

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050858- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: COMPOSICIONES DE ENZIMA
PANCREÁTICA Y MÉTODOS PARA TRATAR
PANCREATITIS E INSUFICIENCIA
PANCREÁTICA.

Solicitante: APTALIS PHARMATECH, INC.

De: VANDALIA, OHIO, ESTADOS UNIDOS.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Marzo de 2012

WF-4240

PETII		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
FORMULARIO UNICO DE		No. 12-050658- -00000-0000	
PC		Fecha: 2012-03-26 16:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR	
ENTRADA EN FASE NACIONAL		Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI	
Act. 411 PRESENTACION		Folios: 75	
1 SOLICITUD DE :			
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capitulo I ☐ Capitulo II			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: APTALIS PHARMATECH, INC.	
		Dirección: 845 Center Drive	
		Vandalia, Ohio 45377	
		Estados Unidos	
		Teléfono: Fax:	
		E-Mail:	
		Domicilio: Vandalia, Ohio, Estados Unidos	
		IDENTIFICACION	
		C.C. NIT	
		C.E. Otro	
		Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO	
		Dirección: Calle 67 No. 7 – 35 Oficina 1204 Bogotá D.C., Colombia	
		Teléfono: 3192900 Fax: 3210295	
		E-Mail: mjaramillo@gpzlegal.com	
		IDENTIFICACIÓN	
		C.C. X NIT	
		C.E. Otro	
		Número 80.421.942 TP 74.555	
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: 1: Gopi M. VENKATESH	
		2: Stephen PERRETT	
		3: Ruth THIEROFF-EKERDT	
		4: Konstantino EFTHYMIPOULOS	
		Dirección: 1. 780 Waldsmit Way, Vandalia, Ohio 45377, Estados Unidos	
		2. 142 Leabrook Lane, Princeton, NJ 08450, Estados Unidos	
		3. 2 Summit Road, Mendham, New Jersey 07945, Estados Unidos	
		4. Passage Duboulet 3, CH-1270 Trelex, Suiza	
		Domicilio: 1. Vandalia, Ohio, Estados Unidos	
		2. Princeton, New Jersey, Estados Unidos	
		3. Mendham, New Jersey, Estados Unidos	
		4. Trelex, Suiza	
		C.C. NIT.	
5 PCT (86)			
Solicitud internacional No.: PCT/US2010/049203 Fecha: 17/09/2010			
Publicación Internacional No.: WO2011/035079 Fecha: 24/03/2011			
6 TITULO (54)			
COMPOSICIONES DE ENZIMA PANCREÁTICA Y MÉTODOS PARA TRATAR PANCREATITIS E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 38/43 (2006.01)			
8 Prioridad			
(33) País de Origen (32) Fecha (31) Número de Solicitud			
SI ☒ NO ☐			
Estados Unidos 17/09/2009 61/243,467			
9 Comprobante de pago No. Fecha:			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Firma:

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.Jra.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
--	--

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61K 38/43 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): APTALIS PHARMATECH, INC.
(30) Prioridad: (31) No. Prioridad: 61/243,467 (32) Fecha: 17/09/2009 (33) País: Estados Unidos	(72) Inventor(es): Gopi M. VENKATESH Stephen PERRETT Ruth THIEROFF-EKERDT Konstantino EFTHYMIPOULOS
	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO C.
(54) Título: COMPOSICIONES DE ENZIMA PANCREÁTICA Y MÉTODOS PARA TRATAR PANCREATITIS E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 17/04/2012	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 17/09/2010 No. de solicitud PCT: PCT/US2010/049203	(87) Publicación internacional Fecha: 24/03/2011 No. Publicación: WO2011/035079

Resumen reivindicación (es):

Las composiciones de la presente invención, que comprenden la combinación de microesferas que contienen enzimas pancreáticas entéricamente recubiertas y no recubiertas son útiles para tratar o prevenir el dolor de pancreatitis y opcionalmente trastornos asociados con deficiencias enzimáticas digestivas.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 March 2011 (24.03.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/035079 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 38/43 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/049203

(22) International Filing Date:

17 September 2010 (17.09.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/243,467 17 September 2009 (17.09.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **EU-RAND, INC.** [US/US]; 845 Center Drive, Vandalia, Ohio 45377 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VENKATESH, Gopi M.** [US/US]; 780 Waldsmit Way, Vandalia, Ohio 45377 (US). **PERRETT, Stephen** [GB/US]; 142 Leabrook Lane, Princeton, NJ 08450 (US). **THIEROFF-EKERDT, Ruth** [DE/US]; 2 Summit Road, Mendham, New Jersey 07945 (US). **EFTHYMIPOULOS, Konstantino** [GR/CH]; Passage Duboulet 3, CH-1270 Trelex (CH).

(74) Agents: **TUSCAN, Michael S.** et al.; Cooley LLP, 777 6th Street, N.W., Suite 1100, Washington, District of Columbia 20001 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PANCREATIC ENZYME COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING PANCREATITIS AND PANCREATIC INSUFFICIENCY

(57) Abstract: Compositions of the present invention, comprising the combination of enterically coated and uncoated pancreatic enzyme-containing beads are useful for treating or preventing pancreatitis pain, and optionally disorders associated with digestive enzyme deficiencies.

WO 2011/035079 A1

**COMPOSICIONES DE ENZIMA PANCREÁTICA Y MÉTODOS PARA TRATAR
PANCREATITIS E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica prioridad para la
Solicitud Provisional de E.U. No. 61/243,467, presentada el
17 de septiembre de 2009, cuyo contenido completo se
incorpora en la presente mediante la referencia en su
totalidad para todo propósito.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En casos de insuficiencia pancreática puede
administrarse pancrelipasa y otros productos de enzimas
pancreáticas (PEPs) para remediar al menos parcialmente la
deficiencia enzimática ocasionada por diversas enfermedades
15 que afectan el páncreas, tales como la pancreatitis,
pancreatectomía, fibrosis quística, etc. El uso de enzimas
pancreáticas en el tratamiento de insuficiencia pancreática
es una parte esencial de la terapia de pacientes afectados
con fibrosis quística. Sin estos suplementos, los pacientes
20 se dañan nutricionalmente de manera severa. Este daño
nutricional puede amenazar la vida si se deja sin
tratamiento, particularmente en el caso de infantes.

Además del daño nutricional (e.g., falla en la
absorción de grasas, etc.) la mayoría de los pacientes que
25 sufren de pancreatitis crónica también experimentan dolor
severo y frecuentemente debilitante asociado con la
condición. La causa del dolor pancreático es incierta, pero
se tiene la hipótesis de que es ocasionado por la
hiperestimulación pancreática como resultado de la pérdida de
30 la regulación de retroalimentación del péptido que libera
CCK. Normalmente, la liberación de la proteasa pancreática

en respuesta a la ingestión de un alimento da como resultado la degradación del péptido que libera CCK presente en el tracto gastrointestinal superior, lo cual ocasiona una disminución en la contracción pancreática y en la secreción de enzimas una vez que se han producido suficientes enzimas digestivas para la digestión. Para pacientes que sufren de insuficiencia pancreática, el péptido que libera CCK se degrada de manera insuficiente, permitiendo así la estimulación continuada (hiper) del páncreas. Aunque sin el deseo de vincularse a alguna teoría en particular, de acuerdo con esta hipótesis para la generación del dolor, la administración de enzimas de proteasa (e.g., en formulaciones de enzima pancreática) debe degradar el péptido que libera CCK, aminorando así la hiperestimulación pancreática y el dolor pancreático resultante.

Las enzimas pancreáticas muestran una actividad óptima bajo condiciones casi neutras y ligeramente alcalinas. Bajo condiciones gástricas, se espera que las enzimas de lipasa, que frecuentemente se encuentran presentes en composiciones terapéuticas de enzimas, se inactiven incrementada e irreversiblemente con pH disminuido y/o una duración en incremento de la exposición a condiciones de bajo pH, dando como resultado una pérdida de la actividad biológica. Por consiguiente, las enzimas administradas de manera exógena generalmente están protegidas contra la inactivación gástrica, e.g., con recubrimientos entéricos, a fin de que permanezcan intactas y protegidas de los ácidos gástricos durante su tránsito a través del estómago y hacia el duodeno. Sin embargo, dado que el péptido que libera CCK se secreta en la parte alta del tracto gastrointestinal, las preparaciones convencionales de enzima pancreática

entéricamente recubiertas pueden no liberar las enzimas de proteasa de manera suficientemente rápida o en la parte apropiada del tracto gastrointestinal para degradar suficientemente el péptido que libera CCK y por tanto reducir
5 o eliminar el dolor pancreático.

Las preparaciones de enzimas no recubiertas no presentarían el problema de retardarse o liberarse de manera incompleta en el tracto gastrointestinal, pero se esperaría que se inactivaran sustancialmente en el ambiente de bajo pH
10 del estómago, y por tanto no proporcionarían niveles suficientes de las enzimas digestivas activa para tratar el daño nutricional ocasionado por la insuficiencia pancreática. Un procedimiento para tratar el dolor pancreático con preparaciones de enzimas no recubiertas es la co-
15 administración de la enzima no recubierta con inhibidores de bomba de protones en un intento por disminuir la degradación enzimática en el estómago de manera que parte de la enzima activa, en particular la lipasa, pueda sobrevivir en el duodeno (Lieb et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 29, 706-719
20 (2009)). Alternativamente, el dolor pancreático se ha tratado con dosis relativamente altas de enzima pancreática recubierta o no recubierta para asegurar el suministro de suficiente enzima activa al duodeno (Winstead et al., Pancreatology 9, 344-350 (2009)). Por ejemplo, se sugieren
25 las preparaciones de enzimas no recubiertas dosificadas a 64,000 unidades de lipasa y que tienen una actividad de proteasa nominal de 240,000 unidades (por alimento) para el alivio del dolor pancreático (Lieb et al.).

En base a numerosos estudios clínicos pequeños en
30 los cuales las enzimas no recubiertas parecieron desempeñarse mejor que las preparaciones de enzimas recubiertas utilizadas

en otros estudios (Lieb et al.), el conocimiento convencional es que las preparaciones de enzimas recubiertas no se recomiendan para el tratamiento del dolor pancreático, aunque las preparaciones de enzimas no recubiertas pueden ser
5 adecuadas. Sin embargo, actualmente, no ha habido una prueba clínica controlada que haya demostrado adecuadamente la eficacia de las enzimas pancreáticas, recubiertas o no recubiertas, en el tratamiento del dolor asociado con la pancreatitis.

10 Sin embargo, a fin de tratar tanto el dolor pancreático (e.g., con preparaciones de enzimas no recubiertas) como el daño nutricional (e.g., con preparaciones de enzimas recubiertas), los métodos de tratamiento convencionales sugieren que se requerirían dosis
15 muy altas de la enzima, i.e., de aproximadamente 4 píldoras de pancreatina entéricamente recubiertas, y 4 píldoras de pancreatina no recubierta por alimento. Esto se basa en el punto medio de la dosis media recomendada de CREON 24, y en las recomendaciones de expertos para la dosificación de
20 enzimas no recubiertas (Winstead et al.), ya que actualmente no existe un producto no recubierto aprobado para el tratamiento del dolor. Esto coloca una carga muy considerable en el paciente y significa que la dosis total de enzimas que se administra a un paciente puede dar lugar a
25 problemas de seguridad (Smyth et al., Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study (Colopatía fibrosante en fibrosis quística: resultados de un estudio de control por caso) Lancet 1995; 346:1247-1251; FitzSimmons et al., High-dose pancreatic-enzyme supplements
30 and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis (Suplementos de enzima pancreática en alta dosis y

colonopatía fibrosante en niños con fibrosis quística) *New England Journal of Medicine*, 1997; 336:1283-1289).

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que una sola forma de dosis que comprende la combinación de una cantidad relativamente más baja de las enzimas digestivas entéricamente recubiertas con enzimas digestivas no recubiertas proporciona un tratamiento efectivo del dolor pancreático y un control efectivo del daño nutricional, por ejemplo, la falla en la absorción de grasas. Adicionalmente, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que una dosis muy baja de enzimas entéricamente recubiertas es efectiva en el tratamiento de la falla en la absorción debida a insuficiencia pancreática, e.g., en pacientes que sufren de pancreatitis crónica.

15

SUMARIO DE LA INVENCION

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición de enzimas digestivas en multi-particulado que comprende microesferas entéricamente recubiertas que contienen la enzima digestiva, y microesferas no recubiertas que contienen la enzima digestiva, en donde las microesferas entéricamente recubiertas que contienen las enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo, en donde el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas, y el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico; y las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas y se encuentran sustancialmente libres de un recubrimiento entérico de polímero.

30

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar el dolor de pancreatitis, que

comprende administrar una composición de la presente invención a un paciente que lo necesita.

Aún en otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar la insuficiencia exocrina pancreática, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente efectiva de una enzima digestiva recubierta entéricamente, en donde dicha dosis varía desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 unidades USP de lipasa/kg/alimento.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se dirige a una composición de enzima digestiva estabilizada que comprende una combinación de microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas que contienen las enzimas digestivas. El término "enzima digestiva estabilizada" significa una enzima digestiva que mantiene la actividad enzimática sustancial después de un almacenamiento a largo plazo. El término "enzima digestiva" denota una enzima en el tracto alimentario que descompone los componentes de la comida de manera que puedan tomarse o absorberse por el organismo.

Clases no limitantes de las enzimas digestivas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen lipasas, amilasas y proteasas. Ejemplos no limitantes de enzimas digestivas incluyen pancrelipasa (también referida como pancreatina), lipasa, co-lipasa, tripsina, quimiotripsina, quimiotripsina B, pancreatopeptidasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, glicerol éster hidrolasa, fosfolipasa, esterol éster hidrolasa, elastasa, quininogenasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, α -amilasa, papaína, quimiopapaína, glutenasa, bromelaína, ficina, β -amilasa, celulasa, β -galactosidasa, lactasa, sucrasa,

30

isomaltasa y mezclas de las mismas.

En una modalidad de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada es una enzima pancreática. El término "enzima pancreática" como se utiliza en la presente se refiere a cualquiera de los tipos de enzimas presentes en la secreción pancreática, tales como amilasa, lipasa, proteasa, o mezclas de las mismas, o cualquier extracto de origen pancreático que tiene actividad enzimática, tal como la pancreatina. La enzima pancreática puede obtenerse a través de una extracción proveniente del páncreas, producida artificialmente, u obtenida de fuentes diferentes al páncreas, tal como de microbios, plantas u otros tejidos animales.

En otra modalidad de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada es pancrelipasa. Los términos "pancrelipasa" o "pancreatina" denotan una mezcla de varios tipos de enzimas, incluyendo amilasa, lipasa y enzimas de proteasa. La pancrelipasa está comercialmente disponible, por ejemplo, de Nordmark Arzneimittel GmbH, o Scientific Protein Laboratories LLC.

En una modalidad de la composición de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada comprende una lipasa. El término "lipasa" se refiere a una enzima que cataliza la hidrólisis de lípidos para glicerol y ácidos grasos simples.

Ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, lipasa animal (e.g., lipasa porcina), lipasa bacteriana (e.g., Pseudomonas lipasa y/o Burkholderia lipasa), lipasa de hongos, lipasa vegetal, lipasa recombinante (e.g., producida a través de tecnología de ADN recombinante por medio de una célula

huésped adecuada, seleccionada de cualquiera de las células huésped de bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos en cultivo, o lipasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que sea homóloga o
5 sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, lipasas codificadas por un ácido nucleico que sea homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico de origen natural que codifica para lipasa, etc.), lipasa químicamente modificada, o mezclas de las mismas.

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

Las amilasas adecuadas para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amilasas animales, amilasas bacterianas, amilasas
20 de hongos (e.g., *Aspergillus*[™] y, preferentemente, *Aspergillus oryzae* amilasa), amilasas vegetales, amilasas recombinantes (e.g., producidas a través de tecnología de ADN recombinante por medio de una célula huésped adecuada, seleccionada de cualquiera de las células huésped de bacterias, levaduras,
25 hongos, plantas, insectos o mamíferos en cultivo, o amilasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que sea homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, amilasas codificadas por un ácido nucleico que sea homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido
30 nucleico de origen natural que codifica para amilasa, etc.), amilasas químicamente modificadas, o mezclas de las mismas.

En otra modalidad de las composiciones de la presente invención, la enzima digestiva estabilizada comprende una proteasa. El término "proteasa" se refiere en general a enzimas (e.g., proteinasas, peptidasas, o enzimas proteolíticas) que descomponen los enlaces de péptido entre los aminoácidos de proteínas. Las proteasas se identifican generalmente por su tipo catalítico, e.g., peptidasas de ácido aspártico, peptidasas de cisteína (tiol), metalopeptidasas, peptidasas de serina, peptidasas de treonina, proteasas alcalinas o semi-alcalinas, neutras y peptidasas de mecanismo catalítico desconocido.

Ejemplos no limitantes de proteasas adecuadas para su uso en las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención incluyen serina proteasas, treonina proteasas, cisteína proteasas, proteasas de ácido aspártico (e.g., plasmepsina), metaloproteasas, proteasas de ácido glutámico, etc.; además, las proteasas adecuadas para su uso en las composiciones y formas de dosis oral de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, proteasas animales, proteasas bacterianas, proteasas de hongos, (e.g., *Aspergillus melleus* proteasa), proteasas vegetales, proteasas recombinantes (e.g., producidas a través de tecnología de ADN recombinante por medio de una célula huésped adecuada, seleccionada de cualquiera de las células huésped de bacterias, levaduras, hongos, plantas, insectos o mamíferos en cultivo, o proteasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácidos que sea homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de origen natural, proteasas codificadas por un ácido nucleico que sea homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico de origen natural que codifica para proteasa, etc.), proteasas

químicamente modificadas, o mezclas de las mismas.

Las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención pueden comprender una o más lipasas (i.e., una lipasa, o dos o más lipasas), una o más amilasas (i.e., una amilasa, o dos o más amilasas), una o más proteasas (i.e., una proteasa, o dos o más proteasas), mezclas de una o más lipasas con una o más amilasas, mezclas de una o más lipasas con una o más proteasas, mezclas de una o más amilasas con una o más proteasas, o mezclas de una o más lipasas con una o más amilasas y una o más proteasas.

En una modalidad, la enzima digestiva es un extracto pancreático porcino que comprende varias lipasas (e.g., lipasa, colipasa, fosfolipasa A2, colesterol esterasa), proteasas (e.g., tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasa A y B, elastasa, quininogenasa, inhibidor de tripsina), amilasas, y opcionalmete nucleasas (ribonucleasa, desoxirribonucleasa). En otra modalidad, la enzima digestiva es sustancialmente similar al fluido pancreático humano. Aún en otra modalidad, la enzima digestiva es pancrelipasa USP. Aún en otra modalidad, la enzima digestiva es pancrelipasa USP que tiene una actividad de lipasa de 69 a 120 U USP/mg, una actividad de amilasa mayor que o igual a 216 U USP/mg, una actividad de proteasa mayor que o igual a 264 U USP/mg, y una actividad total de proteasa mayor que o igual a 264 U USP/mg.

En una modalidad, las composiciones de la presente invención tienen actividades totales de lipasa, proteasa y amilasa como se describen en la Tabla 1, siguiente (en donde la actividad "total" se refiere a las actividades combinadas de las microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas que contienen enzimas):

TABLA 1

5	Formulación	1		2		3		4	
	Actividad (IU)	min	max	Min	max	min	max	min	max
	Lipasa	4500	5500	9000	11000	13500	16500	18000	22000
	Amilasa	8100	45000	17100	90000	26100	135000	35100	180000
	Proteasa	8100	34000	17100	67000	26100	100000	35100	134000
10									
	Relación	min	max	Min	max	min	max	min	max
	Amilasa/Lipasa	1.8	8.2	1.9	8.2	1.9	8.2	2.0	8.2
	Proteasa/Lipasa	1.8	6.2	1.9	6.1	1.9	6.1	2.0	6.1

En una modalidad particular, las composiciones de la presente invención comprenden en total aproximadamente 25,000 unidades USP de lipasa y aproximadamente 85,000 unidades USP de proteasa. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden en total aproximadamente 20,000 unidades USP de lipasa y, 68,000 unidades USP de proteasa. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden en total aproximadamente 15,000 unidades USP de lipasa y, 51,000 unidades USP de proteasa. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden en total aproximadamente 10,000 unidades USP de lipasa y, 34,000 unidades USP de proteasa. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden en total aproximadamente 5,000 unidades USP de lipasa y, 17,000 unidades USP de proteasa. La relación de la lipasa o proteasa contenida en microesferas entéricamente recubiertas a la lipasa o proteasa contenida en microesferas no recubiertas varía desde aproximadamente 5/95 hasta aproximadamente 50/50 (incluyendo aproximadamente 5/90,

aproximadamente 10/90, aproximadamente 15/85, aproximadamente 20/80, aproximadamente 25/75, aproximadamente 30/70, aproximadamente 35/65, aproximadamente 40/60, aproximadamente 45/55 o aproximadamente 50/50), en base a la actividad de la enzima). Por ejemplo, las actividades aproximadas para lipasa y proteasa en las composiciones de acuerdo con la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 2:

10

TABLA 2

15

20

25

30

Formulación #		Actividad Aproximada de las microesferas entéricamente recubiertas (unidades USP)	Actividad aproximada de las microesferas no recubiertas (unidades USP)	Relación de microesferas recubiertas/no recubiertas
1	lipasa	1000	19000	5/95
	proteasa	3400	64600	
2	lipasa	2000	18000	10/90
	proteasa	6800	61200	
3	lipasa	3000	17000	15/85
	proteasa	10200	57800	
4	lipasa	4000	16000	20/80
	proteasa	13600	54400	
5	lipasa	5000	15000	25/75
	proteasa	17000	51000	
6	lipasa	6000	14000	30/70
	proteasa	20400	47600	
7	lipasa	7000	13000	35/65
	proteasa	23800	44200	
8	lipasa	8000	12000	40/60
	proteasa	27200	40800	
9	lipasa	9000	11000	45/55
	proteasa	30600	37400	
10	lipasa	10000	10000	50/50
	proteasa	34000	34000	

Las composiciones de la presente invención que comprenden relaciones adecuadas de lipasa y/o proteasa de microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas
5 pueden proporcionarse mediante una forma de dosis individual, e.g., una cápsula, que comprende una mezcla de microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y no recubiertas, o pueden proporcionarse mediante formas de dosis separadas, comprendiendo respectivamente microesferas
10 entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas. Alternativamente, las formas de dosis individuales que contienen diferentes relaciones de microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y no recubiertas
15 pueden combinarse para proporcionar la relación deseada de microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y no recubiertas.

En otras modalidades, las relaciones de lipasa:proteasa:amilasa en las composiciones o formas de
20 dosis oral de la presente invención pueden encontrarse en el rango de aproximadamente 1:10:10 hasta aproximadamente 10:1:1, o de aproximadamente 1.0:1.0:0.15 (en base a las actividades de la enzima). La relación de amilasa/lipasa en las composiciones o formas de dosis oral de la presente
25 invención puede variar de aproximadamente 1.8 - 8.2, por ejemplo aproximadamente 1.9 - 8.2 y aproximadamente 2.0 - 8.2. La relación de proteasa/lipasa en las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención puede variar de aproximadamente 1.8 - 6.2, por ejemplo, aproximadamente 1.9 -
30 6.1 y aproximadamente 2.0 - 6.1.

La cantidad total de enzimas digestivas (por peso)

en las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención puede ser de aproximadamente 20 a 100%, 20 a 90%, 20 a 80%, 20 a 70%, 20 a 60%, 20 a 50%, 20 a 40%, 20 a 30%, o de aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 5 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90% o aproximadamente 100%. En una modalidad, la cantidad total de enzimas digestivas es de 60 a 90%. En otra modalidad, la cantidad total de enzimas digestivas (e.g., pancrelipasa) es 10 de aproximadamente 68 a 72%.

En una modalidad, las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, tienen un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos, de aproximadamente 2.5% o menos, 15 de aproximadamente 2% o menos, de aproximadamente 1.5% o menos, o de aproximadamente 1% o menos, incluyendo todos los rangos y subrangos entre los mismos (i.e., cualquiera de aproximadamente 2.5% a 3%, de 2% a 3%, de 1.5% a 3%, de 1% a 3%, de 2% a 2.5%, de 1.5% a 2.5%, de 1% a 2.5%, de 1.5% a 2%, 20 de 1% a 2%, de 1% a 1.5%, etc.). Se ha descubierto que las composiciones y formas de dosis oral de la presente invención, mantenidas a un bajo contenido de humedad, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones convencionales mantenidas a más altos 25 contenidos de humedad, e.g., por arriba de aproximadamente 3% o mayores.

El término "contenido de humedad", también referido como "contenido de agua", significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para composiciones que no cambian 30 de volumen con el cambio en el contenido de humedad, el contenido de humedad puede expresarse volumétricamente (i.e.,

por volumen) como la relación de la masa de humedad al volumen seco del material. Para composiciones que cambian el volumen con el cambio en el contenido de humedad, el contenido de humedad puede expresarse gravimétricamente (i.e., por peso) como la masa de agua retirada al secado por unidad de masa seca del espécimen. La determinación del contenido de humedad puede lograrse por medio de cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el contenido de humedad puede determinarse mediante titulación química, tal como la titulación Karl Fischer, en la cual se disuelve una muestra en una célula de titulación electroquímica. El agua de la muestra se consume en una reacción electroquímica cuyo criterio de valoración se mide potenciométricamente, proporcionando así una medición directa de la cantidad de agua en la muestra. Alternativamente, pueden utilizarse métodos termogravimétricos relativamente simples tales como "pérdida al secado" (LoD) en el cual la masa de una muestra se mide antes y después del secado controlado. La pérdida de masa después del secado se atribuye a la pérdida de humedad. También pueden utilizarse analizadores de humedad comercialmente disponibles (e.g., disponibles de Mettler Toledo, Santorius AG, etc.) para determinar el contenido de humedad. El contenido de humedad de las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, LoD.

En otra modalidad, las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención, que comprenden al menos una enzima digestiva, tienen 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, incluyendo todos los rangos y subrangos entre los mismos (i.e., cualquiera de aproximadamente 0.5 a 0.6, de 0.4 a 0.6, de 0.3 a 0.6, de 0.2 a 0.6, de 0.1 a 0.6, de 0.4 a 0.5, de 5 0.3 a 0.5, de 0.2 a 0.5, de 0.1 a 0.5, de 0.3 a 0.4, de 0.2 a 0.4, de 0.1 a 0.4, de 0.2 a 0.3, de 0.1 a 0.3, de 0.1 a 0.3, de 0.1 a 0.2 etc.). Se ha descubierto que las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención, mantenidas a una baja actividad de agua, son sustancialmente más estables 10 en comparación con las composiciones convencionales de enzimas digestivas mantenidas a niveles más altos de actividad de agua.

La actividad de agua, también referida como "aw", es la disponibilidad relativa del agua en una sustancia. 15 Como se utiliza en la presente, el término "actividad de agua" se define como la presión de vapor del agua en una muestra dividida entre la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura. El agua pura destilada tiene una actividad de agua de exactamente uno. La actividad de agua 20 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 desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C, preferentemente de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 25 40°C.

La actividad de agua de un producto puede determinarse midiendo la humedad relativa del aire que rodea a la muestra en equilibrio. Por consiguiente, la medición de la actividad de agua en una muestra se lleva a cabo 30 típicamente en un espacio cerrado (comúnmente aislado) en donde pueda tener lugar este equilibrio. En equilibrio, la

actividad de agua de la muestra y la humedad relativa del
aire son iguales, y en consecuencia la medición de la humedad
relativa en equilibrio (ERH) del aire en la cámara
proporciona una medición de la actividad de agua de la
5 muestra. Al menos dos tipos diferentes de instrumentos para
actividad de agua están comercialmente disponibles. Un tipo
de instrumento para actividad de agua utiliza tecnología de
punto de rocío de espejo helado (e.g., medidores de actividad
de agua AquaLab™ disponibles de Decagon Devices, Inc.)
10 mientras que otros miden la humedad relativa con sensores que
cambian la resistencia o capacitancia eléctrica (e.g., los
medidores de actividad de agua disponibles de Rotronic). La
actividad de agua de las composiciones o formas de dosis oral
de la presente invención puede medirse mediante cualquier
15 método adecuado conocido en la técnica.

En otra modalidad, las composiciones o formas de
dosis oral de la presente invención, que comprenden al menos
una enzima digestiva estabilizada, exhiben una pérdida de
actividad de enzima de no más de aproximadamente 25%, no más
20 de aproximadamente 20%, no más de aproximadamente 15%, no más
de aproximadamente 12%, no más de aproximadamente 10%, no más
de aproximadamente 8%, o no más de aproximadamente 5%,
después de seis meses de pruebas aceleradas de estabilidad.

El término "prueba acelerada de estabilidad" o
25 "prueba acelerada de almacenamiento" se refiere a los métodos
de prueba utilizados para estimular los efectos de las
condiciones de almacenamiento relativamente a largo plazo en
la actividad de la enzima, que pueden llevarse a cabo en un
tiempo relativamente corto. Se sabe en la técnica que los
30 métodos de prueba acelerada de estabilidad son una
alternativa confiable a las pruebas de estabilidad en tiempo

real, y pueden predecir con precisión la vida en anaquel de los productos biológicos. Tales condiciones de "prueba acelerada de estabilidad" son conocidas en la técnica y están de acuerdo con la International Conference for Harmonization
5 of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Stability Testing of New Drug Substances and Products QIA (Conferencia internacional para la armonización de los requerimientos técnicos para el registro de farmacéuticos para uso humano: prueba de estabilidad de
10 nuevas sustancias y productos farmacéuticos QIA), incorporada en la presente mediante la referencia en su totalidad.

Un método de prueba acelerada de estabilidad comprende almacenar muestras de la composición de enzima digestiva en una bolsa sellada Nialene (nilón, aluminio,
15 polietileno laminado; GOGLIO SpA, Milan) a 40°C/75% de humedad relativa durante 6 meses.

Después del almacenamiento (o periódicamente durante el almacenamiento) la actividad de enzima de las muestras puede probarse utilizando métodos convencionales
20 para analizar la actividad de la enzima digestiva (e.g., United States Pharmacopeia, Pancrelipasa: Assay for lipase activity (Farmacopea de los Estados Unidos, Pancrelipasa: Análisis para actividad de lipasa); incorporada en la presente mediante la referencia en su totalidad).

25 Las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención también pueden comprender además uno o más estabilizadores que aumentan o mejoran la estabilidad de las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención. Ejemplos no limitantes de estabilizadores
30 adecuados incluyen prolina, trehalosa, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina,

piridoxamina, sales de metal anhidroso, tales como óxido de sodio hidrógeno carbonato magnesio, óxido de calcio, óxido de aluminio y mezclas de los mismos. Los uno o más estabilizadores pueden tener un contenido de humedad de
5 aproximadamente 3% o menor y/o una actividad de agua de 0.6 o menor.

Ejemplos no limitantes de formas adecuadas de trehalosa que pueden utilizarse en las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención incluyen dihidrato de
10 trehalosa (TD), trehalosa amorfa (AT), trehalosa anhidrosa (e.g., trehalosa anhidrosa amorfa (AAT), trehalosa anhidrosa cristalina (ACT)). La trehalosa anhidrosa en polvo puede contener cualquier AAT y/o ACT. Como se utiliza en la presente, el término "trehalosa" se refiere a cualquier forma
15 física de trehalosa, incluyendo anhidrosa, parcialmente hidratada, totalmente hidratada y mezclas y soluciones de las mismas. El término "trehalosa anhidrosa" se refiere a cualquier forma física de trehalosa que contiene menos de 2% de agua. Las formas anhidrosas de trehalosa pueden contener
20 de 0 a 2% de agua. La trehalosa amorfa contiene aproximadamente de 2 a 9% de agua y el dihidrato de trehalosa contiene aproximadamente de 9 a 10% de agua. La trehalosa anhidrosa puede prepararse como se describe en la PCT/GB97/00367, incorporada en la presente mediante la
25 referencia en su totalidad. En una modalidad, las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidrosa.

La cantidad de trehalosa anhidrosa (AAT o ACT) en
30 la composición de la presente invención puede estar en el rango de aproximadamente 5 a 50%, 5 a 40%, 5 a 30%, 5 a 20%,

5 a 15%, 5 a 10%, 7 a 15% o de aproximadamente 5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15% o aproximadamente 20%.

La trehalosa anhidrosa puede incorporarse en las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención como un polvo. El tamaño de partícula del polvo de trehalosa anhidrosa puede estar en el rango de aproximadamente 2 a 2000 µm.

Las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención que comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidrosa confieren mejorada estabilidad de la enzima. Se cree que la trehalosa anhidrosa estabiliza las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención absorbiendo o secuestrando la humedad de la humedad ambiente, o la humedad residual de la fabricación o dentro de la formulación en sí.

Dependiendo del uso pretendido y del requerimiento de las composiciones, la relación en peso de la enzima digestiva estabilizada al estabilizador varía desde aproximadamente 99:1 a 80:20. El estabilizador puede incorporarse en las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención mediante el mezclado en húmedo o en seco de al menos una enzima digestiva estabilizada con al menos un estabilizador. En una modalidad, una o más enzimas digestivas estabilizadas se mezclan en seco con uno o más estabilizadores. En otra modalidad, una o más enzimas digestivas estabilizadas se mezclan en húmedo con uno o más estabilizadores.

Además de la enzima digestiva estabilizada y/o el(los) estabilizador(es), las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención pueden comprender además

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipientes" incluye otros ingredientes farmacéuticamente aceptables agregados a el(los) componente(s) activo(s) de una composición (e.g., las enzimas digestivas estabilizadas) a fin de mejorar el procesamiento, la estabilidad, el sabor, etc. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen aglutinantes, estabilizadores, desintegradores, lubricantes, deslizadores, diluyentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, etc.

Se apreciará por los expertos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas que un excipiente particular puede llevar a cabo múltiples funciones en la composición. Así que, por ejemplo, un aglutinante también puede funcionar como un diluyente, etc. Los excipientes pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menor y/o una actividad de agua de aproximadamente 0.6 o menor.

Ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados incluyen almidones, azúcares (e.g., lactosa), alcoholes de azúcar (e.g., xilitol, sorbitol, maltitol), celulosa (e.g., celulosa microcristalina), celulosas modificadas (e.g., hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio), ácido algínico, polivinil pirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de desintegradores adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, ácido algínico, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, resinas de intercambio de ion hinchables, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona (e.g., polivinil pirrolidona reticulada), celulosa

microcristalina, almidón de sodio carboximetilo, glicolato de almidón de sodio, almidones (almidón de maíz, almidón de arroz) y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen calcio, estearato, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, ceras, STEROTEX®, STEAROWET®, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de deslizadores adecuados incluyen dióxido de silicona coloidal, talco, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados incluyen manitol, sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidroso, dihidrato de fosfato de calcio dibásico anhidroso, celulosa, lactosa, carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de estabilizadores adecuados incluyen trehalosa, prolina, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el desintegrador es crospovidona (e.g., POLYPLASDONE XL, POLYPLASDONE XL-10). En otra modalidad, el desintegrador es croscarmelosa de sodio (e.g., AC-CI-SOL). En otra modalidad, el desintegrador es glicolato de almidón de sodio (e.g., EXPLOTAB, EXPLOTAB CV). En otra modalidad, las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención pueden comprender una combinación de desintegradores tales como celulosa microcristalina y glicolato de almidón de sodio o croscarmelosa de sodio y crospovidona.

La cantidad de desintegrador puede estar en el rango de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 0.1 a 30%, 1% a 30%, 1% a 25%, 1% a 20%, 1% a 15%, 1% a 10%, 1% a 5%, 5% a 10%, 5% a 15%, 5% a 20%, 5% a 25% o 5% a 30%. En

una modalidad, la cantidad de desintegrador es de aproximadamente 2% a 4%, o de aproximadamente 2% a 3%, o de aproximadamente 2.5%.

Ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados incluyen celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol y combinaciones de los mismos. En una modalidad, el diluyente es celulosa microcristalina (e.g., Avicel). En otra modalidad, el diluyente es almidón. En otra modalidad, el diluyente es lactosa (e.g., Pharmatol). En otra modalidad, las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención pueden comprender una combinación de diluyentes tales como celulosa microcristalina, almidón y lactosa.

La cantidad de diluyente puede estar en el rango de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 0.1 a 99%, 1% a 30%, 1% a 25%, 1% a 20%, 1% a 15%, 1% a 10%, 1% a 5%, 5% a 10%, 5% a 15%, 5% a 20%, 5% a 25% o 5% a 30%. En una modalidad, la cantidad de diluyente es de aproximadamente 2% a 5%, 3% a 5% o de aproximadamente 4%.

Uno o más de los excipientes de las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención pueden funcionar como desecante para estabilizar la composición adicionalmente. Los excipientes adecuados útiles como desecantes incluyen cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que se enlace con agua estrechamente o que reduzca la actividad de agua de una composición. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede incluir de aproximadamente 1 a 4% de gel de sílice, o aproximadamente 2.5% de gel de sílice.

Como se describe en la presente, las composiciones en multi-partículado de la presente invención comprenden una

primera población de microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y una segunda población de microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas. Las microesferas entéricamente recubiertas que contienen 5 enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo. El núcleo comprende (1) al menos una lipasa, o (2) una mezcla de enzimas digestivas, e.g., lipasa, proteasa y amilasa y, opcionalmente, excipientes adicionales como se describe en la presente. El 10 recubrimiento entérico comprende al menos un polímero entérico y, opcionalmente, un plastificador y material inorgánico, como se describe en la presente.

Las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden (1) al menos una proteasa, (2) 15 la misma mezcla de enzimas digestivas que el núcleo de las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas antes del recubrimiento, o (3) una mezcla de enzimas digestivas diferente a la del núcleo de las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas 20 digestivas antes del recubrimiento y, opcionalmente, excipientes como se describe en la presente. En una modalidad, las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas y el núcleo de las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas 25 son sustancialmente iguales. En algunas modalidades, las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas se recubren opcionalmente con una capa selladora, e.g., que comprende hidroxipropil metilcelulosa.

Las microesferas entéricamente recubiertas que 30 contienen enzimas digestivas y no recubiertas pueden prepararse como se describe en la presente, o como se

describe en cualquiera de las Publicaciones de Patente de E.U. Nos. 2005/0250817, 2006/0128587, 2006/0121017, 2007/0148151, 2007/0148152, 2007/0148153, 2008/0299185, 2008/0274174, o 2008/0279953, o las Patentes de E.U. Nos. 5 4,079,125, 5,260,074, 5,302,400, 5,324,514, 5,378,462, 5,460,812, 5,578,304 o 5,750,104.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse en cualquier forma de dosis oral adecuada. Ejemplos no limitantes de formas de dosis adecuadas incluyen 10 tabletas, cápsulas o sobres. Cuando las composiciones de la presente invención se formulan como tabletas, las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y no recubiertas y los excipientes opcionales, pueden "formarse en tabletas" (i.e., formarse en tabletas) 15 utilizando métodos conocidos en la técnica. En una modalidad particular, las composiciones de la presente invención se rellenan en una cápsula utilizando métodos conocidos en la técnica.

Como se describe en la presente, la composición en 20 multi-particulado de la presente invención comprende microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas y no recubiertas. El término "microesferas" se refiere a cualquier forma adecuada en partículas que comprende enzimas digestivas, por ejemplo, un polvo, un 25 granulado, microtabletas (como se describe en la presente) o minitables (como se describe en la presente). El término "granulado" se refiere a una partícula agregada comprendida de partículas primarias, formada mediante procesos de granulación convencionales conocidos en la técnica y puede 30 incluir un aglutinante opcional.

Las microesferas entéricamente recubiertas que

contienen enzimas digestivas están recubiertas con un recubrimiento entérico que comprende al menos un polímero entérico. El término "polímero entérico" significa un polímero que protege a las enzimas digestivas de los contenidos gástricos, por ejemplo, un polímero que sea estable a un pH ácido, pero que pueda descomponerse rápidamente a un pH más alto o un polímero cuya tasa de hidratación o erosión sea suficientemente lenta para asegurar que el contacto de los contenidos gástricos con las enzimas digestivas sea relativamente menor mientras se encuentra en el estómago, opuesto al resto del tracto gastrointestinal. Ejemplos no limitantes de polímeros entéricos incluyen aquellos conocidos en la técnica, tales como los polímeros naturales no modificados tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y laca; o polímeros sintéticos tales como polímeros o copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato y copolímeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato (e.g., EUDRAGIT® L o S).

El recubrimiento entérico de polímero puede ser un polímero sintético, que incluye opcionalmente un material inorgánico, tal como un agente de alcalinización. Las partículas recubiertas resultantes proporcionan microesferas entéricamente recubiertas que comprenden un núcleo que comprende la(s) enzima(s) digestiva(s) estabilizada(s) y un recubrimiento entérico que encapsula el núcleo. Las partículas de enzima digestiva estabilizada recubiertas pueden formularse entonces en tabletas o cápsulas.

El polímero entérico y el al menos un material inorgánico imparten propiedades entéricas a las microesferas

entéricamente recubiertas de la presente invención. Es decir, el recubrimiento entérico actuará como una barrera que protege las enzimas digestivas encapsuladas del ambiente ácido del estómago y que evita sustancialmente la liberación de las enzimas digestivas antes de que alcancen el intestino delgado (i.e., la liberación de la enzima digestiva en el estómago es menor que aproximadamente 10 a 20% de la cantidad total de la enzima digestiva en la porción de las microesferas entéricamente recubiertas de la composición).

El material inorgánico puede incluir, por ejemplo, dióxido de silicona, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de aluminio, hidróxidos de aluminio, hidróxidos de calcio, hidróxidos de magnesio, talco y combinaciones de los mismos. En una modalidad, el material inorgánico es talco.

La relación del polímero entérico y el al menos un material inorgánico puede estar en un rango de desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:60 por peso. En otra modalidad, la relación del polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 1:50 por peso. En otra modalidad, la relación del polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 1:40 por peso. En otra modalidad, la relación del polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:30 por peso. En otra modalidad, la relación del polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:25 por peso. En otra modalidad, la relación del polímero entérico y el al menos un material

inorgánico varía desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:9 por peso. En otra modalidad, la relación del polímero entérico y el al menos un material inorgánico varía desde aproximadamente 10:4 hasta aproximadamente 10:7
5 por peso.

En una modalidad, las composiciones o formas de dosis oral de la presente invención comprenden partículas de enzima digestiva estabilizada recubiertas con un recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico y
10 un material inorgánico tal como talco. En una modalidad particular, el material inorgánico del recubrimiento entérico comprende aproximadamente de 1 a 10% por peso del peso del peso total de las partículas. En otra modalidad, el material inorgánico comprende aproximadamente 3, aproximadamente 5,
15 aproximadamente 7 o aproximadamente 10% por peso de las partículas. Aún en otras modalidades, el material inorgánico comprende aproximadamente de 20 a 60% del peso del recubrimiento en seco. Aún en otras modalidades, el agente de alcalinización es de aproximadamente 25%, aproximadamente
20 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50% o aproximadamente 55% del peso del recubrimiento en seco (incluyendo todos los rangos, subrangos y valores entre los mismos). En una modalidad particular, el material inorgánico es talco. Aún
25 en otra modalidad particular, el recubrimiento en seco de las partículas comprende aproximadamente de 31% hasta aproximadamente 35% de talco.

En algunas modalidades, el recubrimiento está sustancialmente libre de plastificador. En otras modalidades de la presente invención, el recubrimiento comprende además
30 un plastificador. Ejemplos de plastificadores adecuados

incluyen, pero no se limitan a, triacetin, tributil citrato, tri-etil citrato, acetil tri-n-butyl citrato, dietil ftalato, dibutil sebacato, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, monoglicérido acetilado, diglicérido
5 acetilado y mezclas de los mismos.

Las formas de dosis de la presente invención pueden ser cápsulas que contienen la composición de la presente invención (e.g., partículas de la composición de enzimas digestivas estabilizadas, de las cuales una porción se
10 recubre con un polímero y un material inorgánico). Las cápsulas en sí pueden comprenderse de cualquier material biodegradable conocido en la técnica, por ejemplo, gelatina, polisacáridos tales como pululano, o materiales celulósicos modificados tales como hidroxipropilmetilcelulosa. A fin de
15 mejorar la estabilidad de las enzimas digestivas estabilizadas, la cápsula puede secarse antes del llenado o puede seleccionarse una cápsula comprendida de un material de bajo contenido de humedad. En una modalidad de la forma de dosis de la presente invención, la cápsula se comprende de
20 hidroxipropilmetilcelulosa. En otra modalidad de la forma de dosis de la presente invención, la cápsula se comprende de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un contenido de agua de aproximadamente 6% o menos, por ejemplo, aproximadamente cualquiera de 4% o menos, 2% o menos, o de 2 a 6%, o de 4 a
25 6%. En otra modalidad, la cápsula se comprende de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un contenido de agua menor que aproximadamente 2%.

Las formas de dosis de la presente invención pueden comprender una sola enzima digestiva, o mezclas de enzimas
30 digestivas. Las microesferas no recubiertas y la porción de núcleo de las microesferas entéricamente recubiertas de la

composición en multi-partículado de la presente invención, pueden tener cada una nominalmente la misma composición, o pueden tener composiciones diferentes. Por ejemplo, las microesferas no recubiertas pueden comprender proteasa y las
5 microesferas recubiertas pueden comprender lipasa, o las microesferas no recubiertas y las microesferas recubiertas pueden comprender, cada una, una mezcla de enzimas digestivas, i.e., lipasa y proteasa, o las microesferas no recubiertas pueden comprender una mezcla de enzimas
10 digestivas enriquecidas en proteasa y las microesferas recubiertas pueden comprender una mezcla de enzimas digestivas enriquecidas en lipasa. Por ejemplo, la forma de dosis puede ser una cápsula rellena con microesferas entéricamente recubiertas, cada una de las cuales tiene un
15 núcleo que comprende pancrelipasa, y microesferas no recubiertas que comprenden pancrelipasa. Alternativamente, la forma de dosis puede ser una cápsula rellena con microesferas entéricamente recubiertas y microesferas no recubiertas, en donde algunas de las microesferas
20 entéricamente recubiertas tienen un núcleo que comprende pancrelipasa, mientras que otras microesferas entéricamente recubiertas tienen núcleos que comprenden una lipasa o proteasa o amilasa diferente. De manera similar, algunas de las microesferas no recubiertas pueden comprender
25 pancrelipasa, mientras que otras microesferas no recubiertas pueden comprender una lipasa, proteasa o amilasa diferente. Alternativamente, las microesferas entéricamente recubiertas pueden tener cada una núcleos que comprenden pancrelipasa, mientras que algunas de o todas las microesferas no
30 recubiertas pueden comprender una composición de enzimas diferente, por ejemplo una proteasa. Puede utilizarse

cualquier combinación adecuada de microesferas recubiertas y no recubiertas de diferentes composiciones para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Además, las microesferas individualmente entéricamente
5 recubiertas pueden tener cada una la misma composición de recubrimiento entérico, o pueden incluir mezclas de microesferas entéricamente recubiertas, de las cuales algunas tienen una composición de recubrimiento entérico diferente. Puede utilizarse cualquier combinación adecuada de
10 composiciones de recubrimiento entérico para proporcionar el tipo de efecto terapéutico deseado.

El núcleo de las microesferas entéricamente recubiertas o no recubiertas puede tener cualquier tamaño o configuración de partícula. Por ejemplo, las microesferas
15 pueden estar en forma de polvo recubierto teniendo un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 50 a 5000 micras, o pueden estar en forma de "mini tabletas" que tienen un diámetro nominal de partícula en el rango de aproximadamente 2 a 5 mm. Para otras aplicaciones, el núcleo de las
20 partículas recubiertas puede ser "micro tabletas" que tienen diámetros nominales de partícula menores que aproximadamente 2 mm, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 2 mm.

Las microesferas que contienen enzimas digestivas (e.g., las microesferas no recubiertas que contienen enzimas
25 digestivas o los núcleos de las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas) pueden comprender una enzima digestiva, al menos un desintegrador, al menos un aglutinante o diluyente polimérico y, opcionalmente, al menos un plastificador, opcionalmente, al
30 menos un deslizador y, opcionalmente, al menos un lubricante. En una modalidad, las microesferas entéricamente recubiertas

o no recubiertas pueden comprender aproximadamente de 60 a 90% de la enzima digestiva, aproximadamente de 1 a 4% de al menos un desintegrador, aproximadamente de 2 a 6% de al menos un aglutinante o diluyente polimérico y, opcionalmente, aproximadamente de 0.5 a 1.0% de al menos un plastificador, opcionalmente, aproximadamente de 0.2 a 0.6% de al menos un deslizador y, opcionalmente, aproximadamente de 0.2 a 0.6% de al menos un lubricante. Por ejemplo, las microesferas que contienen enzimas digestivas pueden comprender aproximadamente de 60 a 90% de pancrelipasa, aproximadamente de 1 a 4% de croscarmelosa de sodio, aproximadamente de 0.5 a 1.0% de aceite de ricino hidrogenado, aproximadamente de 0.2 a 0.6% de dióxido de silicona coloidal, aproximadamente de 2 a 6% de celulosa microcristalina y aproximadamente de 0.2 a 0.6% de estearato de magnesio. El recubrimiento entérico puede comprender al menos un material inorgánico (en base al peso en seco del recubrimiento entérico) y, opcionalmente, al menos un plastificador. En una modalidad, el recubrimiento entérico puede comprender aproximadamente de 10 a 20% de al menos un polímero entérico, aproximadamente de 4 a 10% de al menos un agente de alcalinización y aproximadamente de 1 a 2% de al menos un plastificador (en base al peso total de las microesferas recubiertas). Por ejemplo, el recubrimiento puede comprender aproximadamente de 10 a 20% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente de 4 a 10% de talco y aproximadamente de 1 a 2% de trietil citrato (en base al peso total de las microesferas recubiertas). La pluralidad de microesferas recubiertas que contienen enzimas digestivas puede combinarse entonces con las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas y formarse en una tableta, o rellenarse en una cápsula. En una modalidad,

la cápsula comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones de la presente invención y las formas de dosis que comprenden las composiciones de la presente invención, tienen estabilidad mejorada en comparación con las composiciones y formas de dosis convencionales de enzimas digestivas (e.g., pancrelipasa). Consecuentemente, las formas de dosis de la presente invención no requieren "sobrellenado" (i.e., cero-sobrellenado), como las formas de dosis convencionales de enzimas digestivas, para suministrar una cantidad clínicamente útil de enzimas digestivas a un paciente que lo necesita. Las composiciones y formas de dosis convencionales de enzimas digestivas requieren niveles de sobrellenado de tanto como 65% (i.e., 165% de la dosis requerida de enzimas digestivas) para compensar la baja estabilidad de la enzima. Como resultado, existen dudas en cuanto a la dosis suministrada por medio de composiciones convencionales de enzimas digestivas. Por tanto, las formas de dosis convencionales "sobrellenadas" pueden suministrar una dosis más alta que la pretendida de enzimas digestivas poco después de su fabricación, pero al paso del tiempo, la actividad de la enzima puede caer por debajo de la dosis pretendida.

En una modalidad, las formas de dosis que comprenden las composiciones de la presente invención están sustancialmente cero-sobrellenadas. El término "sustancialmente cero-sobrellenadas" significa composiciones de la presente invención en las cuales la cantidad de actividad adicional de las enzimas digestivas (i.e., la cantidad de actividad adicional de las enzimas por arriba de la dosis pretendida) es menor que o igual hasta aproximadamente 10%, i.e., aproximadamente 10%, menor que

aproximadamente 10%, menor que o igual hasta aproximadamente 9%, menor que o igual hasta aproximadamente 8%, menor que o igual hasta aproximadamente 7%, menor que o igual hasta aproximadamente 6%, menor que o igual hasta aproximadamente 5%, menor que o igual hasta aproximadamente 4%, menor que o igual hasta aproximadamente 3%, menor que o igual hasta aproximadamente 2%, menor que o igual hasta aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0%. Así, por ejemplo, si la dosis pretendida es de aproximadamente 4500 IU de lipasa, las formas de dosis sustancialmente cero-sobrellenadas de la presente invención pueden contener menos que o igual hasta aproximadamente 4950 IU de lipasa (i.e., menos que o igual a 110% de 4500 IU de lipasa). En otra modalidad, la forma de dosis cero-sobrellenada contiene 4500 IU de lipasa.

Las composiciones o formas de dosis de la presente invención que comprenden una combinación de microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas que contienen enzimas digestivas también tienen la ventaja de tratar efectivamente tanto el dolor pancreático como la deficiencia nutricional subyacente (e.g., falla en la absorción de grasas) a dosis sustancialmente más bajas que las convencionalmente consideradas efectivas. Por ejemplo, estudios previos que investigaron el tratamiento del dolor pancreático con composiciones no recubiertas de enzimas pancreáticas requirieron la dosificación a 64,000 unidades de lipasa y 240,000 unidades de proteasa por alimento. El tratamiento de la falla en la absorción de grasas requiere típicamente dosis de aproximadamente 35,000 a 175,000 unidades de lipasa por alimento. Por consiguiente, el tratamiento tanto del dolor pancreático como de la falla en la absorción de grasas requeriría aproximadamente de 99,000 a

239,000 unidades de lipasa por alimento (enzimas pancreáticas no recubiertas y recubiertas combinadas). Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que las dosis de lipasa total de aproximadamente 80,000 unidades de lipasa son
5 efectivas para tratar el dolor pancreático y la falla en la absorción de grasas cuando se proporcionan aproximadamente de 2000 a 20,000 unidades de lipasa en forma de microesferas entéricamente recubiertas y se proporcionan aproximadamente de 78,000 a 60,000 unidades de lipasa en forma de
10 microesferas no recubiertas (i.e., de 5/95 hasta aproximadamente 25/75 de lipasa recubierta entéricamente/lipasa no recubierta). Estas dosis pueden proporcionarse con cada comida o dosificarse en múltiples veces durante solo un día.

15 En otras modalidades, las dosis efectivas para tratar el dolor pancreático y la falla en la absorción de grasas comprenden microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 1000 a 10,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de
20 aproximadamente 65,000 a 34,000 unidades USP de proteasa, microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 1000 a 5,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 3000 a 20,000 unidades de proteasa, microesferas
25 entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 1000 a 4,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 3000 a 15,000 unidades de proteasa, microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 2000 a 5,000 unidades de lipasa
30 y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 6000 a 20,000 unidades de proteasa,

microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 2000 a 4,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 6000 a 15,000 unidades de proteasa, microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 2000 a 6,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 6000 a 22,000 unidades de proteasa, microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 3000 a 6,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 10,000 a 22,000 unidades de proteasa, microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 3000 a 7,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 10,000 a 23,000 unidades de proteasa, o microesferas entéricamente recubiertas que comprenden de aproximadamente 4000 a 7,000 unidades de lipasa y microesferas no recubiertas que comprenden de aproximadamente 15,000 a 23,000 unidades de proteasa. Las dosis descritas en la presente pueden administrarse como una forma de dosis única, o como dos o más formas de dosis más pequeñas que en total proporcionen la dosis total.

En modalidades particulares, las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además lipasa (además de proteasa), y la proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 50:50, por lo cual la actividad de lipasa de las microesferas entéricamente recubiertas varía desde aproximadamente 1000

unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP; o las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además lipasa (además de proteasa), y la proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 25:75, por lo cual la actividad de lipasa de las microesferas recubiertas varía desde aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP.

En modalidades particulares, las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además lipasa (además de proteasa), y la proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 95:5 hasta aproximadamente 50:50, por lo cual la actividad de lipasa de las microesferas entéricamente recubiertas varía desde aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP; o las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además lipasa (además de proteasa), y la proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 95:5 hasta aproximadamente 75:25, por lo cual la actividad de lipasa de las microesferas recubiertas varía desde aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP.

En otras modalidades particulares, las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas

comprenden además proteasa (además de lipasa), y la proporción de la actividad de proteasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 50:50, por lo cual la actividad de proteasa de las microesferas no recubiertas varía desde aproximadamente 65,000 unidades USP hasta aproximadamente 34,000 unidades USP; o las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden además proteasa (además de lipasa), y la proporción de la actividad de proteasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 75:25, por lo cual la actividad de proteasa de las microesferas no recubiertas varía desde aproximadamente 65,000 unidades USP hasta aproximadamente 34,000 unidades USP.

Aún en otras modalidades, las microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden tanto lipasa como proteasa, la proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 95:5 hasta aproximadamente 50:50, la proporción de la actividad de proteasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 50:50, proporcionando así una composición en la cual la actividad de

lipasa de las microesferas recubiertas varía desde aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP y la actividad de proteasa en las microesferas no recubiertas varía desde aproximadamente 5 65,000 unidades USP hasta aproximadamente 34,000 unidades USP.

Aún en otras modalidades, las microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden tanto lipasa como proteasa, la 10 proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 95:5 hasta aproximadamente 75:25, la proporción de la actividad de 15 proteasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 25:75, proporcionando así una composición en la cual la actividad de 20 lipasa de las microesferas recubiertas varía desde aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP y la actividad de proteasa en las microesferas no recubiertas varía desde aproximadamente 65,000 unidades USP hasta aproximadamente 34,000 unidades 25 USP.

Las composiciones o formas de dosis (e.g., tabletas o cápsulas) de la presente invención pueden almacenarse en cualquier empaque adecuado. Por ejemplo, el empaque puede ser un frasco de vidrio o plástico con una tapa roscada o a 30 presión. Alternativamente, las composiciones o formas de dosis de la presente invención pueden empacarse como una

forma de dosis unitaria en "paquetes de burbuja". Los solicitantes han descubierto que puede proporcionarse una estabilidad mejorada a las composiciones o formas de dosis de enzimas digestivas proporcionando un sello a prueba de
5 humedad y/o un empaque a prueba de humedad. Ejemplos no limitantes de empaques a prueba de humedad adecuados incluyen frascos de vidrio, frascos de plástico que incorporan resinas o revestimientos de barrera de humedad, empaque de plástico aluminado (e.g., Mylar), etc. El término "a prueba de
10 humedad" se refiere a un empaque que tiene una permeabilidad al agua de menos de aproximadamente 0.5 mg de agua por cm³ del volumen del envase por año.

Los envases (e.g., botellas) pueden cerrarse con cualquier tapa adecuada, especialmente tapas que minimizan el
15 ingreso de la humedad durante el almacenamiento. Por ejemplo, las composiciones o formas de dosis de la presente invención pueden cerrarse con una tapa Seal/20F (SANCAP Liner Technology, Inc.) impresa como un forro de sellado.

A fin de asegurar la integridad del empaque y de
20 minimizar el ingreso de humedad durante el almacenamiento, los empaques sellados que contienen las composiciones o formas de dosis de la presente invención pueden probarse por fuga después de distribuir la composición o forma de dosis de la presente invención y de sellar el empaque. Por ejemplo,
25 los empaques sellados pueden probarse aplicando un vacío controlado a la tapa y detectando la disminución en el vacío sobre el tiempo. Los equipos de prueba de fuga adecuados incluyen aquellos fabricados por Bonfiglioli (e.g., modelo LF-01-PKV o modelo PKV 516).

30 Los empaques que contienen las composiciones o formas de dosis de la presente invención también pueden

contener un desecante (i.e., una sustancia que absorbe, reacciona con, o adsorbe el agua) capaz de reducir la humedad dentro del empaque, por ejemplo, una cápsula desecante, capaz de "barrer" la humedad de la atmósfera, sellada dentro del empaque. Ejemplos no limitantes de desecantes adecuados que pueden colocarse dentro de tales empaques incluyen zeolitas (e.g., tamices moleculares tales como tamices moleculares de 4 Å), arcilla (e.g., arcilla de montmorillonita), gel de sílice, carbono activado, o combinaciones de los mismos. En una modalidad, el desecante comprende tamices moleculares.

Además, es una práctica común, cuando se empacan dosis farmacéuticas orales unitarias, agregar un "tapón" de un material celulósico, tal como algodón, en la parte superior del envase para llenar el espacio vacío en la parte superior del envase, minimizando así el movimiento del contenido. Los materiales celulósicos son un tanto higroscópicos, y pueden actuar como un "depósito" de humedad dentro del empaque. Por consiguiente, en una modalidad de los empaques de la presente invención, no se encuentra presente ningún "tapón" celulósico o de algodón en el empaque. En otra modalidad de los empaques de la presente invención, los empaques carecen de un tapón celulósico o de algodón y contienen un desecante.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse utilizando técnicas convencionales, pero modificadas como se indica en la presente para proporcionar contenidos de humedad de aproximadamente 3% o menos, actividades de agua de aproximadamente 0.6 o menos, o para proporcionar composiciones estabilizadas de enzimas digestivas que exhiben una pérdida de actividad de no más de aproximadamente 15% después de una prueba acelerada de

estabilidad de tres meses. Por ejemplo, las microesferas de enzimas digestivas (e.g., pancrelipasa) pueden recubrirse en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador. En una modalidad, el aparato de
5 recubrimiento se opera en una atmósfera que tiene un contenido de agua de aproximadamente 4 g/m³ o menor, de aproximadamente 3.5 g/m³ o menor, de aproximadamente 3 g/m³ o menor, de aproximadamente 2.5 g/m³ o menor, de aproximadamente 2.0 g/m³ o menor, de aproximadamente 1.5 g/m³
10 o menor, de aproximadamente 1.0 g/m³ o menor, o de aproximadamente 0.5 g/m³ o menor, incluyendo todos los rangos y subrangos entre los mismos. La atmósfera en la cual se lleva a cabo el recubrimiento puede comprender aire deshumidificado, nitrógeno deshumidificado u otro gas inerte
15 deshumidificado.

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

Las composiciones de la presente invención son efectivas para tratar el dolor pancreático (i.e., reducir o aliviar el dolor pancreático) y también proporcionan
25 absorción mejorada de grasas, proteínas y carbohidratos en pacientes que sufren de condiciones o trastornos asociados con una deficiencia enzimática digestivas. En una modalidad, las composiciones de la invención, en particular composiciones de pancrelipasa o pancreatina, pueden
30 utilizarse para tratar el dolor pancreático, por ejemplo, el dolor pancreático asociado con la insuficiencia pancreática

exocrina (EPI) asociada con diversas enfermedades o condiciones. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística (CF) o insuficiencia pancreática relacionada con el abuso del alcohol.

5 En algunas modalidades, tales composiciones pueden aliviar sustancialmente solo el dolor pancreático o el dolor pancreático en combinación con la falla en la absorción (e.g., de grasas) asociada con EPI en pacientes de fibrosis quística y otros pacientes incluyendo pacientes pediátricos.

10 En algunas modalidades, tales composiciones pueden incrementar el coeficiente de absorción de grasas (CFA) a al menos aproximadamente 85% o más en pacientes e fibrosis quística. Tales resultados pueden lograrse al co-administrar con otros agentes o composiciones, o pueden lograrse sin co-

15 administración con otros agentes. En una modalidad, tales resultados del CFA se logran sin la co-administración de inhibidores de bomba de protones tales como Prilosec®, Nexium® y lo similar.

 Para pacientes identificados por tener bajos

20 niveles de pH gastrointestinal (e.g., niveles de pH gastrointestinal < aproximadamente 4), pueden obtenerse resultados mejorados administrando las composiciones o formas de dosis de la presente invención junto con inhibidores de bomba de protones, antiácidos y otros fármacos que

25 incrementan el pH del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, las composiciones o formas de dosis de la presente invención pueden administrarse separadas de los inhibidores de bomba de protones, antiácidos u otros fármacos (ya sea antes de, concurrentemente con o después de la administración del

30 inhibidor de bomba de protones, antiácido, etc.). Alternativamente, el inhibidor de bomba de protones,

antiácido u otro fármaco pueden combinarse con la composición de pancreatina de la presente invención como una forma de dosis única.

Aún en otra modalidad, la presente invención
5 proporciona un método para tratar o prevenir el dolor pancreático y, opcionalmente, un trastorno asociado con una deficiencia enzimática digestivas que comprende administrar una composición de la presente invención a un mamífero que lo necesita. En una modalidad, el mamífero es un humano.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el dolor pancreático y/o para tratar un trastorno asociado con una deficiencia enzimática digestivas, que comprende administrar bajas dosis de enzimas pancreáticas (e.g., cápsulas de 7 x
15 5000 unidades USP de lipasa como se describe en la presente, o dosis similares de las composiciones comerciales conocidas en la técnica tales como CREON® 1206, 1212 o 1224; ULTRASE®, VIOKASE® etc.) a un paciente que lo necesita.

Aún en otra modalidad, la presente invención
20 proporciona un método para tratar o prevenir el dolor pancreático y, opcionalmente, un trastorno asociado con una deficiencia enzimática digestivas que comprende administrar una composición o forma de dosis de la presente invención a un mamífero que lo necesita, en donde la composición o forma
25 de dosis de la presente invención comprende, además de al menos una enzima digestiva, un inhibidor de bomba de protones, un antiácido, u otro medicamento que incrementa el pH gastrointestinal. Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir un
30 trastorno asociado con una deficiencia enzimática digestivas, que comprende administrar una composición o forma de dosis de

la presente invención, en combinación con una forma de dosis que comprende un inhibidor de bomba de protones, un antiácido u otro medicamento que incrementa el pH gastrointestinal.

Los trastornos que ocasionan o están asociados con el dolor pancreático y que pueden tratarse con la composición o forma de dosis oral de la presente invención incluyen condiciones en las cuales el paciente no tiene o tiene bajos niveles de enzimas digestivas o en las cuales los pacientes requieren un suplemento de enzimas digestivas. Por ejemplo, tales condiciones pueden incluir fibrosis quística, pancreatitis crónica, otras enfermedades pancreáticas (e.g., pancreatitis hereditaria, post-traumática y por aloinjerto, hemocromatosis, síndrome Shwachman, lipomatosis, o hiperparatiroidismo), efectos secundarios del cáncer o del tratamiento del cáncer, efectos secundarios de cirugía (e.g., cirugía de bypass gastrointestinal, procedimiento Whipple, pancreatectomía total, etc.) u otras condiciones en las cuales las enzimas pancreáticas no pueden llegar al intestino, bajo mezclado (e.g., gastrectomía Billroth II, otros tipos de cirugías de bypass gástrico, gastrinoma, etc.), efectos secundarios de tratamientos con fármacos tales como el tratamiento con metformina o aquellos fármacos utilizados para tratar los síntomas del VIH y enfermedades autoinmunes tales como la diabetes en las cuales el páncreas puede estar comprometido, obstrucción (e.g., litiasis pancreática y del conducto biliar, neoplasmas pancreáticos y duodenales, estenosis ductal), falla en la absorción asociada con la enfermedad celiaca, alergias a alimentos y envejecimiento. Otras condiciones que pueden tratarse con las composiciones de enzimas digestivas de la presente invención incluyen autismo, enfermedad de Parkinson,

diabetes, y trastornos disautonómicos.

La cantidad de la composición o forma de dosis de la presente invención administrada diariamente a mamíferos (e.g., humanos) depende del resultado pretendido. El médico
5 experto será capaz de prescribir la dosis requerida en base a su diagnóstico de la condición que va a tratarse.

Por ejemplo, para el tratamiento de la insuficiencia de enzimas digestivas en humanos (e.g., relacionada con la fibrosis quística) la dosis inicial típica
10 debe ser de 500 a 1000 unidades/kg/alimento de lipasa, sin que la dosis total exceda las 2500 unidades/kg/alimento de lipasa o las 4000 unidades/g de grasa/alimento de lipasa de acuerdo con las recomendaciones de la FDA de los E.U. Típicamente, un paciente debe recibir al menos 4 formas de
15 dosis por día, preferentemente administradas con alimentos.

En modalidades particulares, la dosis será de aproximadamente 80,000 unidades de lipasa y de aproximadamente 272,000 unidades de proteasa por alimento, en donde se proporciona aproximadamente de 5 a 25% de la enzima
20 (en base a la actividad) en forma de microesferas entéricamente recubiertas y aproximadamente de 95 a 75% de la enzima se proporciona en forma de las microesferas recubiertas.

En otras modalidades, la presente invención se
25 dirige a un método para tratar la insuficiencia pancreática exocrina, por ejemplo, ocasionada por cualquiera de las condiciones descritas en la presente, con bajas dosis de la composición recubierta entéricamente de enzimas digestivas, por ejemplo, las microesferas entéricamente recubiertas
30 descritas en la presente. Las dosis convencionales para tratar la insuficiencia pancreática, como se describe en la

presente, varían de aproximadamente 500 a 100 unidades/kg/alimento de lipasa. Por ejemplo, la etiqueta de la FDA para las cápsulas de pancrelipasa CREON® establece que la dosis de la enzima para adultos "debe iniciar con 500 unidades/kg de lipasa por peso corporal por alimento para aquellos mayores de 4 años de edad hasta un máximo de 2,500 unidades/kg de lipasa por peso corporal por alimento". Por tanto, para un adulto de 70 kg, que come 3 ½ comidas al día (i.e., 3 comidas y un refrigerio), la dosis diaria recomendada de la pancrelipasa CREON® variaría de aproximadamente 122,500 unidades de lipasa hasta aproximadamente 612,500 unidades de lipasa. Como se describe en la presente, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que dosis sustancialmente menores de las preparaciones entéricamente recubiertas de enzimas digestivas son efectivas para tratar la insuficiencia pancreática exocrina. Por consiguiente, las dosis de enzimas digestivas entéricamente recubiertas tan bajas como aproximadamente 100 unidades/kg/alimento de lipasa y de hasta aproximadamente 300 unidades/kg/alimento de lipasa son efectivas para tratar la insuficiencia pancreática exocrina, pero reduciendo sustancialmente la "carga de píldoras" en los pacientes que sufren de tales condiciones. Las dosis adecuadas incluyen aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, aproximadamente 200, aproximadamente 10, hasta 20, aproximadamente 230, aproximadamente 240, aproximadamente 250, aproximadamente 260, aproximadamente 270, aproximadamente 280, aproximadamente 290, o aproximadamente

300 unidades/kg/alimento de lipasa, incluyendo todos los rangos y subrangos entre los mismos, que pueden administrarse a un paciente que lo necesita.

Ejemplos

- 5 Ejemplo 1: Mini tabletas no recubiertas y entéricamente recubiertas de pancrelipasa

Las MT (mini tabletas) de pancrelipasa son una mezcla de material en bruto de pancrelipasa (e.g., obtenido de Nordmark) y excipientes (e.g., croscarmelosa de sodio, aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicona coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio) formada en tabletas utilizando perforadoras biseladas redondas de 2 mm de diámetro. Las características físicas de las MR de pancrelipasa antes del recubrimiento se muestran a

15 continuación en la Tabla 3.

20

Tabla 3	
Diámetro	2.0 mm
Peso (de 10 MT)	0.074 --- 0.086 g
Grosor (valor promedio de 10 MT)	2.2 ± 0.2 mm
Dureza	0.5 --- 2.0 Kp
Friabilidad* (20 g de MT - 30 min a 25 rpm)	0.0 --- 2.5%

* método USP

25 Las MT de pancrelipasa se recubrieron con una formulación (Tabla 4) utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 en el flujo de aire del proceso. El proceso de recubrimiento se llevó a cabo con el aire del proceso en tres

30 contenidos de humedad diferentes (Tabla 5). Para cada lote, el peso del recubrimiento fue aproximadamente el 15% del peso

total de las microesferas recubiertas. La composición de las microesferas recubiertas para cada conjunto de condiciones de proceso es aproximadamente la misma (Tabla 6) y pareció uniforme, suave y homogénea después del examen microscópico.

5

Tabla 4	
Material	% (peso/peso)
Ftalato de hipromelosa	10.19
Trietil citrato (TEC)	1.02
Talco	1.02
Etanol 96%	79.78
Acetona	7.99
	100.00

10

15

Tabla 5	
Lote	Contenido de humedad en el aire de proceso (g/m ³)
P9A165	8.8
P9A167	0.4
P9A170	3.6

20

Tabla 6	
Material	Composición de recubrimiento % (peso/peso)
MT de pancrelipasa	85.00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12.50
Trietil citrato (TEC)	1.25
Talco	1.25
	100.00

25

30

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

5

Tabla 7	
Lote	Pérdida al secado (%)
P9A165	2.8
P9A167	1.1
P9A170	1.7

Ejemplo 2: Mini tabletas entéricamente recubiertas

Las partículas de MT de pancrelipasa se recubrieron con dos composiciones de recubrimiento conteniendo diferentes cantidades de talco (Tabla 8).

10

15

Tabla 8		
Material	Composición % (peso/peso)	
	Bajo contenido de talco	Alto contenido de talco
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10.190	5.825
Trietil citrato (TEC)	1.020	0.580
Talco	1.020	5.825
Etanol 96%	79.780	79.780
Acetona	7.990	7.990
	100.000	100.000
Relación de HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:10
Contenido de sólidos total	12.23%	12.23%

20

Las pruebas de recubrimiento se llevaron a cabo utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 a fin de asegurar el flujo de aire del proceso a un bajo contenido de humedad (i.e., menor que 1 g/m³). Los pesos de los recubrimientos fueron de aproximadamente 15%. La composición teórica de los dos lotes se reporta en la Tabla 9. El examen microscópico indicó que los recubrimientos en todas las

25

30

muestras fueron suaves y homogéneos. Los contenidos de humedad residual se midieron por la pérdida al secado (Tabla 10).

5

Tabla 9		
Lote	P9A230	P9A240
Material	Bajo contenido de talco	Alto contenido de talco
Composición % (peso/peso)		
MT de pancrelipasa	85.000	85.000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12.500	7.143
Trietil citrato (TEC)	1.250	0.714
Talco	1.250	7.143
	100.000	100.000

10

15

Tabla 10	
Lote	Pérdida al secado (%)
P9A230	0.9
P9A240	0.9

Ejemplo 3: Mini tabletas entéricamente recubiertas

20

Composiciones de recubrimiento “altas en talco” y “bajas en talco” similares a las descritas en la Tabla 6, excepto que el solvente de etanol (etanol 96%, agua 4%) /acetona se remplazó con acetona al 100% (Tabla 11).

25

30

Tabla 11		
Material	Composición % (peso/peso)	
	Bajo contenido de talco	Alto contenido de talco
Ftalato de hipromelosa	10.190	5.825
Trietil citrato (TEC)	1.020	0.580
Talco	1.020	5.825
Acetona	87.770	87.770
	100.000	100.000
Relación de HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:10
Contenido de sólidos total	12.23%	12.23%

5 Las pruebas de recubrimiento se llevaron a cabo
 utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado
 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 a fin de
 asegurar el flujo de aire del proceso a un bajo contenido de
 humedad (i.e., menor que 1 g/m³). Los pesos de los
 10 recubrimientos fueron de aproximadamente 15%. La composición
 teórica de los dos lotes se reporta en la Tabla 12.

15

Tabla 12		
Lote	P9A318 Bajo contenido de talco	P9A352 Alto contenido de talco
Material	Composición % (peso/peso)	
MT de pancrelipasa	85.000	85.000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12.500	7.143
Trietil citrato (TEC)	1.250	0.714
Talco	1.250	7.143
	100.000	100.000

20

Las partículas de MT de pancrelipasa se recubrieron
 con dos composiciones de recubrimiento que tienen un nivel de
 talco intermedio entre los niveles "bajo" y "alto" empleados
 anteriormente (HP55:TEC:Talco = 10:1:5), utilizando ya sea
 25 acetona o una mezcla de etanol/acetona como el solvente de
 recubrimiento. La composición teórica de las dos
 suspensiones de recubrimiento se muestra en la Tabla 13
 siguiente.

30

Tabla 13		
	Composición % (peso/peso)	
Material	Contenido intermedio de talco	
Ftalato de hipromelosa	7.644	7.644
Trietil citrato (TEC)	0.764	0.764
Talco	3.822	3.822
Etanol	79.780	
Acetona	7.000	87.770

5

Las pruebas de recubrimiento se llevaron a cabo
10 utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado
equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 a fin de
asegurar el flujo de aire del proceso a un bajo contenido de
humedad (i.e., menor que 1 g/m³).

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

Tabla 14		
Lote	P9A483 - P9A485 - P9A486 Etanol/acetona como solvente	P9A405 - P9A476 - P9A477 Acetona como solvente
Material	Composición % (peso/peso)	
25 MT de pancrelipasa	85.00	85.00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	9.37	9.37
Trietil citrato (TEC)	0.94	0.94
Talco	4.69	4.69
30	100.00	100.00

El examen microscópico del recubrimiento para las

seis muestras pareció suave y homogéneo.

Ejemplo 8: Micro tabletas entéricamente recubiertas y no recubiertas

Micro tabletas

5 Para proporcionar elecciones adicionales para la dosis se prepararon formulaciones en las cuales se redujeron significativamente las dimensiones de las tabletas. La mezcla de pancrelipasa se formó en tabletas con perforadoras de curvatura redondas de 1.5 mm de diámetro y 1.2 mm de
10 radio.

Los parámetros e compresión se ajustaron para obtener micro tabletas ("µT") con una friabilidad menor que 2.5% (método USP). Las características del lote 9ª402 se muestran en la Tabla 15.

15

Tabla 15	
Lote P9A402	Valores
Diámetro	1.5 mm
Peso (de 20 µT)	0.71 g (0.070 - 0.073)
Grosor (como valor promedio de 20 µT)	1.73 mm (1.70 - 1.77)
20 Dureza (como valor promedio de 20 µT)	4 Newton (3 - 5)
Friabilidad (20 g de µT . 30 min a 25 rpm)	1.80%

El lote P9A402 se recubrió en un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador
25 Munters ML 1350 a fin de asegurar el flujo de aire del proceso a un bajo contenido de humedad (i.e., menor que 1 g/m³) con una suspensión que tiene la composición de la Tabla 4. Se obtuvo un peso de recubrimiento de 22%. El examen microscópico de los recubrimientos de película indicó que
30 todas las muestras parecieron suaves y homogéneas.

La composición teórica del lote Lot P9A422 se

muestra en la Tabla 16.

Tabla 16	
Lote P9A422	Composición de recubrimiento estándar % (peso/peso)
MT de pancrelipasa	78.00
5 Ftalato de hipromelosa	18.34
Trietil citrato (TEC)	1.83
Talco	1.83
	100.000

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

Tabla 17		
Características	Lote P9A457	Lote P9A459
Diámetro	1.5 mm	1.5 mm
15 Peso (de 20 µT)	0.072 g (0.070 - 0.073)	0.071 g (0.070 - 0.074)
Grosor (como valor promedio de 20 µT)	1.73 mm (1.67 - 1.83)	1.74 mm (1.69 - 1.82)
Dureza (como valor promedio de 20 µT)	5 Newton (3 - 6)	5 Newton (4 - 6)
20 Friabilidad (20 g de µT - 30 min a 25 rpm)	1.99%	2.02%

Las micro tabletas preparadas anteriormente fueron ligeramente oblongas (ver Tabla 15); la relación entre el grosor y el diámetro de la micro tableta fue de entre 1.22:1 y 1.15:1.

Para reducir adicionalmente las dimensiones de las micro tabletas, se prepararon nuevas muestras con relaciones de grosor a diámetro más cercanas a 1:1 (Lote Q9A006), se muestran a continuación en la Tabla 18.

Tabla 18	
Características	Lote Q9A006
Diámetro	1.5 mm
Peso (de 20 µT)	0.60 g (0.058 - 0.062)
Grosor (como valor promedio de 20 µT)	1.50 mm (1.45 - 1.58)
Dureza (como valor promedio e 20 µT)	5 Newton (4 - 6)
30 Friabilidad (20 g de µT - 30 min a 25 rpm)	1.63%

El lote Q9A006 se recubrió con las composiciones mostradas en la Tabla 19 a un peso de recubrimiento de 22%. Las pruebas de recubrimiento se llevaron a cabo utilizando un aparato Glatt GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 a fin de asegurar el flujo de aire de procesamiento a un bajo contenido de humedad (menor que 2 g/m³).

La composición teórica del lote Q9A019 de micro tabletas recubiertas fue la misma que la mostrada en la Tabla 19. El examen microscópico indicó que los recubrimientos fueron suaves y homogéneos.

20

25

30

Tabla 19	
	Composición % (peso/peso)
Material	Contenido de talco intermedio
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7.644
Trietil citrato (TEC)	0.764
Talco	3.822
Acetona	87.770
	100.000
Relación de HP:TEC:Talco	10:1:5
Contenido total de solidos	12.23%

Ejemplo 9: Tratamiento con combinación de pancreatina

recubierta entéricamente y no recubierta

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

Cada cápsula de la Composición A contiene aproximadamente 10 pequeñas microesferas entéricamente recubiertas con un total de 10,000 unidades USP de lipasa y
10 34,000 unidades USP de proteasa, y 10 microesferas no recubiertas de 10,000 unidades USP de lipasa y de 34,000 unidades USP de proteasa. Cada cápsula de la Composición B contiene aproximadamente 2 pequeñas microesferas entéricamente recubiertas con un total de 2,000 unidades USP
15 de lipasa y de 6,800 unidades USP de proteasa y 18 microesferas no recubiertas con un total de 18,000 unidades USP de lipasa y de 61,200 unidades USP de proteasa. Se utilizó la terapia de remplazo de enzimas pancreáticas (PERT) actual individual con PEP entéricamente recubiertas como
20 control activo.

El Grupo 1 se seleccionó al azar para recibir 4 cápsulas por alimento de la Composición A, 16 cápsulas por día divididas en las 4 comidas, y el Grupo 2 se seleccionó al azar para recibir la Composición B, 16 cápsulas por día
25 divididas en las 4 comidas. Al Grupo 3 se administró la misma PERT a una dosis fija de cápsulas por día proporcionadas antes de la selección.

La eficacia se evaluó cuantificando la severidad del dolor como el número de episodios de dolor/día y
30 severidad del dolor, medido en una escala análoga visual de 11 puntos. El objetivo secundario es medir la falla en la

absorción de grasas evaluando el CFA.

El criterio de inclusión de los pacientes fue como sigue:

Diagnóstico de pancreatitis crónica confirmado por
5 un ERP anormal (Cambridge II o III modificado) con
esteatorrea concomitante con un CFA $\leq 70\%$ en la línea de base
(> 7 g de grasa en deposición/día en pacientes con 100 g de
ingestión de grasas);

Dolor gastrointestinal superior crónico recurrente
10 de al menos 1 episodio por día;

Capaces de cambiar desde un tratamiento de PEO
comercial existente;

Clínicamente estables sin evidencia de enfermedad
concomitante o infección aguda del tracto respiratorio
15 superior o inferior durante el intervalo de 7 días precedente
al acceso a esta prueba clínica.

El estudio se dividió en 3 períodos:

1. Período de selección: duración 1 semana,
evaluación de elegibilidad.
- 20 2. Período de limpieza (1 semana): los pacientes
descontinúan su PEP actual, mientras permanecen con toda la
medicación concomitante permitida; específicamente, se
permite a los pacientes permanecer con la medicación para
control del ácido gástrico, incluyendo PPIs. Al final del
25 período de limpieza, se determina el CFA.

3. Período de tratamiento 1 (4 semanas): todos
los pacientes recibieron su PERT actual a una dosis fija
individual necesaria para controlar la esteatorrea.

4. Período de tratamiento 2 (4 semanas): el Grupo
30 1 se selecciona al azar para recibir 4 cápsulas por alimento
de la Composición A a una dosis fija de unidades/kg. El

Grupo 2 se seleccionará al azar para recibir la Composición B a una dosis fija de unidades/kg. Se administró al Grupo 3 la misma PERT proporcionada antes de la selección durante 4 semanas a la dosis a la cual estaban inicialmente. Al final
5 del período de tratamiento 2, se determina el CFA.

5. Se registró la frecuencia y la severidad del dolor durante los períodos de limpieza y tratamiento diariamente.

La eficacia se evaluó comparando la frecuencia y la
10 severidad del dolor así como el uso de la medicación para el dolor entre los períodos de tratamiento para cada uno de los grupos de tratamiento. También se evaluó la eficacia comparando el CFA derivado de una dieta definida y la recolección de deposición cuantitativa de 3 días entre el
15 período de tratamiento 2 y el período de limpieza para cada uno de los grupos de tratamiento. Finalmente, se comparó la frecuencia y la severidad del dolor y el CFA entre los grupos de tratamiento en el período de tratamiento 2.

Después del tratamiento con la Composición A y la
20 Composición B, ambas composiciones fueron efectivas para tratar el dolor pancreático, y ambas composiciones fueron efectivas para tratar la insuficiente pancreática crónica. La Composición B fue más efectiva que la Composición A para tratar el dolor pancreático.

25 Ejemplo 10

Se llevó a cabo un estudio cruzado, aleatorizado, oculto doble, de control de respuesta a la dosis para evaluar la eficacia de las composiciones de acuerdo con la presente invención. Después de la selección, los pacientes elegibles
30 iniciaron la fase ambulatoria de línea de base con placebo (4 días). En el día 5, se les hospitalizó durante 3 a 5 días,

para experimentar una determinación del coeficiente de absorción de grasas (CFA) por 72 horas de "línea de base" bajo dieta controlada y utilizando un marcador de deposición para indicar el inicio y el final del período de dieta controlada, mientras continuaron recibiendo el tratamiento con placebo. Al final de la fase de línea de base con placebo, los pacientes se seleccionaron al azar para una secuencia de dosis EUR-1008 de "alta dosis seguida por una baja dosis" o de "baja dosis seguida por una alta dosis" y se procedió a la prima fase cruzada. Cada fase cruzada consistió de un período de estabilización durante 6 días en casa, seguido por una hospitalización de 3 a 5 días para experimentar una determinación del CFA de 72 horas utilizando una dieta controlada y utilizando un marcador de deposición para indicar el inicio y el final del período de dieta controlada.

El objetivo de eficacia primario del estudio fue evaluar la diferencia en el coeficiente de absorción de grasas (CFA) de los pacientes tratados con pancreatina recubierta entéricamente a alta dosis vs. pancreatina recubierta entéricamente a baja dosis en el tratamiento de signos y síntomas, y el manejo de la falla de la absorción en pacientes con EPI asociada con la pancreatitis crónica diagnosticada.

Los pacientes elegibles iniciaron la fase ambulatoria de línea de base con placebo (4 días). En el día 5, se les hospitalizó durante 3 a 5 días, para experimentar una determinación del CFA e 72 horas de "línea de base" bajo una dieta controlada y utilizando un marcador de deposición para indicar el inicio y el final del período de dieta controlado, mientras que continuaron recibiendo el

tratamiento con placebo. Al final de la fase de línea de base con placebo, los pacientes se seleccionaron al azar para una secuencia de dosis con pancreatina recubierta entéricamente de "alta dosis seguida por una baja dosis" o de "baja dosis seguida por una alta dosis" y se procedió a la prima fase cruzada. Cada fase cruzada consistió de un período de estabilización durante 6 días en casa, seguido por una hospitalización de 3 a 5 días para experimentar una determinación del CFA de 72 horas utilizando una dieta controlada y utilizando un marcador de deposición para indicar el inicio y el final del período de dieta controlada.

La alta dosis (cápsulas de 7 x 20,000 unidades USP de lipasa, Composición 4, Tabla 20) se administró en la dosis diaria fija de 7 cápsulas por día calendario total, distribuidas de acuerdo con el tamaño (contenido de grasas estimado) de las comidas (ejemplo posible: 2 cápsulas con el desayuno, 2 cápsulas con el almuerzo, 2 cápsulas con la comida y 1 cápsula con un refrigerio).

Tabla 20				
Contenido (mg/cápsula) para cada resistencia de dosis				
Componente	Composición 1 (µT)	Composición 2 (MT)	Composición 3 (MT)	Composición 4 (MT)
µT o MT				
Pancrelipasa	55.7 (5,000 unidades USP)	108.9 (10,000 unidades USP)	163.4 (15,000 unidades USP)	217.8 (20,000 unidades USP)
Croscarmelosa de sodio	1.9	3.6	5.5	7.3
Aceite de ricino hidrogenado	0.6	1.2	1.8	2.4
Dióxido de sílica coloidal	0.3	0.6	0.9	1.2
Celulosa microcristalina	3.1	6.1	9.1	12.1
Estearato de magnesio	0.3	0.6	0.9	1.2
Recubrimiento				
Ftalato de hipromelosa	12.2	18.9	28.4	37.8
Talco	6.1	9.5	14.2	18.9
Trietil citrato	1.2	1.92	2.8	3.8

La baja dosis (cápsulas de 7 x 5,000 unidades USP
5 de lipasa, Composición 1, Tabla 20) se administró en la dosis
diaria fija de 7 cápsulas por día calendario total,
distribuidas de acuerdo con el tamaño (contenido de grasas
estimado) de las comidas (ejemplo posible: 2 cápsulas con el
desayuno, 2 cápsulas con el almuerzo, 2 cápsulas con la
10 comida y 1 cápsula con un refrigerio).

Se administró un placebo igual a la dosis diaria
fija de 7 cápsulas por día calendario total, como para el
tratamiento activo. Cada fase de tratamiento cruzada
consistió de un período de estabilización durante 6 días en
15 casa, seguido por una hospitalización de 3 a 5 días.

El CFA medio fue significativamente más alto
después del tratamiento con ambos niveles de dosis que al
final del período de línea de base con placebo. Los cambios
promedio desde el período de línea de base con placebo fueron
20 de 7.19 ± 14.49 ($p < 0.001$) para la dosis baja y de $8.18 \pm$
 17.35 (95% CI, 4.10 a 12.26) para la dosis alta. La
diferencia entre los promedios LS de la dosis alta y la dosis
baja fue de 1.023 % (95% CI, -0.656 a 2.701), mostrando así
que la diferencia entre las dosis no fue estadísticamente
25 significativa ($p = 0.228$). Por tanto, este estudio descubrió
sorprendentemente que el bajo nivel de la enzima recubierta
fue efectivo para corregir la falla de absorción en pacientes
con pancreatitis crónica y que las dosis más altas no
conducen a ningún incremento en el coeficiente de absorción
30 de grasas (CFA).

Estos resultados muestran que dosis sustancialmente

más bajas de enzimas digestivas entéricamente recubiertas son efectivas para tratar la insuficiencia pancreática exocrina que las convencionalmente utilizadas. Por ejemplo, la etiqueta de la FDA para las cápsulas de pancrelipasa CRON® establece que la dosis de enzimas para adultos "debe iniciar con 500 unidades/kg de lipasa por peso corporal por alimento para aquellos mayores de 4 años de edad hasta un máximo de 2,500 unidades/kg de lipasa por peso corporal por alimento". Por tanto, para un adulto de 70 kg, que come 3 ½ comidas al día (i.e., 3 comidas y un refrigerio), la dosis diaria recomendada de la pancrelipasa CREON® variaría de aproximadamente 122,500 unidades de lipasa hasta aproximadamente 612,500 unidades de lipasa. En contraste, el presente estudio demuestra que las dosis diarias tan bajas como 35,000 unidades de lipasa son efectivas para tratar la insuficiencia pancreática exocrina - menos que el 30% de la dosis mínima convencionalmente aceptada de enzimas digestivas.

Además, los resultados de este estudio también demuestran que puede utilizarse una pequeña cantidad de enzimas recubiertas para corregir la falla en la absorción de grasas, mientras que puede incluirse una cantidad mayor de enzimas no recubiertas en una forma de dosis única para el tratamiento del dolor pancreático. Tal producto no sería un excesivo incremento en la carga de píldoras sobre el uso actual ni un incremento total significativo en el nivel de enzimas consumido, manteniendo así las características de seguridad del fármaco mientras se preserva su eficacia en el tratamiento de la falla de absorción. Particularmente, se tendría inmediatamente disponible suficiente proteasa no recubierta al salir del estómago para degradar adecuadamente

el péptido de liberación de CCK y, por tanto, sería efectiva para tratar dos síntomas principales de la pancreatitis crónica; el dolor y la falla en la absorción, con una sola medicación. Por consiguiente, una forma de dosis que
5 contiene enzimas digestivas tanto entéricamente recubiertas como no recubiertas en una sola píldora o cápsula será efectiva para el tratamiento de pancreatitis crónica y de cualquier enfermedad pancreática que presente tanto dolor como falla en la absorción.

10 La descripción anterior de la invención se ha presentado con el propósito de ilustración y descripción. Ésta no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa descrita. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Las
15 descripciones de las modalidades se seleccionaron a fin de explicar y describir los principios de la presente invención y su aplicación práctica, y no pretender ser limitantes del alcance de las reivindicaciones.

Todas las publicaciones y patentes o solicitudes de
20 patente citadas en la presente se incorporan mediante la referencia en su totalidad en la misma medida en que se indicaría específica e individualmente incorporada mediante la referencia cada publicación, patente o solicitud de patente individual.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de enzimas digestivas en multi-particulado que comprende microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas, y microesferas
5 no recubiertas que contienen enzimas digestivas, en donde:

las microesferas entéricamente recubiertas que contienen las enzimas digestivas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo, en donde el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 lipasa, y el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico; y

las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de proteasa, y se encuentran sustancialmente libres
15 de un recubrimiento entérico de polímero;

en donde la actividad de lipasa de las microesferas recubiertas varía desde aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 10,000 unidades USP, y la actividad de proteasa en las microesferas no recubiertas varía desde
20 aproximadamente 65,000 unidades USP hasta aproximadamente 34,000 unidades USP.

2. La composición de enzimas digestivas en multi-particulado de la reivindicación 1, en donde la actividad de lipasa de las microesferas recubiertas varía desde
25 aproximadamente 1000 unidades USP hasta aproximadamente 5000 unidades USP.

3. La composición de enzimas digestivas en multi-particulado de la reivindicación 1, en donde la actividad de lipasa de las microesferas recubiertas varía desde
30 aproximadamente 2000 unidades USP hasta aproximadamente 4000 unidades USP.

4. La composición de enzimas digestivas en multi-particulado de la reivindicación 1, en donde:

cada una de las microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas que contienen enzimas digestivas
5 comprende lipasa y proteasa y tiene sustancialmente la misma actividad de proteasa y lipasa;

la proporción de la actividad de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen
10 enzimas digestivas varía desde aproximadamente 95:5 hasta aproximadamente 50:50; y

la proporción de la actividad de proteasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen
15 enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 50:50.

5. La composición de enzimas digestivas en multi-particulado de la reivindicación 2, en donde:

la proporción de la actividad de lipasa en las
20 microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 95:5 hasta aproximadamente 75:25; y

la proporción de la actividad de proteasa en las
25 microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas a las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 5:95 hasta aproximadamente 25:75.

6. Una forma de dosis que comprende la
30 composición de enzimas digestivas en multi-particulado de la reivindicación 1.

7. La forma de dosis de la reivindicación 6, en donde las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad de proteasa total que varía desde aproximadamente 34,000 unidades USP de proteasa hasta
5 aproximadamente 62,000 unidades USP de proteasa.

8. La forma de dosis de la reivindicación 6, en donde las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad de proteasa total que varía desde aproximadamente 47,000 unidades USP de proteasa hasta
10 aproximadamente 62,000 unidades USP de proteasa.

9. La forma de dosis de la reivindicación 6, en forma de una cápsula rellena con la composición de enzimas digestivas en multi-particulado.

10. Un método para tratar el dolor de
15 pancreatitis, que comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesita.

11. Un método para tratar el dolor de pancreatitis y la insuficiencia pancreática, que comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo
20 necesita.

12. El método de la reivindicación 11, en donde dicha administración comprende administrar, por alimento, una cantidad de la composición de enzimas digestivas en multi-particulado de tal manera que la actividad de lipasa de las
25 microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 5,000 unidades USP de lipasa.

13. Un método para tratar insuficiencia pancreática exocrina, que comprende administrar a un paciente
30 que lo necesita una dosis terapéuticamente efectiva de la composición en multi-particulado de la reivindicación 1, en

donde la cantidad de las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas en dicha dosis terapéuticamente efectiva varía desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 unidades USP de lipasa/kg/alimento.

5 14. El método de la reivindicación 13, en donde la dosis diaria de lipasa en las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 35,000 hasta aproximadamente 90,000 unidades USP de lipasa.

10 15. Un método para tratar el dolor pancreático, que comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesita.

15 16. El método de la reivindicación 15, en donde dicha administración comprende administrar, por alimento, una cantidad de la composición de enzimas digestivas en multi-particulado de tal manera que la actividad de proteasa de las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas varía desde aproximadamente 130,000 hasta aproximadamente 260,000 unidades USP de proteasa.

20

RESUMEN

Las composiciones de la presente invención, que comprenden la combinación de microesferas que contienen enzimas pancreáticas entéricamente recubiertas y no
5 recubiertas son útiles para tratar o prevenir el dolor de pancreatitis y opcionalmente trastornos asociados con deficiencias enzimáticas digestivas.

Aptalio 4240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0024399
		Bogotá D.C., Marzo 08 de 2012 - 16:06:25

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.	NI 830.121.797
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467134953	08/03/2012	7.480.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	180.000.00	180.000.00
				\$180.000.00
			=====	

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-050658- -00000-0000
Fecha: 2012-03-26 16:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

75



No. 12-050658-00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐