

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 715**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 38/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2011 PCT/IB2011/002419**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12042372**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11788223 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **22.07.2020 EP 2621476**

54 Título: **Formulaciones de pancreolipasa de baja potencia con recubrimiento entérico**

30 Prioridad:

01.10.2010 US 389037 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
22.06.2021

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 515 715 T5

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de pancreolipasa de baja potencia con recubrimiento entérico

5 Campo de la invención

En diversas realizaciones, la presente invención apunta a composiciones farmacéuticas con un contenido bajo (diluido) y estable de enzimas digestivas que contienen al menos una enzima digestiva y al menos un portador, en las que el al menos un portador es celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula mayor de 100 µm, o a una forma farmacéutica de éstas. En otras realizaciones, la invención también apunta a procesos de preparación de la composición o la forma farmacéutica. En otras realizaciones, la invención apunta al tratamiento y la prevención de trastornos asociados a una deficiencia de enzimas digestivas en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente aceptable de la composición que tiene un contenido bajo y estable de enzima digestiva o una forma farmacéutica de ésta.

15 Antecedentes de la invención

La dosificación adecuada de medicamentos para los pacientes es un motivo de preocupación importante en el campo de la medicina. En particular, para los lactantes, los niños más pequeños o los pacientes geriátricos, y a veces también para la población adulta, la administración de medicamentos y los métodos de dosificación a menudo presentan problemas sustanciales. Es bien sabido en el área, que los medicamentos se proporcionan de muchas formas (por ej., líquida, sólida, y combinaciones de sólidos en líquidos) y se administran a los pacientes de diversas maneras (por ej., por vía oral, inyectable o transdérmica).

25 La FDA estima que más de 200 000 estadounidenses sufren de insuficiencia pancreática exocrina (IPE). La IPE implica un trastorno fisiológico en el que las personas son incapaces de digerir adecuadamente los alimentos debido a la falta de enzimas digestivas elaboradas por su páncreas. La falta de enzimas digestivas deriva en trastornos como mala digestión y mala absorción de nutrientes, que producen desnutrición y otras afecciones fisiológicas consecuentes indeseables asociadas. Estos trastornos son comunes en las personas que sufren de fibrosis quística (FQ) y otras afecciones que comprometen la función exocrina del páncreas, como el cáncer pancreático, la pancreatomectomía y la pancreatitis. La desnutrición puede ser potencialmente mortal si no se trata, particularmente en el caso de lactantes y pacientes con fibrosis quística, y los trastornos pueden causar retraso del crecimiento, inmunodepresión y acortar la esperanza de vida.

35 Las enzimas digestivas, como la pancreolipasa y otros productos de enzimas pancreáticas (PEP), se pueden administrar para remediar al menos parcialmente la IPE. Las enzimas digestivas administradas facilitan que los pacientes puedan digerir más eficazmente los alimentos. El tratamiento con enzimas es un aspecto fundamental del manejo clínico de la nutrición y la digestión en la población con FQ. Pautas infantiles publicadas recientemente recomiendan la iniciación inmediata de TREP (terapia de reemplazo con enzima pancreática) en los recién nacidos con FQ que tienen insuficiencia pancreática sintomática o confirmada. En este contexto se debe identificar un régimen de dosificación óptimo. Se cree que el uso de terapia de reemplazo con enzima pancreática en los lactantes puede mejorar el crecimiento a corto y a largo plazo y los resultados nutricionales y en consecuencia incrementar la función pulmonar y en última instancia la supervivencia.

45 Las enzimas pancreáticas que se han utilizado en el tratamiento de IPE para compensar la pérdida de la función digestiva, se han utilizado por más de 60 años. Su uso hasta hace poco no estaba sujeto a las directrices reglamentarias que rigen las aprobaciones de fármacos basadas en la seguridad y la eficacia y los controles durante la fabricación. Recientemente, las terapias de reemplazo con enzimas pancreáticas se han convertido en el tema de las iniciativas de las autoridades reguladoras estadounidenses y europeas que exigen que los productos de enzimas pancreáticas comercializados pasen por el proceso actual de aprobación de fármacos para permanecer en el comercio. Zenpep®, Creon® y Pancreaze® son tres productos que atravesaron con éxito el proceso establecido por la FDA y están aprobados para su comercialización en los Estados Unidos. En otros territorios o países donde iniciativas similares aún están en curso o aún no han sido implementadas, todavía se dispone de diversos productos de enzimas pancreáticas.

55 Se han desarrollado cápsulas que contienen enzimas digestivas como pancreolipasa para la administración oral. Sin embargo, si un paciente no puede tragar las cápsulas, cada cápsula se puede abrir y el contenido espolvorear sobre una pequeña cantidad de alimento, generalmente un alimento blando, ácido (como puré de manzana comercial) y administrar por vía oral al paciente con una cuchara. Alternativamente, dichos medicamentos se pueden administrar por vía oral a lactantes y niños utilizando una jeringa que contenga el contenido suspendido en un medio adecuado para su administración.

65 En la rotulación de los productos de pancreolipasa se indica generalmente que contienen tres clases de enzimas: lipasa, amilasa y proteasa, y las concentraciones o la potencia de éstas. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de las grasas a glicerol y ácidos grasos, el almidón a dextrina y azúcares, y las proteínas a aminoácidos y sustancias derivadas. La digestión es, sin embargo, un proceso complejo en el que participan muchas otras enzimas y sustratos

que contribuyen al funcionamiento digestivo correcto y a la producción de toda la gama de productos digestivos. Otras enzimas contenidas en la pancreolipasa incluyen tripsina, carboxipeptidasas, elastasas, fosfolipasas y coesterolasas entre otras, y varios cofactores y coenzimas. Estas sustancias se producen naturalmente en el páncreas y también contribuyen al correcto funcionamiento digestivo.

5 La pancreolipasa se prepara habitualmente a partir de glándulas pancreáticas porcinas, aunque también se pueden utilizar otras fuentes, por ejemplo los que se describen en U.S. 6,051,220, U.S. 2004/0057944, 2001/0046493 y WO 2006044529, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad a todos los efectos.

10 Las enzimas pancreáticas tienen una actividad óptima en condiciones próximas a las neutras y ligeramente alcalinas. En condiciones gástricas, las enzimas pancreáticas pueden ser inactivadas con la pérdida de actividad biológica resultante. Por consiguiente, las enzimas administradas de manera exógena están generalmente protegidas de la inactivación gástrica y permanecen intactas durante su tránsito a través del estómago y al duodeno. Por lo tanto, es deseable recubrir las enzimas pancreáticas. Las lipasas pancreáticas son las más sensibles a la
 15 inactivación gástrica y constituyen la clase más importante de enzimas en el tratamiento de la mala absorción. Habitualmente se controla la actividad de la lipasa para determinar la estabilidad de una composición enzimática que contenga lipasa.

20 Todo el contenido de U.S. 7,658,918 expedida a Orzenzi et al. está expresamente incorporado en este documento, por referencia, en su totalidad a todos los efectos. U.S. 7,658,918 describe composiciones de enzimas digestivas estables y explica que ciertos medicamentos particulados, para administración oral, se diseñan para que pasen a través del estómago del paciente y posteriormente se liberen en los intestinos; la cantidad total de pancreolipasa (en peso) en los núcleos de las partículas contenidas en las composiciones o formas farmacéuticas orales dadas a conocer en dicha patente es de 68 a 90%.

25 Aptalis Pharma comercializa al menos algunos medicamentos multiparticulados de perlas de enzima pancreolipasa con recubrimiento entérico. Por ejemplo, Aptalis Pharma comercializa cápsulas de liberación retardada para el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en pacientes, con la designación EUR-1008 y la marca registrada Zenpep®. Cada cápsula de Zenpep® para administración oral contiene perlas con recubrimiento entérico de alto contenido de pancreolipasa (1,8 a 1,9 mm para 3000, 5000 unidades USP de lipasa, 2,2 a 2,5 mm para 10
 30 000, 15 000, 20 000 y 25 000 unidades USP de lipasa).

Todos los productos de pancreolipasa comercializados tienen un contenido de pancreolipasa muy alto.

35 Algunas composiciones de enzimas digestivas disponibles en el comercio tienen una pérdida de actividad de lipasa en el tiempo de hasta 35% o más. Para compensar la pérdida de actividad enzimática durante el almacenamiento y para asegurar que el producto proporcione la potencia declarada en la rotulación al final de la vida útil, generalmente los fabricantes llenan en exceso las formas farmacéuticas entre un 5% y un 60% y las especificaciones de la USP para las cápsulas de pancreolipasa de liberación retardada permiten un equivalente de pancreolipasa de no menos
 40 de 90% y no más de 165% de la actividad de lipasa declarada en el rótulo. En la práctica, esto significa que los pacientes y los médicos que la prescriben son a veces incapaces de juzgar la dosis con exactitud, con el resultado práctico de que es necesario determinar empíricamente la dosis apropiada cada vez que la prescriben. Los pacientes con trastornos de insuficiencia pancreática exocrina dependen de estos fármacos para obtener las enzimas que necesitan para digerir adecuadamente los alimentos. Si en la rotulación aparece una declaración
 45 inexacta sobre la potencia de un producto en particular, entonces el paciente corre el riesgo de recibir demasiado o muy poco del medicamento.

Además, existen varias situaciones en la que es necesaria una dosis baja y la dosis adecuada del medicamento no se puede lograr utilizando las formulaciones de dosis alta existentes. Esto se convierte en especialmente importante cuando la pancreolipasa se debe administrar a lactantes en una dosis que varíe entre 500 unidades de lipasa por
 50 comida por kg de peso corporal y 2000 unidades de lipasa por comida por kg, entonces se debe disponer de formas farmacéuticas de pancreolipasa de dosis baja o diluida para la administración.

Es sabido que la preparación de formas farmacéuticas de dosis baja con un contenido de fármaco uniforme enfrenta varios problemas. Sumado a eso, en el caso de la pancreolipasa, tanto la composición como el proceso de preparación de una formulación diluida final debe ser tal que asegure la estabilidad adecuada luego del almacenamiento de las enzimas lábiles.

60 En consecuencia, sería deseable proporcionar una composición estable de enzimas digestivas de dosis baja o diluida que tenga una gran uniformidad de contenido y sea capaz de mantener la actividad necesaria durante la vida útil esperada de la preparación de enzimas.

Breve resumen de la invención

65 Para lograr estos y otros objetivos, y para satisfacer estas y otras necesidades, y en vista de sus propósitos, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de enzima digestiva estable de dosis baja, y a una

forma farmacéutica que contiene tal composición farmacéutica.

Más particularmente, en diversas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica enzimática estable muy diluida y a una forma farmacéutica que contiene tal composición farmacéutica que contiene múltiples perlas de enzimas digestivas, más particularmente perlas con recubrimiento entérico. Las perlas de enzima digestiva diluida tienen una gran uniformidad de contenido y sufren una mínima pérdida de actividad enzimática en el almacenamiento.

La presente invención proporciona un envase adecuado compuesto por un recipiente sellado de material resistente a la humedad, un desecante y al menos una forma farmacéutica según la invención, que contiene una composición farmacéutica según la invención.

Además, la presente invención proporciona un método de preparación de la composición farmacéutica de enzima digestiva estable de dosis baja de la invención y una forma farmacéutica que contiene una composición farmacéutica de la invención. El método consiste en preparar una mezcla adecuada de enzima digestiva diluida con al menos un portador para asegurar una alta uniformidad de contenido de la enzima digestiva y después recubrir las perlas con una solución que contenga un polímero entérico, formando así varias perlas estables de enzima digestiva diluida con recubrimiento entérico.

Breve descripción de la figura

Figura 1. Dureza de los comprimidos que consisten en pancreolipasa y un portador (mezcla 1: pancreolipasa; mezcla 2: pancreolipasa y celulosa microcristalina B; mezcla 3: pancreolipasa y trehalosa; mezcla 4: pancreolipasa e isomalt; mezcla 5: pancreolipasa y calcio bibásico; mezcla 6: pancreolipasa e inositol; mezcla 7: pancreolipasa y celulosa microcristalina A).

Descripción detallada de la invención

La presente invención apunta a una composición farmacéutica que contiene al menos una enzima digestiva, y al menos un portador en la que:

a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente 4 a aproximadamente 20% en peso, en la que el al menos un portador es celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula mayor de 100 µm.

La presente invención apunta también a una forma farmacéutica que contiene la composición farmacéutica de la invención. La composición farmacéutica o forma farmacéutica de la invención puede usarse en un método para tratar o prevenir una afección asociada con una deficiencia de enzimas digestivas en un paciente que lo necesite. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica de la invención se pueden utilizar también en un método de terapia de reemplazo de enzima pancreática (PERT) en recién nacidos o lactantes con fibrosis quística con insuficiencia pancreática o insuficiencia pancreática exocrina sintomática o confirmada, comprendiendo dicho método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica o la forma farmacéutica. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica de la invención se pueden utilizar también en un método para mejorar a corto y largo plazo el crecimiento y los resultados nutricionales de un recién nacido o un lactante con insuficiencia pancreática sintomática o confirmada, comprendiendo dicho método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica o la forma farmacéutica.

La presente invención se refiere además a un envase que comprende un recipiente sellado, en el que el recipiente sellado comprende un material resistente a la humedad, un desecante y al menos una forma farmacéutica de la invención que comprende una composición farmacéutica de la invención, en la que el desecante y al menos una forma farmacéutica están dentro del recipiente sellado.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de la invención, que comprende los pasos siguientes: a) mezclar la pancreolipasa y el al menos un portador, y otros excipientes opcionales; b) comprimir la mezcla en perlas; c) recubrir las perlas con un polímero entérico; en donde los pasos se llevan a cabo en un entorno de baja humedad y la humedad del portador o portadores es igual a o menor que 5%.

La presente divulgación apunta a una composición estable que contiene al menos una enzima digestiva y al menos un portador en la cual:

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

grande.

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

En otra realización, la cantidad total de las enzimas digestivas en la composición varía entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15% en peso. En otra realización de la invención, la cantidad total de enzimas digestivas en la composición varía entre aproximadamente 4%, o aproximadamente 5%, o aproximadamente 10%, o aproximadamente 15%, o aproximadamente 19% en peso, incluidos todos los rangos y subrangos entre ellos.

En la composición de la invención, las enzimas digestivas están en forma de perlas, preferentemente en forma de perlas de pancreolipasa con recubrimiento entérico.

En diversas realizaciones de la invención, las perlas de enzimas digestivas diluidas contienen: entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20% en peso de pancreolipasa y entre aproximadamente 70 y aproximadamente 96% de al menos un portador; o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 19% en peso de pancreolipasa y entre aproximadamente 71 y aproximadamente 95% de al menos un portador, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15% en peso de pancreolipasa y entre aproximadamente 75 y aproximadamente 90% de al menos un portador, donde cada % en peso se basa en el peso total de las perlas sin recubrir.

En otra realización de la invención, las perlas que tienen recubrimiento entérico contienen: entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15% en peso de pancreolipasa y entre aproximadamente 8 y aproximadamente 85% de al menos un portador, donde cada % en peso se basa en el peso total de las perlas sin recubrir.

En la presente invención, se dan a conocer mezclas en polvo con bajo contenido de pancreolipasa que tienen una gran uniformidad de contenido y muy baja segregación pero tienen simultáneamente una excelente fluidez. Estas mezclas son particularmente adecuadas para producir las perlas de pancreolipasa de contenido bajo o diluido.

Para la presente invención, las perlas de enzima digestiva incluyen cualquier tipo de particulado. El término "perla" incluye gránulos, comprimidos, esferas, minicomprimidos, microcomprimidos, micropartículas, microesferas, minimicroesferas, microcápsulas, microgránulos así como partículas de hasta 5 mm de diámetro. La perla puede tener cualquier tamaño de partícula o forma adecuados. Por ejemplo, las perlas pueden tener un rango de tamaño de partícula entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 5000 μm , o entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 2000 μm , pueden tener un diámetro nominal de partícula (por ej., medio) en el rango entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 mm o de menos de aproximadamente 2 mm por ejemplo entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 mm. Las perlas pueden tener diámetros por ejemplo entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,6 mm, o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,25 mm. Las "minimicroesferas" que tienen el menor tamaño medio de partícula de aproximadamente 1,15 mm o los "microcomprimidos" que tienen el mayor tamaño medio de partícula de aproximadamente 2,63 mm también son adecuados para el proceso de la presente. Las perlas pueden tener un tamaño promedio de partícula menor de aproximadamente 800 μm , preferentemente menor de aproximadamente 500 μm , preferentemente entre aproximadamente 400 μm y aproximadamente 600 μm , o entre aproximadamente 250 μm y aproximadamente 500 μm . Estas perlas pueden tener un diámetro en volumen ($d(v,0,1)$) (definido como el diámetro en el que el 10% de la distribución de volumen está por debajo de este valor y el 90% está por encima de este valor) de no menos de 400 μm y un diámetro en volumen $d(v,0,9)$ (definido como el diámetro en el que el 90% de la distribución de volumen está por debajo de este valor y 10% por encima de este valor) de no más de 900 μm .

Todas estas perlas de enzimas digestivas diluidas, más particularmente las perlas de enzimas pancreolipasa, adecuadas para la preparación de productos farmacéuticos pueden ser perlas con recubrimiento entérico. En realizaciones en las que existe un recubrimiento entérico, este recubrimiento actúa como una barrera protegiendo al fármaco del entorno ácido del estómago y evitando en gran medida la liberación del medicamento antes de que alcance el intestino delgado (es decir, la liberación de la enzima en el estómago es menor de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% de la cantidad total de enzima en la composición). Se pueden utilizar combinaciones adecuadas de composiciones de recubrimiento entérico con otras composiciones de recubrimiento para proporcionar el tipo deseado de control sobre la liberación del fármaco o los efectos terapéuticos. El recubrimiento entérico incluye al menos un polímero entérico y además excipientes. La frase "polímero entérico" significa un polímero que protege a las enzimas digestivas del contenido gástrico, por ejemplo un polímero que sea estable a pH ácido, pero se pueda descomponer rápidamente a un pH superior o un polímero cuya velocidad de hidratación o erosión sea lo suficientemente lenta para asegurar que el contacto del contenido gástrico con las enzimas digestivas es relativamente menor mientras está en el estómago por oposición al resto del tubo gastrointestinal.

Las composiciones y formas farmacéuticas de la invención contienen al menos una enzima digestiva.

La expresión "enzima digestiva" según se usa en este documento indica una enzima del tubo digestivo que descompone los componentes de los alimentos para que puedan ser captados o absorbidos por el organismo. Los

ejemplos no limitantes de enzimas digestivas son pancreolipasa (también conocida como pancreatina), lipasa, colipasa, tripsina, quimotripsina, quimotripsina B, pancreatopeptidasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, éster glicerol hidrolasa, fosfolipasa, éster esteroles hidrolasa, elastasa, kininogenasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, α -amilasa, papaína, quimiopapaína, glutenasa, bromelina, ficina, β -amilasa, celulasa, β -galactosidasa, isomaltasa y sus mezclas. Se obtienen mediante extracción del páncreas o los jugos pancreáticos o se producen artificialmente o se obtienen de fuentes distintas del páncreas como de microorganismos, bacterias, mohos, hongos, plantas u otros tejidos animales, microorganismos, hongos o plantas genéticamente modificados.

Las expresiones "pancreolipasa" o "enzima pancreolipasas" o "pancreatina" indican una mezcla de varios tipos de enzimas, que incluyen las enzimas amilasa, lipasa y proteasa, o sus mezclas de origen pancreático. La pancreolipasa se puede obtener comercialmente, por ejemplo de Nordmark Arzneimittel GmbH, Scientific Protein Laboratories LLC o Sigma Aldrich; y se pueden utilizar extractos similares de porcinos, bovinos o de otras fuentes mamíferas.

El término "lipasa" indica una enzima que cataliza la hidrólisis de los lípidos a glicerol y ácidos grasos simples. Los ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, lipasas de animales (por ejemplo, lipasas porcinas), lipasas bacterianas (por ejemplo, lipasa de *Pseudomonas* o lipasa de *Burkholderia*), lipasas fúngicas, lipasas de plantas, lipasas recombinantes (por ejemplo, producidas mediante tecnología de recombinación del ADN en una célula huésped adecuada, elegida entre células huésped en cultivo de microorganismos, bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos, o lipasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, lipasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica una lipasa natural, etc.), lipasa sintética, lipasa químicamente modificada, y sus mezclas. El término "lípidos" incluye en sentido amplio moléculas de origen natural como grasas, ceras, esteroides, vitaminas solubles en grasa (como las vitaminas A, D, E y K), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, etc.

El término "amilasa" se refiere a las enzimas glucósido hidrolasas que descomponen el almidón, por ejemplo α -amilasas, β -amilasas, γ -amilasas, α -glucosidasas ácidas, amilasas salivales como ptialina, etc. Las amilasas adecuadas para utilizar en la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, amilasas de animales, amilasas bacterianas, amilasas fúngicas (por ej., amilasa de *Aspergillus*, por ejemplo, la amilasa del *Aspergillus oryzae*), amilasas de plantas, amilasas recombinantes (por ej., producidas mediante tecnología de recombinación del ADN por una célula huésped adecuada, elegida entre células huésped en cultivo de microorganismos, bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos, o amilasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, amilasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico al ácido nucleico que codifica la amilasa natural, etc.), amilasas químicamente modificadas y sus mezclas.

El término "proteasa" se refiere generalmente a las enzimas (por ejemplo, proteinasas, peptidasas o enzimas proteolíticas) que rompen los enlaces peptídicos entre los aminoácidos de las proteínas. Las proteasas se identifican generalmente por su tipo catalítico, por ejemplo, ácido aspártico peptidasas, cisteína (tiol) peptidasas, metalopeptidasas, serina peptidasas, treonina peptidasas, proteasas alcalinas o semialcalinas, peptidasas neutras y de mecanismo catalítico desconocido. Los ejemplos no limitantes de proteasas adecuadas para utilizar en la presente invención incluyen serina proteasas, treonina proteasas, cisteína proteasas, ácido aspártico proteasas (por ejemplo, plasmepsina) metaloproteasas y ácido glutámico proteasas. Además, las proteasas adecuadas para utilizar en la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, proteasas animales, proteasas microbianas, proteasas bacterianas, proteasas fúngicas (por ejemplo, una proteasa de *Aspergillus melleus*), proteasas de plantas, proteasas recombinantes (por ejemplo, producidas mediante tecnología de recombinación del ADN en una célula huésped adecuada, elegida entre cualquier célula huésped en cultivo de bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos, o proteasas recombinantes, que incluyen una secuencia de aminoácidos que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, proteasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico al ácido nucleico que codifica una proteasa natural, etc.), proteasas químicamente modificadas, y sus mezclas.

Las enzimas pancreolipasa de las composiciones o formas farmacéuticas orales de las composiciones de la presente invención pueden incluir una o más lipasas (es decir una lipasa, o dos o más lipasas), una o más amilasas (es decir una amilasa, o dos o más amilasas), una o más proteasas (es decir una proteasa, o dos o más proteasas), así como mezclas de estas enzimas en diferentes combinaciones y proporciones. En ciertas realizaciones, la relación entre las actividades de amilasa y lipasa en las composiciones puede variar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10, por ejemplo entre aproximadamente 2,38 y aproximadamente 8,75 (por ej., determinado por ensayos enzimáticos realizados de acuerdo con los protocolos de la USP). Aún en otra realización, la relación entre las actividades de proteasa y lipasa puede variar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8, por ejemplo entre aproximadamente 1,86 y aproximadamente 5,13 (determinada por ensayos enzimáticos realizados de acuerdo con los protocolos de la USP). Todavía en otras realizaciones, la relación entre las actividades de amilasa y lipasa es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10.

Las actividades de lipasa en las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención pueden ser entre aproximadamente 500 y aproximadamente 5000 unidades USP, preferentemente entre aproximadamente 750 y 3000 unidades USP. En una realización de la invención, la actividad de lipasa puede variar entre aproximadamente 675 y aproximadamente 825 unidades USP, la actividad de amilasa entre aproximadamente 1600 y aproximadamente 6575 unidades USP, y la actividad de proteasa entre aproximadamente 1250 y aproximadamente 3850 unidades USP.

El portador o los portadores se utilizan en la compresión para aumentar la masa del comprimido hasta un tamaño práctico para comprimir. Estos ingredientes utilizados en las perlas de la presente invención tienen excelentes características de portadores para mezclas secas proporcionando fluidez y maniobrabilidad de la mezcla y evitando la segregación, y proporcionando uniformidad de contenido de pancreolipasa. Una distribución del tamaño de partícula bien definida es importante para proporcionar flujo y propiedades de mezcla excepcionales. Por otra parte el portador debe tener un contenido de humedad residual bajo (bajo contenido de "agua libre").

El portador es celulosa microcristalina. Otros portadores de la divulgación se pueden elegir del grupo que consiste en polioles, azúcares, alcoholes de azúcar, celulosa, sales de fosfato de calcio y aminoácidos. Más específicamente, en ciertas realizaciones de la divulgación el portador se elige del grupo que consiste en trehalosa, inositol, L-prolina en forma anhidra, fosfato dibásico de calcio anhidro, lactosa anhidra, lactosa mono hidratada, isomalt, manitol y sus mezclas, así como otros portadores conocidos en el área.

El portador tiene un tamaño de partícula grande. La expresión "tamaño grande" se define como mayor de 100 μm ; particularmente entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 300 μm y más particularmente entre aproximadamente 160 μm y aproximadamente 180 μm , aproximadamente 280 μm , inclusive todos los rangos y subrangos entre ellos, por ejemplo, entre aproximadamente 160 μm y aproximadamente 280 μm , entre aproximadamente 160 μm y aproximadamente 180 μm , entre aproximadamente 180 μm y aproximadamente 280 μm .

La celulosa microcristalina es una forma de celulosa obtenida mediante secado por aspersión de celulosa lavada, tratada con ácido. Está disponible en varios grados que varían en el tamaño promedio de partícula de 20 a 100 μm . Además, también está disponible celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula mayor de 100 μm (celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande); por ej., celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande de aproximadamente 160 μm o de aproximadamente 180 μm .

El portador es celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande.

La celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande puede tener un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 160 μm , tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70,0%. Tiene preferentemente una PPS (perdida por secado) no mayor de 3,8%.

En otra realización, la celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande puede tener un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 180 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida \geq 10,0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida \geq 50,0%. Tiene preferentemente una PPS no mayor de 1,5%.

Como se describe en el presente documento, el portador puede ser celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 50 μm , tamaño de malla 60: cantidad retenida \leq 1,0%, tamaño de malla 200: cantidad retenida \leq 30,0% se utiliza en muy pequeña cantidad (por ejemplo aproximadamente 5,8% en peso del peso total del portador) mezclada con celulosa microcristalina con un tamaño de partícula más grande.

Otro portador adecuado de la divulgación puede ser trehalosa hidratada o anhidra (α -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranosido, que es un disacárido natural, no reductor. Se encuentra, por ejemplo, en la sangre de los insectos, en hongos, en algunas levaduras y en ciertas plantas resistentes a la sequía. Se puede fabricar por fermentación de ciertas cepas de levaduras. La trehalosa es de sabor dulce y se ha sugerido para utilizar como edulcorante de baja cariogenicidad en goma de mascar y similares. La trehalosa se fabrica normalmente y se utiliza como el dehidrato cristalino. La trehalosa particulada amorfa puede tener un tamaño de partícula en el rango entre aproximadamente 180 μm y aproximadamente 280 μm . Una trehalosa particular utilizada de conformidad con la divulgación es la trehalosa en su forma 9,5% dihidratada, que tiene un perfil higroscópico bajo. La trehalosa comercializada utilizada en una realización de la presente divulgación es trehalosa G.

Otros ejemplos de portadores adecuados para utilizar en la presente divulgación son inositol, L-prolina en forma anhidra, fosfato dibásico de calcio anhidro, (PPS de 0,1 a 0,2%), lactosa, lactosa anhidra (monohidrato con PPS: 4,5 a 5,5%) e isomalt (PPS de 0,12%).

En las composiciones de la presente divulgación se puede utilizar un único portador pero también se puede utilizar

una combinación de dos o más portadores diferentes.

En la invención, se utiliza celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande.

5 En el presente documento se describe una mezcla binaria de celulosa microcristalina y trehalosa.

Como se describe en el presente documento, puede utilizarse una mezcla de dos celulosas.

10 Como se describe en el presente documento, el portador puede ser una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina con un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70,0%, y trehalosa.

15 Como se describe en el presente documento, el portador puede ser una mezcla 1:1 p/p de celulosa microcristalina con un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 180 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≥ 10,0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida ≥ 50,0%, y trehalosa.

20 El portador puede ser una mezcla 1:1 p/p de dos celulosas microcristalinas (CM); una CM con un contenido de humedad menor de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70,0%, y la otra CM con un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 180 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≥ 10,0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida ≥ 50,0%.

25 Como se describe en el presente documento, el portador puede ser una mezcla 16:1 p/p de dos celulosas microcristalinas (CM); la primera CM con un contenido de humedad menor de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70,0%, y la otra CM con un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 50 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 200: cantidad retenida ≤ 30,0%, respectivamente.

30 Las mezclas que contienen pancreolipasa y uno o más portadores y ocasionalmente otros excipientes deben tener excelentes propiedades de flujo y tamaño de partícula uniforme. Las características de flujo deben permitir la carga de la matriz del comprimido sin dificultad. Se puede incorporar un procedimiento de tamizado para asegurar un tamaño de partícula uniforme más controlado. Esto es importante para garantizar una mezcla completa de los componentes y la homogeneidad final de la mezcla.

35 Además de las enzimas digestivas y el portador, las perlas de las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización de la invención, la cantidad de excipiente es aproximadamente 5% p/p de la mezcla. El término "excipientes" incluye otros ingredientes farmacéuticamente aceptable agregados al principio o los principios activos una composición (p. ej., las enzimas digestivas diluidas) para mejorar el procesamiento, la estabilidad, la palatabilidad, etc. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen aglutinantes, estabilizantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes, tinturas (colorantes), estabilizantes y mezclas de estos, etc., farmacéuticamente aceptables. Los expertos en el área de la formulación farmacéutica apreciarán que un excipiente particular puede tener múltiples funciones en la composición. Los excipientes pueden tener un bajo contenido de humedad, en particular los excipientes deben tener un contenido de "agua libre" muy bajo (menos del 15%, menos del 10%, aproximadamente 3% o menos). El "agua libre" es agua no enlazada.

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

45 Los ejemplos no limitantes de desintegrantes adecuados incluyen fosfato dibásico de calcio, fosfato dibásico de calcio dihidratado, fosfato tribásico de calcio, ácido algínico, hidroxipropilcelulosa (como L-HPC), carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, resinas de intercambio iónico hinchables, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa sódica (por ej., Ac-Di-Sol[®], crospovidona (por ej., polivinilpirrolidona reticulada) (por ej., Kollidon[®], CL, Polyplasdone[®] XL, Polyplasdone[®] XL-10), carboximetilalmidón sódico, glicolato de almidón sódico (por ej., Explotab[®], Explotab[®] CV), almidones (almidón de grano, almidón de arroz, almidón de maíz) y sus mezclas. Estos desintegrantes tienen un bajo contenido de humedad (PPS), preferentemente menor de 15%, aún más preferentemente menor de 10%, por ejemplo la croscarmelosa sódica puede tener una PPS menor de 15%, el almidón sódico puede tener una PPS entre aproximadamente 7 y 10%, el almidón de maíz puede tener una PPS menor de 15%.

50 Los ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio,

estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, ceras, Sterotex®, Stearowet® y sus mezclas.

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

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

También se pueden agregar a la mezcla tinturas y compuestos colorantes como pigmentos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos no limitantes son óxidos metálicos, como TiO_2 , Fe_2O_3 / $Fe_2O_3 \cdot 3H_2O$, caramelo, extracto de malta (Corocon®), caña de azúcar (azúcar morena). La PPS de los óxidos metálicos es menor de 1%.

10 Uno más de los excipientes utilizados en la presente invención puede actuar como un desecante para estabilizar aún más la composición. Los excipientes adecuados útiles como desecantes incluyen cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que se una al agua firmemente, o reduzca la actividad de agua de una composición. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede contener entre aproximadamente 1 y 4% de gel de sílice, o aproximadamente 2,5% de gel de sílice, prolina anhidra o trehalosa.

15 En una realización de la presente invención las perlas con recubrimiento entérico contienen aproximadamente 15% en peso de pancreolipasa, aproximadamente 80% del portador y aproximadamente 5% de otros excipientes, donde cada % en peso se basa en el peso total de las perlas sin recubrir.

20 En otra realización las perlas con recubrimiento entérico contienen aproximadamente 10% en peso de pancreolipasa, aproximadamente 85% del portador y aproximadamente 5% de otros excipientes, donde cada % en peso se basa en el peso total de las perlas sin recubrir.

25 Las perlas de pancreolipasa diluida de la invención pueden tener un recubrimiento entérico que contenga entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20% en peso de al menos un polímero entérico, donde el % en peso se basa en el peso total de las perlas recubiertas. Los ejemplos no limitantes de polímeros entéricos gastroresistentes son acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico, ésteres de metilmetacrilato y goma laca. Estos polímeros están comercialmente disponibles con diferentes nombres de marca, tales como: Cellacefate® (acetato ftalato de celulosa), Eudragit® L100, S100, L30D, FS30D, L100-55 (copolímeros de ácido metacrílico), Aquateric® (acetato ftalato de celulosa), Aqoat® (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa), HP55® (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa).

30 El recubrimiento puede contener además estabilizantes. Otros ingredientes opcionales del recubrimiento son plastificantes, antiadherentes, compuestos inorgánicos (como talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y sus combinaciones); además opcionalmente una etilcelulosa de baja viscosidad. Los ejemplos no limitantes de plastificantes adecuados incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil-tri-n-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, mono y diglicéridos acetilados, alcohol cetílico/miristílico y sus mezclas. El plastificante preferido es un plastificante no ftalato o sus mezclas de dos o más (preferentemente dos) de los plastificantes mencionados en cualquier combinación.

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

40 Dependiendo del uso al que esté destinada la composición, la relación entre polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:60 en peso. En otra realización, la relación entre polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 1:50 en peso. En otra realización, la relación entre polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:40 en peso. La relación entre polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:30 en peso, preferentemente la relación entre el polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:25 en peso o entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:9 en peso. La relación entre polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede variar entre aproximadamente 10:4 y aproximadamente 10:7 en peso. El material inorgánico del recubrimiento entérico consiste en aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso del peso total de las partículas. En otra realización, el material inorgánico consiste en aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 7 o aproximadamente 10% en peso de las partículas. Cuando el material inorgánico es talco, consiste en aproximadamente 20 a aproximadamente 60% del peso del recubrimiento seco, por ejemplo aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55% o aproximadamente 60% del peso del recubrimiento seco (inclusive todos los rangos, subrangos y valores entre ellos). En una realización preferida, el compuesto inorgánico es talco. Aún en otra realización particular, el recubrimiento seco de las partículas contiene aproximadamente 31% de talco.

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

El recubrimiento se puede aplicar a las perlas que contienen enzima digestiva diluida como una solución del polímero entérico (y opcionalmente un material inorgánico suspendido) en un solvente orgánico como un alcohol (por ej., etanol, alcohol isopropílico), una cetona (por ej. acetona), cloruro de metileno o sus mezclas (por ej. mezclas de acetona y etanol). En una realización preferida el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa es el polímero entérico y la acetona es el solvente

Las perlas recubiertas que contienen enzima digestiva diluida se pueden formular como formas farmacéuticas orales adecuadas. Las formas farmacéuticas preferidas de la presente invención son las cápsulas. Las cápsulas en sí mismas pueden estar constituidas por cualquier material biodegradable convencional conocido en el área, por ejemplo, gelatina, polisacáridos como pululano o materiales celulósicos modificados como hidroxipropilmetilcelulosa. Para mejorar la estabilidad de las enzimas digestivas estabilizadas, la cápsula se puede secar antes de ser llenada o se puede elegir una cápsula de un material con bajo contenido de humedad. En una realización preferida, la cubierta de la cápsula está constituida por hidroxipropilmetilcelulosa y tiene un contenido de humedad de aproximadamente 5% o menos, por ejemplo de aproximadamente 4% o menos, 2% o menos, o 2 a 5%, o 3 a 5%, preferentemente tiene un contenido de agua menor de aproximadamente 3%, aún más preferentemente menor de 2%.

La expresión "contenido de humedad", también denominado "contenido de agua", significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para las composiciones que no cambian el volumen al cambiar su contenido de humedad, el contenido de humedad se puede expresar volumétricamente (es decir, en volumen) como la relación entre la masa de la humedad y el volumen seco del material. Para las composiciones que cambian el volumen al cambiar el contenido de humedad, el contenido de humedad se puede expresar gravimétricamente (es decir, en peso) como la masa de agua eliminada por secado por unidad de masa seca de la muestra. La determinación del contenido de humedad se puede realizar por cualquier método convencional conocido en el área. Por ejemplo, el contenido de humedad se puede determinar por valoración química, como la valoración de Karl Fischer, en la cual la muestra se disuelve en una celda de valoración electroquímica. El agua de la muestra es consumida en una reacción electroquímica cuyo punto final se mide potenciométricamente, mediante lo cual proporciona una medida directa de la cantidad de agua en la muestra. Alternativamente, se pueden usar métodos termogravimétricos relativamente simples como la "pérdida por secado" (PPS), en la cual la masa de la muestra se mide antes y después de un secado controlado. La pérdida de masa después del secado se atribuye a la pérdida de humedad. También se pueden utilizar para determinar el contenido de humedad analizadores de humedad disponibles comercialmente (por ejemplo, comercializados por Mettler Toledo, Sartorius AG, etc.).

El contenido de humedad de los ingredientes y de las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención se puede medir por cualquier método adecuado conocido en el área, por ejemplo PPS o análisis termogravimétrico. Se prefiere el método de PPS.

Las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención, contienen al menos una enzima digestiva, pueden tener una actividad de agua de aproximadamente 0,6 o menos, aproximadamente 0,5 o menos, aproximadamente 0,4 o menos, aproximadamente 0,3 o menos, aproximadamente 0,2 o menos, o aproximadamente 0,1 o menos, inclusive todos los rangos y subrangos entre ellos (es decir, cualquiera entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,6, entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 0,6, entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,6, entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,6, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,6, entre aproximadamente 0,6, entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,4, entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,4, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,4, entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,3, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,3, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,2, etc.). Se encontró que las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención, mantenidas a una actividad de agua baja, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones de enzimas digestivas convencionales mantenidas a niveles de actividad de agua superiores.

La actividad de agua, también denominada "Aa", es la disponibilidad relativa de agua en una sustancia. Según se usa en este documento, la expresión "actividad de agua" se define como la presión de vapor de agua en una muestra dividida entre la presión de vapor de agua pura a la misma temperatura. El agua destilada pura tiene una actividad de agua de exactamente uno. La actividad de agua depende de la temperatura. Es decir, la actividad de agua cambia a medida que cambia la temperatura. En la presente invención, la actividad de agua se mide a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, preferentemente entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 40 °C.

La actividad de agua de un producto se puede determinar midiendo la humedad relativa del aire que rodea la muestra en el equilibrio. En consecuencia, la medición de la actividad de agua en una muestra se lleva a cabo habitualmente en un espacio cerrado (habitualmente aislado) donde puede tener lugar este equilibrio. En el equilibrio, la actividad de agua de la muestra y la humedad relativa del aire son iguales, y por lo tanto, una medición de la humedad relativa de equilibrio (HRE) del aire de la cámara proporciona una medida de la actividad de agua de la muestra. Se comercializan al menos dos tipos diferentes de instrumentos para medir la actividad de agua. Un tipo de instrumento para medir la actividad de agua utiliza tecnología de punto de condensación en un espejo enfriado (por ej., medidores de actividad de agua AquaLab[®] que se pueden obtener de Decagon Devices, Inc.) mientras que otros miden la humedad relativa con sensores que cambian la resistencia eléctrica o capacitancia (por ej., medidores de la actividad de agua que se pueden obtener de Rotronic[®]). La actividad de agua de las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención se puede medir por cualquier método adecuado conocido en el área.

Las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención, contienen al menos una enzima digestiva estabilizada que no presenta pérdida de actividad enzimática después de tres meses de prueba de estabilidad acelerada. La composición o forma farmacéutica puede presentar una pérdida de actividad enzimática no mayor de aproximadamente 25%, no mayor de aproximadamente 20%, no mayor de aproximadamente 15%, no mayor de aproximadamente 12%, no mayor de aproximadamente 10%, no mayor de aproximadamente 8%, o no mayor de aproximadamente 5% luego de seis meses de prueba de estabilidad acelerada.

La expresión "prueba de estabilidad acelerada" o "prueba de almacenamiento acelerado" se refiere a los métodos de prueba utilizados para simular los efectos de las condiciones de almacenamiento a plazo relativamente largo sobre la actividad enzimática, los cuales se pueden llevar a cabo en un período de tiempo relativamente corto. Los métodos de prueba de estabilidad acelerada son conocidos en el área como alternativas confiables a la prueba de estabilidad en tiempo real y pueden predecir con precisión la vida útil de los productos biológicos. Dichas condiciones de "prueba de estabilidad acelerada" son conocidas en el área y están de acuerdo con la Conferencia Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano: prueba de estabilidad de sustancias farmacológicas nuevas y productos Q1A, incorporada aquí por referencia en su totalidad.

Luego del almacenamiento (o periódicamente durante el almacenamiento) la actividad enzimática de las muestras se puede analizar utilizando métodos convencionales para determinar la actividad de la enzima digestiva (por ejemplo, Farmacopea de Estados Unidos, Pancreolipasa: ensayo de actividad de lipasa; incorporado aquí por referencia en su totalidad).

Las composiciones de la presente invención, y las formas farmacéuticas que contienen las composiciones de la presente invención, tienen una alta estabilidad en comparación con las composiciones y formas farmacéuticas de enzimas digestivas convencionales (por ej., pancreolipasa) y administran la cantidad clínicamente útil de enzima digestiva a un paciente, incluidos los lactantes o recién nacidos.

La composición o forma farmacéutica (por ej., comprimido o cápsula) de la presente invención se puede almacenar en cualquier envase adecuado. Por ejemplo, el envase puede ser un recipiente de vidrio o plástico con una tapa de rosca o de ajuste por presión. Alternativamente, las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención se pueden acondicionar como una forma farmacéutica unitaria en "blísteres". Se puede obtener una mayor estabilidad de las composiciones o formas farmacéuticas de enzimas digestivas proporcionando un sello a prueba de humedad y/o un envase a prueba de humedad. Los ejemplos no limitantes de envases a prueba de humedad adecuados incluyen frascos de vidrio, frascos de plástico que incorporan resinas o recubrimientos como barrera contra la humedad, envases plásticos aluminizados (por ej., Mylar), etc. La expresión "a prueba de humedad" se refiere a un envase que tiene una permeabilidad al agua menor de aproximadamente 0,5 mg por cm³ de volumen del recipiente por día.

Los recipientes (por ej., frascos) se pueden cerrar con cualquier cierre adecuado, especialmente cierres que minimicen el ingreso de humedad durante el almacenamiento. Por ejemplo, las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención pueden tener revestimiento de aluminio termosellados y junta de espuma de polietileno. Para asegurar la integridad del envase y minimizar el ingreso de humedad durante el almacenamiento, los envases sellados que contienen las composiciones o las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden someter a la prueba de hermeticidad luego de acondicionar la composición o forma farmacéutica de la presente invención y sellar el envase. Por ejemplo, los envases sellados se pueden analizar aplicando un vacío controlado al cierre y detectando la disminución del vacío con el paso del tiempo. El equipamiento adecuado para la prueba de hermeticidad incluye el fabricado por Bonfiglioli (por ej., el modelo LF-01-PKV o el modelo PKV 516).

Los envases que contienen las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención también pueden contener un desecante (es decir, una sustancia que absorba, reaccione con, o adsorba agua) capaz de reducir la humedad dentro del envase, por ejemplo un desecante, capaz de "depurar" la humedad de la atmósfera sellada dentro del envase. Los ejemplos no limitantes de desecantes adecuados que se pueden colocar dentro de dichos envases incluyen zeolitas (por ej., tamices moleculares como tamices moleculares 4 A), arcilla (por ej., arcilla de

montmorillonita), gel de sílice o sus combinaciones. En una realización el desecante consiste en tamices moleculares.

Además, es práctica común al envasar formas farmacéuticas orales colocar un "tapón" de un material celulósico, como algodón, en la parte de arriba del envase para llenar el espacio vacío de la parte superior del envase, minimizando así el movimiento del contenido. Los materiales celulósicos pueden ser algo higroscópicos y pueden actuar como un "depósito" de humedad dentro del envase. Por lo tanto, en la presente invención, no se agrega ningún "tapón" celulósico ni de algodón. Una realización de la presente invención es el proceso de preparación de la composición y forma farmacéutica con contenido de pancreolipasa uniforme y bajo que comprende los pasos siguientes:

- 1.a) mezclar la al menos una enzima digestiva y al menos un portador o mezclas de éstos y otros excipientes opcionales para formar una mezcla; la mezcla se lleva a cabo en condiciones suaves (como moliendo manualmente en un mortero); se debe evitar la molienda con alta energía para reducir el riesgo de disminución de la actividad de lipasa;
- 2.b) comprimir directamente la mezcla en forma de perlas;
- 3.c) recubrir las perlas con una solución que contenga al menos un polímero entérico.

El proceso comprende además los pasos siguientes:

- d) preparar las formas farmacéuticas con las perlas recubiertas por ejemplo llenando cápsulas con las perlas recubiertas;
- e) acondicionar las formas farmacéuticas.

Es muy importante que todos los pasos del proceso se lleven a cabo bajo un estricto control de la humedad del ambiente que se debe mantener a un nivel muy bajo; por ejemplo la humedad absoluta del aire entrante durante el recubrimiento se debe mantener en valores entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 g/kg, la humedad relativa durante el paso d) debe ser menor de 40%. Por otra parte, todos los ingredientes de la mezcla y del recubrimiento también deben tener un contenido de humedad muy bajo (o preferentemente menor de aproximadamente 15%, o menor de aproximadamente 10%, o menor de aproximadamente 5%, o menor de aproximadamente 3%). La cubierta de la cápsula también debe tener un contenido de humedad bajo (menor de aproximadamente 5%, preferentemente menor de aproximadamente 3%) para minimizar la transferencia de agua al producto. La configuración del envase también se debe elegir con cuidado para minimizar la permeabilidad al agua. Solo bajo esas circunstancias tienen las composiciones o formas farmacéuticas finales de la enzima digestiva diluida una estabilidad prolongada en el almacenamiento.

Se pueden preparar varias formulaciones de dosificación en las cuales se obtienen diferentes dimensiones de los comprimidos. Una mezcla de pancreolipasa que contenga la pancreolipasa, el portador o los portadores y los excipientes adicionales se puede comprimir utilizando por ejemplo punzones redondos biselados de 2 mm de diámetro, o punzones redondos de 1,5 mm de diámetro, 1,2 mm de radio de curvatura para producir microcomprimidos con diferentes dimensiones. La mezcla se puede comprimir utilizando parámetros de compresión adecuados para obtener minicomprimidos o microcomprimidos de pancreolipasa. Por ejemplo, los microcomprimidos de pancreolipasa se pueden producir de acuerdo con esta invención con pesos entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg, preferentemente entre aproximadamente 2,6 y aproximadamente 3,64 mg, con una friabilidad menor de aproximadamente 2,5% p/p (método USP) y con un espesor entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0 mm.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y las formas farmacéuticas de la presente invención que contienen composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o un trastorno asociados a deficiencia de enzimas digestivas en un paciente, que comprende administrar la composición farmacéutica o la forma farmacéutica de la presente invención al paciente (por ej., un mamífero como un humano) que lo necesita.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y las formas farmacéuticas de la presente invención que contienen composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o un trastorno asociados a deficiencia de enzimas digestivas, que comprende administrar la composición o la forma farmacéutica de la presente invención a un paciente que lo necesita, donde la composición o la forma farmacéutica contiene, además de las enzimas digestivas, al menos un inhibidor de la bomba de protones, o un antiácido, u otro medicamento que aumente el pH GI. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y las formas farmacéuticas de la presente invención que contienen composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o un trastorno asociados a deficiencia de enzimas digestivas, que comprende administrar una composición o forma farmacéutica de la presente invención en combinación con una forma farmacéutica que contenga al menos un inhibidor de la bomba de protones, o un antiácido, u otro medicamento que aumente el pH GI.

Los trastornos o afecciones que se pueden tratar con las composiciones o las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen afecciones en las cuales el paciente carece de enzimas digestivas o tiene bajos niveles de las mismas o en las cuales el paciente requiere complementar las enzimas digestivas. Por ejemplo, dichas afecciones pueden incluir insuficiencia pancreática exocrina, fibrosis quística, pancreatitis crónica, otras enfermedades pancreáticas (por ej., pancreatitis hereditaria, post traumática y post injerto, hemocromatosis, síndrome de Shwachman, lipomatosis o hiperparatiroidismo), efectos secundarios de cáncer o tratamiento antineoplásico, efectos secundarios de cirugía (por ej., cirugía de derivación gastrointestinal, procedimiento de Whipple, pancreatectomía total, etc.) u otras afecciones en las cuales las enzimas pancreáticas no pueden llegar al intestino, mezcla deficiente (por ej., gastrectomía Billroth II, otros tipos de cirugía de derivación gástrica, gastrinoma, etc.), efectos secundarios de tratamientos farmacológicos como el tratamiento con metformina o los fármacos utilizados para tratar los síntomas del VIH y las enfermedades autoinmunitarias como la diabetes, en las cuales el páncreas puede verse comprometido, obstrucción (por ej., litiasis pancreática y de los conductos biliares, neoplasmas pancreático y duodenal, estenosis ductal), mala absorción asociada a enfermedad celíaca, alergias alimentarias y envejecimiento.

Es particularmente pertinente a los efectos de la presente invención el tratamiento de los recién nacidos y los lactantes que necesitan tratamiento con la composición diluida o la forma farmacéutica de la presente invención.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de la composición de la invención o la forma farmacéutica de ésta, según se dio a conocer en este documento, eficaz para reducir o mejorar las afecciones o síntomas asociados a la insuficiencia de enzima pancreática en un paciente.

En una realización de la invención, se administra una cantidad eficaz de las composiciones o las formas farmacéuticas dadas a conocer en este documento en el tratamiento de la terapia de reemplazo de enzima pancreática (TREP) en recién nacidos o lactantes con FQ (fibrosis quística) con síntomas confirmados de insuficiencia pancreática o insuficiencia pancreática exocrina. Las composiciones o formas farmacéuticas se administran para mejorar el coeficiente de absorción de grasas (CAG).

De la descripción anterior y de los experimentos dados a conocer en este documento, se puede ver que la presente invención proporciona varias ventajas importantes. La invención descrita proporciona composiciones y formas farmacéuticas de pancreolipasa diluida caracterizadas por gran uniformidad de contenido y estabilidad, y las composiciones y las formas farmacéuticas antedichas son por lo tanto adecuadas para utilizar en recién nacidos y lactantes que necesitan dosis bajas de enzimas pancreáticas.

Se debe entender que tanto la descripción general como la descripción detallada en este documento pretenden ejemplificar, pero no restringir, la invención, y que todas las realizaciones se pueden combinar naturalmente con cualquier otra.

Ejemplos

Métodos

Prueba de disolución. a) Medio de la etapa ácida (pH 1,2): colocar 2,00 g de cloruro de sodio en 800 ml de agua purificada y revolver hasta completar la solubilización. Agregar 7 ml de HCl al 37% y mezclar. Ajustar el pH de la solución a $1,20 \pm 0,05$ con HCl 1 N o NaOH 1 N. Diluir a 1000 ml con agua purificada; comprobar el pH y ajustar a $1,20 \pm 0,05$ con HCl 1 N o NaOH 1 N, si fuera necesario. b) Medio de la etapa entérica (pH 6,0): colocar 9,20 g de fosfato monobásico de potasio y 2,00 g de cloruro de sodio en 800 ml de agua purificada y revolver hasta completar la solubilización. Ajustar el pH de la solución a $6,00 \pm 0,05$ con NaOH 1 N. Diluir a 1000 ml con agua purificada; comprobar el pH y ajustar a $6,00 \pm 0,05$ con HCl 1 N o NaOH 1 N, si fuera necesario.

La medición de la actividad lipolítica se lleva a cabo utilizando un método basado en el procedimiento de compendio del ensayo de lipasa descrito en la monografía USP de pancreolipasa, que se basa en la valoración, mediante el método pH-stat, de los ácidos grasos libres formados a partir de la hidrólisis de ácidos grasos esterificados en el sustrato utilizado (aceite de oliva). Se basa en el principio siguiente: la lipasa cataliza la hidrólisis de los triglicéridos lo que conduce a la formación de ácidos grasos libres (AGL). La valoración de los AGL formados en función del tiempo provee la determinación de la actividad enzimática de lipasa, que se puede expresar en unidades: 1 U = 1 μ mol de AGL formado por minuto. La reacción se produce manteniendo un valor de pH constante a través de un sistema experimental que provee la adición de NaOH (solución volumétrica) cuando el valor del pH cambia en comparación con un valor fijo (método pHstat). La cantidad de solución volumétrica agregada en función del tiempo corresponde a la cantidad de AGL formados por la acción de la lipasa sobre los triglicéridos. Siempre que el procedimiento se lleve a cabo con una cantidad adecuada de sustrato y en condiciones experimentales en las que la enzima sea estable, se puede obtener una cinética lineal para la formación de AGL en función del tiempo. La pendiente de la curva {solución volumétrica agregada = f (volumen (ml)/ tiempo (minutos))} da la actividad enzimática de lipasa.

La medición de la actividad proteolítica se lleva a cabo según el procedimiento de compendio descrito en la monografía USP de pancreolipasa.

Ejemplo 1. Compatibilidad de las mezclas pancreolipasa - portador

Se preparan mezclas binarias de pancreolipasa y portador mezclando para determinar la estabilidad de la pancreolipasa en presencia de dichos ingredientes. Esta mezcla binaria contiene pancreolipasa en una cantidad de 60 mg y el portador en una cantidad de 324 mg; los portadores analizados son: celulosa microcristalina (celulosa microcristalina C: contenido de humedad menor o igual de 5%, tamaño medio nominal de partícula 50 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 200: cantidad retenida ≤30,0%; comercializada como Avicel®PH101), trehalosa, lactosa monohidratada, isomalt, prolina, inositol. Las muestras se acondicionan en viales de vidrio y PET de 10 ml en ausencia de desecante. Se almacenan bajo dos condiciones diferentes: condiciones de almacenamiento suaves (25 °C, 65% de humedad relativa (HR)) y condiciones de almacenamiento agravadas (40 °C, 75% de humedad relativa). La actividad de la lipasa se analiza luego de diferentes periodos de almacenamiento de acuerdo con el método de compendio descrito en este documento.

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

	Portador	Tiempo de almacenamiento			
		0	1 semana	2 semanas	4 semanas
Pancreolipasa (Unidades USP de lipasa)	Ninguno	95	94	90	80
Pancreolipasa	Celulosa microcristalina C	98	100	99	103
Pancreolipasa	Trehalosa	100	99	99	98
Pancreolipasa	Lactosa monohidratada	99	100	98	98
Pancreolipasa	Fosfato dibásico de calcio anhidro	93	98	96	100
Pancreolipasa %	Isomalt	100	98	94	99
Pancreolipasa %	Prolina	100	101	99	87
Pancreolipasa %	Inositol	100	97	96	103

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

	Portador	Tiempo de almacenamiento	
		0	1 semana
Pancreolipasa (unidades USP de lipasa)	Ninguno	95	94
Pancreolipasa	Celulosa microcristalina C	98	98
Pancreolipasa	Trehalosa	100	99
Pancreolipasa	Lactosa monohidratada	99	97
Pancreolipasa	Fosfato dibásico de calcio anhidro	93	102
Pancreolipasa	Isomalt	100	97

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

	Portador	Tiempo de almacenamiento			
		0	1 semana	2 semanas	4 semanas
Pancreolipasa (unidades USP de lipasa)	Ninguno	95	96	48	31
Pancreolipasa %	Celulosa microcristalina C	98	103	113	113
Pancreolipasa %	Trehalosa	100	97	100	106
Pancreolipasa %	Lactosa monohidratada	99	99	106	113
Pancreolipasa %	Fosfato dibásico de calcio anhidro	93	99	106	113
Pancreolipasa %	Isomalt	100	96	102	100
Pancreolipasa %	Inositol	100	101	110	106

Ejemplo 2. Caracterización física de las mezclas de pancreolipasa - portador.

La pancreolipasa se mezcla con uno o más portadores y la caracterización física de estas mezclas se lleva a cabo midiendo la densidad (tanto la aparente como la de compactación), el índice Carr (índice de compactabilidad), la fluidez (velocidad de flujo a través de un orificio se mide como la masa por tiempo que fluye desde un embudo, método USP) y la PPS. El resumen de los resultados se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4.

Lote	Densidad		% Índice Carr	Flujo de masa g/s (100 g)				PPS %				
	No compactada	Compactada		Ø 10 mm g/s	Ø 15 mm g/s	Ø 20 mm g/s	Ø 30 mm g/s	T = 0	24 h/ temp, amb; vial cerrado	24 h/ temp, amb; vial abierto	72 h/ temp, amb; vial cerrado	72 h/ temp, amb; vial abierto
Muestra de referencia ^A	0,657	0,781	15,88	7,1	/	/	/	0,96	1,51	2,69	/	/
Celulosa microcristalina C ³	0,438	0,561	21,93	Sin flujo	Sin flujo	Sin flujo	20,8	3,68	4,05	4,04	/	/
Celulosa microcristalina B ²	0,423	0,500	15,40	10,4	/	/	/	1,09	1,59	2,12	/	/
Trehalosa G	0,757	0,892	15,13	5,9	/	/	/	6,45	6,7 2	6,52	/	/
Lactosa monohidratada	0,549	0,632	13,13	7,1	/	/	/	0,43	0,71	0,87	/	/
L-Prolina	0,512	0,581	11,88	4,5	/	/	/	0,43	/	/	0,52	0,97
Calcio bibásico	0,694	0,806	13,90	9,1	/	/	/	0,70	/	/	0,89	1,25
Isomalt	0,434	0,500	13,20	5,5	/	/	/	2,55	/	/	2,57	2,84
Lactosa Anhidra	0,769	0,833	7,68	4,34	/	/	/	0,43	/	/	0,51	0,86
Celulosa microcristalina A ¹	0,434	0,515	15,73	4,34	/	/	/	3,89	3,92	3,96	/	/
Inositol	0,609	0,781	22,02	6,66	/	/	/	0,61	/	/	0,45	0,93
Mezclas de celulosa microcristalina B ² + C ³ (1:1)	0,442	0,549	19,49	Sin flujo	5,88	/	/	2,72	2,8	2,91	/	/
Celulosa microcristalina A ¹ + C ³ (1:1)	0,454	0,568	20,07	Sin flujo	14,28	/	/	3,36	4,17	4,17	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + trehalosa G (1:1)	0,561	0,724	22,51	Sin flujo	8,33	/	/	2,78	5,64	5,86	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + L-prolina (1:1)	0,515	0,649	20,65	Sin flujo	12,5	/	/	2,39	2,19	2,18	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + lactosa anhidra (1:1)	0,555	0,684	18,86	Sin flujo	3,33	/	/	2,07	2,27	2,15	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + lactosa monohidratada (1:1)	0,521	0,657	20,70	Sin flujo	10,0	/	/	1,94	2,18	2,36	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + calcio bibásico (1:1)	0,561	0,704	20,31	Sin flujo	10,5	/	/	2,1	2,5	2,65	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + Isomalt (1:1)	0,510	0,609	16,26	Sin flujo	12,5	/	/	3,38	3,37	3,4	/	/
Celulosa microcristalina C ³ + Inositol (1:1)	0,531	0,675	21,33	Sin flujo	6,66	/	/	2,29	/	/	2,06	2,27

^A Muestra de referencia: pancreolipasa (90%), croscarmelosa sódica (3,0%), aceite de ricino hidrogenado (1,0%), dióxido de silicio coloidal (0,5%), celulosa microcristalina (5%) (Avicel® PH101); estearato de magnesio (0,5%)

5

Tabla 5. Tipos de celulosas microcristalinas

	Tamaño medio nominal de partícula (µm)	Análisis del tamaño de partícula:		PPS
		Tamaño de malla	Cantidad retenida %	
¹ Celulosa microcristalina A	160	38	≤1	<5%
		94	≤ 50	
		300	≤ 70	
² Celulosa microcristalina B	180	60	≥ 10,0	<5%
		100	≥ 50	
³ Celulosa microcristalina C	50	60	≤ 1	<5%
		200	≤ 30	

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

10 De la tabla 4 anterior se evidencia que la celulosa microcristalina C (contenido de humedad menor o igual de 5%, tamaño medio nominal de partícula de 50 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≤1,0%, tamaño de malla 200:

cantidad retenida \leq 30,0%) tiene un flujo de masa bajo que es una indicación de problemas críticos durante el proceso de compresión directa. Para evitar dichos problemas con portadores que tienen baja fluidez, se debería llevar a cabo un paso de tratamiento adicional (como granulación húmeda) para aumentar el flujo de masa. Sin embargo, cualquiera de dichos pasos adicionales son perjudiciales para la actividad enzimática de la formulación de pancreolipasa y por consiguiente se deben evitar para reducir el riesgo de degradación.

Ejemplo 3. Mediciones de la dureza de los comprimidos de las mezclas de pancreolipasa - portador

La materia prima pancreolipasa (p. ej, recibida de Nordmark) se mezcla con diferentes portadores para formar las siete mezclas distintas: mezcla 1: pancreolipasa; mezcla 2: pancreolipasa y celulosa microcristalina B; mezcla 3: pancreolipasa y trehalosa; mezcla 4: pancreolipasa e isomalt; mezcla 5: pancreolipasa y calcio bibásico; mezcla 6: pancreolipasa e inositol; mezcla 7: pancreolipasa y celulosa microcristalina A. Estas mezclas forman comprimidos por compresión directa y se mide la dureza para cada muestra. Los resultados se informan en la figura 1.

Los valores de dureza adecuados son cruciales puesto que la dureza baja es crítica durante el paso siguiente del proceso de recubrimiento.

Ejemplo 4. Preparación de microcomprimidos de pancreolipasa diluida al 15%

La materia prima pancreolipasa (por ej., recibida de Nordmark) se mezcla con el portador o los portadores y otros excipientes para formar las distintas mezclas. Se preparan tres mezclas diferentes.

La primera mezcla (mezcla 1) contiene: 15% de pancreolipasa, 80% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad menor de 5%, tamaño medio nominal de partícula de 160 μ m, tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70,0%), y 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3,0%; aceite de ricino hidrogenado, 1,0%; dióxido de silicio coloidal, 0,5%; estearato de magnesio 0,5%), donde cada % en peso se basa en el peso total de la mezcla.

La segunda mezcla (mezcla 2) contiene: 15% de pancreolipasa, 40% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad menor de 5%, tamaño medio nominal de partícula de 160 μ m, tamaño de malla 38: cantidad retenida \leq 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida \leq 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida \leq 70,0%), 40% de trehalosa (trehalosa G), 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3,0%; aceite de ricino hidrogenado, 1,0%; dióxido de silicio coloidal, 0,5%; estearato de magnesio 0,5%), donde cada % en peso se basa en el peso total de la mezcla.

La tercer mezcla (mezcla 3) contiene: 15% de pancreolipasa, 40% de celulosa microcristalina B (contenido de humedad menor o igual de 5%, tamaño medio nominal de partícula 180 μ m, tamaño de malla 60: cantidad retenida \geq 10,0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida \geq 50,0%), 40% de trehalosa (trehalosa G), 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3,0%; aceite de ricino hidrogenado, 1,0%; dióxido de silicio coloidal, 0,5%; estearato de magnesio 0,5%), donde cada % en peso se basa en el peso total de la mezcla.

Las celulosas microcristalinas A y B se definen en la tabla 5 del ejemplo 3.

Las tres mezclas se comprimen después para producir microcomprimidos (1,5 x 1,5 mm). A los microcomprimidos se les determina, actividad de lipasa, tiempo de desintegración y PPS; su peso, espesor y friabilidad también se miden en cada lote producido (Tabla 6).

Tabla 6.

Prueba	μ comprimido 1 (mezcla 1)	μ comprimido 2 (mezcla 2)	μ comprimido 3 (mezcla 3)
Lipasa (unidades USP/mg)	14,6	14,9	15,3
Desintegración (min)	3	4	3
PPS(%)	2,3	1,8	2,7
Peso (valor medio) (g)	0,0034	0,0035	0,0035
Espesor*(valor medio) (mm)	1,51	1,48	1,50
Friabilidad* (valor medio) (%)	1,1	1,2	1,3
*Método USP (20 g de MT, 30 min a 25 rpm)			

El microcomprimido anterior tiene alta homogeneidad en términos de contenido de pancreolipasa (CV% inferior a 5%).

Ejemplo 5. Preparación de microcomprimidos de pancreolipasa diluida al 10%

La materia prima pancreolipasa (por ej., obtenida de Nordmark) y el portador (celulosa microcristalina) y los excipientes (por ej., croscarmelosa sódica, aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio) se mezclan para formar una mezcla. La composición de la mezcla se informa en la tabla siguiente (Tabla 7), y tiene una densidad de 0,75 - 0,76 g/ml.

Tabla 7.

Componente	Kg (teórico) para 1 lote	%
Celulosa microcristalina A	297,6	80
Pancreolipasa	37,2	10
Croscarmelosa sódica	11,16	3
Aceite de ricino hidrogenado	3,72	1
Dióxido de silicio coloidal	1,86	0,5
Celulosa microcristalina C	18,6	5
Estearato de magnesio 0,3-0,4 g/ml	1,86	0,5
Total	372	100

Las celulosas microcristalinas A y C se definen en la tabla 5 del ejemplo 3.

5 La mezcla anterior se comprime usando punzones biselados de 2 mm de diámetro; los parámetros de compresión (Tabla 8) se fijan para obtener minicomprimidos (MC) de pancreolipasa con las características físicas siguientes: peso entre 0,074 g y 0,086 g, con friabilidad inferior a 2,5% p/p (método USP), espesor entre 2,0 y 2,4 mm.

Tabla 8.

Parámetros de compresión	MC de pancreolipasa al 10%
Velocidad de compresión de la máquina (rpm)	20
Alimentación forzada (rpm)	20
Fuerza de compresión promedio (kN)	aproximadamente 10
Fuerza de pre compresión promedio (kN)	aproximadamente 10
Parámetros de la cámara de dosificación (mm)	5-5,5

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

Tabla 9.

	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D
Peso (valor medio) (g)	0,079	0,079	0,08	0,081
Espesor*(valor medio) (mm)	2,2	2,2	2,2	2,2
Friabilidad* (valor medio) (%)	0,7	0,8	0,6	0,7
*Método USP (20 g de MT, 30 min a 25 rpm)				

Ejemplo 6. Uniformidad de contenido de los minicomprimidos de pancreolipasa al 10%

20 La uniformidad de las unidades de dosificación se demuestra midiendo la uniformidad de contenido. Cada lote se prepara como en el ejemplo 4 y se analiza para medir el contenido de lipasa de acuerdo con los métodos de compendio para determinar la actividad de enzimas digestivas (por ej., farmacopea de los Estados Unidos, pancreolipasa: ensayo de actividad de lipasa). El ensayo se repite 10 veces para cada lote y los resultados de CV% se informan en la tabla 10.

Tabla 10.

Lote	Coefficiente de variación (%)
A	3,2
B	2,4
C	2,0
D	3,3

Los minicomprimidos preparados muestran elevada homogeneidad en términos de contenido de pancreolipasa. De hecho, los requisitos de uniformidad de dosificación se cumplen para todos los lotes analizados puesto que el CV% es inferior a 5%.

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

Los microcomprimidos de pancreolipasa diluida al 15% y los minicomprimidos de pancreolipasa diluida al 10% (Ejemplos 5 y 6, respectivamente) se recubren después mediante lecho fluidizado con una formulación de recubrimiento (que tiene la composición de la tabla 11) en un tambor de recubrimiento. El recubrimiento se puede iniciar cuando los comprimidos alcanzan una temperatura de 15 a 32 °C. La composición de las partículas recubiertas preparadas según el método de recubrimiento estándar aplicado para los minicomprimidos de Zenpep® produce partículas uniformes, suaves y homogénea (según se analizaron por examen microscópico).

Tabla 11.

Componente	% (p/p)
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7,64
Citrato de trietilo (TEC)	0,76
Talco	3,82
Acetona	87,78
total	100,00

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

Ejemplo 8. Actividad enzimática y disolución de la formulación de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico

Las cápsulas de HPMC (tamaño 4 blanco OP /blanco OP) se llenan con microcomprimidos de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico. Las cápsulas se almacenan en frascos de vidrio con cierre de PP - revestimiento, desecantes Minipax. Las actividades enzimáticas se miden en las formulaciones almacenadas en condiciones diferentes (a 25 °C y 60% de humedad relativa y a 40 °C y 75% de humedad relativa) (Tablas 13 a 18). Estabilidad en el almacenamiento de microcomprimidos a granel de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico, almacenados a 40 °C y 75% de humedad relativa en un frasco de vidrio con cierre de PP y revestimiento, desecantes Minipax (Tabla 12). También se mide la disolución de los microcomprimidos.

Los microcomprimidos con recubrimiento entérico 1 (µC1) contienen: 15% de pancreolipasa, 80% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad menor de 5%, tamaño medio nominal de partícula de 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70,0%) y 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3,0%; aceite de ricino hidrogenado, 1,0%; dióxido de silicio coloidal, 0,5%; estearato de magnesio 0,5%), donde cada % en peso se basa en el peso total de los µC sin recubrir.

Los microcomprimidos con recubrimiento entérico 2 (µC2) contienen: 15% de pancreolipasa, 40% de celulosa microcristalina A (contenido de humedad menor de 5%, tamaño medio nominal de partícula de 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70,0%) 40% de trehalosa y 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3,0%; aceite de ricino hidrogenado, 1,0%; dióxido de silicio coloidal, 0,5%; estearato de magnesio 0,5%), donde cada % en peso se basa en el peso total de los µC sin recubrir.

Los microcomprimidos con recubrimiento entérico 3 (µT3) contienen: 15% de pancreolipasa, 40% de celulosa microcristalina B (contenido de humedad menor o igual de 5%, tamaño medio nominal de partícula de 180 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≥ 10,0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida ≥50,0%), 40% de trehalosa y 5% de excipientes (croscarmelosa sódica, 3,0%; aceite de ricino hidrogenado, 1,0%; dióxido de silicio coloidal, 0,5%; estearato de magnesio 0,5%), donde cada % en peso se basa en el peso total de los µC.

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

Tabla 12. Estabilidad de microcomprimidos a granel de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico (µC); condiciones de almacenamiento: 40 °C + 75% de humedad relativa

Lote	Actividad de lipasa unidades USP/mg		
	Tiempo 0	Tiempo 3 mo	Dif, tiempo
µC1 (portador: celulosa microcristalina A)	11,5	11,2	97
µC2 (portador: celulosa microcristalina A y trehalosa)	11,7	11,7	100
µC3 (portador: celulosa microcristalina B y trehalosa)	11,5	11,4	99

Tabla 13. Análisis de microcomprimidos de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico, µC1 (portador: celulosa microcristalina A); condiciones de almacenamiento: 25 °C, 60% de humedad relativa

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Aspecto	Perlas livianas pequeñas marrones	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP/cps)	90-110% de lo declarado en la rotulación 675-825 unidades USP/cps	735	761	754	774
	% declarado en la rotulación	98	101	101	103
	Dff T0 (%)		104	103	105
Actividad de proteasa (unidades USP/cps)	1250-3850 unidades USP/cps	2015	2145	2145	2210
Actividad de amilasa (unidades USP/cps)	1600-6575 unidades USP/cps	2600	2665	2665	2795
Ácido ftálico (%)	NMT 1,4%	0,1	0,1	0,1	0,1
PPS(%)	NMT 5,0%	2,4	0,5	0,1	0,3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 3,6)	87% (RSD 2,6)	85% (RSD 2,1)	83% (RSD 3,0)
Disolución (%) x 1,125		95% (RSD 2,9)	98% (RSD 2,2)	96% (RSD 1,5)	94% (RSD 3,0)
Peso n = 10 (mg)		65	65	65	65

5 Tabla 14. Análisis de microcomprimidos de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico, µC1 (portador: celulosa microcristalina A); condiciones de almacenamiento: 40 °C, 75% de humedad relativa

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Aspecto	Perlas livianas pequeñas marrones	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP/cps)	90-110% de lo declarado en la rotulación 675-825 unidades USP/cps	735	754	754	754
	% declarado en la rotulación	98	101	101	101
	Dff T0 (%)		103	103	103
Actividad de proteasa (unidades USP/cps)	1250-3850 unidades USP/cps	2015	2080	2015	2015
Actividad de amilasa (unidades USP/cps)	1600-6575 unidades USP/cps	2600	2665	2600	2795
Ácido ftálico (%)	NMT 1,4%	0,1	0,1	0,1	0,1
PPS(%)	NMT 5,0%	2,4	0,4	0,1	0,2
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 3,6)	84% (RSD 2,9)	83% (RSD 2,2)	82% (RSD 1,8)
Disolución (%) x 1,125		95% (RSD 2,9)	94% (RSD 2,2)	96% (RSD 2,3)	93% (RSD 1,8)
Peso n = 10 (mg)		65	65	65	65

Tabla 15. Análisis de microcomprimidos de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico, µC2 (portador: celulosa microcristalina A y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 25 °C, 76% de humedad relativa

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Aspecto	Perlas livianas pequeñas marrones	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP/cps)	90-110% de lo declarado en la rotulación 675-825 unidades USP/cps	736	755	762	755
	% declarado en la rotulación	98	101	102	101
	Dff T0 (%)		103	104	103
Actividad de proteasa (unidades USP/cps)	1250-3850 unidades USP/cps	1984	2048	1984	2112
Actividad de amilasa (unidades USP/cps)	1600-6575 U USP/cps	2496	2688	2880	2816
Ácido ftálico (%)	NMT 1,4%	0,1	0,1	0,1	0,1
PPS(%)	NMT 5,0%	1,6	0,2	0,2	0,3

(continuación)

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 2,0)	91% (RSD 3,6)	87% (RSD 2,4)	86% (RSD 12,2)
Disolución (%) x 1,125		94% (RSD 2,3)	103% (RSD 3,6)	98% (RSD 2,5)	96% (RSD 1,7)
Peso n = 10 (mg)		64	64	64	64

Tabla 16. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida con recubrimiento entérico, µC2 (portador: celulosa microcristalina A y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 40 °C, 75% de humedad relativa

5

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Aspecto	Perlas livianas pequeñas marrones	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP/cps)	90-110% de lo declarado en la rotulación 675-825 unidades USP/cps	736	755	781	742
	% declarado en la rotulación	98	101	104	199
	Dff T0 (%)		103	106	101
Actividad de proteasa (unidades USP/cps)	1250-3850 unidades USP/cps	1984	2240	2048	1984
Actividad de amilasa (unidades USP/cps)	1600-6575 unidades USP/cps	2496	2688	2880	2688
Ácido ftálico (%)	NMT 1,4%	0,1	0,1	0,1	0,1
PPS(%)	NMT 5,0%	1,6	0,5	0,2	0,3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	84% (RSD 2,0)	91% (RSD 2,6)	87% (RSD 3,7)	84% (RSD 1,4)
Disolución (%) x 1,125		94% (RSD 2,3)	103% (RSD 2,7)	98% (RSD 4,0)	94% (RSD 1,7)
Peso n = 10 (mg)		64	64	64	64

Tabla 17. Análisis de microcomprimidos de pancrelipasa diluida con recubrimiento entérico, µC3 (portador: celulosa microcristalina B y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 25 °C, 60% de humedad relativa

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Aspecto	Perlas livianas pequeñas marrones	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP/cps)	90-110% de lo declarado en la rotulación 675-825 unidades USP/cps	746	770	779	792
	% declarado en la rotulación	99	104	104	106
	Dff T0 (%)		104	104	106
Actividad de proteasa (unidades USP/cps)	1250-3850 unidades USP/cps	1980	2112	2112	2112
Actividad de amilasa (unidades USP/cps)	1600-6575 unidades USP/cps	2640	2838	2772	2838
Ácido Ftáltico (%)	NMT 1,4%	0,1	0,1	0,1	0,1
PPS(%)	NMT 5,0%	1,6	0,5	0,2	0,3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	87% (RSD 2,4)	91% (RSD 2,6)	89% (RSD 1,4)	91% (RSD 3,4)
Disolución (%) x 1,125		98% (RSD 2,1)	102% (RSD 2,7)	100% (RSD 1,2)	103% (RSD 3,4)
Peso n = 10 (mg)		66	66	66	66

10

ES 2 515 715 T5

Tabla 18. Análisis de microcomprimidos de pancreolipasa diluida con recubrimiento entérico, µC3 (portador: celulosa microcristalina B y trehalosa); condiciones de almacenamiento: 40 °C, 75% de humedad relativa

Prueba	Especificación	Tiempo 0	Tiempo 1 mo	Tiempo 2 mo	Tiempo 3 mo
Aspecto	Perlas livianas pequeñas marrones	corresp	corresp	corresp	corresp
Actividad de lipasa (unidades USP/cps)	90-110% de lo declarado en la rotulación	746	766	766	766
	675-825 unidades USP/cps				
	% declarado en la rotulación	99	102	102	102
	Dif T0 (%)		103	103	103
Actividad de proteasa (unidades USP/cps)	1250-3850 unidades USP/cps	1980	1980	2046	2046
Actividad de amilasa (unidades USP/cps)	1600-6575 unidades USP/cps	2640	2838	2706	2904
Ácido ftálico (%)	NMT 1,4%	0,1	0,1	0,1	0,1
PPS(%)	NMT 5,0%	1,6	0,4	0,1	0,3
Disolución (%)	NLT 75% 30 min	87% (RSD 2,4)	89% (RSD 1,0)	86% (RSD 1,4)	88% RD 2,4)
Disolución (%) x 1,125		98% (RSD 2,1)	100% (RSD 0,9)	97% (RSD 1,2)	99% (RSD 2,1)
Peso n = 10 (mg)		66	66	66	66

Los resultados indican que la pancreolipasa diluida de la invención es muy estable durante períodos prolongados incluso en condiciones agravadas de almacenamiento.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene al menos una enzima digestiva y al menos un portador en la que:
 - 5 a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20% en peso, donde al menos un portador es celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula mayor de 100 µm.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que las enzimas digestivas están en forma de perlas de pancreolipasa con recubrimiento entérico.
- 15 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que las perlas con recubrimiento entérico contienen: entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20% en peso de pancreolipasa, y entre aproximadamente 70 y aproximadamente 96% en peso de al menos un portador, donde cada porcentaje en peso se basa en el peso total de las perlas sin recubrir.
- 20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que las perlas con recubrimiento entérico contienen aproximadamente 15% en peso de pancreolipasa, aproximadamente 80% de al menos un portador y aproximadamente 5% de otros excipientes, donde cada % en peso se basa en el peso total de las perlas sin recubrir.
- 25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la celulosa microcristalina tiene un contenido de humedad menor de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1,0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50,0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70,0%.
- 30 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la celulosa microcristalina tiene un contenido de humedad menor o igual de 5%, un tamaño medio nominal de partícula de aproximadamente 180 µm, tamaño de malla 60: cantidad retenida ≥ 10,0%, tamaño de malla 100: cantidad retenida ≥ 50,0%.
- 35 7. Una forma farmacéutica que contiene la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 6.
8. La forma farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicha forma farmacéutica es una cápsula.
9. La forma farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la actividad de lipasa de la forma farmacéutica es entre aproximadamente 500 y aproximadamente 5000 unidades USP.
- 40 10. La forma farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la actividad de lipasa de la forma farmacéutica es entre aproximadamente 675 y aproximadamente 825 unidades USP.
- 45 11. La forma farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la actividad de lipasa de la forma farmacéutica es entre aproximadamente 675 y aproximadamente 825 unidades USP, la actividad de proteasa es entre 1250 y 3850 unidades USP y la actividad de amilasa entre 1600 y 6575 unidades USP.
- 50 12. Un envase que contiene un recipiente sellado, en el que el recipiente sellado está compuesto por un material resistente la humedad, un desecante, y al menos una forma farmacéutica de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el desecante y al menos una forma farmacéutica están dentro del recipiente sellado.
- 55 13. El envase de la reivindicación 12, en el que el material resistente a la humedad se elige del grupo que consiste en metal, vidrio, plástico y plástico recubierto de metal.
- 60 14. Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende los pasos siguientes: a) mezclar la pancreolipasa y el al menos un portador, y opcionalmente otros excipientes; b) comprimir la mezcla en forma de perlas; c) recubrir las perlas con un polímero entérico; donde los pasos se llevan a cabo en un ambiente de baja humedad y la humedad del portador o los portadores es menor o igual de 5%.
- 65 15. Un proceso para la preparación de la forma farmacéutica de las reivindicaciones 7 a 11 que consiste en preparar la forma farmacéutica de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 7, donde los pasos se llevan a cabo en un ambiente de baja humedad y la humedad del portador o los portadores es menor o igual de 5%.
16. El proceso de la reivindicación 15, en el que la forma farmacéutica es una cápsula que tiene un contenido de humedad residual inferior a 5%.
17. El proceso de la reivindicación 16, en el que la forma farmacéutica es una cápsula que tiene un contenido de humedad residual inferior a 2%.

18. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un método para tratar o prevenir un trastorno o una afección asociados a deficiencia de enzimas digestivas en un paciente que lo necesita.
- 5 19. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en un procedimiento de terapia de reemplazo de enzima pancreática (TREP) en un recién nacido o lactante con fibrosis quística que tiene insuficiencia pancreática exocrina sintomática o confirmada, comprendiendo dicho método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica o la forma farmacéutica.
- 10 20. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un método de mejora a corto o largo plazo del crecimiento y los resultados nutricionales de un recién nacido o un lactante con insuficiencia pancreática sintomática o confirmada, comprendiendo dicho método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica o la forma farmacéutica.

15

Figura 1

