaño del extrusor, la velocidad del tornillo aplicada, la configuración del tornillo y la velocidad de alimentación. En contraste con el tiempo de residencia medio o el tiempo de residencia, se determina el

10 tiempo de residencia mínimo como el periodo de tiempo en el que una sustancia trazadora (por ejemplo, curcumina o Sicovit® rojo) que se ha añadido (y mezclado con) al sitio del troquel donde primero aparece el API. Este período puede determinarse de manera conocida, por ejemplo, visualmente, es

15 decir, determinando el periodo entre la alimentación del API con la sustancia marcadora al extrusor hasta que la sustancia marcadora aparezca por primera vez en el sitio troquel del extrusor (es decir, midiendo el período que el API necesita par a ser transportado en la extrusora desde el puerto de

20 entrada al lado del troquel). Este periodo también puede determinarse determinando el inicio de la curva para la distribución de tiempo de residencia conocida (calculada), como se conoce en la técnica y se describe en el presente.

Los términos "enzimas pancreáticas", "pancreatina" y "pancrelipasa", tal como se usan aquí, se refieren a mezclas enzimáticas derivadas de glándulas pancreáticas de mamíferos que comprenden enzimas digestivas tales como lipasa, proteasa y amilasa como componentes principales. En particular, los 5 términos "enzimas pancreáticas", "pancreatina" y "pancrelipasa" pueden usarse sinónimamente aquí y se refieren a extractos pancreáticos adecuados para uso terapéutico, de acuerdo con las farmacopeas estándar, que contienen varias 10 enzimas digestivas cuyas propiedades están definidas por monografías estándar como se ha explicado anteriormente. Debido a los procesos de fabricación estándar, las "enzimas pancreáticas", "pancreatina" y "pancrelipasa" se proporcionan generalmente en forma de polvo como "polvo de pancreatina", a 15 veces también denominado "polvo de páncreas". Las enzimas pancreáticas, pancreatina y pancrelipasa también pueden ser, y preferiblemente, API. Pancreatina es un producto natural por su origen animal, en particular fuentes mamíferas. Se sabe que los productos naturales pueden someterse a cierta 20 variabilidad en sus propiedades exactas cuando se utilizan por ejemplo, procesos industriales como los procesos descritos. Estas variabilidades pueden ocurrir entre diferentes lotes del mismo proveedor (dependiendo de las

fuentes de las que provienen las glándulas pancreáticas), o pueden ocurrir entre lotes de diferentes proveedores, por ejemplo, debido a ciertas diferencias en los procesos de fabricación. Aunque los productos de pancreatina para uso terapéutico se obtienen en cualidades altamente reproducibles y estandarizadas, pueden ocurrir ciertas variabilidades en las propiedades de procesamiento entre diferentes lotes de pancreatina. Dichas variabilidades pueden dar lugar, por ejemplo, a variaciones en los procesos y en la composición como se describe en el presente para un rendimiento y procesabilidad óptimos de, por ejemplo, aproximadamente +/- 5% en peso de pancreatina. La pancreatina adecuada para los procesos, métodos y composiciones como se describe en el presente puede, por ejemplo, obtenerse de Nordmark Arzneimittel GmbH & Co. KG, Uetersen, Alemania; Scientific Protein Laboratories (SPL), Waunakee, Wisconsin, EE.UU.; Abbott Laboratories GmbH, Neustadt, Alemania; o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos (ver, por ejemplo, EP 115 023) o métodos similares a estos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende el producto obtenido por el proceso como se describe aquí y opcionalmente uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables.

Tal como se en el presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son, en el ámbito del juicio medicinal sano, adecuados para el contacto con el tejido de mamíferos, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas proporcionales a una razón beneficiosa razonable.

10 Como se usa aquí, el término "se procesa a una temperatura" significa que la propia composición de fusión se procesa a dicha temperatura como resultado de la energía total aplicada. Para los métodos de granulación de fusión, la energía total aplicada es generalmente la energía térmica proporcionada, por ejemplo, por un baño de aceite. Para los 15 métodos de extrusión en fusión, la energía total aplicada es normalmente una combinación de (i) energía térmica proporcionada por el cilindro del extrusor y (ii) energía mecánica, como una función de, por ejemplo, la velocidad del 20 tornillo, la tasa de rendimiento, resultando en fuerzas de torsión y de cizalla. Generalmente, la composición de fusión (extrusión) puede, por lo tanto, suponerse que es la temperatura en que la mezcla para la preparación de una

composición sólida debe ser procesada. Las temperaturas o rangos de temperatura adecuados como se proporcionan aquí para las variantes del proceso de extrusión en fusión se miden usualmente como temperaturas del producto (extrudido, 5 composición en fusión) a la salida (lado del troquel) del extrusor, en general directamente detrás del troquel donde el extruido sale del extrusor. Las temperaturas se miden usualmente con un termómetro infrarrojo como se describe en la sección "temperatura del producto".

10 Los términos "temperatura del producto" y "temperatura de extrusión" se utilizan aquí para decir, para las variantes del proceso de extrusión en fusión, la temperatura del material homogeneizado y extruido en el cilindro de un extrusor homogeneizador, medido en la salida del troquel, 15 utilizando un termómetro adecuado, por ejemplo, un termómetro infrarrojo calibrado (Testo 845). Normalmente, la temperatura de un extruido o cordón extruido se mide varias veces (por ejemplo, 3 a 5 veces) donde se usa la temperatura más alta mostrada en cada caso. El valor medio de dichas altas 20 temperaturas de las diversas mediciones se registra entonces como la temperatura relevante. Las composiciones de producto y de extruido corresponden a la composición de la mezcla para la preparación de una composición sólida, tal como se

describe en el presente. Para procesos de granulación en fusión y procesos de granulación en fusión, la temperatura del producto y/o la temperatura de la composición en fusión pueden medirse directamente con un termómetro de inserción, por ejemplo, un termómetro digital de inserción (Testo 720).

El término "composición sólida (oral)" " composición sólida" o "composición sólida o semi-sólida" este documento pretende abarcar composiciones adecuadas para (por-) la administración oral con una forma externa definida, es decir, pretende también abarcan composiciones suaves o semi sólidos, como, por ejemplo, pastillas.

Tal como se utiliza en el presente documento, el periodo aplicado para procesar la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida se refiere al período durante el cual dicha mezcla debe ser expuesta a las temperaturas de procesamiento prescritas (temperatura del producto o extrudido) para lograr los efectos deseados como se describe aquí (tanto la reducción maximizada de contaminantes biológicos como la actividad biológica deseada maximizada retenida del material biológico). Para las variantes de proceso discontinuas (por ejemplo, granulación en fusión discontinua, peletización en fusión discontinua), el periodo adecuado para procesar dicha mezcla es usualmente

el periodo medido como tiempo de mantenimiento a una temperatura del producto deseada una vez que se ha alcanzado. Para las variantes del proceso semicontinuo (por ejemplo, extrusión en fusión en lote) o continuo (por ejemplo, 5 extrusión en fusión continua), el periodo adecuado para procesar dicha mezcla es preferiblemente el periodo medido como tiempo mínimo de residencia como se describe aquí como tiempo de residencia mínimo tal como se describe aquí.

Como se usa en este documento, las indicaciones 10 numéricas proporcionadas en el formato de rangos o intervalos, por ejemplo, de temperaturas como "50-160°C" o de porcentaje en peso como "2-90% en peso" significan (con excepción de valores expresamente medidos, por ejemplo, como se proporciona en la sección de ejemplos) cualquier valor 15 (números enteros, fracciones) incluidos dentro del rango o intervalo dado, incluidos los límites de alcance, comprendiendo este último los límites de las reglas habituales de redondeo. Por ejemplo, un rango de temperatura de "50-160°C" incluirá entre otros cualquiera de 49.5°C, 20 50°C, 52.2°C, 55.5°C y 160.4°C. El término "% en peso" puede ser abreviado "wt.-%" en este documento.

La energía para llegar a las temperaturas de proceso definido de cualquier modalidad del proceso según lo

divulgado en este documento puede aplicarse como energía térmica (calefacción) o como energía mecánica (agitación, amasado) o por una combinación de energía mecánica y energía térmica. En modalidades preferibles, la mezcla para preparar una composición sólida se homogeneiza antes del procesamiento y/o durante el procesamiento. La homogeneización puede realizarse por cualquier método adecuado, por ejemplo, por agitación o amasado. Es preferible la homogeneización utilizando un extrusor homogeneizador. Los métodos de homogeneización pueden servir al mismo tiempo para suministrar energía para llegar a las temperaturas de proceso definidas. Las modalidades preferibles del proceso descrito en el presente utilizan la granulación en fusión, la peletización en fusión o las tecnologías de extrusión en fusión. Tecnologías de extrusión en fusión son más preferibles.

Como se dispone en el presente, los límites inferiores del tiempo de procesamiento y las temperaturas de procesamiento se seleccionan de manera que las cargas virales de virus medianamente resistentes, virus de mediana a altamente resistentes y en las modalidades preferibles hasta virus altamente resistentes pueden reducirse significativamente en el material biológico derivado de un

tejido de origen humano o animal, preferiblemente en la pancreatina y/o en una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas de la composición final cuando se compara con la carga vírica de esa misma composición (producto) antes del proceso. Cualesquier límites superiores de tiempo de procesamiento y temperaturas de procesamiento proporcionados aquí se seleccionan de manera que las actividades biológicas clave deseadas se conservan a niveles aceptables en el material biológico derivado de un tejido de origen humano o animal de la composición final cuando se compara con las actividades biológicas clave de ese mismo producto antes del proceso. Donde el material biológico derivado de un tejido de origen humano o animal es una enzima o mezcla de enzimas con al menos actividad lipasa, por ejemplo, pancreatina, las actividades biológicas clave son actividad lipolítica, actividad amilolítica y/o actividad proteolítica. La determinación de los tiempos de procesamiento mínimo y máximo (tiempos de residencia) para lograr una reducción apropiada de la carga viral por un lado y por otro lado mantener la actividad enzimática de enzimas clave dentro de los rangos deseados y, por lo tanto, ajustar apropiadamente los parámetros del proceso está dentro de la habilidad del técnico en la materia con base en su conocimiento general y

en la información proporcionada en la presente descripción.

3. DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un primer aspecto, la presente invención proporciona así un proceso para la preparación de una composición sólida o semi-sólida, preferiblemente para uso farmacéutico, que
5 comprende procesar una mezcla, que comprende

(a) 40-75% en peso de pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

10 (b) 10-50% en peso de un componente tensioactivo que comprende

(i) al menos un tensioactivo seleccionado de monoésteres de ácido graso de polietilenglicol; diésteres de ácido graso de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol; éteres de
15 etilenglicol alquil; ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol; éteres alquílicos de polietilenglicol; éteres de alquil oligoetilen glicol; éteres de polietilenglicol y esteroides; ésteres de ácido
20 graso de polietilenglicol sorbitán; ésteres de azúcar; succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000; Amidoalquil-betaínas de ácidos grasos con ácidos grasos C₂-C₂₂; lecitina, lisolecitina, fosfatidil-colina,

fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol,
fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina,
lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol,
lisofosfatidilinositol, ácido lisofosfatídico,
5 lisofosfatidilserina y mezclas de cualquiera de los
anteriores,

(ii) opcionalmente al menos un co-tensioactivo
seleccionado entre ésteres parciales de glicerol,
propilenglicol y/o poligliceroles con ácidos
10 carboxílicos alifáticos; ésteres de etil diglicol con
ácidos carboxílicos alifáticos; éteres parciales de
glicerol, propilenglicol y/o poligliceroles con
alcoholes alifáticos; éteres de etil-diglicol con
alcoholes alifáticos y mezclas de cualquiera de los
15 anteriores, y

(iii) opcionalmente una fase lipófila,
seleccionada entre diglicéridos de ácidos carboxílicos
alifáticos, triglicéridos de ácidos carboxílicos
alifáticos y mezclas de cualquiera de los anteriores;

20 (c) 0-25% en peso de uno o más agentes auxiliares
farmacéuticamente aceptables, y

(d) 0-35% en peso de un aditivo polimérico seleccionado
de polímeros hidrofílicos con puntos de fusión o temperatura

de transición vítrea de 50-160°C;

y en donde el % en peso de componentes (a), (b) (c) y (d) son p/p de la mezcla para preparar una composición sólida y se añaden al 100% en peso para dicha mezcla en cada caso;

- 5 por un método seleccionado de granulación en fusión, peletización en fusión y extrusión en fusión, en cada caso a una temperatura de producto de 90-130°C y por un período no menor a 30 segundos y no mayor a 45 min.

Las variantes preferibles de los procesos para la
10 preparación de la composición sólida o semi-sólida comprenden los siguientes pasos del proceso:

aa) Preparar la mezcla para el proceso mediante la mezcla de los componentes (a), (b) (c) y (d) en cantidades y proporciones según sea necesario para llegar a una
15 composición destino deseada. La mezcla de los componentes puede hacerse de diferentes maneras, por ejemplo, como se describe aquí con más detalle para las variantes de proceso de granulación en fusión, peletización en fusión y extrusión en fusión.

20 bb) Introducción de energía en la mezcla. Mediante la introducción de energía en la mezcla, se incrementa la temperatura de la mezcla. El aumento de la temperatura generalmente resulta en la plastificación de la mezcla. La

introducción de energía en la mezcla puede realizarse de diferentes maneras, por ejemplo, por calentamiento y/o la aplicación de energía mecánica, como se describe más detalladamente para variantes de proceso granulación en fusión, peletización en fusión y extrusión en fusión.

cc) Dar forma a la mezcla plastificada. Dar forma la mezcla plastificada, por ejemplo, la mezcla plastificada se obtiene en el paso del proceso bb), se puede hacer de diferentes maneras, por ejemplo, como se describe aquí con más detalle para las variantes de proceso de granulación en fusión, peletización en fusión y extrusión en fusión. La mezcla plastificada puede moldearse en formas que son convenientes para la producción de formas farmacéuticas, por ejemplo, extrusión filamentos, o puede ser directamente en forma de formas farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos, gránulos o polvos. Las formas que son adecuadas para producir formas de dosificación farmacéuticas pueden procesarse adicionalmente en formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo, rompiendo las hebras extruidas en comprimidos (activa o pasivamente) y/o redondeando los comprimidos rugosos en esferas, gránulos o micrcomprimidos de forma esférica o casi esférica.

dd) Reduciendo la introducción de energía en la mezcla.

Al reducir la introducción de la energía en la mezcla (incluyendo deteniendo la introducción de energía), la mezcla generalmente se solidificará manteniendo su forma, por ejemplo, su forma como resultado del paso del proceso cc).

- 5 Reduciendo la introducción de energía en la mezcla, por lo tanto, puede resultar en composiciones sólidas o semi-sólidas como se describe en este documento.

ee) Opcionalmente, recolectar las composiciones sólidas o semi-sólidas obtenidas a partir del proceso y/u
10 opcionalmente procesar adicionalmente las composiciones sólidas o semi-sólidas a formas de dosificación farmacéuticas como se describe aquí con más detalle.

En las variantes preferibles de los procesos, los pasos del proceso aa) a ee) se llevan a cabo en el orden dado
15 anteriormente.

En variantes de proceso preferibles, la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida se homogeneiza antes del procesamiento durante éste.

En otras variantes del proceso preferibles, las
20 composiciones o extruidos formados en el proceso o como resultado del proceso se procesan posteriormente en gránulos, granulados, comprimidos, esferas, tabletas y/o polvos.

El componente (a) está presente preferiblemente en una

cantidad de 40-75% en peso de dicha mezcla, más preferiblemente en una cantidad de 40-70 % en peso, 45-68% en peso o 47-68% en peso. En otras modalidades preferibles, el componente (a) está presente en una cantidad de 50-70% en peso de dicha mezcla, más preferiblemente en una cantidad de 58-70% en peso (64% en peso +/- 6% en peso .%) y aún más preferido en una cantidad de 60-68% en peso.

El componente tensioactivo (b) está preferiblemente presente en una cantidad de 10-50% en peso de dicha mezcla, preferiblemente en una cantidad de 15-45% en peso, más preferiblemente en una cantidad de 15-30% en peso, o en una cantidad de 15-25% en peso.

El componente (c), el agente o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, pueden estar presentes en una cantidad de 0-25% en peso de dicha mezcla, preferiblemente en una cantidad de 0-20% en peso, más preferiblemente en una cantidad de 0-15% en peso e incluso más preferiblemente en una cantidad de 0-10% en peso. En una modalidad, el componente (c) está presente en una cantidad de 20-25% en peso. En una modalidad preferible, el componente (c) está presente en una cantidad de 0-5% en peso.

El componente (d), el aditivo polimérico, puede estar presente en una cantidad de 0-35% en peso de dicha mezcla,

preferiblemente en una cantidad de 5-35% en peso, más preferiblemente en una cantidad de 10-30% en peso e incluso más preferentemente en una cantidad de 10-25% en peso.

Preferiblemente, la relación p-p entre el componente del aditivo polimérico (d) y el componente tensioactivo (b) es entre 0.4 (2:5) y 1,.5 (3:2), más preferiblemente entre 0.75 y 1.3. Más preferiblemente, su relación p-p es 1:1.

En una modalidad preferible de los procesos como descritos en este documento, componente (a) es pancreatina porcina en una cantidad de 64% +/-6% en peso de la mezcla y componentes (b), (d) y otros agentes auxiliares opcionales (c) juntos están presentes en una cantidad de 36% +/-6% en peso de la mezcla.

En otras modalidades preferibles de los procesos como se describen en el presente, los componentes (b) y (d) constituyen 30-42% en peso (36% en peso +/- 6% en peso) de dicha mezcla o composición y se componen de (b) glicéridos lauroil macrogol-32 semi-sintéticos a base de aceite de semilla de palma hidrogenado que tiene un punto de fusión de aproximadamente 42,5-47,5°C (por ejemplo Gelucire® 44/14) y (d) polietilenglicol 4000, en una relación de 1: 1 p/p, y además comprende (c) 100 - 150 ppm, preferiblemente 150 ppm de hidroxianisol butilado (una mezcla conocida de 2 - terc -

butil - 4 - hidroxil - anisol y 3 - terc - butil - 4 - hidroxianisol, abreviado en adelante "BHA" , con respecto al peso total combinado de los componentes (b) y (d).

La composición sólida o semi-sólida y/o la mezcla para preparar una composición sólida o semi-sólida como se describe en el presente comprenden preferiblemente menos del 1% en peso de solvente (incluyendo agua), con relación al peso total de la composición o mezcla sólida y puede estar libre de solventes.

El componente (a), la pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero, es preferiblemente pancreatina porcina como se usa generalmente con fines terapéuticos, como se explica aquí con más detalle.

El componente tensioactivo (b) comprende (i) al menos un tensioactivo. Un tensioactivo tal como se utiliza en la presente invención es un compuesto químico que comprende al menos dos fracciones, siendo la primera hidrófila y/o polar o iónico y de alta afinidad al agua y la segunda que contiene una cadena alifática de longitud mayor o menor y siendo hidrófoba (lipofílica); es decir, un tensioactivo es usualmente anfifílico. Los tensioactivos que tienen valores inferiores de HLB ("equilibrio hidrófilo-lipófilo) son más

hidrófobos (lipófilos), mientras que los tensioactivos que tienen un mayor valor de HLB son más hidrófilos (lipofóbicos). Los tensioactivos adecuados para usar con los procesos descritos en el presente tienen un valor de HLB (según la definición y método de Griffin) por encima de 6 y por debajo de 18, preferiblemente por encima de 8 y por debajo de 16. Los tensioactivos pueden ser cualquier tensioactivo adecuado para uso en una composición farmacéutica y pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos. Los tensioactivos se pueden clasificar en virtud de su estructura química. En general, las clases químicas de monoésteres de ácidos de grasos de polietilén glicol; diésteres ácidos grasos glicol de polietileno; ésteres de ácidos grasos de glicerol polietilenglicol; etileno glicol éteres de alquilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol polietilenglicol; polietileno glicol éteres de alquilo; éteres de alquilo de glicol de oligoetileno; éteres de glicol de polietileno del estero; ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenglicol; azúcar de ésteres, en especial de mono, di y/o tri-ésteres de sacarosa con ácidos grasos de alimentos, por ejemplo cualidades convenientes de estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa y/u oleato de sacarosa; d- α -

tocoferilo succinato de polietilenglicol 1000 ("vitamina E TPGS"); y compuestos anfotérico como los ácidos grasos amidoalquilbetainas con ácidos grasos C₂-C₂₂ y sus mezclas son adecuados. Se entiende que los oligoetilenglicoles y sus derivados como se describen en el presente tienen un grado de polimerización (o un grado promedio de polimerización, según corresponda) de las fracciones de etilenglicol de 2-8 y comprenden en particular di (etilenglicol), tri (etilenglicol), tetra (etilenglicol), penta (etilenglicol) y hexa (etilenglicol). En la página 7, línea 13 a la página 10, línea 31 del documento WO 2005/092370 A1, se puede encontrar una descripción de los tensioactivos preferibles para su uso en los procesos descritos en el presente documento, pero sin limitar la descripción de los mismos, incluyendo expresamente la descripción de la página 15, líneas 4-32.

Los tensioactivos más preferibles que se pueden usar en los procesos divulgados en la presente invención se pueden seleccionar entre (I) tensioactivos no iónicos, que comprenden glicol de polietileno ácidos grasos mono- y/o di-ésteres con ácidos carboxílicos de alifáticos C₆-C₂₂; ésteres de ácidos grasos de glicerol polietilenglicol con ácidos carboxílicos de alifáticos C₆-C₂₂; polietilenglicol alquil mono y/o di-éteres con alcoholes C₁₂-C₁₈ alifáticos, éteres de

glicol de oligoetileno con alcoholes alifáticos C₂-C₁₈; y mezclas de cualquiera de los anteriores y (II) tensioactivos iónicos que comprende lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidil-etanolamine, posfatidil-glicerol, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, lisofosfatidilinositol, ácido fosfatídico, lisofosfatidilserina; y mezclas de cualquiera de los anteriores, y mezclas de cualquiera de los tensioactivos anteriores de (I) y (II).

10 Se prefieren los tensioactivos no iónicos. De los tensioactivos iónicos, la lecitina es preferible.

Ácidos carboxílicos alifáticos como se describe en este documento también pueden ser contemplados como "ácidos grasos" y puede comprender ácidos carboxílicos saturados, insaturados y poliinsaturados que pueden tener longitudes de 15 cadena de 4 a 22 átomos de carbono, preferiblemente de 6-22 átomos de carbono.

Alcoholes alifáticos como se describe en este documento pueden constar de alcoholes saturados, insaturados y 20 poliinsaturados (donde sea aplicable) que pueden tener longitudes de cadena de 2 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, 2-18 átomos de carbono, 12-18 átomos de carbono o átomos de carbono 12-22.

En modalidades preferibles, el componente tensioactivo (b) comprende además (ii) al menos un co-tensioactivo. Un co-tensioactivo o co-emulsificante que se contemplada en el presente documento es un compuesto químico que tiene ambas 5 fracciones hidrofóbicas (lipofílicas) e hidrofílicas, pero con predomina la naturaleza hidrófoba (lipofílica). Se pretende hacer que las fases acuosa y oleosa en una se hagan una micro-emulsión mutuamente soluble. Los co-tensioactivos adecuados para su uso con el proceso como se describe en este 10 documento tienen un valor HLB inferior a 10, preferiblemente por debajo de 8 y más preferido por debajo de 6. Los co-tensioactivos pueden ser parciales ésteres de alcoholes polihídricos/polivalente como glicerol, glicol de propileno o poligliceroles (como diglicerol, triglicerol, tetraglicerol) 15 con los ácidos carboxílicos alifáticos ("ácidos grasos"); ésteres de etilo del diglicol con ácidos carboxílicos alifáticos; parciales éteres de glicerol, glicol de propileno o poligliceroles con alcoholes alifáticos ("alcoholes grasos"); éteres de etilo del diglicol con alcoholes 20 alifáticos y mezclas de cualquiera de los anteriores. Los co-tensioactivos pueden clasificarse en virtud de su estructura química. En general, son adecuadas clases químicas tales como monoglicéridos, ácidos grasos poliglicerizados y ésteres de

ácidos grasos de propilenglicol. En la página 10, línea 33 a
página 12, línea 6 del documento WO 2005/092370 A1, se puede
encontrar una divulgación de los co-tensioactivos preferibles
para su uso en el proceso describe en el presente documento,
5 incluyendo la descripción de la p. 15, líneas 4-32.

Los co-tensioactivos más preferibles se pueden
seleccionar entre mono acilgliceroles con carboxílicos ácidos
alifáticos C_6-C_{22} , mono-éteres de glicerol con alcoholes
alifáticos $C_{12}-C_{22}$, ésteres parciales de propilenglicol con
10 carboxílicos ácidos alifáticos C_6-C_{22} , ésteres parciales de
poliglicerol con ácidos carboxílicos de alifáticos C_6-C_{22} ,
monoésteresoligoetileno de glicol con ácidos carboxílicos
alifáticos C_6-C_{22} , oligoetileno diésteres de glicol con
carboxílicos ácidos alifáticos C_6-C_{22} y mezclas de cualquiera
15 de los anteriores.

En modalidades preferibles, el componente tensioactivo
(b) comprende además (iii) una fase lipófila. Contemplados en
el presente es una fase lipofílica (también conocida como
fase lipídica) como una sustancia inmiscible en agua, por
20 ejemplo, un líquido inmiscible en agua. Como se utiliza en
este documento, la fase lipofílica es preferiblemente un
diglicérido, un triglicérido y/o una mezcla de un
triglicérido y un diglicérido. Las fases lipófilas adecuadas

son preferiblemente di- y triglicéridos de ácidos carboxílicos alifáticos (ácidos grasos) con 4 a 22 átomos de carbono, en particular de 6 a 22 átomos de carbono, y mezclas de los mismos. En la página 12, línea 8 a página 13, línea 24
5 del documento WO 2005/092370 A1, se puede encontrar una descripción de las fases lipófilas preferibles para su uso en el proceso tal como se describe en la presente, pero no limitativa, incluyendo expresamente la descripción de la página 15, líneas 4-32.

10 Las fases lipófilas más preferibles pueden seleccionarse entre di- y triacilglicéridos con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ o mezclas de los mismos

Varias composiciones tensioactivas y/o co-tensioactivas comercialmente disponibles pueden contener cantidades
15 pequeñas o moderadas de di- y triglicéridos, normalmente como resultado de una reacción incompleta de un material de partida triglicérido en, por ejemplo, una reacción de transesterificación. Ejemplos de tales composiciones se especifican por ejemplo en página 13, línea 26 a página 15,
20 la línea 32 de WO 2005/092370 A1 y pueden ser adecuados para proporcionar además del tensioactivo (i) y/o tensioactivo Co (ii) parte de la mezcla (b) todo o parte del componente lipofílico/fase (iii).

Las composiciones preferibles comercialmente disponibles que comprenden tensioactivo, co-tensioactivo y/o fases lipófilas comprenden, por ejemplo, caprilatos de propilenglicol (CAS RN: 85883-73-4, 85883-73-4), disponible
5 por ejemplo, como Capryol®, monolinoleato degliceril (CAS RN: 68424-61-3), por ejemplo, como Maisine®, todos de Gattefossé, Lyon, Francia.

En variantes más preferibles del componente tensioactivo (b) para todas las modalidades de procesos y
10 composiciones como se describen en el presente documento, puede ser una mezcla que comprende los siguientes componentes:

(i) al menos un tensioactivo, seleccionado del grupo que consiste en: monoésteres de polietilenglicol con ácidos
15 carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; diésteres de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; ésteres de glicerol polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; monoésteres de polietilenglicol alquil con alcoholes alifáticos C₁₂-C₁₈; diéteres de polietilenglicol alquil con
20 alcoholes alifáticos C₁₂-C₁₈ , éteres de glicol de oligoetileno con alcoholes alifáticos en C₂-C₁₈; lecitina; lisolecitina; fosfatidilcolina; fosfatidiletanolamina; fosfatidil-glicerol; fosfatidil-serina; lisofosfatidilcolina;

lisofosfatidiletanolamina; lisofosfatidil-glicerol;
lisofosfatidilinositol; ácido lisofosfatídico;
lisofosfatidilserina o mezclas de cualquiera de los
anteriores;

5 preferiblemente en una cantidad de 2 a 90% en peso del
componente tensioactivo,

(ii) al menos un co-tensioactivo, seleccionado del
grupo que consiste en: mono acilgliceroles con ácidos
carboxílicos alifáticos de C₆-C₂₂; mono-éteres de glicerol con
10 alcoholes alifáticos C₁₂-C₂₂; ésteres parciales de
propilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂;
ésteres parciales de poliglicerol con ácidos carboxílicos
alifáticos C₆-C₂₂, monoésteres de oligoetileno de glicol con
ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, diésteres de
15 oligoetileno glicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂
o mezclas de cualquiera de los anteriores;

preferiblemente en una cantidad de 5 a 60% en peso del
componente tensioactivo y

(iii) una fase lipofílica seleccionada del grupo
20 consistente en: diacilglicéridos con carboxílicos ácidos
alifáticos C₆-C₂₂, triacilglicéridos con los ácidos
carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ o con mezclas de cualquiera de
los anteriores;

preferiblemente en una cantidad de 0 a 70% en peso % del componente tensioactivo.

Las variantes preferibles de los componentes tensioactivos (b) para todas las modalidades de procesos y composiciones como se describen en el presente documento pueden comprender 2-90% en peso, más en particular 40-90% en peso e incluso más en particular 60-85% tensioactivos (i); 5-60% en peso, más en particular 5-40% en peso e incluso más en particular 15-30% en peso de co-tensioactivos (ii); y 0-70% en peso, más en particular de 5 a 40% en peso, incluso más en particular de 15-30% en peso de fase lipófila (iii), todo en % en peso con relación al peso total de componente tensioactivo (b) y añadiendo al 100% en cada caso.

Como componente tensioactivo preferido (b) son mezclas de tensioactivo y/o co-tensioactivo que pueden - por ejemplo, debido a reacciones incompletas (transesterificación) del material de partida utilizado para su fabricación - también comprenden cantidades de di- y triglicéridos (es decir, una fase lipófila según se usa en este documento) y, por lo tanto, pueden representar sistemas completos compuestos tensioactivo, co-tensioactivo y fase lipófila. Tales sistemas completos que pueden representar el componente tensioactivo (b) se conocen por ejemplo como Self Microemulsifying Drug

Delivery Systems (SMEDDS®) y están por ejemplo divulgados en WO 95/08983 (equivalente a US 6312704) o WO 99/44589 (equivalente a US 2003/021844). Los componentes tensioactivos preferibles (b) de este tipo son oleoil macrogol-6 glicéridos EP (CAS RN: 97488-91-0, 9004-96-0, 69071-70-1, 68424-61-3), por ejemplo, comercialmente disponible como Labrafil® M1944CS; lauroil polioxil-6 glicéridos (CAS RN: 93334-20-4, 9004-81-3, 57107-95-6, 27638-00-2), por ejemplo, comercialmente disponible como Labrafil® M2130 CS; linéico macrogol-6 glicéridos EP (CAS RN: 85536-08-9, 9004-96-0, 85536-08-9, 61789-25-1), por ejemplo, comercialmente disponible como Labrafil® M2125CS; caprilcaproil polioxilglicéridos (CAS RN: 85536-07-8 84963-88-2, 223129-75-7, 85409-09-2, 73398-61-5, 61791-29-5), comercialmente disponible como Labrasol®, todos de Gattefossé, Lyon, Francia.

Los sistemas completos particularmente preferibles que pueden representar el componente tensioactivo (b) son glicéridos de lauroil macrogol-32 semisintéticos a base de aceite de semilla de palma hidrogenado que tiene un punto de fusión de aproximadamente 42.5-47.5°C y que comprende mono- y diésteres de polietilenglicol (PEG) 1500 a aproximadamente 72% en peso, mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos 20%

en peso y PEG 1500 libre aproximadamente 8% en peso, (reparto de los ácidos grasos: C8< 15% en peso, C10< 12 % en peso, C12<30-50% en peso, C14 5-25% en peso, C16 4-25% en peso C8 5-35% en peso) libre de glicerol <3% en peso, comercialmente disponible como Gelucire® 44/14 (CAS RN: 93334-20-4, 9004-81-3); y glicéridos de estearoil macrogol-32 semisintéticos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 46-51°C y que comprenden mono- y diésteres de PEG 1500 a aproximadamente 72% en peso, mono-, di- y triglicéridos de PEG 1500 20% en peso y PEG 1500 libre a aproximadamente 8% en peso (reparto de los ácidos grasos: C8<3% en peso, C10<3% en peso, C12< 5% en peso, C14<5% en peso, C16 40-50% en peso, C18 48-58% en peso), libre de glicerol <3% en peso, comercialmente disponible como Gelucire® 50/13 (CAS RN: 91744-66-0, 9004-99-3), todos de Gattefossé, Lyon, Francia. Gelucire® 44/14 es el más preferido.

En modalidades, la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida puede comprender además (c) uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Los agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden seleccionar entre portadores (a veces también denominados "diluyentes" o "cargas"), agentes aglutinantes (a veces también denominados "aglutinantes"), desintegrantes,

lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, tensioactivos, formadores de película, suavizantes, agentes humectantes, edulcorantes, pigmentos/agentes colorantes, antioxidantes y conservadores.

5 Los portadores adecuados incluyen, sin limitación, polioles tales como manitol, sorbitol, xilitol; disacáridos tales como lactosa, sacarosa, dextrosa y maltosa; polisacáridos tales como maltodextrina y dextranos; almidones tales como almidón de maíz; celulosas tales como celulosa
10 microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos; ciclodextrinas y agentes inorgánicos tales como fosfato dicálcico, hidrógeno fosfato de calcio; hidroxiapatita, fosfato tricálcico, talco
15 y sílice Como portadores se prefieren la celulosa microcristalina, la sacarosa y/o la lactosa.

Los antioxidantes adecuados incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, α -tocoferol, resveratrol, carotinoides, propilgalato, octilgalato, dodecilgalato, terc-
20 butilhidroquinona, BHA y butilhidroxitolueno. Se prefiere el BHA como antioxidante.

Agentes de unión adecuados incluyen, sin limitación, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa

(HPC), almidón pregelatinizado y sus combinaciones, preferiblemente HPMC.

Los desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca), carboximetilcelulosa
5 sódica (CMC-Na), PVP reticulada (por ejemplo, crospovidona, Polyplasdone® o Kollidon® XL), ácido algínico, alginato
sódico, goma guar, (Por ejemplo, Primojel® o Explotab®), de
preferencia PVP reticulado y/o croscarmelosa sódica (por
ejemplo, croscarmelosa sódica, por ejemplo, Ac-Di-Sol®),
10 carboximetilamido-Na (almidón glicolato sódico).

Los lubricantes adecuados incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, silicato de aluminio o de calcio,
ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, talco,
behenato de glicerilo, fumarato de estearato de sodio y
15 combinaciones de los mismos, preferiblemente estearato de
magnesio.

Los deslizantes adecuados incluyen, sin limitación, SiO₂ coloidal (por ejemplo, Aerosil® 200), trisilicato de
magnesio, celulosa en polvo, talco y combinaciones de los
20 mismos, preferiblemente SiO₂ coloidal.

Es preferible como componente (c), tal como se usa aquí, portadores, preferiblemente celulosa microcristalina, sacarosa y/o lactosa; antioxidantes, preferiblemente BHA, y

desintegrantes, preferiblemente PVP reticulada. Los antioxidantes, en particular BHA, están preferiblemente presentes en una concentración de 50 a 200 ppm, más preferiblemente de 100 a 150 ppm, en particular de 150 ppm, con respecto al peso total de la masa en fusión.

En modalidades preferibles de los procesos como se describen aquí, la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida comprende un aditivo polimérico (d). Se incluyen mezclas de uno o más aditivos poliméricos. Preferiblemente, el aditivo polimérico se selecciona de polímeros hidrófilos con puntos de fusión o temperaturas de transición vítrea de 50-160°C, más preferiblemente de 50-70°C, o de 50-65°C. En otras modalidades preferibles, el aditivo polimérico se selecciona de polímeros hidrófilos que tienen un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea de 50-110°C. En una modalidad, dichos polímeros hidrófilos con punto de fusión o temperatura de transición vítrea de 50-110°C se seleccionan de polímeros con una cadena al menos cuyos extremos son cadenas hidrófilas.

Los polímeros hidrófilos adecuados se pueden seleccionar preferiblemente de polioxialquilenos, poloxámeros, polivinilpirrolidonas ("PVP") y/o copolímeros de

polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.

En modalidades preferibles, dicho aditivo polimérico es un polímero hidrófilo seleccionado de polietilenglicoles y poloxámeros o una mezcla de dichos polímeros hidrófilos.

5 Preferiblemente se pueden usar PEGs y/o poloxámeros que tienen un peso molecular promedio de 3000-30000 g/mol, más preferiblemente de 3250-25000 g/mol, tal como PEG 4000, PEG 8000, PEG 20000 y/o poloxámero 188 (estando estos últimos comercialmente disponibles como Kolliphor® 188 de BASF SE,

10 Ludwigshafen, Alemania). También se prefieren los polímeros hidrófilos que tienen un peso molecular promedio de 3250-15000 g/mol y más preferiblemente de 3500-9000 g/mol. En una modalidad más preferible, el aditivo polimérico es PEG 4000. Los PEG de diferentes pesos moleculares promedio están

15 disponibles comercialmente de una diversidad de proveedores, por ejemplo, De Merck Chemicals GmbH, Darmstadt, Alemania.

Los polímeros hidrófilos adecuados también pueden ser polivinilpirrolidona ("PVP"), en particular grados de PVP con un valor K nominal (medido como soluciones de 1% o 5% en

20 peso/volumen de soluciones en agua) no menor a 16, por ejemplo, Kollidon® 17PF, Kollidon® 30 o Kollidon® 90 F; y/o copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, en particular copovidona, por ejemplo, Kollidon® VA64, todo lo

anterior disponible comercialmente de BASF SE.

En una modalidad preferible de los procesos como se describe en el presente documento, la mezcla para preparar una composición sólida o semi-sólida comprende:

5 (a) 40-75% en peso, preferiblemente 40-70% en peso de la pancreatina y/o mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) 10-50% en peso, preferiblemente 15-45% en peso del componente tensioactivo,

10 (c) 0-10% en peso del uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, y

(d) 5-35% en peso, preferiblemente 10-30% en peso del aditivo polimérico,

en donde el % en peso de los componentes (a), (b), (c) y (d)
15 son p/p de la mezcla para preparar una composición semi-sólida o sólida de mineral y añadir al 100% en peso para dicha mezcla en cada caso.

En una modalidad más preferible del proceso para la preparación de una composición sólida como la descrita aquí,
20 la mezcla para preparar una composición sólida es particularmente adecuada para la extrusión en fusión o la granulación en fusión de doble tornillo y comprende:

(a) 50-75% en peso, preferiblemente 50-70% en peso de

pancreatina porcina;

(b) 15-30% en peso del componente tensioactivo que comprende:

(i) 2-90% en peso, con respecto al componente
5 tensioactivo, del al menos un tensioactivo,

(ii) 5-60% en peso, con respecto al componente
tensioactivo, del al menos un co-tensioactivo y

(iii) 0-70% en peso, con respecto al componente
tensioactivo, de la fase lipófila,
10 en donde los porcentajes (i), (ii) y (iii) se añaden a
100% en peso para el componente tensioactivo en cada
caso,

(c) 0-5% en peso de uno o más agentes auxiliares
farmacéuticamente aceptables, seleccionados de entre
15 vehículos y/o antioxidantes, y

(d) 10-25% en peso del menos un polímero hidrófilo que
tiene un punto de fusión o una temperatura de la transición
vítrea de 50-160°C,

en donde el % en peso de los componentes (a), (b), (c) y (d)
20 son p/p de la mezcla para preparar una composición sólida y
añadir a 100% en peso para dicha mezcla en cada caso.

En otra modalidad más preferible, la mezcla para
preparar una composición sólida) es particularmente adecuada

para la extrusión en fusión, la extrusión en fusión de doble tornillo o la granulación en fusión de doble tornillo y comprende:

(a) 50-75% en peso, preferiblemente 50-70% en peso de
5 pancreatina porcina;

(b) 15-30% en peso de un componente tensioactivo que comprende

(i) 2-90% en peso, con respecto al componente
tensioactivo, de al menos un tensioactivo seleccionado
10 entre monoésteres de polietilenglicol con ácidos
carboxílicos alifáticos C_6-C_{22} ; diésteres de
polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C_6-
 C_{22} ; ésteres de glicerol de polietilenglicol con ácidos
carboxílicos alifáticos C_6-C_{22} ; monoéteres alquilo de
15 polietilenglicol con alcoholes alifáticos $C_{12}-C_{18}$,
diéteres alquilo de polietilenglicol con alcoholes
alifáticos $C_{12}-C_{18}$, éteres de oligoetilen-glicol con
alcoholes alifáticos C_2-C_{18} ; lecitina y mezclas de
cualquiera de los anteriores,

(ii) 5-60% en peso, referido al componente
20 tensioactivo, de al menos un co-tensioactivo,
seleccionado de mono-acilglicéridos con ácidos
carboxílicos C_6-C_{22} alifáticos, mono-éteres de glicerol

con alcoholes alifáticos C₁₂-C₂₂, ésteres parciales de propilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ y/o ésteres parciales de poliglicerol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, monoésteres de oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ y/o diésteres de oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ y mezclas de cualquiera de los anteriores, y

(iii) 0-70% en peso, en relación con el componente tensioactivo, de una fase lipófila, seleccionada de diacilglicéridos con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; triacilglicéridos con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ y mezclas de cualquiera de los anteriores,

en donde los porcentajes (i), (ii) y (iii) se añaden a 100% en peso para el componente tensioactivo en cada caso,

(c) 0-5% de uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables seleccionados entre vehículos, desintegrantes y/o antioxidantes,

(d) 10-25% al menos un aditivo polimérico, que es un polímero hidrófilo que tiene un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea de 50-110°C,

en donde el % en peso de los componentes (a), (b), (c) y (d) son p/p de la mezcla para preparar una composición sólida y

añadir a 100% en peso para dicha mezcla en cada caso.

Las mezclas para la preparación de una composición sólida como se describen e este documento, en particular las mezclas preferibles como se define en este documento, son
5 generalmente termoplásticas y pueden moldearse en formas adecuadas a temperaturas elevadas. Dichas mezclas pueden contener componentes que tienen puntos de fusión más altos o temperaturas de transición vítrea que las temperaturas de proceso realmente aplicadas, pero que, sin embargo, pueden
10 procesarse suavemente a las temperaturas prescritas en granulación en fusión, peletización en fusión y/o variantes de proceso de extrusión en fusión. Por ejemplo, las mezclas como las descritas aquí pueden contener como aditivos poliméricos (c) ciertos grados de PVP que tienen una
15 temperatura de transición vítrea superior a 130°C. Sin embargo, estas mezclas pueden ser procesadas a temperaturas por debajo de las temperaturas de transición vítrea de dichos aditivos poliméricos de PVP, por ejemplo, a temperaturas de 90-130°C, siempre y cuando la mezcla en su totalidad esté
20 suficientemente suavizada o en fusión para ser procesada como se describe aquí.

En los procesos que se describen en este documento, las mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se

procesan mediante un método seleccionado de granulación en fusión, peletización en fusión y extrusión en fusión. Se prefieren la granulación en fusión y extrusión en fusión. La extrusión en fusión es la más preferible.

5 En ciertas variantes de los procesos como se describen en el presente documento, las mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesan por granulación en fusión para producir formas multipartículas como gránulos, granulados, gránulos, esferas y/o polvos. En dichos procesos
10 de peletización en fusión, uno o más componentes fusibles de la mezcla para la preparación de las composiciones sólidas o semi-sólidas, por ejemplo, los componentes (b), como Gelucire® 44/14, y/o (c), como el polietilenglicol 4000, se mezcla(n) con la pancreatina y/o la mezcla de pancreatina que
15 contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero y la mezcla resultante después se procesa por encima del punto de fusión (o temperatura de transición vítrea) de dicho componente o componentes fusibles (en su totalidad) mediante variantes de proceso adecuadas, por ejemplo movimiento
20 centrífugo y/o calentamiento. La mezcla procesada se deja entonces enfriar por lo que se forman las composiciones sólidas o semi-sólidas de partículas múltiples. Las formas de partículas múltiples que resultan de esta variante del

proceso pueden procesarse adicionalmente a otras formas de administración oral como comprimidos, de manera conocida. Los métodos de peletización en fusión para procesos de peletización directa son generalmente conocidos, por ejemplo, del documento WO 02/40045.

En las variantes preferibles de los procesos como se describen en el presente documento, las mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesan mediante granulación en fusión. El término "granulación en fusión" se usa en el presente documento descriptiva para describir un proceso mediante el cual se obtienen formas de partículas múltiples como gránulos, gránulos, granulados, comprimidos, esferas y/o polvos a través de la adición de un aglutinante en fusión o un agente aglutinante o un sólido o un agente sólido aglutinante que se funde durante el proceso. Este proceso también se conoce como "aglutinamiento en fusión" o "granulación termoplástica". Puede usarse para formular ingredientes farmacéuticos activos para producir composiciones farmacéuticas, usualmente para uso oral (ver, por ejemplo, Halle P.D. et al., Journal of Pharmacy and Phytotherapeutics 1 (3) (2013) 6-10). Las formas de partículas múltiples que resultan de esta variante del proceso pueden procesarse adicionalmente a otras formas de

administración oral como comprimidos, de manera conocida.

En las variantes del proceso de granulación en fusión, tal como se describe en el presente documento, la mezcla para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesa preferiblemente a una temperatura (temperatura del producto) no inferior a 90°C y no superior a 125°C durante un período de no menos de 180 seg. (3 min.) no más de 30 min. (1800 seg.). En una variante más preferible del proceso de granulación en fusión, la mezcla para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesa a una temperatura no inferior a 90°C y no superior a 125°C durante un período no inferior a 300°C segundo. (5 min.) y no superior a 30 min. (1800 seg.). Como se explica aquí con más detalle, el término "se procesa a una temperatura" significa que la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida (composición en fusión) se procesa a dicha temperatura como resultado de la energía total aplicada.

En un protocolo general para las variantes del proceso de granulación en fusión como se describe aquí, los componentes de la mezcla para la preparación de una composición sólida o semi-sólida como se ha definido anteriormente se mezclan en un recipiente de reacción adecuado, por ejemplo, un vaso de precipitados, en cantidades

y relaciones deseadas. Componentes fusibles, por ejemplo, los componentes (b), como Gelucire® 44/14, y/o (c), como el polietilenglicol 4000, pueden ser en fusiones o ablandados primero a temperaturas elevadas, por ejemplo, a temperaturas de 40-60°C, más en particular de 45-55°C, por ejemplo a 50°C. Agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como antioxidantes, por ejemplo, BHA, si se desea, y la premezcla o composición en fusión resultante puede homogeneizarse de una manera conocida, por ejemplo, por 5 10 agitación, durante un período de 1-15 min, preferiblemente durante 3-10 minutos, por ejemplo, durante 5 min. La agitación puede realizarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, espátulas, mezcladores de laboratorio conocidos o mezcladores intensivos conocidos. El componente (a), por 15 ejemplo. pancreatina porcina en forma de polvo de páncreas para uso terapéutico, se puede añadir a temperaturas elevadas, por ejemplo, a las temperaturas elevadas descritas anteriormente, por ejemplo, a aproximadamente 50°C, y la mezcla resultante puede ser, además, homogeneizada, por 20 ejemplo, por agitación. Bajo agitación continua, la mezcla puede entonces calentarse, por ejemplo, utilizando un baño de aceite, para alcanzar la temperatura objetivo (temperatura del producto) de la variante del proceso como se ha descrito

anteriormente, como a 70-120°C o 90-130°C, preferiblemente a 90-125°C, por ejemplo a 90°C. La temperatura objetivo puede mantenerse durante un periodo deseado tal como 30-1800 seg., por ejemplo, durante 300 seg.

5 En otras modalidades de los procesos de granulación en fusión para la preparación de una composición sólida o semi-sólida como se describe aquí, una mezcla que comprende:

(a) una enzima o mezcla de enzimas con al menos actividad lipasa y

10 (b) un componente tensioactivo que comprende:

(i) al menos un tensioactivo,

(ii) al menos un co-tensioactivo y

(iii) opcionalmente una fase lipófila,

(c) opcionalmente uno o más agentes auxiliares
15 farmacéuticamente aceptables,

(d) opcionalmente por lo menos un aditivo polimérico,
se procesa a una temperatura no inferior a 70°C durante un período no menor a 300 seg. en donde dicha mezcla se homogeneiza antes del proceso y/o durante el proceso y en
20 donde se utiliza la granulación en fusión para procesar dicha mezcla.

En las alternativas de esta y otras modalidades de los procesos de granulación en fusión, dicha mezcla se procesa a

una temperatura no inferior a 70°C y no superior a 130°C durante un período no menor a 300 seg. y no mayor a 45 min. En otra alternativa de esta modalidad, dicha mezcla se procesa a una temperatura no inferior a 80°C y no superior a 130°C durante un no menor a 300 seg. y no mayor a 30 min.

En las variantes particularmente preferibles de los procesos como se describen aquí, las mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesan por extrusión en fusión. El término "extrusión en fusión" o "extrusionado en fusión" ("ME") se utiliza en el presente documento descriptiva para describir un proceso mediante el cual una composición mezclada se calienta y/o se comprime hasta un estado en fusión o suavizado y posteriormente forzada a través de un orificio, donde el producto extruido (extruido) se le da forma en la que puede solidificarse después del enfriamiento. La composición mezclada es transportada a través de una o más zonas de calentamiento, usualmente por un mecanismo de tornillo. El tornillo o los tornillos pueden ser girados por un motor de velocidad variable dentro de un cilindro, normalmente de forma cilíndrica, donde sólo puede existir un pequeño espacio entre el diámetro exterior del tornillo y el diámetro interior del cilindro Debido a la naturaleza de la mezcla utilizada en el

proceso descrito en este documento para la preparación de una composición sólida, las variantes de proceso que utilizan un extrusor de doble tornillo también se pueden denominar "granulación de doble tornillo" o "granulación en fusión de 5 doble tornillo". La tecnología de extrusión en fusión y su aplicación en la industria farmacéutica es conocida per se, por ejemplo, de Breitenbach, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117.

Los procesos de extrusión en fusión tal como se 10 describen en el presente documento pueden llevarse a cabo convenientemente utilizando un extrusor, preferiblemente un extrusor de homogenización, como un extrusor de tornillo único, un extrusor de doble tornillo, un extrusor de triple tornillo o un extrusor planetario. Se prefiere un extrusor de 15 doble husillo, en particular un extrusor de doble tornillo co-rotatorio.

En las alternativas preferibles de las variantes del proceso de extrusión en fusión descritas, dichas mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesan a 20 una temperatura del producto no menor a 95°C y no mayor a 125°C (95-125°C), más preferiblemente a una temperatura del producto de 90-120°C, incluso más preferiblemente a una temperatura del producto de 100-110°C. En alternativas

preferibles, la temperatura del producto (extrudido) en el lado del troquel no excede los 108 +/- 5°C durante el procesamiento.

En alternativas preferibles de las variantes del proceso de extrusión en fusión descritas, dichas mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesan a la temperatura del producto durante un período de no menos de 30 seg. no más de 30 min, preferiblemente de no menos de 40 seg. y no más de 20 minutos, más preferiblemente de no menos de 50 segundos y no más de 10 minutos e incluso más preferiblemente de no menos de 60 segundos. y no más de 5 min (60-300 seg.). En otras modalidades preferibles, dicha mezcla se procesa a la temperatura del producto durante un periodo de 60-100 segundos, más preferiblemente de 80 ± 15 segundos, incluso más preferiblemente de 83 ± 5 segundos, y aún más preferiblemente de 83 ± 3 segundos, todo lo anterior a las temperaturas preferibles como se describe en el párrafo anterior.

En las alternativas particularmente preferibles de las variantes del proceso de extrusión en fusión descritas, dichas mezclas para preparar una composición sólida o semi-sólida se procesan a una temperatura del producto no inferior a 90°C y no superior a 130°C (90-130°C) para un período de no

menos de 30 seg. y no más de 30 min. En una alternativa preferible, dichas mezclas se procesan a una temperatura del producto no inferior a 95°C y no superior a 125°C (95-125 ° C) durante un período de no menos de 50 seg. y no más de 10
5 min. En otra alternativa particularmente preferible, dichas mezclas se procesan a una temperatura del producto no inferior a 100° y no superior a 120°C (100-120 ° C), en particular de 105-115°C, durante de no menos de 60 seg. y no más de 5 min.

10 Los periodos adecuados para las variantes del proceso de extrusión en fusión (por ejemplo, las modalidades específicas, las alternativas y las variantes como se describe aquí más adelante) se pueden medir preferiblemente como "tiempos mínimos de residencia ", como se describe aquí.

15 En una modalidad de las variantes del proceso de extrusión en fusión como se describe aquí, el componente (a) se mezcla primero con uno o más componentes fusibles (componente tensioactivo (b) y/o componente (d)) para formar una premezcla, la premezcla así obtenida se calienta para
20 producir una masa en fusión y finalmente la premezcla en fusión se coloca en la extrusora (la variante de alimentación de premezcla) para su procesamiento. En el extrusor, la premezcla puede mezclarse con otros componentes de la

composición o puede procesarse sin mezclarla con componentes adicionales. La mezcla de la variante de alimentación se utiliza para llevar a cabo el proceso discontinuo (por lotes).

En otra modalidad de las variantes del proceso de extrusión en fusión, tal como se describe en el presente documento, el componente (a) se alimenta directamente en el extrusor como un polvo, la mezcla de polvo, polvo compactado o granulado o mezcla de polvo y se mezcla en el extrusor con una mezcla del componente tensioactivo (b) y el aditivo polimérico opcional (componente (d)), en el que dicha mezcla está en un estado en fusión o suficientemente suavizado (la variante de "alimentación directa"). Dicha mezcla en un estado en fusión o suficientemente ablandada puede comprender también antioxidantes en concentraciones suficientes para conservar la mezcla contra la oxidación. La variante de alimentación directa es generalmente preferible ya que permite el procesamiento continuo.

Ejemplos de equipos de extrusión en fusión adecuado para las variantes del proceso de extrusión en fusión como se describe en este documento se incluyen a continuación:

En modalidades preferibles, el equipo de extrusión en fusión puede ser normalmente un extrusor de doble tornillo

co-rotatorio conocido, que contiene una zona de mezcla/transporte, una zona de calentamiento/fusión y una zona de bombeo en sucesión hasta el orificio (troquel). En la zona de mezcla/transporte, las mezclas en polvo se mezclan y agregados se reducen a partículas primarias por la fuerza de esquileo entre los elementos del tornillo y el barril. En la zona de calentamiento/fusión, la temperatura es igual o superior al punto de fusión, la temperatura de transición vítrea o temperatura de reblandecimiento/temperatura de reblandecimiento de la masa en fusión o composición en fusión para fundirla o ablandarla suficientemente para una extrusión lisa. En las modalidades, el proceso tal como se describe en el presente documento puede ser un proceso de granulación en masa en fusión de doble tornillo, en el que se mezcla una API en polvo con los otros componentes como se describe por la acción del tornillo doble para producir una masa en fusión y ésta se extruye a continuación a través de una placa troqueladora similar a un tamiz.

Una vez en un estado suficientemente en fusión o ablandada, la mezcla homogeneizada (masa en fusión) puede entonces ser bombeada sobre las barras de tornillo a través de un puerto de entrada después de la alimentación del polvo. En el orificio (troquel), la masa en fusión puede formarse en

hilos, cilindros o películas. El extruido que sale luego se solidifica, por lo general por un proceso de enfriamiento. Una vez solidificado, el material extruido puede procesarse posteriormente para formar comprimidos, esferas de gránulos, polvo fino, tabletas y similares

Las extrusoras de plantas piloto típicas tienen diámetros que van desde 18-30 mm, mientras que los extrusores para producción a escala industrial son generalmente más grandes, por ejemplo, con diámetros no menores a 50 mm. En el campo farmacéutico, el equipo de extrusión en fusión a menudo comprende un extrusor, un equipo auxiliar descendente para la extrusión y otras herramientas de monitorización utilizadas para la evaluación de la calidad de la producción y del producto.

Los componentes individuales dentro del extrusor que son conocidos per se generalmente se pueden usar con las modalidades del proceso preferibles como se describen en el presente documento son, por ejemplo:

-Tolva(s) de alimentación utilizada(s) para alimentar el material en la zona de alimentación del cilindro;

-Un cilindro de temperatura controlada que alberga los tornillos del extrusor. Las secciones del

cilindro, por ejemplo, pueden calentarse por calentadores eléctricos o líquidos. El enfriamiento por cilindro facilita un punto de ajuste de temperatura para mantener la temperatura deseada del producto (composición en fusión) dentro de la sección de proceso. Los cilindros de extrusión normalmente se enfrían por líquido y a veces por aire. El diseño de transferencia de calor más eficaz utiliza orificios de enfriamiento axial dentro del cilindro y cerca de la corriente de fusión del proceso;

-Tornillos rotatorios: Los extrusores utilizados en el proceso como se describe en el presente documento preferiblemente comprenden dos tornillos co-rotatorios dentro de un cilindro cilíndrico estacionario ("extrusor de doble tornillo co-rotatorio"). El tornillo de extrusión se caracteriza por la "relación longitud-diámetro" o "L/D", que expresa la longitud del tornillo dividida por el diámetro, por ejemplo, para extrusores que tienen un diseño modular para facilitar configuraciones variables del tornillo. La longitud de los tornillos en el proceso de

extrusión se da a menudo en términos de relación L/D (longitud del tornillo dividida por el diámetro del tornillo). Los tornillos preferibles para ser utilizados en los procesos como se describen aquí tienen una L/D de al menos 15:1, por ejemplo, 25:1 o 32:1. En general se pueden usar tornillos convencionales conocidos en la técnica. Las longitudes de tornillo adecuadas y las configuraciones de tornillo adecuadas para el proceso como se describe en el presente documento pueden adaptarse fácilmente mediante medidas conocidas en la técnica y divulgación adicional tal como se proporciona aquí. En una modalidad preferible, un conjunto general (por tornillo) comprende al menos un bloque de amasado, preferiblemente 2-8 bloques de amasado, más preferiblemente 4-6 bloques de amasado, en cada caso sobre 4-6 L/D, se prefieren tornillos co-rotatorios;

20 -Unidad(es) de atornillado;

-Troquel(es): en procesos como los descritos en el presente documento, los troqueles usados en el proceso/configuración del extrusor pueden ser

preferiblemente troqueles de perforación que tienen un diámetro de orificio de 0.5 a 2.0 mm, preferiblemente de 0.7 a 1.5 mm y más preferiblemente de 0.8 mm.

5 Las variantes del proceso de extrusión en fusión, tal como se describen aquí, se pueden llevar a cabo preferiblemente en un extrusor de doble tornillo corrotatorio, de preferencia adicionalmente con elementos de amasado en los dobles tornillos. De este modo, la
10 configuración para un proceso de extrusión normal puede comprender los siguientes elementos conocidos per se:

- Una o más tolvas de alimentación para alimentación gravimétrica o volumétrica de polvo o componentes en fusión/líquidos; en las modalidades preferibles
15 del proceso tal como se describe en el presente documento, el API se alimenta como un polvo, mientras que los componentes de la mezcla b) se alimentan preferiblemente por medio de un alimentador de líquidos;
- 20 -Cilindros de temperatura controlada que albergan las barras del tornillo;
- Un sistema de transporte y amasado (preferido) o elementos de transporte y amasado (preferibles),

respectivamente, para el transporte y mezcla del material. Los tornillos para modificar el tiempo de residencia y para optimizar la homogeneización de la masa en fusión y/o la composición en fusión se pueden ensamblar a partir de módulos. En la figura 1 se muestra un ensamble general que muestra los módulos/secciones particulares de los tornillos (sección inicial para evitar el reflujo/alimentación de sólidos/alimentación de líquido de fusión/elemento de amasado/elemento de transporte). Las combinaciones optimizadas de dichos elementos de la barra roscada pueden, por ejemplo, identificarse realizando estudios de DoE (Diseño de Experimentos) sobre la base de programas estadísticos como se conocen en la técnica, por ejemplo, utilizando software como "Design Expert®" de Stat-Ease Inc., en su última versión.

- Un sistema de troquel para formar extruidos (preferiblemente un troquel tipo tamiz), así como
- Equipos auxiliares descendentes (por ejemplo, para enfriar, peletizar, esferonizar, recolectar), también en línea para el procesamiento continuo.

Las modalidades preferibles de las variantes del proceso de extrusión en fusión, tal como se describen aquí, comprenden las siguientes características:

- 5 - Los extremos del elemento de transporte (por ejemplo, extremos de la barra roscada) en el lado del troquel ofrecen preferiblemente un extremo plano (es decir, aproximadamente 90°) y no un extremo cúbico o redondeado;
- 10 - Preferiblemente, el troquel no exhibe un canal de troquel, donde la composición en fusión tiene que pasar una cierta distancia sin ser activamente forzada o transportada. Por lo tanto, se prefiere un diseño de troquel plano, tal como una placa troqueladora similar a un tamiz. La brecha
- 15 resultante entre el final del sitio de morir y el morir (terraja) debe ser minimizada (< 1 mm) con el fin de minimizar o evitar cualquier volumen muerto en el sitio dado que puede llevar a "la mezcla" de la mezcla o la segregación de sus
- 20 componentes. En las modalidades preferibles, la distancia entre los extremos del(los) elemento(s) de transporte (por ejemplo, el(los) extremo(s) de la barra roscada) y el lado del troquel (por

ejemplo, placa troqueladora o disco perforado) no debe ser superior a 1 milímetro ("mm"), preferiblemente no más de 0.5 mm, más preferiblemente no más de 0.4 mm y aún más preferiblemente no más de 0.3 mm.

En una escala en miniatura o a escala de laboratorio, por ejemplo, se puede utilizar un extrusor de rosca gemela Three Tec de 9 mm (ZE9) en combinación con el alimentador balanceado (alimentador de pérdida en peso) Three Tec (ZD5) alimentador de polvo de 5 mm, una bomba HNP (alimentador para líquidos) y equipo de medición de temperatura infrarrojo (IR) (por ejemplo, Testo 845) que ofrece una rápida medición de la temperatura en donde los valores mín. y máx. de la temperatura se actualizan a intervalos de tiempo de 100 ms.

Para procesos a escala piloto, por ejemplo, se puede usar un extrusor de doble tornillo Gabler DE-40 (diámetro 40 mm), equipado para las temperaturas de más altas procesamiento, según sea necesario, conjuntamente con el alimentador balanceado (alimentador de pérdida en peso) K-Tron, una bomba HNP 024 (un alimentador para líquidos) y equipo de medición IR (medición de la temperatura) Testo 845.

Para procesos a escala industrial, por ejemplo, puede ser adecuado un extrusor Gabler DE-100 (diámetro 100 mm) o un

extrusor Gabler DE-120 (diámetro 120 mm), cada uno equipado para las temperaturas más altas de procesamiento, según sea necesario, opcionalmente en combinación con un esferonizador R-400 o R-600 de Gabler.

5 Los equipos descritos anteriormente están disponible en Three Tec GmbH, Seon CH; Gabler GmbH & Co KG, Ettlingen DE, HNP Microsysteme GmbH, Schwerin DE; Coperion K - Tron Sewell, EEUU y Testo AG, Lenzkirch, DE.

Las variables de proceso de extrusión en fusión
10 preferibles adecuadas para los procesos como se describen aquí se describen a continuación:

El "índice de producción" del extrusor caracteriza la masa de la composición en fusión que pasa al extrusor en un intervalo de tiempo dado. Como se entenderá, la velocidad de
15 transferencia será, entre otros, dependiendo del tamaño/diámetro del extrusor. En modalidades del proceso tal como se describe en el presente documento, los índices de producción adecuados son por ejemplo aproximadamente 2-3 g/min para un extrusor de 9 mm y aproximadamente 133 g/min
20 +/- 5% para un extrusor de 40 mm. A mayores escalas, en particular escalas industriales, el índice de producción puede ser, por ejemplo, 8 a 60 kg/h (133 g / min +/- 5% hasta 3600 g/min +/- 5%) para un extrusor de 100 mm.

La "velocidad del tornillo" se utiliza para controlar el tiempo de residencia. Se entenderá que se necesitará adaptar una velocidad de tornillo adecuada para la escala del proceso de extrusión. En una modalidad preferible, en particular cuando se usa un extrusor Gabler D40, la velocidad del tornillo se ajusta a 50 a 120 rpm, preferiblemente a 75 +/- 15 rpm y lo más preferiblemente a 70-80 rpm.

El término "tiempo de residencia" tal como se utiliza en el presente documento se refiere al tiempo en que la composición en fusión está en un extrusor (en particular un extrusor de doble tornillo) desde el puerto de entrada del extrusor para el API al orificio (troquel). El tiempo de residencia, entre otros, depende de las propiedades específicas del material procesado (tal como composición, fluidez y viscosidad) y puede determinarse mediante el equilibrado del proceso o configuración del proceso, acuerdo con métodos conocidos en la técnica tales como por los métodos descritos en Altomare et al. , *Biotechnology Progress*, 2 (3) (1986) 157 - 163; Gao et al., *Polymer Engineering and Science*, 40 (1) (2000) 227-237, Poulesquen y col., *Polymer Engineering and Science* 43 (2) (2003) 1849-1862 y/o Dhenge et al., *Powder Technology* 229 (2012) 126-136, o referencias citadas en cualquiera de los anteriores.126-136,

o referencias citadas en cualquiera de los anteriores. En la literatura es común indicar "tiempo promedio de residencia" o "media de tiempo de residencia". Éstos se pueden calcular a partir de una "distribución de tiempo de residencia" determinada experimentalmente de manera conocida (ver, por ejemplo, Dhenge et al.). Para el proceso como se describe en el presente documento, el trazador usado para determinar el tiempo de residencia puede ser un tinte tal como curcumina o rojo de Sudán. Los tiempos de residencia (ya sea "tiempo mínimo de residencia", "tiempo promedio de residencia" o "media de tiempo de residencia") normalmente no necesitan determinarse o controlarse permanentemente durante las series de producción. En su lugar, una vez que se ha determinado un tiempo de residencia para un extrusor particular, configuración de tornillo, composición en fusión y configuración de parámetros, normalmente es suficiente para llevar a cabo el proceso sin control adicional y/o adición de un trazador. Si es necesario volver a calibrar el proceso, el tiempo mínimo de residencia bajo cualquier configuración nueva o modificada puede determinarse fácilmente de nuevo mediante los métodos explicados anteriormente.

Cuando el material biológico derivado de un tejido de origen animal humano o mamífero es una enzima o mezcla de

enzimas con actividad lipasa, en particular pancreatina o una mezcla de pancreatina que contiene derivada de un mamífero, los tiempos de residencia tolerables son una función de la temperatura aplicada y enzima restante aceptable (en particular lipasa y amilasa) después del proceso de extrusión. La pérdida de la actividad enzimática clave después del proceso de extrusión cuando se compara con la actividad enzimática antes del proceso de extrusión no debe ser superior a aproximadamente 30%, preferiblemente no más del 25%, 20%, 15% o 10%. A escala industrial, el tiempo de residencia debe ser tal que la pérdida de actividad enzimática clave después del proceso de extrusión preferiblemente no exceda del 10-15%. En modalidades más preferibles, la pérdida de la actividad enzimática clave no excede del 10%.

Como se entenderá, la temperatura del producto medida en el lado del troquel es una función de la temperatura del cilindro del extrusor y de la energía mecánica proporcionada por los tornillos del extrusor. Para alcanzar y mantener una temperatura del producto deseada (medida como la temperatura del extruido que sale del extrusor en el lado del troquel, usualmente mediante un termómetro IR), la aplicación de energía térmica del cilindro necesita equilibrarse con la

aplicación de energía mecánica por los tornillos y el ajuste/configuración aplicada por los tornillos. En el proceso como se describe en el presente documento, normalmente se alcanza una temperatura deseada del producto (composición en fusión y/o extruido) cuando la temperatura del cilindro se mantiene generalmente en el intervalo de 60-130°C. En modalidades preferibles, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura de cilindro de 80-130°C, preferiblemente a una temperatura de cilindro de 80-120°C, para asegurar que la temperatura del producto en el troquel está en el rango de 90 - 130°C o valores de temperatura preferibles como se proporciona aquí (ver más arriba). Ajustar las temperaturas deseadas del producto coordinando los parámetros relevantes, por ejemplo, la temperatura del cilindro, la configuración del tornillo y/o la velocidad del tornillo se conocen en la técnica.

En alternativas preferibles de las variantes del proceso de extrusión en fusión descritas, se aplican o ajustan los siguientes parámetros en un extrusor de tornillo, preferiblemente un extrusor de doble tornillo co-rotatorio:

- La alimentación del API a la barra roscada se realiza mediante elementos de transporte que ofrecen un paso de 1.5 L/D a una distancia de 2.25 L/D;

- La masa en fusión se dosifica en el extrusor transportando elementos que ofrecen un paso de 1 L/D a una distancia de 3 L/D después del puerto de dosificación de API;
- 5 - La distancia entre el API y los puertos de dosificación de masa en fusión es de 3.2 L/D;
- La primera zona de amasado se caracteriza por un elemento de amasado con una longitud de 1 L/D que ofrece cinco crestas, con lo que cada arista está dispuesta en
10 un ángulo de 45° con respecto a la siguiente cresta. Un elemento de amasado invertido que también ofrece un desplazamiento de 45° se coloca sobre la barra roscada después de un segmento de transporte adicional;
- Una zona de transporte con un paso de 0.75 y luego 0.5
15 L/D está conectada a la barra roscada entre las dos zonas de amasado;
- Frente al sitio del troquel, la disposición de la barra roscada ofrece una zona de transporte con dos pasos diferentes de 0.75 y luego 0.5 L/D sobre una longitud de
20 3.25 L/D;
- La longitud de extrusión eficaz ofrece una longitud total de 15 L/D o más;
- La proporción D_o/D_i es de 1.8;

- La distancia del centro del eje/ D_o es de 0.8;
- La distancia del centro del eje/ D_i es de 1.5;
- La posición del puerto de alimentación para la alimentación del API está en 0-2.25 L/D;
- 5 - La posición del puerto de alimentación para la alimentación de la masa en fusión es a los 4-6 L/D;
- El diseño de la placa troqueladora similar a un tamiz tiene una relación de superficie en bruto (superficie total de los orificios del troquel) respecto a la superficie total del área de contacto del producto 0.19
- 10 (el número de orificios dentro de la placa troqueladora es 32 en la mini escala y 387 en escala piloto, el diámetro del orificio del troquel es de 1.0 mm para ambas escalas, el espesor de la placa troqueladora es de
- 15 1.0 mm).

" D_o " especifica el diámetro exterior del elemento tornillo/tornillo de un extrusor de tornillo (doble). " D_i " especifica el diámetro interior del tornillo/elemento del tornillo de un extrusor de tornillo (doble). La relación

20 " D_o/D_i " se refiere a la relación de diámetro de elemento de tornillo exterior a interior de un extrusor de tornillo (doble). Con una relación D_o/D_i baja, se dispone de muy poco volumen libre en el extrusor, con relaciones D_o/D_i más altas

se dispone de un volumen libre de extrusor más alto que permite procesar más material.

En la Figura 1 se muestra una barra roscada ejemplar que indica las diferentes zonas de la barra roscada.

5 Una configuración de barra roscada preferible se denomina "X4.1". Los resultados se muestran en la Tabla 1, a continuación: Además, se muestra un esquema de la configuración de la barra roscada X4.1 en la Figura 2.

Las composiciones o extruidos formados por los procesos
10 como se describen en el presente documento se pueden procesar posteriormente a gránulos, granulados, comprimidos, esferas, cápsulas, tabletas o polvos por métodos conocidos en la técnica. Los extruidos pueden descomponerse en pequeños trozos (activa o pasivamente) que posteriormente pueden
15 redondearse en un aparato de redondeo convencional o esferonizador para proporcionar comprimidos, gránulos o esferas del tamaño deseado. Preferiblemente, los extruidos se pueden transferir a un aparato de redondeo convencional y redondearse a esferas de un diámetro de 0.5-2 mm y forma
20 regular como, por ejemplo, se describe en WO 2007/020259 A2 y A2 WO 2007/020260. Las esferas de dichas dimensiones y forma deseadas se denominan también a veces "microesferas" o "mini-microesferas".

Las modalidades preferibles de los procesos como se describen en el presente documento comprenden esferonizar los extruidos o fragmentos extruidos en comprimidos o esferas. Entonces se pueden obtener comprimidos o esferas de tamaño
5 adecuado, preferiblemente con diámetros de 0.5 - 2 mm, por ejemplo, por esferonización de una manera conocida. Los extruidos obtenidos mediante los procesos descritos en el presente documento descriptiva generalmente no necesitan ser
10 cortados en fragmentos más pequeños antes de la esferonización, ya que normalmente se romperían en fragmentos más pequeños, por ejemplo, de forma aproximadamente cilíndrica, después de la extrusión del troquel. Antes de esferonizar, los extruidos pueden enfriarse, por ejemplo, madurándolos a temperatura ambiente o usando una cinta
15 transportadora para enfriar el extruido por aire ambiente o usando enfriamiento activo antes de recolectarlos. El enfriamiento activo se puede hacer usando una banda adecuada equipada con un mecanismo de enfriamiento que puede ser aire y/o enfriamiento con tuberías de agua. El redondeo o la
20 esferonización de los extruidos o fragmentos extruidos prosigue preferiblemente después de precalentar un esferonizador a temperaturas entre, por ejemplo, 35 y 56°C, como a temperaturas entre 45 y 50°C. Los fragmentos extruidos

esferonizados pueden entonces enfriarse madurándolos a temperatura ambiente o usando una cinta transportadora para enfriar por aire ambiente o usando enfriamiento activo, antes de la recolección. En una modalidad particularmente preferible, los extruidos similares a cuerdas pueden transformarse en esferas de forma regular (comprimidos) en un paso de esferonización subsiguiente, dependiendo del tamaño del lote, por ejemplo en esferonizadores de doble capa tales como Gabler Spheronizer R-250, Gabler Spheronizer R -400 o Gabler Spheronizer R-600 (todos de Gabler, Ettlingen, Alemania). Los comprimidos o esferas cuyo diámetro o cualquiera de sus dimensiones no exceden los 5 mm de longitud se denominan a menudo "minimicroesferas" o "microcomprimidos". Las minimicroesferas o microcomprimidos que comprenden pancreatina porcina y se fabrican mediante los procesos descritos en el presente documento son formas farmacéuticas particularmente preferibles.

En modalidades preferibles, los extruidos redondeados obtenidos después de la esferonización pueden clasificarse, por ejemplo, utilizando tamices Kressner conocidos con aproximadamente tamaño de pantalla de 0.7 mm y aproximadamente tamaño de pantalla de 1.6 mm, con rendimientos de clasificación de $\geq 75\%$. " \geq " tal como se

usa en el presente documento significa "mayor o igual a".

En otras modalidades, los procesos como se describen en el presente documento pueden comprender un paso e donde las composiciones o extruidos obtenidos se pueden procesar posteriormente a otras formas de dosificación oral, por ejemplo, gránulos, pastillas, comprimidos recubiertos o polvos.

En otras modalidades, los gránulos, pastillas, esferas, comprimidos, comprimidos recubiertos o polvos así obtenidos se pueden recubrir adicionalmente según se desee con revestimientos funcionales, por ejemplo, recubrimientos entéricos, o recubrimientos no funcionales, por ejemplo, revestimientos estéticos. En modalidades preferibles, los gránulos, pastillas, esferas, comprimidos, comprimidos recubiertos o polvos así obtenidos no están recubiertos con recubrimientos entéricos.

Tabla 1: Ajuste preferido de la barra roscada (también referido como "X4.1" en la siguiente)

5	Barra roscada	Tipo	Longitud del elemento		Pase		No. de elementos	Total longitud (bloque)
	Elemento / sección		L/D	L/D				L/D
	<i>Cobertura de distancia y elemento de bloqueo</i>							
								<i>1.25</i>
	Transporte (alimentación de API)	CE	0.75		1.5	3		2.25
10	Transporte (alimentación de masa en fusión)	CE	1	4	1	3		3
	Bloque de amasado	KB	0.2		n.a. (45°)	5		1
	Bloque de amasado inverso	Rev. KB	0.2		n.a. (-45°)	5		1
	Transporte	CE	0.75		0.75	2		1.5
	Transporte	CE	1		0.5	1		1
15	Bloque de amasado	KB	0.2		n.a. (45°)	5		1
	Bloque de amasado inverso	Rev. KB	0.2		n.a. (-45°)	5		1
	Transporte	CE	1.5		0.75	1		1.5
	Transporte	CE	1		0.5	1		1
	Transporte	CE	0.75		0.75	1		0.75

20

Símbolos y abreviaturas utilizados en todas las tablas en este documento:

Ej.: Ejemplo; n.a.: no aplicable; n.Av.: no disponible; n.d.:

no determinado; *: valor medido difiere del valor teórico esperado debido a la variabilidad del método

La formulación farmacéutica sólida o formulación de dosificación para administración oral, tal como se obtiene
5 mediante el proceso descrito en el presente documento, está preferiblemente en forma de un comprimido o esfera, más preferiblemente en forma de microm comprimido de microesfera. Todo lo anterior puede incorporarse adicionalmente a cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina; blisters,
10 bolsitas o botellas, por ejemplo, botellas de PVC, todas adecuadas para uso farmacéutico.

De este modo, de acuerdo con lo anterior, las etapas de proceso subsiguientes del proceso tal como se describen en el presente documento pueden comprender una o más de los
15 siguientes pasos enumerados a continuación:

- El enfriamiento del producto extruido obtenido por los procesos de extrusión en fusión como se describe en este documento
- Opcionalmente, moler el extruido y opcionalmente tamizar
20 el extruido molido
- Cortar/descomponer el producto extruido obtenido en comprimidos cilíndricos
- La esferonización de los extruidos a

esferas/microesferas, comprimidos/microcomprimidos o gránulos

- Secado

5 - Opcionalmente (película) recubrimiento de los comprimidos, gránulos o gránulos

- Opcionalmente, mezclar el extruido molido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

10 - Opcionalmente mezclar los comprimidos, esferas o gránulos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

- Formular la mezcla obtenida en una forma de dosificación oral sólida tal como una cápsula o tableta de gelatina dura o rellenar envases similares a botellas adecuados, por ejemplo, botellas de PVC.

15 En una modalidad preferible, los procesos como se describen aquí comprenden uno o más de los pasos anteriores como procesos continuos.

20 Todos los procesos como se describe anteriormente pueden ser ampliarse según se desee. Para las variantes del proceso de extrusión en fusión, tal como se describe en el presente documento, se conoce en la técnica que la geometría básica del extrusor debe coincidir con lo antes descrito lo más cercanamente posible, mientras que la relación del

diámetro exterior (D_o) al diámetro interior (D_i) del tornillo es un parámetro clave. Además, también el perfil del tornillo y/o la configuración de la barra roscada deben ser similares. Sin embargo, como es sabido, pueden surgir limitaciones de transferencia de masa y calor, que requieren el ajuste de la configuración y secciones de proceso más largas y/o diseños de tornillo alternativos para asegurar la dispersión y uniformidad (ver por ejemplo Swanborough, A. Pharmaceutical Research, Development and Fabrication ", Nota de Aplicación LR-63, Thermo Fisher Scientific, 2008 or Markarian, J., "Scale-up Challenges in Hot Melt Extrusion", Pharmaceutical Technology, 20 (4) (2012) 92).

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición sólida o semi-sólida obtenida por un proceso como se describe en la presente invención, que además opcionalmente comprende uno o más excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por el proceso tal como se describe en el presente documento pueden utilizarse para complementar las enzimas digestivas en el tratamiento y/o la profilaxis de la mala digestión en mamíferos, en particular de mala digestión debida a insuficiencia pancreática exocrina crónica como en pacientes

que padecen fibrosis quística, pancreatitis crónica o pacientes que han sido sometidos a cirugía gastrointestinal superior. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación tal como se describen en la presente invención pueden ser preferiblemente formas de dosificación oral que pueden administrarse en particular a seres humanos.

Las composiciones sólidas o semi-sólidas y/o las formas de dosificación descritas aquí pueden adicionalmente formularse en composiciones farmacéuticas utilizando uno o más excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables comúnmente utilizados en la tecnología de formulación, por ejemplo, entre otros, tales como los mencionados en el documento de Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe" 5ª Edición, Editio Cantor Verlag Aulendorf 2002, "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4ª edición, American Pharmaceuticals Association, 2003, y se pueden seleccionar entre portadores, diluyentes o rellenos, agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, tensioactivos, formadores de película, suavizantes, agentes humectantes, edulcorantes, pigmentos/agentes colorantes, antioxidantes, conservantes y similares. Los portadores, agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y deslizantes adecuados pueden

ser, por ejemplo, los descritos con más detalle aquí anteriormente como agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Además, las composiciones farmacéuticas y/o las formas de dosificación tal como se describen en el presente documento pueden revestirse empleando revestimientos de película o revestimientos de liberación modificada usando métodos de recubrimiento conocidos y materiales de recubrimiento disponibles comercialmente, tales como una mezcla de polímeros formadores de película, opacificantes, colorantes y plastificantes. Preferiblemente y debido a sus propiedades beneficiosas como una excelente estabilidad al ácido, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación, según se proporcionan en la presente invención preferiblemente no están recubiertas con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación descritas aquí pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en "Pharmazeutische Technologie", 11ª Edición Deutscher Apotheker Verlag 2010, o "Pharmazeutische Technologie", 9ª Edición. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2012.

Listas de excipientes más adecuados también pueden

encontrarse en los libros de texto como Remington's
Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.;
Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990); Remington: the
Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (Lippincott, Williams
5 & Wilkins, 1995); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd
Ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc.,
1999); the Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of
Pharmaceutics 12th Ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press,
London, 1994); The United States Pharmacopeia: The National
10 Formulary (United States Pharmacopial Convention); and
Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of
Therapeutics (Louis S. Goodman and Lee E. Limbird, eds.;
McGraw Hill, 1992), las divulgaciones incorporadas al
presente por referencia.

15 En modalidades preferibles, se pueden producir
partículas esféricas de un diámetro de 0.5-2 mm (microesferas
o microocomprimidos) tal como se ha descrito anteriormente,
las cuales después se introducen en cápsulas de gelatina dura
o botellas, sin ningún otro excipiente o aditivo.

20 En un segundo aspecto, la presente invención también
proporciona una composición sólida o semi-sólida,
preferiblemente para uso farmacéutico, que comprende:

(a) 40-75% en peso de la composición de pancreatina y/o

una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) 10-50% en peso de un componente tensioactivo que comprende

- 5 (i) 2-90% en peso, con respecto al componente tensioactivo, de al menos un tensioactivo seleccionado entre (aa) tensioactivos no iónicos, que comprende mono- y/o di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; ésteres de ácidos
- 10 grasos de glicerol de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; mono- y/o di-éteres de polietilenglicol-alquilo con alcoholes alifáticos C₁₂-C₁₈, éteres de oligoetilenglicol con alcoholes alifáticos C₂-C₁₈; y mezclas de cualquiera de los anteriores, y (bb)
- 15 tensioactivos iónicos, que comprenden lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidil-glicerol, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, liso- fosfatidilinositol, ácido
- 20 lisofosfatídico, lisofosfatidilserina; y mezclas de cualquiera de los anteriores, y mezclas de cualquiera de los tensioactivos anteriores de (aa) y (bb);

(ii) 5-60% en peso, con respecto al componente

tensioactivo, de al menos un co-tensioactivo seleccionado de mono-acilglicéridos con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, mono-éteres de glicerol con alcoholes alifáticos C₁₂-C₂₂, ésteres parciales de propilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂,
5 ésteres parciales de poliglicerol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, monoésteres de oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, diésteres de oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ y mezclas de cualquiera de los anteriores y

(iii) 0-70% en peso, con respecto al componente tensioactivo, de una fase lipófila seleccionada entre di- y triacilglicéridos con ácidos carboxílicos C₆-C₂₂
15 alifáticos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores;
en donde los porcentajes (i), (ii) y (iii) agregan al 100% por peso del componente tensioactivo en cada caso;

(c) 0-25% en peso de la composición de uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y

20 (d) 5-50% en peso de un aditivo polimérico seleccionado entre polímeros hidrófilos con puntos de fusión o temperaturas de transición vítrea de 50-160°C;
por el que la relación entre el aditivo polimérico (d) y el

componente tensioactivo (b) es 0.4 (2:5) 1.5 (3:2), preferiblemente 1 (1:1) y por el que todos los porcentajes en peso de los componentes (a), (b), (c) y (d) en la composición se agregan al 100% en peso.

5 La pancreatina o mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero (a) preferiblemente puede estar presente en una cantidad de 40-70% en peso, 45-68% en peso, 47-68% en peso o 68% en peso de la composición sólida o semi-sólida. En otras modalidades
10 particularmente preferibles, el componente (a) está presente en una cantidad de 50-70% en peso, más preferiblemente en una cantidad de 58-70% en peso (64% en peso +/- 6% en peso) %) y aún más preferido en una cantidad de 60-68% en peso.

El componente tensioactivo (b) puede estar presente
15 preferiblemente en una cantidad de 15-40% en peso, 15-30% en peso, 15-25% en peso, 17.5-25% en peso o 20% en peso. -% de la composición sólida o semi-sólida. Los componentes tensioactivo (i), co-tensioactivo (ii) y fase lipófila (iii) pueden estar preferentemente presentes en la composición
20 sólida o semi-sólida en las mismas cantidades y relaciones que se han descrito anteriormente para los procesos del primer aspecto de la invención

El uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente

aceptables (c) pueden estar preferiblemente presentes en una cantidad de 0-20% en peso, más preferiblemente de 0-10% en peso y aún más preferiblemente de 0-5% en peso de la composición sólida o semi-sólida.

5 El aditivo polimérico (d) puede estar presente preferiblemente en una cantidad de 5-35% en peso, 10-30% en peso, 10-25% en peso o 15-25% en peso de la composición sólida o semi-sólida.

Preferentemente, la relación p/p entre el componente
10 aditivo polimérico (d) y el componente tensioactivo (b) en la composición sólida o semi-sólida está entre 0.4 (2:5) y 1.5 (3: 2), más preferiblemente entre 0.75 y 1.3. Más convenientemente, su relación w/w es de 1: 1.

El componente (a), la pancreatina y/o una mezcla de
15 pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero en la composición sólida o semi-sólida es preferiblemente pancreatina y más preferiblemente pancreatina porcina como se usa generalmente para fines terapéuticos, tal como se explica aquí con más detalle.

20 El componente (b), el componente tensioactivo puede ser el mismo o sustancialmente el mismo en la composición sólida o semi-sólida como se ha descrito anteriormente como componentes tensioactivos preferibles para los procesos del

primer aspecto de la invención. La mezcla de tensioactivos (b) de la composición sólida o semi-sólida anterior puede seleccionarse, en particular y preferiblemente, de Gelucire® 44/14 y/o Gelucire® 50/13, ambos como se han descrito anteriormente en detalle. Las composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden Gelucire® 44/14 como la mezcla tensioactiva (b) son las más preferibles.

El componente (c), uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables pueden ser iguales o sustancialmente iguales en la composición sólida o semi-sólida como se describió anteriormente como agente(s) auxiliar(es) farmacéuticamente aceptable(s) adecuado(s) para los procesos del primer aspecto de la invención. Preferiblemente, el componente (c) se puede seleccionar entre portadores, preferiblemente celulosa microcristalina, sacarosa y/o lactosa; antioxidantes, preferiblemente BHA, y desintegrantes, preferiblemente PVP reticulada. Los antioxidantes, en particular BHA, están preferiblemente presentes en una concentración de 50 a 200 ppm, más preferiblemente de 100 a 150 ppm, en particular de 150 ppm, con respecto al peso total de la composición sólida o semi-sólida.

El componente (d), el aditivo polimérico puede ser el

mismo o sustancialmente el mismo en la composición sólida o semi-sólida como se ha descrito anteriormente como aditivos poliméricos adecuados para los procesos del primer aspecto de la invención. Preferiblemente, el aditivo polimérico se
5 selecciona de polímeros hidrófilos con puntos de fusión o temperaturas de transición vítrea de 50-70°C, o de 50-65° C. En otras modalidades preferibles, el aditivo polimérico se selecciona de polímeros hidrófilos que tienen un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea de 50-110°C. En
10 una modalidad, dichos polímeros hidrófilos con punto de fusión o temperatura de transición vítrea de 50-110°C se seleccionan de polímeros con una cadena cuyos extremos al menos son cadenas hidrófilas. En modalidades más preferibles, el aditivo polimérico en la composición sólida o semi-sólida
15 puede seleccionarse entre PEGs y/o poloxámeros que tienen un peso molecular promedio de 3000-30000 g/mol, más preferiblemente de 3250-25000 g/mol. En particular, el aditivo polimérico en la composición sólida o semi-sólida puede ser PEG 4000, PEG 8000, PEG 20000 y/o poloxámero 188.

20 Se prefieren además composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden PEG 20000 como aditivo polimérico hidrófilo (d) en una relación (d): (b) de 1: 1 y composiciones que comprenden PEG 4000 como el aditivo

polimérico (d), que se utiliza en una relación de (d): (b) de 1: 1 a 2: 1.5.

Otras composiciones sólidas o semi-sólidas preferibles comprenden:

5 (a) pancreatina porcina en una cantidad de 58-70% en peso, preferiblemente de 60-68% en peso de la composición,

(b) Gelucire® 44/14 en una cantidad de 15-20% en peso de la composición y

(d) PEG 4000 en una cantidad de 15-25% en peso de la
10 composición,

en donde las cantidades en peso de los componentes (a), (b) y (d) en una cantidad total de 100% p/p,

En aspectos, la presente invención también proporciona composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden:

15 (a) una enzima o mezcla de enzimas con actividad lipasa;

(b) una mezcla de tensioactivo de

(i) al menos un tensioactivo

(ii) al menos un co tensioactivo y

20 (iii) una fase lipofílica;

(c) opcionalmente uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y

(d) un polímero hidrofílico aditivo con un punto de

fusión o temperatura de transición vítrea de 50-65 ° C;
por el que la proporción de aditivo (d) y mezcla (b) es 0.4
(2:5) a 1.5 (3:2).

Las composiciones sólidas o semi-sólidas, tal como se
5 describen en el presente documento en un segundo aspecto de
la invención, se pueden preparar preferiblemente por
extrusión en fusión usando un extrusor de doble tornillo,
preferiblemente un extrusor de doble tornillo co-rotatorio.
En ciertas modalidades, dichas composiciones pueden
10 prepararse generalmente también a temperaturas más bajas, por
ejemplo, a temperaturas del cilindro del extrusor de
aproximadamente 50-60°C o a una temperatura del producto de
aproximadamente 45-70°C.

En una modalidad adicional, la presente invención
15 también proporciona composiciones farmacéuticas que
comprenden una composición sólida o semi-sólida de acuerdo
con la presente invención y que opcionalmente comprende
además uno o más excipientes convencionales farmacéuticamente
aceptables. Los excipientes convencionales farmacéuticamente
20 aceptables pueden ser iguales o sustancialmente iguales en la
composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente
como agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables
convencionales adecuados para los procesos del primer aspecto

de la invención o pueden seleccionarse entre un(os) agente(s) auxiliar(es) farmacéuticamente aceptable(s) tal(es) como se ha descrito anteriormente para los procesos del primer aspecto de la invención.

- 5 Las formulaciones y procesos ejemplares para la preparación de la composición de fusión de acuerdo con el proceso como se describe aquí se detallan en los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención sin limitar su alcance.

10 ***Ejemplos***

La pancreatina (polvo de pancreatina porcina, grado terapéutico) usada en los siguientes ejemplos fue proporcionada por Abbott, Neustadt, Alemania a menos que se indique lo contrario.

15 1. Granulación en fusión

- Para la fabricación de las composiciones sólidas o semi-sólidas mediante la variante del proceso de granulación en fusión, se mezcló el componente tensioactivo (b) y/o el aditivo polimérico (c) (según se requiere en la composición
- 20 objetivo) en un vaso de precipitados a las proporciones de peso requeridas y se calentaron (baño de aceite) hasta la fusión (normalmente a aproximadamente 50°C). Se añadieron uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables (c)

según se requirió a la composición en fusión receptora obtenida de este modo (por ejemplo, 150 ppm de BHA, con respecto al peso total de la masa en fusión receptora, a las muestras que no estaban previstas para picos de virus) y los

5 componentes combinados se mezclaron durante aproximadamente 5 min. con una espátula para lograr la homogeneización. A continuación, se añadió polvo de pancreatina porcina (con picos de virus o sin ellos, según corresponda), grado terapéutico, en la cantidad (proporción en peso) deseada a la

10 masa en fusión receptora a aproximadamente 50°C y se continuó mezclando. El calor se aumentó cuidadosamente bajo agitación hasta que se alcanzara la temperatura objetivo (producto) prescrita de la mezcla (70-130°C), por ejemplo, 120°C. Las temperaturas se midieron con un termómetro digital de

15 inserción (Testo 720). Después de un tiempo de retención definido a la temperatura objetivo (por ejemplo, 5 minutos), se extrajeron muestras de aproximadamente 2 g del vaso de precipitados, al menos una de cada una de la parte superior, media e inferior del vaso de precipitados y se pasaron a

20 través de un tamiz (800 micrómetros) Se utilizaron muestras (aproximadamente 1 g) de pancreatina porcina sin virus para determinar las actividades enzimáticas residuales. De forma similar, se utilizaron muestras (aproximadamente 1 g) de

polvo de pancreatina con pico de virus (sin antioxidante/BHA) para determinar la carga viral residual. Las composiciones sólidas o semi-sólidas según se fabrican de acuerdo con este protocolo se muestran en las tablas 2a y 2b, a continuación.

5 Los factores de reducción de virus (como Log Reduction Factor, LRV, como se explica más adelante) y la recuperación de la actividad lipasa después del proceso (medido como la actividad lipasa encontrada después del proceso dividido por la actividad lipasa encontrada antes del proceso en %) 10 explicado en la sección de métodos.

 Los Ejemplos 38-57 se produjeron mediante procesos de granulación en fusión de acuerdo con la invención. Los Ejemplos 38-43 y 47-57 se produjeron mediante procesos de granulación en fusión preferibles de acuerdo con la 15 invención. El Ejemplo C1 es un ejemplo comparativo con una composición no según la invención. Ejemplos 36-54 y 56-57 representan composiciones sólidas o semi-sólidas según la invención.

20

Tabla 2a. Las composiciones fabricadas por el proceso de granulación en fusión como se describe en este documento

	Composición(es)	Ej. 36	Ej. 37	Ej. 38	Ej. 39	Ej. 40
	Pancreatina [%] p/p (API de virus con picos)	63.6	63.6	63.6	63.6	63.6
	Gelucire® 44/14 [%] p/p	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
	PEG 4000 [%] p/p	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
5	Temperatura (objetivo) del producto [°C]	70	70	90	90	90
	Tiempo de aplicación de la temperatura del producto [seg.] (tiempo de retención de la temperatura objetivo)	300	300	300	1800	300
	Tipo de virus (picos)	PsRV	FCV	FCV	FCV	PPV
	Reducción del virus [LRV]	≥ 6.8	1.7	≥ 6.37	≥ 6.37	0.94
10	Reducción del virus [LRV] para estudio comparativo (solo pancreatina)	≥ 6.17	0.97	≥ 6.13	≥ 6.13	0.6

A partir de los ejemplos fabricados por variantes del proceso de granulación en fusión como se describe aquí se puede ver (ver tablas 2c-2e) que se pueden conservar actividades altas a muy altas de enzimas objetivo en pancreatina porcina cuando las temperaturas de proceso (objetivo) no son menores de 90°C y no superior a 130°C (90-130°C), 95-125°C o 105-130°C durante períodos (tiempos de proceso, tiempos de retención a temperaturas objetivo) de no menos de 30 seg. y no más de 45 min., como de no menos de 180 seg. y no más de 30 min. o similar de no menos de 300 seg. y

no más de 30 min.

Tabla 2b: Las composiciones fabricadas por procesos de granulación en fusión como se describen aquí (continuación)

Composición(es)	Ej. 41	Ej. 42	Ej. 43	Ej. 44	Ej. 45
Pancreatina [%] p/p (API de virus con picos)	63.6	63.6	63.6	63.6	63.6
Gelucire® 44/14 [%] p/p	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
PEG 4000 [%] p/p	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
Temperatura (objetivo) del producto [°C]	90	110	110	120	120
Tiempo de aplicación de la temperatura del producto [seg.] (tiempo de retención de la temperatura objetivo)	1800	300	1800	30	60
Tipo de virus (picos)	PPV	PPV	PPV	PPV	PPV
Reducción del virus [LRV]	2.15	2.14	3.24	1.0	1.6
Reducción del virus [LRV] para estudio comparativo (sólo pancreatina)	1.45	0.8	2.3	n.d.	n.d.

15

A partir de los ejemplos fabricados por variantes del proceso de granulación en fusión como se describe aquí, también puede verse (ver las tablas 2a - 2c) que la concentración de virus resistentes al medio (usando PsRV como modelo para el tipo de virus resistentes al medio) puede reducirse significativamente en las composiciones sólidas o semi-sólidas resultantes cuando se procesa la mezcla a una

20

temperatura de 70°C durante un periodo 300 seg. ($LRV \leq 6.8$). La concentración del medio de virus muy resistentes (usando, por ejemplo, FCV como modelo para el tipo de virus de resistencia media-alta) podría reducirse muy significativamente en las composiciones sólidas resultantes al procesar la mezcla a una temperatura de 90°C durante un período de 300 seg. ($LRV \leq 6.4$). La concentración de virus altamente resistentes (utilizando, por ejemplo, PPV, como modelo para el tipo de virus altamente resistentes) podría reducirse significativamente (LRV aproximadamente 3) en composiciones sólidas resultantes cuando se procesa la mezcla a una temperatura de 110°C durante un período de 1800 seg. (30 min), o alternativamente a una temperatura de 120°C durante un periodo de 180 seg. A una temperatura de 120°C durante un periodo de 300 segundos, se pudo observar incluso una inactivación viral significativamente mayor ($LRV \geq 3.6$).

Tabla 2c: Las composiciones fabricadas por el proceso de granulación en fusión como se describe en este documento a continuación)

	Composición(es)	Ej. 46	Ej. 47	Ej. 48	Ej. 49
5	Pancreatina [%] p/p (API del virus con picos)	63.6	63.6	63.6	63.6
	Gelucire® 44/14 [%] p/p	18.2	18.2	18.2	18.2
	PEG 4000 [%] p/p	18.2	18.2	18.2	18.2
	Temperatura (objetivo) del producto [°C]	120	120	120	120
10	Tiempo de aplicación de la temperatura del producto [seg.] (tiempo de retención de la temperatura objetivo)	150	180	300	1800
	Actividad lipasa recuperada [%]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Actividad proteasa recuperada [%]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Actividad amilasa recuperada [%]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Tipo de virus (picos)	PPV	PPV	PPV	PPV
	Reducción del virus [LRV]	2.2	2.94	3.64	4.6
15	Reducción del virus [LRV] para estudio comparativo (solo pancreatina)	n.d.	n.d.	3.22	3.87

5 Tabla 2d: Las composiciones fabricadas por el proceso de granulación en fusión como se describe en este documento a continuación)

Composición(es)	Ej. 50	Ej. 51	Ej. 52	Ej. 53	Ej. 54
Pancreatina [%] p/p	60	60	60	60	60
Gelucire® 44/14 [%] p/p	20	20	20	20	20
Vitamina E IPGS [%] p/p	0	0	0	0	0
PEG 4000 [%] p/p	20	20	20	20	20
10 Temperatura (objetivo) del producto [°C]	120	120	130	130	110
Tiempo de aplicación de la temperatura del producto [seg.] (tiempo de retención de la temperatura objetivo)	300	1800	300	1800	1800
Actividad lipasa recuperada [%]	100	94	91	74	102*
Actividad proteasa recuperada [%]	105*	104*	99	93	n.d.
15 Actividad amilasa recuperada [%]	89	81	63	n.d.	n.d.

Las tablas 2a-2c (últimas líneas) también muestran, para efectos de comparación, los LRV de preparaciones de pancreatina sola que habían sido tratadas de la misma manera
 20 (tipo de virus, picos de virus, temperatura objetivo, tiempo de retención a temperatura objetivo) En la misma fila de la tabla respectiva. Los datos sugieren que la inactivación de virus por aplicación de calor en muestras de pancreatina sola

es significativamente menor que la inactivación de virus en muestras que fueron tratadas por una variante de procesos de granulación en fusión, según la invención y/o en muestras que representan composiciones sólidas o semi-sólidas de acuerdo con la invención.

Tabla 2e: Las composiciones fabricadas por el proceso de granulación en fusión como se describe en este documento a continuación)

Composición(es)	Ej. 55	Ej. 56	Ej. 57	Ej. C1
Pancreatina [%] p/p	60	60	60	65
Vitamina E TPGS [%] p/p	20	0	0	0
Labrafil™ M2125CS [%] p/p	0	20	0	0
Labrasol™ [%] p/p	0	0	20	0
PEG 4000 [%] p/p	20	20	20	35
Temperatura (objetivo) del producto [°C]	105	110	110	110
Tiempo de aplicación de la temperatura del producto [seg.] (tiempo de retención de la temperatura objetivo))	300	600	600	1800
Actividad lipasa recuperada [%]	92	105*	104*	96

2. Extrusión en fusión

Para optimizar las mezclas o composiciones para la utilidad en procesos seleccionados de granulación en fusión, granulación en fusión y extrusión en fusión como se describe aquí, en particular para extrusión en fusión, y para

optimizar el contenido de la pancreatina API, se prepararon formulaciones con composición variable y contenido de API evaluada con respecto a la procesabilidad con vistas a la extrusión, esferonización y mantenimiento de la actividad biológica deseada (actividad lipasa). Los resultados de estos experimentos se resumen en las tablas 3a-3d, a continuación. Las actividades de lipasa mostradas se determinaron como se describe en la sección de métodos a continuación.

Las composiciones mostradas en las tablas 3a-3d se prepararon mediante un proceso de extrusión en fusión en fusión usando un extrusor de doble tornillo Gabler DE-40-T D15 (escala piloto, diámetro del tornillo de 40 mm, longitud del tornillo 600 mm) con una placa troqueladora (espesor de pared 1.0 mm y 387 orificios de troquel de 1.0 mm de diámetro, la placa troquelada fijada con un soporte de placa para tener un espacio de 0.2-0.3 mm de los tornillos de extrusión) y posterior esferonización con un esferonizador de doble capa Gabler R 250 equipado con un dispositivo de templado. Los tornillos del extrusor tenían las características explicadas en la descripción de la Figura 1. A continuación, los signos de referencia y la terminología de las secciones correspondientes a las ilustradas en la Figura 1 se usan para indicar porciones del extrusor.

El polvo de pancreatina o una premezcla con pancreatina se introdujo en el extrusor y en la sección 2 de alimentación de sustancias sólidas inmediatamente después de la sección 1 inicial usando un alimentador de pérdida en peso.

5 La masa en fusión (componentes (b) y (d) de las composiciones preferibles mostradas anteriormente) se proporcionó en un recipiente de agitación calentado a aproximadamente 20°C por encima de su punto de solidificación y se introdujo en el extrusor sobre la sección de paso de
10 hilo de material sección (sección de alimentación de fusibles) 3 inmediatamente después de la sección de alimentación de sustancias sólidas 2 usando una bomba (normalmente bomba de dosificación peristáltica Verderflex, Verder, Haan, Alemania). El tubo de alimentación de la bomba
15 estaba provisto de un tubo de calentamiento exterior que tenía un medio templado a aproximadamente 75°C (+/- 5°C) y aislado contra la pérdida de calor. La dosificación de la composición en fusión se ajustó configurando la velocidad de la bomba con base en una calibración de velocidad de masa
20 para la respectiva composición en fusión. Las dosis de la masa en fusión y la pancreatina se ajustaron de acuerdo con las composiciones mostradas en las tablas 3a-3c a continuación.

Frente a la placa troqueladora, una compresión resulta de la presión de los materiales transportados por los tornillos del extrusor y la resistencia de la placa troqueladora, de manera que se puede producir un extruido uniforme durante el periodo de proceso con composición y consistencia homogéneas. Para establecer este extruido uniforme, en primer lugar, se estableció un flujo constante de la masa en fusión desde el recipiente calentado a través de la placa troqueladora con la dosificación ajustada de la masa en fusión. A continuación, el alimentador de pérdida en peso se hizo funcionar de acuerdo con una pancreatina o pancreatina conteniendo la concentración de premezcla en los extruidos para alimentar los respectivos polvos sólidos de pancreatina en una porción de la sección de alimentación de sustancias sólidas 2 de los tornillos del extrusor, cuya porción es adyacente a la interfaz entre La sección inicial 1 y la sección de alimentación de sustancias sólidas 2. Esta secuencia de procesamiento puede evitar una carga mecánica perjudicial. Desde el momento en que se generó en el extrusor una composición de extruido estable y existió en la placa troqueladora hasta un momento en el que la masa en fusión en el recipiente calentado o el polvo de pancreatina en el alimentador de pérdida en peso se hizo corto, un periodo se

utilizó para recolectar estruidos usando cuencos de acero inoxidable. Este período fue aproximadamente 1 hora. Dentro de este periodo, se produjeron 8 kg de extruidos en el ejemplo "4" (ver la tabla 3a), mientras que normalmente se produjeron 10 kg de extruidos en todos los otros ejemplos y ejemplos comparativos. Después de dicho período, se paró en primer lugar la alimentación del polvo de pancreatina y después se detuvo la alimentación de la masa en fusión.

Durante todas las operaciones del extrusor, la temperatura del cilindro del extrusor se ajustó a aproximadamente 50°C a 60°C (normalmente equivalente a las temperaturas del producto de aproximadamente 45- 70°C). Las primera y segunda secciones de elemento de amasado 4 y 6 sirvieron para mezclar los materiales usados para producir extruidos. Los experimentos en esta sección se realizaron a temperaturas del cilindro por debajo de 90°C (las temperaturas del producto no se determinaron), pero se encontró que eran adecuadas para preseleccionar mezclas y/o composiciones adecuadas para procesamiento a temperaturas más altas (ver más adelante).

La esferonización de los extruidos, preferiblemente a formas de comprimidos esféricos, requería establecer una temperatura de extrusión interna inferior a la temperatura de

fusión del material extruido, específicamente lo suficientemente baja para evitar una aglutinación y suficientemente alta para evitar una fragilización perjudicial para la conformación, particularmente
5 esferonizante.

Con el fin de establecer las temperaturas internas de extrusión adecuadas, los extruidos recolectados se dejaron a temperatura ambiente durante 2 horas y después se cargaron en el esferonizador. A continuación, el esferonizador se colocó
10 y se hizo funcionar en un gabinete calefactor a 50°C para conseguir una temperatura del material dentro del esferonizador a cerca de 42°C.

Se encontró que el esferonizador podría funcionar para producir gránulos uniformes con un rendimiento promedio de
15 90% dentro de los siguientes parámetros operativos por lote: carga 250-400 g; período de esferonización 4-7 min. y velocidad de rotación 600-1200 rpm.

Las clasificaciones de los comprimidos redondeados se realizaron usando tamices Kressner con tamaño aproximado de
20 la pantalla de 0.7 mm y tamaño aproximado de la pantalla de 1.6 mm, la clasificación de rendimientos fue de 75-80% del rendimiento teórico.

Tabla 3a. Las composiciones fabricadas por procesos de extrusión en fusión (escala piloto) tal como se describen en el presente documento a temperaturas de cilindro de 50-60°C.

Composición(es)	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Pancreatina [%] p/p	60	60	60	66	60
Gelucire® 44/14 [%] p/p	0	0	20	17	40
Gelucire® 55/13 [%] p/p	40	20	0	0	0
PEG 4000 [%] p/p	0	20	20	17	0
Actividad lipasa recuperada [%]	100	100	100	100	100
Evaluación del proceso de extrusión	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Evaluación del proceso de esferonización	(01)	(01)	(01)	(01)	(01)

Símbolos utilizados en las tablas 3a-3c para la evaluación de la extrusión (caracterización de la calidad):

(1): sin problemas con la extrusión, buena procesabilidad;

(2): procesamiento posible, pero alta fracción > 1.6 mm (3): procesamiento posible, pero no óptimo, alta viscosidad; (4): demasiado húmedo para el procesamiento; (5): muy seco, alto contenido de polvo;

Los símbolos utilizados en las tablas 3a - 3c para la evaluación de esferonización (caracterización de la calidad):

(01): buena a muy buena esferonización, baja pérdida;

(02) procesamiento no óptimo, acumulación; (03) procesamiento no óptimo, bajo rendimiento; (04): procesamiento posible,

pero no óptimo.

Los ejemplos 2-4, 8-14, H y a-b representan composiciones sólidas o semi-sólidas de acuerdo con la invención. Los ejemplos 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y H
5 representan composiciones sólidas o semi-sólidas preferibles de acuerdo con la invención. Los ejemplos mostrados en las tablas 3a-3c se produjeron por procesos de extrusión en fusión similares a los de acuerdo con la invención.

Tabla 3b: Las composiciones fabricadas por procesos de
10 extrusión en fusión (escala piloto) como se describe en el presente documento a temperaturas del cilindro de 50-60°C (continuación)

Composición(es)	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Pancreatina [%] p/p	62	60	60	60	60
15 Gelucire® 44/14 [%] p/p	38	35	20	17.5	25
Gelucire® 55/13 [%] p/p	0	0	0	0	0
Labrasol™ [%] p/p	0	5	0	0	0
Lecitina [%] p/p	0	0	0	5	0
PEG 4000 [%] p/p	0	0	0	17.5	0
PEG 20000 [%] p/p	0	0	20	0	0
Poloxamer 188 [%] p/p	0	0	0	0	15
Actividad lipasa recuperada [%]	100	100	100	100	100
20 Evaluación del proceso de extrusión	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Evaluación del proceso de esferonización	(01)	(01)	(01)	(01)	(01)

De los experimentos mostrados en las tablas 3a-3c puede estimarse que las mezclas para la preparación de composiciones sólidas o semi-sólidas con un contenido de pancreatina de aproximadamente 40-75% en peso se pueden procesar suavemente en procesos de extrusión en fusión como se describe en el presente documento cuando los componentes y sus cantidades y relaciones se seleccionan de acuerdo con la presente divulgación y que las composiciones sólidas o semi-sólidas resultantes de tales procesos han conservado las actividades enzimáticas deseadas en la máxima extensión. Pueden obtenerse procesos más preferibles y composiciones sólidas o semi-sólidas cuando se seleccionan las variantes del proceso y las composiciones caracterizadas en el presente documento como preferibles o más preferibles.

15

20

Tabla 3c: Las composiciones fabricadas por procesos de extrusión en fusión (escala piloto) como se describe en el presente documento a temperaturas del cilindro de 50-60°C (continuación)

Composición(es)	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. H
Pancreatina [%] p/p	60	60	47	47	60
Gelucire® 44/14 [%] p/p	20	20	15	15	15
Labrasol™ [%] p/p	0	0	0	0	5
PEG 4000 [%] p/p	15	10	15	15	20
Crospovidona [%] p/p	5	10	0	0	0
Celulosa microcristalina MCC 101 [%] p/p	0	0	23	0	0
Sacarosa [%] p/p	0	0	0	23	0
Actividad lipasa recuperada [%] †	100	100	100	100	100
Evaluación del proceso de extrusión	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Evaluación del proceso de esferonización	(01)	(01)	(01)	(01)	(01)

Por tanto, en una modalidad preferible de la presente invención, se prefieren composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden PEG 20000 como aditivo polimérico (d) y que tiene una relación (d):(b) de 1: 1 y composiciones que comprenden PEG 4000 como el aditivo polimérico (d), que se utiliza en una relación (d) (b) de 1: 1 a 2:1.5.

En otros experimentos, se produjeron composiciones sólidas o semi-sólidas mediante procesos de extrusión en fusión doble tornillo en diferentes escalas. Un protocolo general de tales procesos se proporciona a continuación. Los extrusores mencionados en el mismo sirven para ilustrar ciertos aspectos de la invención sin limitar su alcance, mientras que, por otro lado, representan modalidades preferibles para llevar a cabo un proceso de extrusión en fusión doble tornillo como se describe aquí, de acuerdo con un primer aspecto de la invención:

Tabla 3d: Las composiciones fabricadas por procesos de extrusión en fusión (escala piloto) como se describe en el presente documento a temperaturas del cilindro de 50-60°C (continuación)

15

Composición(es)	Ej. a	Ej. b	Ej. c	Ej. d	Ej. f	Ej. g
Pancreatina [%] p/p	50	55	70	68	60	60
Gelucire® 44/14 [%] p/p	10	10	30	32	20	17.5
Labrafil™ M2125CS [%] p/p	0	0	0	0	0	5
PEG 4000 [%] p/p	40	35	0	0	0	0
PEG 1500 [%] p/p	0	0	0	0	20	17.5
Actividad lipasa recuperada [%]	n.d.	n.d.	99	97	n.d.	100
Evaluación del proceso de extrusión	(4)	(4)	(5)	(3)	(4)	(2)
Evaluación del proceso de esferonización	n.d.	n.d.	(02)	(03)	n.d.	(04)

20

La masa en fusión se prepara mezclando y calentando el componente tensioactivo (b) (por ejemplo, Gelucire® 44/14) y/o el aditivo polimérico (por ejemplo, PEG 4000) en las proporciones p/p requeridas para llegar a la composición deseada (por ejemplo, a una relación de 1: 1 p/p), antes del proceso de extrusión. Se añaden uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables (c) en la cantidad/relación requerida (por ejemplo, 150 ppm de BHA, con relación al peso total de la masa en fusión antes de que comience el calentamiento y la mezcla. La masa en fusión se pasa entonces a un vaso de precipitados equipado con un agitador magnético y se calienta bajo agitación continua a una temperatura adecuada para evitar la solidificación de la masa en fusión durante el proceso (por ejemplo, aproximadamente $75 \pm 5^{\circ}\text{C}$) durante toda la duración del proceso de fabricación. Un sistema de tubos (calentado a aproximadamente 80°C) transporta la masa en fusión al extrusor a través de una bomba adecuada, preferiblemente una bomba calentada (por ejemplo, una bomba HNP calentada). Antes de que el API (polvo de pancreatina) se introduzca en el extrusor, la masa en fusión se hace pasar sobre las barras del tornillo del extrusor por un orificio de vertido (la dosificación de la

masa en fusión se lleva a cabo por un sistema de bomba calentado y un tubo calentado) . La composición de la formulación respectiva se controla mediante el proceso de pesaje, así como mediante el ajuste de la velocidad de alimentación del polvo de pancreatina (sistema de alimentación de sólidos) y la velocidad de alimentación de la masa en fusión que es monitoreada por la unidad de la bomba. Durante una fase de preajuste, los ajustes del proceso y la composición de las formulaciones se ajustan para los respectivos excipientes.

Antes de iniciar el proceso de extrusión para ambos dispositivos de alimentación, el alimentador de sólidos (para el polvo API, por ejemplo, el alimentador de sólidos gravimétrico ZD 5), así como el alimentador de fusibles (para la masa en fusión) se calibran compilando curvas características de control de la dosificación. De forma similar, la unidad de alimentación de líquido (bomba HNP) está calibrada. Finalmente, se realiza un control de peso para las velocidades de salida que se ajustaron para obtener la proporción requerida de pancreatina: se realiza la masa en fusión. Una vez que se confirman que los puntos de ajuste para las velocidades de alimentación de ambos componentes (API y masa en fusión) están de acuerdo con la formulación de

la composición, se inicia el proceso de extrusión.

El API (pancreatina) se añade como un polvo sólido sobre las barras del tornillo del extrusor utilizando un sistema alimentador (por ejemplo, alimentador K Tron para
5 escala piloto, alimentador Tres Tec 5 mm para escala en miniatura), por lo que la índica de alimentación es controlado gravimétricamente por el sistema de alimentación.

Los cilindros del extrusor se calientan a temperaturas objetivo (adecuadas para alcanzar las temperaturas requeridas
10 del producto) antes de iniciar la extrusión y la dosificación de los componentes (incluidos los excipientes opcionales). Al extremo del extrusor, la composición en fusión se hace pasar a través de una placa troqueladora (diámetro del orificio de la troqueladora de aproximadamente 1.0 mm) para producir
15 varios hilos de extrusión de tipo "espagueti". Durante el proceso de extrusión, el índice de producción se controla pesando el extruido y la cantidad consumida de masa en fusión durante un cierto periodo (aproximadamente 10 minutos) Para los tiempos de procesamiento (por lote) de aproximadamente 40
20 minutos, los tamaños de lote resultan de aproximadamente 100 g para la escala miniatura y de aproximadamente 5.3 kg para la escala piloto (tamaño de lote con respecto a la producción/rendimiento efectivo)

Después de enfriar a temperatura ambiente, se transfiere una porción adecuada del extruido así recibido a un esferonizador común (por ejemplo, Gabler Spheronizer R-250) el cual se precalienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 49°C. A continuación, el producto extruido se redondea para dar comprimidos de forma aproximadamente esférica con diámetros de aproximadamente 2 mm. Después de enfriar a temperatura ambiente, los comprimidos de pancreatina se clasifican con un tamiz de Kressner de 0.7 mm (grano pequeño) y luego con un tamiz de Kressner de 1.6 mm (grano grande) para producir aproximadamente 90% de comprimidos de pancreatina de rendimiento teórico en un proceso representativo. Los comprimidos de pancreatina terminados se pueden colocar en recipientes adecuados (por ejemplo, botellas de PVC) para almacenamiento.

El tiempo mínimo de residencia de una operación de extrusión se determina mediante inspección visual usando un trazador o marcador adecuado (por ejemplo, curcumina de Merck Darmstadt, Alemania). Después de la estabilización de las condiciones de procesamiento, se añade puntualmente una única dosis de sustancia marcador (curcumina) al polvo de pancreatina (aproximadamente 50 mg de curcumina a una

velocidad de procesamiento de 2.5 g / min para escala miniatura, aproximadamente 500 mg de curcumina a una velocidad de producción de 8 kg / h para la escala piloto) y la pancreatina así marcada se alimenta directamente en el puerto de entrada del extrusor. El periodo hasta que la pancreatina marcada aparezca por primera vez en el extremo de troquel del extrusor se registra entonces como tiempo mínimo de residencia mediante inspección visual.

En un proceso alternativo, el tiempo mínimo de residencia también puede determinarse por espectroscopia. El polvo de pancreatina marcado con, por ejemplo, curcumina se alimenta directamente en el puerto de entrada del extrusor como se ha descrito anteriormente. A partir del funcionamiento del proceso de extrusión, las muestras se extraen en intervalos de 5 segundos (aproximadamente 0.2 g en cada una para la escala miniatura, aproximadamente 2 g en cada una para la escala piloto) después de aproximadamente 55 segundos y durante un periodo de aproximadamente 150 seg. Las muestras (de aproximadamente 7.3 g por muestra) se disuelven entonces en acetona (aproximadamente 66 ml por muestra) y la concentración de curcumina en las muestras se determina fotométricamente a una longitud de onda de $\lambda = 421$ nm (Shimadzu UV-1602). Los valores de concentración se

representan en función de la escala de tiempo para dar la curva de concentración frente a tiempo. En este método, no es necesario determinar la concentración absoluta o cantidad del trazador (por ejemplo, cucurmina), ya que sólo una comparación relativa entre muestras en diferentes momentos. Para hallar el tiempo mínimo de residencia es suficiente determinar el comienzo de la curva de distribución del tiempo de residencia que representa la aparición inicial del trazador en el lado del troquel.

Una comparación de los tiempos mínimos de residencia encontrados por el método de inspección visual y el método de espectroscopia, respectivamente, para llevar a cabo los procesos seleccionados, se proporciona en la tabla 4, mostrando una muy buena correlación de los resultados obtenidos de ambos métodos para un proceso dado.

Las composiciones preferibles (composiciones en fusión o composiciones sólidas) adecuadas para su uso con los procesos descritos en este documento, en particular para variantes del proceso de extrusión en fusión, se muestran en la tabla 5 a continuación.

Tabla 4: Parámetros de los procesos de extrusión ejemplar para el proceso como se describe en este documento (diferentes escalas, extrusión de doble tornillo)

5	Modelo/tipo de extrusor	Gabler DE-40-T (40 mm)	Gabler DE-40-T (40 mm)	ZE-9 (9mm)	ZE-9 (9mm)
	Configuración de la barra roscada	X4.1	X4.1	X4.1	X4.1
	Temp. de extrusión [°C] (entrada del cilindro)	108.3	109.5	114	113
	Rango de temp. máxima de extrusión. [°C]	107-112	105-110	104-107	103-105
10	Promedio de temp. máxima de extrusión. [°C]	108.4	107.9	105.9	104.2
	Velocidad el tornillo [rpm]	72	72	62	62
	Índice de producción [kg/h]	8	8		
	Promedio de índice de producción [g/min]	133.5	132.5	2.5	2.5
	Tiempo min. de residencia (inspección visual), [seg.]	83	84	85	85
15	Tiempo min. de residencia (distribución de curcumina), [seg.]	85 (80-85)	89 (85-90)	85 (80-85)	88 (85-90)
	Rango de tiempo min. de residencia [seg.]	83-89		85-88	

Tabla 5: Composiciones sólidas o semi-sólidas preferibles para uso en los procesos como se describe en este documento

Composición(es)	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
Pancreatina [%] p/p	61.3	64.4	64.6	65.2
Gelucire® 44/14 [%] p/p	19.4	17.8	17.7	17.4
PEG 4000 [%] p/p	19.4	17.8	17.7	17.4
BHA [%] p/p	150 ppm	150 ppm	150 ppm	150 ppm

En la tabla 6, se resumen las formulaciones ejemplares y los parámetros del proceso para las variantes del proceso de extrusión en fusión de los procesos que se describen en el presente documento, que utilizan extrusión de doble tornillo a escala miniatura (extrusor Three Tec ZE9) y ciertas configuraciones de barra roscada.

Tabla 6a. Formulaciones ejemplares y parámetros de proceso para procesos de extrusión en fusión como se describen en este documento (barra roscada configurada a "X4.1" o modificaciones de la misma).

Composición(es)	Ej.19	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22	(Ej. 23)
Pancreatina [%] p/p	60	62	62	62	62
Gelucire 44/14 [%] p/p	20	19	19	19	19
PEG 4,000 [%] p/p	20	19	19	19	19
Tiempo Mínimo de Residencia [sec.] ¹	64	n.d.	69	69	n.d.
Velocidad del tornillo [rpm]	75	75	75	75	65
Índice ² de producción [g/min]	3.98	3.93	3.9	3.9	3.65
Temperatura del cilindro [°C]	115	115	110	115	130
Temp en troquel [°C]	108	107	103	105	119
Actividad lipasa recuperada [%]	101.2	97.3	102.5	96.8	55
Actividad amilasa recuperada [%]	93.5	87.8	93.7	85.7	20.2

Los ejemplos 19 y 24 representan composiciones sólidas o semi-sólidas de acuerdo con la invención y se produjeron por procesos de extrusión en fusión de acuerdo la invención. La
5 operación de proceso por ejemplo 23 era defectuosa a medida que se superaba la temperatura del producto objetivo de 130°C debido al sobrecalentamiento y la congestión en la entrada del polvo de pancreatina. Los Ejemplos C2-C4 son ejemplos comparativos que no representan composiciones sólidas o semi-
10 sólidas según la invención, pero los ejemplos C3 y C4 se produjeron por procesos de extrusión en fusión según la invención. Aunque los ejemplos C3-C4 pueden ser procesados, los extruidos/hebras resultantes no son óptimos para
15 procesamiento adicional en productos farmacéuticos estables, ya que la consistencia de los hilos obtenidos es demasiado blanda y pegajosa. Comparación de resultados de tratamiento de ex. 5 y 6 con Ex. Los ejemplos C3 y C4 sugieren que las composiciones sólidas o semi-sólidas de acuerdo con la
20 invención muestran una procesabilidad superior en las condiciones de los procesos de acuerdo con la invención (que comprende un tratamiento a temperaturas más altas), en particular en variantes del proceso de extrusión en fusión.

Tabla 6b: Formulaciones ejemplares y parámetros de proceso para procesos de extrusión en fusión como se describen en el presente documento (barra roscadas configurada "X4.1" o modificaciones de la misma),

5 continuación

Composición(es)	Ej. 24	Ej. 25	Ej. C2	Ej C3	Ej. C4
Pancreatina [%] p:p	64	64	65	60	62
Gelucire 44/14 [%] p:p	18	18	0	40	38
PEG 4,000 [%] p:p	18	18	35	0	0
Tiempo Mínimo de Residencia [sec.] ¹	n.d.	70	80 ³	80 ³	80 ³
Velocidad del tornillo [rpm]	70	70	70	70	70
Índice ² de producción [g/min]	3.68	2.3	2.5	2.5	2.5
Temperatura del cilindro [°C]	115	120	n.av.	n.av.	n.av.
Temp. en troquel [°C]	107	112	108	100	100
Actividad lipasa recuperada [%]	100.7	91.3	54	n.d.	n.d.
Actividad amilasa recuperada [%]	90.6	76.4	n.av.	n.d.	n.d.

Explicación de las notas a pie de las tablas 6a y 6b:¹: por inspección visual;²: por peso de salida;³: Tiempo Mínimo de Residencia no determinado, pero estimado a partir de la operación de otro proceso con parámetros similares

En la tabla 7, las formulaciones ejemplares y los parámetros de proceso se resumen en las variantes del proceso

de extrusión en fusión de los procesos como se describen en este documento, los cuales usan extrusión de doble tornillo en la escala de laboratorio y en ciertas configuraciones de la barra roscada.

5 Tabla 7: Las formulaciones ejemplares y los parámetros de proceso para procesos de extrusión de fusión como se describe en este documento

10

15

20

Composición	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30	Ej. 31
Pancreatina [%] p/p	60.35	61.4	61.2	65	62	62
Gelucire® 44/14 [%] p/p	19.825	19.3	19.4	17.5	19	19
PEG 4000 [%] p/p	19.825	19.3	19.4	17.5	19	19
BHA [ppm]	0	0	0	150	150	150
Tiempo Mínimo de Residencia [sec.]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	82	n.d.
Ajuste de la barra roscada	X4.1	n.d.	B2 \neq	X4.1	X4.1 (mod.)	X4.1 (mod.)
Velocidad del tornillo [rpm]	70	85	85	72	65	80
Índice de producción [kg/h]	7.655	7.8	7.8	8.01	8	8
Temp. del cilindro [°C]	97	97.1	108.2	106.9	Ca. 100	Ca. 97
Temp. en el troquel [°C]	113	100.2	120.2	108.6	118.5	102.7-115.5
Actividad lipasa recuperada [%]	103.2	100.7	90.9	n.d.	103.2	104.8
Actividad proteasa recuperada [%]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	102.5
Actividad amilasa recuperada [%]	98.4	99.9	77.0	n.d.	n.d.	101.6

Explicación de las notas al pie de la tabla 7: mod.:
modificado; # B2: configuración de la barra roscadas similar
X4.1, pero aplicando más tensión mecánica

En la tabla 8, las formulaciones ejemplares y los
5 parámetros de proceso se resumen en las variantes del de la
extrusión en fusión como se describe en este documento los
cuales utilizan la extrusión de doble tornillo, en escala
piloto (extrusor de Gabler DE 40) y ciertas configuraciones
de la barra roscada. Pancreatina en los Ejemplos. 58-60 fue
10 suministrado por SPL.

15

20

Tabla 8: Formulaciones ejemplares y parámetros del proceso para procesos de extrusión en fusión, como se describe en este documento (configuración de la barra roscada "X4.1")

Composición	Ej. 58	Ej. 59	Ej. 60
Pancreatina [%] p/p	76	73	74
Gelucire® 44/14 [%] p/p	12	13.5	13
PEG 4000 [%] p/p	12	13.5	13
Tiempo Mínimo de Residencia [sec.]	Ca. 70-80	Ca. 70-80	Ca. 70-80
Velocidad del tornillo [rpm]	75	75	75
Índice de producción [kg/h]	8	8	8
Temp. del cilindro [°C]	105	96	90
Temp. en troquel [°C]	106-108	108-110	107-110
Actividad lipasa recuperada [%]	88.7	101.6	99.9
Actividad proteasa recuperada [%]	86.4	96.5	92.5
Evaluación del proceso de extrusión	(1)	(1)	(1)
Evaluación del proceso de esferonización	(02)	(01)	(01)

Símbolos utilizados en la tabla 8 para la evaluación de la extrusión (caracterización de la calidad): (1): buena procesabilidad. Símbolos utilizados en la tabla 8 para la evaluación de esferonización (caracterización de la calidad): (01): buena esferonización, bajas pérdidas; (02) esferonización posible, pero menor producción de gránulos

redondeados.

A partir de los ejemplos experimentales proporcionados en el presente documento también se pudo observar que los tiempos de procesamiento a temperaturas del producto para reducir eficazmente las cargas virales en un material biológico derivado de un tejido de origen animal humano o mamífero, en particular en pancreatina, podrían reducirse adicionalmente en variantes de proceso preferibles utilizando un extrusor homogeneizador, a periodos de, por ejemplo, menos de 10 min, como a menos de 5 min.

3. Ensayos Comparativos

Influencia de la extrusión en la inactivación de virus

Se estudió un proceso de extrusión convencional con posterior peso de secado por su potencial para reducir la carga viral infecciosa en una muestra de pancreatina.

La pancreatina intermedia del proceso de producción (grado terapéutico) se incrementó con una suspensión de virus de alto valor de FCV similar a la descrita en la sección de métodos con las siguientes desviaciones: la solución madre se usó "tal cual", el líquido se filtró de la muestra con muestra pico para recibir un material equivalente al proceso húmedo intermedio antes del secado. El secado se realiza en equipo de escala de laboratorio resultando en pancreatina con

picos. La pancreatina se molió suavemente en un mortero y se re-humectó con isopropanol puro (50% p/p en relación con la pancreatina utilizada). Una muestra del tratamiento previo se extrajo para determinar la carga total de virus como se describe en la sección de métodos. La pancreatina húmeda se alimentó a un extrusor convencional de un solo tornillo (tipo: Wyss y Probst Pharmes 35T) equipado con orificios (diámetro 1.0 mm) en una placa (espesor 0.8 mm) y dos veces a una velocidad de tornillo de 45 rpm. Después de la extrusión (unos 90 minutos en total) una muestra después del tratamiento se extrajo y se analizó para contenido de virus. Posteriormente, la pancreatina extruida se dividió en alícuotas en botellas de vidrio (aproximadamente 2.5 g cada una) y se sellaron. Inmediatamente antes de colocar las botellas en un secador de gabinete precalentado (45°C con control de temperatura), se retiraron los sellos. Las muestras se extrajeron del secador después de 90 minutos, 12 horas, 20 horas y 60 horas y se analizaron para detectar el contenido viral en cada caso similar como se describe en la sección de métodos.

Los datos de este experimento (ver la tabla 9) sugieren que la extrusión y/o el calentamiento a 45°C no tienen efecto sobre la inactivación del virus en la pancreatina humectada.

Tabla 9: Influencia del proceso de extrusión convencional sobre la reducción viral en una muestra de pancreatina húmeda

	Muestra (pancreatina)	Carga total del virus Log ₁₀	LRV
5	Después de humectar con isopropanol (carga)	8.41	---
	Después de la 2ª extrusión	8.11	0.30* ¹
	Después de 90 min. de secado a 45 °C	7.39	0.72* ¹
	Después de 12 h de secado a 45 °C	8.88	- 0.77* ²
	Después de 20 h de secado a 45 °C	8.35	- 0.24* ²
10	Después de 60 h de secado a 45 °C	8.40	- 0.29* ²

¹: se refiere a la muestra de carga después de la humectación; ²: se refiere a la muestra después de la segunda extrusión.

15 *Influencia del componente tensioactivo en la inactivación de virus*

Se sabe por el estado de la técnica que el uso de detergentes puede ayudar a inactivar virus envueltos en material biológico (ver por ejemplo Sofer, "Biopharm Int. 20 (2002), 15 (9), 28-42), mientras que los virus no envueltos usualmente pueden No ser inactivados por los detergentes (ver, por ejemplo, Informe Técnico de la OMS, Serie N ° 924, 2004, Anexo 4, página 168). Se observó en estas condiciones,

en experimentos propios se pudo confirmar que Gelucire® 44/14 y Gelucire® 55/13 solos a 37°C sólo mostraron inactivación moderada de virus envueltos (LRV 2-3, virus de la diarrea bovina, PsRV) mientras que no se inactivaron virus no envueltos (del grupo de rotavirus A, FCV, PPV).

Métodos

1. Método general para la evaluación de aclaramiento viral con preparaciones con picos

Para la determinación de reducción viral como consecuencia de la variante de proceso aplicada, a las muestras del componente (a) (API, pancreatina), se les añadió una definida concentración de virus modelo adecuado antes del proceso y la concentración de virus restantes después de que se analizó el proceso de ejecución, como se describe en más detalle a continuación. De manera similar, pero en diferentes muestras a las que no se les añadió virus, las actividades enzimáticas principales del API (pancreatina) se determinaron antes del proceso y después del proceso de ejecución, como se describe en más detalle a continuación.

20 *Procesos para determinar la reducción de la carga viral - VCS (estudio de Aclaramiento Viral)*

La demostración de la capacidad de inactivación o remoción de virus de los procesos de fabricación

biofarmacéuticos se realizó mediante el apuntalamiento deliberado de una versión a escala reducida del paso del proceso de fabricación específico con preparaciones de alto título de virus modelo (por ejemplo, virus de Pseudorabies "PsRV", un virus de ADN envuelto, de baja resistencia),
5 Calicivirus felino ("FCV"), un virus de ARN no envuelto (mediana a altamente resistente), Reovirus Tipo 3 (Reo3), un virus de ARN no envuelto (medio a muy resistente) y parvovirus porcino PPV, un virus de ADN no envuelto (muy
10 resistente) y posterior comparación de los títulos de virus infecciosos de las muestras con tratamiento previo y tratamiento posterior en ensayos de infectividad específicos de virus basados en cultivos celulares. Los parvovirus representan los virus de mayor interés en las preparaciones
15 destinadas a ser utilizadas en humanos y/o en otros animales, ya que son ubicuos en los cerdos y representan y modelan los contaminantes objetivo más difíciles de inactivar, dada la sensibilidad del ingrediente farmacéutico activo. Por consiguiente, la demostración de que se ha inactivado un
20 parvovirus objetivo se acepta generalmente como evidencia de que el método descrito también inactivará otros virus similares o menos resistentes, por ejemplo, virus no envueltos y virus de mayor envoltura.

Los ejemplos descritos en este documento se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la "Nota para orientación sobre los estudios de validación de virus: El diseño, la contribución y la interpretación de los estudios que validan la inactivación y la remoción de virus (CPMP/BWP/268/95, febrero de 1996) ".
5

El material de partida de cada proceso fue polvo de pancreatina (API) marcado con el virus del modelo objetivo de interés (por ejemplo, PPV). Se recolectaron suspensiones de virus de virus de título alto de cultivo celular, se liofilizaron en una cámara de liofilización y se verificó el título de virus (infectividad) en una sub fracción del liofilizado. Poco antes de los experimentos de remoción viral, el virus liofilizado se mezcló homogéneamente con la sustancia de fármaco mediante un proceso de molturación para conseguir una relación de pico de virus a API de aproximadamente 5-10% (p/p). A continuación, se utilizó el API con picos para los procesos de extrusión en fusión o de granulación en fusión, según correspondía.
10
15

Como se reconoce en la técnica y tal como se usa en el presente documento, la reducción en el título viral cuando se comparan dos muestras se denomina normalmente "valor de reducción de registro" ("LRV"), también denominado a veces
20

"factor de reducción logarítmica". La reducción de registro indica la reducción en la concentración del virus en unidades logarítmicas de base 10. Por ejemplo, una reducción del título logarítmico con un LRV de 1 indica una reducción de la concentración viral en 90% (número de virus encontrados después de que el proceso es 10 veces menor que antes que se aplique del proceso); una reducción del título logarítmico con un LRV de 2 indica una reducción de la concentración viral en un 99% (número de virus encontrados después de que el proceso es 100 veces menor que antes de que se aplique el proceso); una reducción del título logarítmico con un LRV de 3 indica una reducción de la concentración viral por 99.9% (es decir, el número de virus encontrados después de que se aplique el proceso es 1000 veces menor que antes de que se aplique el proceso) y una reducción del título logarítmico con un LRV de 4 indica una reducción de la concentración viral por 99.99% (número de virus encontrados después de que se aplique el proceso es 10000 veces menor que antes de se aplique el proceso).

20 Durante los experimentos de remoción viral, las muestras de proceso retiraron directamente antes del tratamiento y después del tratamiento de inactivación de virus (extrusión o proceso de la granulación en fusión, según

sea el caso) y analizan cuantitativamente por titulación punto final estándar y para las muestras después del tratamiento además por la galjanoplastia de gran volumen.

Generalmente, para cada virus modelo, correspondiente a un sistema de una línea de celular permisiva y cepa del virus fueron utilizadas para determinar la infectividad antes y después del tratamiento. Las reservas de virus se prepararon a partir de reservas de virus maestros caracterizadas, por ejemplo, por análisis de secuencia, cinética de crecimiento, análisis fenotípico y/o por inmunotinción con el anticuerpo correspondiente (por ejemplo, anti-PPV). Se utilizaron los stocks de virus maestros para preparar el stock de virus intermedio, y se prepararon lotes de virus de este tipo que sirvieron, después de la liofilización, como preparación de picos de virus. Los cultivos celulares empleados en los experimentos de remoción de virus se derivaron de bancos de células maestras, caracterizadas por, por ejemplo, identidad, pureza y ausencia de micoplasmas. Los bancos de células maestras se utilizaron para preparar los bancos de células de trabajo. Para ello, se subcultivaron las células en matraces de cultivo celular a una densidad específica de la línea celular y después de alcanzar confluencia o alta densidad celular, se cosecharon, se centrifugaron, se contaron y se

sembraron en matraces de cultivo celular fresco y/o placas de microtitulación a densidades celulares específicas para la valoración de las muestras antes y después del tratamiento. Los sistemas coincidentes de la cepa del virus modelo y de la línea celular permisiva fueron los siguientes: PsRV-cepa AK MK 35 en células Vero 76, una línea celular de riñón de mono verde africano; FCV-cepa F9 (ATCC VR-782) en KE-R CCLV-RIE 138, una línea celular embrionaria felina; PPV-cepa NADL-2 (ATCC VR-742) en SK6 CCLV-RIE 262, una línea celular de riñón porcino; Reo3 - cepa RVB - 011 en HEK 293, una línea celular de riñón embrionario humano. Las líneas celulares "Vero 76", "KE-R CCLV-RIE 138", "SK6 CCLV-RIE 262" y cepas virales "PsRV AK MK35" y "Reo-3 RVB-011" pueden obtenerse del banco de celular del FLI (Friedrich-Löffler-Institut) - Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493 Greifswald, Insel Riems, Alemania, también se puede consultar el sitio web del FLI en: <https://www.fli.bund.de/de/startseite/service>. Se puede obtener la línea celular "HEK 293" (CRL-1573) y las cepas virales "FCV F9" (VR-782) y "PPV NADL-2" (VR-742) de la "American Type Culture Collection" (ATCC) en: LGC Standards GmbH, Mercatorstr. 51, 46485 Wesel, ver también el sitio web de la ATCC en <http://www.lgcstandards-atcc.org/products/all>.

Además, antes de los experimentos de remoción de virus reales, la dilución de la muestra no interferente y no citotóxica se había determinado por citotoxicidad y preensayo de interferencia para el material de partida (API sin picos, representativo para muestras de tratamiento previo) y la formulación API (extruido en fusión o granulado en fusión, según correspondiera, representativo para muestras de tratamiento posterior).

Los títulos de virus se determinaron por titulación de punto final y placas de gran volumen. Para la titulación del punto final, se prepararon diluciones en serie tres veces en serie a partir de la concentración no interferente y no citotóxica de la muestra con medio de cultivo celular y se cultivaron en la respectiva línea celular de detección durante un período de incubación especificado. La lectura se realizó mediante una inspección microscópica de los cambios inducidos por el virus en la morfología celular (efectos citopatogénicos, CPE) y por PPV además por tinción inmune. Para una galjanoplastia de gran volumen, se añadió un volumen mayor de la concentración no interferente y no citotóxica resuspendida del artículo ensayo a un número definido de pocillos que contenían la respectiva línea celular de detección en medio de cultivo celular. La lectura fue

realizada análogamente al método de titulación del punto final.

Para el cálculo del valor medio de la dosis de infección de tejido (valor de TCID₅₀), su desviación estándar y cálculo de los límites de confianza del 95%, se aplicó el algoritmo de Spearman-Kaerber tal como se da por Loewer (ver Bundesanzeiger Nr. 84, S. 3 -8, 1994). En el caso de que no se pudiera encontrar ningún virus en todos los paralelos de la dilución de muestra más baja o en placas de gran volumen, el título se calculó mediante la fórmula de Poisson y se dio como log₁₀ TCID₅₀/ml con una probabilidad del 95%. Los factores de reducción se determinaron como diferencias de valores log₁₀ TCID₅₀ de las muestras de tratamiento previo (muestras de carga antes de la extrusión) y muestras de tratamiento posterior (es decir, después de la extrusión).

Extrusión en fusión

Se utilizó un extrusor en fusión en miniatura (extrusor ZE 9 de Tres Tec) para reproducir parámetros relevantes del proceso de extrusión en fusión. La preparación de la masa en fusión de excipientes se realizó como se describe para los experimentos de formulación. El API se unificó homogéneamente con una preparación de virus modelo liofilizada para conseguir un, por ejemplo, 5-10%.de picos (p/p). La

dosificación de la masa en fusión y la alimentación del API con picos se realizó como se describe para los experimentos de formulación. Una vez que se confirmaron los puntos de ajuste para las velocidades de alimentación para controlar la composición de formulación, se inició el proceso de extrusión. Las muestras para el análisis del título del virus se tomaron justo antes de que se llenara la API con picos en la unidad de alimentación sólida y se diluyeran inmediatamente para la titulación en las respectivas células indicadoras. El material procesado fue liberado como extruido del miniextrusor a través de la placa de tinte y recolectado en un vaso de precipitado. Después de que se consiguió un estado estable del proceso de extrusión (aproximadamente 15 minutos), se recolectó el extruido para la muestra del proceso de tratamiento posterior. Después de haber recolectado aproximadamente 10 g, el extruido recolectado se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, el producto extruido se procesó a través de un tamiz (800 micrómetros) y se pesaron dos veces 0.5 g del polvo, se resuspendió en medio de cultivo celular a la concentración no citotóxica y no interferente predeterminada y se tituló inmediatamente en las respectivas celdas indicadoras.

Los parámetros del proceso aplicados para cuatro

muestras de fabricación mediante extrusión en fusión doble en escala miniatura se muestran en las tablas 10 y 11 a continuación. Los ejemplos 32-35 contenían % en peso de API como se muestra en la tabla 11. Cada composición 32-35
 5 contenían además Gelucire® 44/14 y PEG 1:1 (p/p) para llegar hasta 100% en peso y 150 ppm de BHA. Se utilizó API (pancreatina porcina) del mismo lote usado para preparar las cuatro composiciones de ejemplo. Los resultados de la analítica viral de las muestras extruidas en fusión de doble
 10 tornillo se muestran en la tabla 11 a continuación.

Tabla 10: Parámetros de proceso para la fabricación de muestras (extruidos) mediante extrusión en fusión doble tornillo para análisis viral.

15

Ejemplo	Ajuste de la barra roscada	Virus	Velocidad del tornillo [rpm]	Temperatura del producto [°C]	Producción [g/min]
Ej. 32	X4.1	Reo3	70	103	2.4
Ej. 33	X4.1	PsRV	65	105	2.5
Ej. 34	X4.1	PPV	62	106	2.6
Ej. 35	X4.1	FCV	62	107	2.6

20 Tabla 11: Muestras (extruidos) fabricadas por extrusión en fusión de doble tornillo a escala miniatura para análisis vírico y resumen de resultados para la capacidad de inactivación de virus del proceso de extrusión en fusión.

Ejemplo	Virus	Temp. del producto [°C]	Picos [%]	Contenido de Picos en el API [% en peso]	LRV [valor de reducción log ₁₀]
Ej. 32	Reo3	103	5	60.9	≥ 6.2 #
Ej. 33	PsRV	105	5	60.4	≥ 3.5 #
Ej. 34	PPV	106	10	61.9	3.5
Ej. 35	FCV	107	10	62.8	≥ 5.1 #

5 # debajo de DL (límite de detección)

Los resultados demuestran una inactivación significativa de rango completo de los virus modelo seleccionados. El proceso/las condiciones del proceso de acuerdo con el proceso como se describe aquí proporcionan una inactivación significativa de hasta 3 log₁₀ (LRV de 3) de virus altamente resistentes (PPV) y una inactivación muy eficaz de virus de mediana a altamente resistentes (FCV y Reo3). Los virus envueltos (PsRV) y también los virus no envueltos Reo3 y FCV fueron inactivados por debajo del límite de detección (DL).

Granulación en fusión

Las muestras para determinar la carga viral residual después de la aplicación de un proceso de granulación en fusión se prepararon como se ha descrito anteriormente. Las pruebas analíticas de las muestras se realizaron como se ha descrito anteriormente para las muestras de extrusión en fusión, pero utilizando las muestras extraídas del recipiente del recipiente de reacción para el proceso de granulación en

fusión en lugar de los extruidos.

Para cada experimento de inactivación de virus, Ejemplos (36-49), se homogeneizaron 6 g de API (polvo de pancreatina porcina, grado terapéutico) con 1 g de preparación de virus liofilizado del tipo de virus correspondiente. El API con punta se mezcló con una composición en fusión receptora hecha de 2 g de Gelucire® 44/14 y 2 g de PEG 4000, como se ha descrito anteriormente.

Resultados de análisis viral de las muestras de granulado en fusión se muestran en las tablas 2a-2c.

2. Método general para determinación recuperación de actividad enzimática

Las actividades enzimáticas en las muestras después del procesamiento (granulación en fusión o extrusión en fusión, según corresponda) se han determinado de acuerdo con los siguientes procesos. Los resultados se proporcionan arriba (ver, por ejemplo, las tablas 6 y 7 y la sección "granulación en fusión")

Las muestras para determinar las actividades enzimáticas (lipolíticas, proteolíticas o amilolíticas, según corresponda) se toman usualmente directamente del proceso de fabricación y después de enfriar a temperatura ambiente se usaron sin tratamiento adicional, es decir como extruidos en

caso de extrusión o del recipiente de reacción en el caso de la granulación en fusión (ver más arriba). En algunos casos, los extruidos se procesaron adicionalmente para analizar las muestras redondeándolas antes de la determinación de la actividad enzimática. Como se pudo demostrar, el redondeo no tuvo o ninguna influencia relevante sobre las actividades enzimáticas.

Todas las pruebas para las actividades enzimáticas se realizaron de acuerdo con los métodos pertinentes de la Ph.Eur., "polvo de páncreas". Todas las actividades enzimáticas medidas se indican en "U/g". Las actividades enzimáticas de las muestras de ensayo que contienen pancreatina se determinaron de la siguiente manera:

Las actividades enzimáticas del polvo de pancreatina (grado terapéutico) las cuales se utilizaron para producir las muestras de ensayo se determinaron de acuerdo con Ph. con respecto a las normas de referencia pertinentes (ver más adelante detalles) y tomadas como actividades enzimáticas iniciales (lipolíticas, proteolíticas, amilolíticas, según corresponda). A continuación, se produjeron muestras de ensayo como se describe en el presente documento (usualmente como gránulos o extruidos) usando pancreatina de los mismos lotes usados para determinar las actividades enzimáticas

iniciales. Las actividades enzimáticas resultantes de las muestras de ensayo se calcularon entonces basándose en el contenido relativo (% en peso) de la pancreatina en las muestras de ensayo, las muestras de ensayo conteniendo, además, componentes adicionales como tensioactivo (s), co-tensioactivo(s), fase(s) lipófila, aditivo(s) polimérico(s) y/o otros agentes (auxiliares) farmacéuticamente aceptables, como se divulga en el presente documento.

A modo de ejemplo para calcular las actividades de lipasa (lipolítica) de pancreatina y muestra de ensayo, se determina la actividad lipasa inicial en un polvo de pancreatina (grado terapéutico) con relación al patrón de referencia de lipasa (ver Ph. Eur.) y se encontró que era por ejemplo, 70000 U/g. El polvo de pancreatina de ese mismo lote se utiliza entonces para producir muestras de ensayo, por ejemplo, en forma de extruidos. La composición de los extruidos es, por ejemplo, 60% p/p de pancreatina y 40% p/p de otros componentes (como se divulga en el presente). Este método se explica más en el método de cálculo ejemplar a continuación:

-Actividad lipasa inicial de pancreatina según:

70000 U/g;

-Actividad lipasa esperada en toma de muestras

después de su procesamiento: 42000 U/g (60% de 70000 U/g);

-Actividad lipasa encontrada en la muestra de ensayo después del procesamiento: 40000 U/g;

- 5 -Restante actividad lipasa en muestras de ensayo después del procesamiento: $95\% (100 * 40000\text{U/g} / 42000 \text{ U/g})$.

Los métodos aplicados para determinar las actividades enzimáticas son estándar en la técnica y muestran una
10 varianza generalmente aceptada de aproximadamente 5% para todas las actividades enzimáticas ensayadas, resultando potencialmente en valores medidos de actividad enzimática superior al 100%. Esta variación puede ser debido al doble
15 ejemplo, lipasa, determinación de actividad en la sustancia fármaco y en enzima, por ejemplo, lipasa, determinación de actividad en el producto farmacológico).

La determinación de la actividad lipasa: se tomó una alícuota de una muestra de ensayo que contiene pancreatina
20 como se ha indicado anteriormente (aproximadamente 2-5 g) y se usó para el análisis subsiguiente. La cantidad requerida de la muestra de ensayo utilizada para la determinación de la actividad lipasa (dependiendo de la actividad esperada) se

trituro (por ejemplo, triturada o molida, dependiendo del estado/consistencia de la muestra de ensayo) y se extrajo directamente con soluci3n amortiguadora de la muestra de ensayo como se describe en Ph. Eur. Con este m3todo de an3lisis est3ndar, la actividad hidrol3tica de la lipasa en la muestra a investigar se determina con una emulsi3n de aceite de oliva como sustrato. Los 3cidos grasos libres escindidos de los triglic3ridos del aceite de oliva se titulan con soluci3n de hidr3xido de sodio a un pH constante de 9.0. La actividad lipasa de la muestra se determina comparando la velocidad a la que una suspensi3n de la muestra que contiene pancreatina hidroliza un sustrato de emulsi3n de aceite de oliva con la velocidad a la que una suspensi3n de un polvo de referencia de p3ncreas est3ndar (patr3n de referencia de Ph.Eur. como se describe en la monograf3a, "polvo de p3ncreas (lipasa) BRP") hidroliza el mismo sustrato en las mismas condiciones.

Determinaci3n de la actividad de la amilasa: se tom3 una al3cuota de una muestra de ensayo que contiene pancreatina como se ha indicado anteriormente (aproximadamente 2-5 g) y se us3 para el an3lisis subsiguiente como se describi3 anteriormente para la actividad lipasa. La actividad amilol3tica se determin3 en

cada caso comparando la velocidad a la que una suspensión de suspensión que contiene amilasa hidroliza un sustrato de solución de almidón con la velocidad a la que una suspensión de patrón de referencia hidroliza el mismo sustrato en las mismas condiciones. La determinación de la amilasa se basa en la hidrólisis del almidón. El almidón es hidrolizado por amilasa a pH 6.8 y a temperatura constante (25.0 +/- 0.1°C) en presencia de cloruro de sodio. Los grupos reductores resultantes de la hidrólisis reaccionan con yodo en solución alcalina y el exceso se titula con tiosulfato.

Determinación de la actividad de la proteasa: se tomó una alícuota de una muestra de ensayo que contenía pancreatina como se ha indicado anteriormente (aproximadamente 2-5 g) y se usó para el análisis subsiguiente como se describió anteriormente para la actividad lipasa. La actividad proteolítica se determinó comparando la cantidad de péptidos (no precipitable con una solución de ácido tricloroacético de 50 g/l como se define en la monografía de polvo de páncreas en Ph. Eur.) liberado por minuto a partir de un sustrato de solución de caseína con la cantidad de péptidos liberados por el patrón de referencia de polvo de páncreas ("proteasa BRP") del mismo sustrato en las mismas condiciones. La caseína se hidroliza mediante proteasa

a pH 7.5 ya una temperatura de $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un tiempo definido (15 minutos).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una composición sólida o semi-sólida, que comprende procesar una mezcla, que comprende

5 (a) 40-75% en peso de pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) 10-50% en peso de un componente tensioactivo que comprende

10 (i) Al menos un tensioactivo seleccionado de monoésteres de ácido graso de polietilenglicol; diésteres de ácido graso de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol; éteres de etilenglicol alquil ; ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol; éteres alquílicos de polietilenglicol; éteres de alquilo oligoetilen glicol; éteres de polietilenglicol y esteroides; ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán; ésteres de azúcar; Succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000;

15 amidoalquilbetainas de ácidos grasos con ácidos grasos C₂-C₂₂; lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina,

20

lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol,
lisofosfatidilinositol, ácido lisofosfatídico,
lisofosfatidilserina y mezclas de cualquiera de los
anteriores,

5 (ii) opcionalmente al menos un co-tensioactivo
seleccionado entre ésteres parciales de glicerol,
propilenglicol y/o poligliceroles con ácidos
carboxílicos alifáticos; ésteres de etil diglicol con
ácidos carboxílicos alifáticos; éteres parciales de
10 glicerol, propilenglicol y/o poligliceroles con
alcoholes alifáticos; éteres de etil diglicol con
alcoholes alifáticos, mono o diésteres de
oligoetilenglicoles con ácidos carboxílicos (grasos)
alifáticos y mezclas de cualquiera de los anteriores, y

15 (iii) opcionalmente una fase lipófila, seleccionada
entre diglicéridos de ácidos carboxílicos alifáticos,
triglicéridos de ácidos carboxílicos alifáticos y
mezclas de cualquiera de los anteriores;

(c) 0-25% en peso de uno o más agentes auxiliares
20 farmacéuticamente aceptables, y

(d) 0-35% en peso de un aditivo polimérico
seleccionado entre polímeros hidrófilos con puntos de fusión
o temperaturas de transición vítrea de 50-160°C;

y en donde el % en peso de componentes (a), (b) (c) y (d) peso a peso de la mezcla para la preparación de una composición sólida y añadir al 100% por peso de dicha mezcla en cada caso;

5 por un método seleccionado de granulación en fusión, peletización en fusión y extrusión en fusión, en cada caso a una temperatura de producto de 90-130°C y por un período no menor a 30 segundos y no mayor a 45 min.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1,
10 en donde el componente tensioactivo (b) en la mezcla para preparar una composición sólida comprende:

(i) 2-90% en peso, con respecto al componente tensioactivo, de al menos un tensioactivo seleccionado entre (aa) tensioactivos no iónicos, que comprende mono- y/o di-
15 ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; mono- y/o di-éteres de polietilenglicol-
alquilo con alcoholes alifáticos C₁₂-C₁₈, éteres de
20 oligoetilenglicol con alcoholes alifáticos C₂-C₁₈; y mezclas de cualquiera de los anteriores, y (bb) tensioactivos iónicos, que comprenden lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidil-glicerol,

fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina,
lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, liso-
fosfatidilinositol, ácido lisofosfatídico,
lisofosfatidilserina; y mezclas de cualquiera de los
5 anteriores, y mezclas de cualquiera de los tensioactivos
anteriores de (aa) y (bb);

(ii) 5-60% en peso, con respecto al componente
tensioactivo, de al menos un co-tensioactivo seleccionado de
mono-acilglicéridos con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂,
10 mono-éteres de glicerol con alcoholes alifáticos C₁₂-C₂₂,
ésteres parciales de propilenglicol con ácidos carboxílicos
alifáticos C₆-C₂₂, ésteres parciales de poliglicerol con
ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, monoésteres de
oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂,
15 diésteres de oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos
alifáticos C₆-C₂₂ y mezclas de cualquiera de los anteriores y

(iii) 0-70% en peso, con respecto al componente
tensioactivo, de una fase lipófila seleccionada entre di- y
triacilglicéridos con ácidos carboxílicos C₆-C₂₂ alifáticos
20 y/o mezclas de cualquiera de los anteriores;

en donde los porcentajes (i), (ii) y (iii) se añaden a
100% en peso para el componente tensioactivo en cada caso.

3. El proceso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 o 2, en donde la mezcla para preparar una composición sólida comprende:

(a) 40-75%, preferiblemente 40-70% en peso de la composición de pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que
5 contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) 10-50%, preferiblemente 15-45% en peso de un componente tensioactivo que comprende

(c) 0-15%, preferiblemente 0-10% en peso del uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, y

10 (d) 5-35%, preferiblemente 10-30% en peso del aditivo polimérico;

y en donde el % en peso de los componentes (a), (b), (c) y (d) son peso a peso de la mezcla para preparar una composición sólida y añadir a 100% en peso para dicha mezcla

15 en cada caso.

4. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la mezcla para preparar una composición sólida se homogeneiza antes del procesamiento y/o durante el procesamiento.

20 5. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el aditivo polimérico (d) se selecciona de polímeros hidrófilos con puntos de fusión o temperaturas de transición vítrea de 50-70°C, preferiblemente

de 50-65°C.

6. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la relación de peso entre el aditivo polimérico (d) y el componente tensioactivo (b) es
5 entre 0.4 (2:5) y 1.5 (3:2).

7. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el componente (a) es pancreatina porcina en una cantidad de 64% +/- 6% en peso de la mezcla y los componentes (b), (d) y otros agentes
10 auxiliares opcionales (c) juntos están presentes en una cantidad de 36% +/- 6% en peso de la mezcla.

8. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los componentes (b) y (d) constituyen 30-42% en peso de la mezcla y están compuestos de
15 (b) lauroil macrogol-32 glicéridos semi-sintéticos sobre la base de aceite de semilla de palma hidrogenado que tiene un punto de fusión de aproximadamente 42.5-47.5°C y (d) polietilenglicol 4000, en una relación de 1:1 en peso, y comprende además (c) 100-150 ppm, preferiblemente 150 ppm de
20 BHA, con respecto a los pesos totales combinados de los componentes (b) y (d).

9. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el método de procesamiento

es extrusión en fusión y se usa un extrusor, seleccionado de extrusores de un solo tornillo, extrusores de doble tornillo, extrusores de triple tornillo y extrusores planetarios.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, en donde se usa un extrusor de doble tornillo, preferiblemente un extrusor de doble tornillo corrotatorio.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 9 o 10, en donde la mezcla para la preparación de una composición sólida se procesa a una temperatura del producto no inferior a 95°C y no superior a 125°C durante un período no de menos de 50 seg. y no más de 10 min.

12. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la granulación en fusión se utiliza como método de procesamiento, a una temperatura del producto no inferior a 90°C y no superior a 125°C, durante un período de no menos de 180 seg. y no más de 30 min.

13. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde La composición del extruido formado se procesa posteriormente en gránulos, granulados, comprimidos, esferas, pastillas y/o polvos

14. Una composición farmacéutica que comprende una composición obtenida por un proceso de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, además opcionalmente comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición sólida o semi-sólida que comprende:

5 (a) 40-75% en peso de la composición de pancreatina y/o una mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero;

(b) 0-50% en peso de un componente tensioactivo que comprende

10 (i) 2-90% en peso, con respecto al componente tensioactivo, de al menos un tensioactivo seleccionado entre (aa) tensioactivos no iónicos, que comprende mono- y/o di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂; mono- y/o di-éteres de polietilenglicol-alquilo con alcoholes alifáticos C₁₂-C₁₈, éteres de oligoetilenglicol con alcoholes alifáticos C₂-C₁₈; y mezclas de cualquiera de los anteriores, y (bb) 20 tensioactivos iónicos, que comprenden lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidil-glicerol, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina,

lisofosfatidilglicerol, liso- fosfatidilinositol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina; y mezclas de cualquiera de los anteriores, y mezclas de cualquiera de los tensioactivos anteriores de (aa) y (bb);

- 5 (ii) 5-60% en peso, con respecto al componente tensioactivo, de al menos un co-tensioactivo seleccionado de mono-acilglicéridos con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, mono-éteres de glicerol con alcoholes alifáticos C₁₂-C₂₂, ésteres parciales de
- 10 propilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, ésteres parciales de poliglicerol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, monoésteres de oligoetilenglicol con ácidos carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂, diésteres de oligoetilenglicol con ácidos
- 15 carboxílicos alifáticos C₆-C₂₂ y mezclas de cualquiera de los anteriores y

- (iii) 0-70% en peso, con respecto al componente tensioactivo, de una fase lipófila seleccionada entre di- y triacilglicéridos con ácidos carboxílicos C₆-C₂₂
- 20 alifáticos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores;
- en donde los porcentajes (i), (ii) y (iii) agregan al 100% por peso del componente tensioactivo en cada caso;

- (c) 0-25% en peso de la composición de uno o más

agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y

(d) 5-50% en peso un aditivo polimérico de polímeros hidrofílicos con puntos de fusión o temperatura de transición de cristal de 50-160°C;

5 por el que la relación entre el aditivo polimérico (d) y el componente tensioactivo (b) es 0.4 (2:5) 1.5 (3:2), preferiblemente 1 (1:1) y por el que todos los porcentajes en peso de los componentes (a), (b), (c) y (d) en la composición se agregan al 100% en peso.

10 16. Una composición de conformidad con la reivindicación 15, en donde la pancreatina y/o la mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero (a) es pancreatina porcina.

15 17. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en donde el aditivo polimérico (d) se selecciona de polímeros hidrofílicos con puntos de fusión o temperatura de transición vítrea de 50-70°C, preferiblemente de 50-65°C.

20 18. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde se selecciona el aditivo polimérico de PEG 20000, PEG 4000 y Poloxamer 188.

19. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde la pancreatina y/o la

mezcla de pancreatina que contiene enzimas digestivas derivadas de un mamífero (a) está presente en una cantidad de 40-70%, 50-70%, 45-68%, 47-68% o 68% en peso de la composición.

5 20. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 19, en donde el componente tensioactivo (b) está presente en una cantidad de 15-40%, 15-30%, 15-25%, 17.5-25% o 20% en peso de la composición.

10 21. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde uno o más agente(s) auxiliar(es) farmacéuticamente aceptable(s) (c) está presente en una cantidad de 0-20%, 0-10% o 0-5% en peso de la composición.

15 22. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en donde el aditivo polimérico (d) está presente en una cantidad de 5-35%, el 10-30% o el 15-25% en peso de la composición.

20 23. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, en donde el componente tensioactivo (b) se selecciona de glicéridos de lauroil macrogol-32 semisintéticos a base de aceite de semilla de palma hidrogenado que tiene un punto de fusión de aproximadamente 42.5-47.5°C y que comprende mono y diésteres

de polietilenglicol 1500 a aproximadamente 72% en peso, mono, di y triglicéridos de ácidos grasos 20% en peso y polietilenglicol libre 1500 aproximadamente 8% en peso, (reparto de los ácidos grasos: C8 < 15 % en peso, C10 < 12 % en peso, C12 < 30-50 % en peso, C14 5-25 % en peso, C16 4-25 % en peso C8 5-35 % en peso y glicéridos 3% en peso de estearoil macrogol-32 semisintéticos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 46-51°C y que comprenden mono y diésteres de polietilenglicol 1500 a aproximadamente 72% en peso, mono, di y triglicéridos de polietilenglicol 1500 a 20% en peso y polietilenglicol libre 1500 a aproximadamente 8 % en peso (reparto de los ácidos grasos: C8 < 3 % en peso, C10 < 3 % en peso, C12 < 5 % en peso, C14 < 5 % en peso, C16 40-50 % en peso, C18 48-58 % en peso, glicerol libre < 3 % en peso.

24. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, que comprenden.

(a) pancreatina porcina en una cantidad de 58-70% en peso, preferiblemente de 60-68% p/p

(b) Gelucire® 44/14 en una cantidad de 15-20% p/p y

(d) PEG 4000 en una cantidad de 15-25% p/p,

en donde las cantidades de los componentes (a), (b) y

(d) en una cantidad total de 100% p / p,

25. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24 y opcionalmente excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables.

5 26. La composición se conforma con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15-23 o la composición farmacéutica e conformidad con la reivindicación 24 para el uso en la profilaxis o tratamiento de trastornos digestivos, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis, fibrosis
10 quística, diabetes tipo I y/o diabetes tipo II.

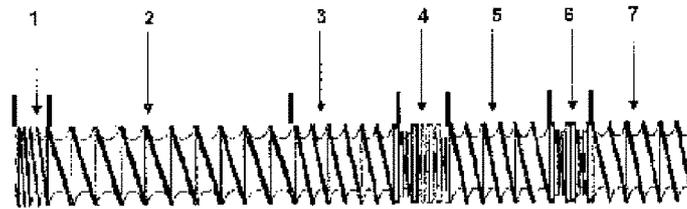
RESUMEN

Se describen procesos para producir composiciones sólidas o semi-sólidas, en particular composiciones orales sólidas para uso farmacéutico, que comprende tratar una
5 enzima o mezcla enzimática con actividad lipasa y un componente tensioactivo en parámetros de proceso definidos. Dichos procesos son adecuados para disminuir la contaminación biológica no deseada, por ejemplo, viral, de dicha enzima o
mezcla de enzimas mientras se mantienen sus actividades
10 biológicas deseadas, por ejemplo, actividades enzimáticas. El proceso es adecuado para uso industrial.

También se describen composiciones sólidas o semi-sólidas que comprenden una enzima o mezcla enzimática que tiene actividad lipasa, un componente tensioactivo y un
15 aditivo polimérico, que opcionalmente comprende otros auxiliares. Dichas composiciones pueden obtenerse preferiblemente por los procesos como se describe en este documento.

Se describen adicionalmente composiciones farmacéuticas
20 que comprenden las composiciones sólidas o semi-sólidas como se describen en el presente documento.

Figura 1: Ajuste general de un tornillo (único), adecuado para el proceso como se describe aquí



1: sección inicial: para evitar el reflujó

2: sección de alimentación de sustancias sólidas, pase diferente entre dos caras para transportar rápidamente sustancias

3: sección de alimentación de masa en fusión

4: elemento de amasado (sección del bloque de amasado), mezcla intensiva

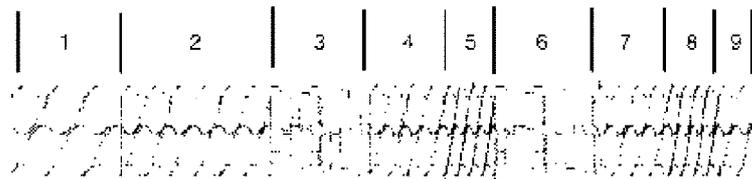
5: elemento de transporte (sección de transporte)

6: elemento de amasado (sección del bloque de amasado), mezcla intensiva

7: elemento de transporte (sección de transporte), transporte de masa extruida a la sección del troquel

Figura 2: Configuración preferida de la barra roscada de un tornillo doble co-rotatorio (configuración

"X4.1") en escala miniatura (ambos tornillos co-rotatorios):



(Sección inicial no mostrada)

- 1: sección de alimentación de sustancias sólidas (elemento de transporte)
- 2: sección de alimentación de masa en fusión (elemento de transporte)
- 3: elemento de amasado (bloque de amasado, zonas de amasado y amasado inverso) , mezcla intensiva
- 4: elemento de transporte (sección de transporte)
- 5: elemento de transporte (sección de transporte)
- 6: elemento de amasado (bloque de amasado, zonas de amasado y amasado inverso) , mezcla intensiva
- 7: elemento de transporte (sección de transporte) , transporte de masa extruida a la sección del troquel
- 8: elemento de transporte (sección de transporte)
- 9: elemento de transporte (sección de transporte)