



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-101677- -00015-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 87 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 14-026502- -00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87 88

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIONES DE ENZIMA DIGESTIVA ESTABLE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ APTALIS PHARMA LIMITED

DOMICILIO _____ CO. WICKLOW, IRLANDA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



No. 09-101677-00015-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 27 28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 14-026502-00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27 28

DIRECCIÓN DE NUEV.
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FI

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

APTALIS PHARMA LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Irlanda	The Yard House, Killruddery Estate, Southern Cross Road, Bray,	Co. Wicklow
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente : 09.101.677

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5. Comprobante de Pago No 14-0014782 Fecha 2014/02/07
Comprobante de Pago No 14-0014778 Fecha 2014/02/07

6. Anexos

☒

 Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☒

 Comprobante de pago por 22 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$682.000

☒

 Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

 Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

 Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquéen	Tarjeta Profesional 23.555

MGM

AHAIAHANCAID-AF259747WPC19486

3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 09.101.677. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 88051 del 27 de diciembre de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 18 de Septiembre de 2009 y las prioridades que allí se reivindican de 20 de febrero de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 09.101.677

COMPOSICIONES DE ENZIMA DIGESTIVA ESTABLE

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud Provisional U.S. No. 60/902,091 presentada en Febrero 20, 2007, la Solicitud Provisional U.S. No. 60/902,093 presentada en Febrero 20, 2007, y la Solicitud Provisional U.S. No. 60/902,092 presentada en Febrero 20, 2007, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

En los casos de insuficiencia pancreática, la pancrelipasa y otros productos de enzimas pancreáticas (PEPs) se pueden administrar para remediar por lo menos parcialmente la deficiencia de enzima originada por varias enfermedades que afectan el páncreas, tal como 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 afligidos con fibrosis quística. Sin estos complementos, los pacientes llegan a deteriorarse nutricionalmente en forma severa. Este deterioro nutricional puede ser letal si se deja sin tratamiento, particularmente en el caso de los lactantes.

La sustancia de fármaco pancrelipasa es principalmente una combinación de tres clases de enzima: lipasa, proteasa y amilasa, junto con sus varios cofactores y coenzimas. Estas enzimas se producen naturalmente en el páncreas y son importantes en la digestión de grasas, proteínas y carbohidratos. La pancrelipasa se prepara típicamente de glándulas pancreáticas porcinas, aunque

también se pueden utilizar otras fuentes, por ejemplo aquellas descritas en la U.S. 6,051,220, U.S. 2004/0057944, 2001/0046493, y WO 2006/044529, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia. Las enzimas catalizan la hidrólisis de grasas en glicerol y ácidos grasos, almidón en dextrina y azúcares, y proteína en aminoácidos y sustancias derivadas.

Las enzimas pancreáticas muestran actividad óptima bajo condiciones casi neutras y ligeramente alcalinas. Bajo condiciones gástricas, las enzimas pancreáticas se pueden inactivar con una pérdida resultante en la actividad biológica. Por lo tanto, las enzimas administradas exógenamente se protegen generalmente contra inactivación gástrica y permanecen intactas durante su tránsito a través del estómago y en el duodeno. Aunque es deseable cubrir las enzimas pancreáticas, también se encuentran preparaciones no recubiertas en el comercio. Las lipasas pancreáticas son las más sensibles a la inactivación gástrica y son las enzimas más importantes en el tratamiento de absorción insuficiente. La actividad lipasa se monitorea típicamente para determinar la estabilidad de una composición de enzima que contiene lipasa.

Después de pasar a través del estómago, las enzimas se deben liberar en el duodeno dentro de 5-30 minutos, ya que la digestión mediante enzimas pancreáticas y la absorción de los metabolitos tiene lugar principalmente en el segmento superior del intestino, aunque la digestión y la absorción pueden tener lugar a través del tránsito en el tracto GI. Las enzimas pancreáticas se han recubierto típicamente con un polímero de recubrimiento entérico, que protege la composición de enzima contra el ambiente ácido del estómago y luego proporciona la liberación de la enzima en el intestino.

Las preparaciones de enzima pancreática convencionales son intrínsecamente inestables y no poseen la vida útil típicamente asociada con los productos farmacéuticos aprobados para uso oral. La actividad de las preparaciones de enzima pancreática se determina típicamente con base en la actividad de la lipasa, que es una de las enzimas más sensibles a perder actividad enzimática durante el almacenamiento. Las composiciones de enzima digestiva disponibles comercialmente muestran una pérdida de actividad lipasa durante el tiempo de hasta aproximadamente 35% o más. Con el fin de compensar las pérdidas de actividad enzimática durante el almacenamiento y para asegurar que el producto proporciona la potencia reivindicada en la etiqueta al final de la vida útil, los fabricantes típicamente sobrecargan las formas de dosificación de 5% a 60% y las especificaciones USP actuales para las Cápsulas de Liberación Retardada de Pancrelipasa permiten Pancrelipasa equivalente a no menos de 90% y no más de 165% de la actividad lipasa etiquetada.

En la práctica esto significa que los pacientes y prescriptores son incapaces de juzgar la concentración de dosificación con exactitud, con el resultado práctico que la dosificación apropiada necesita ser determinada empíricamente para cada nueva prescripción. Los pacientes con trastornos de insuficiencia pancreática exocrina cuentan con estos fármacos para proporcionar las enzimas que ellos necesitan para digerir apropiadamente el alimento. Si la etiqueta contiene una declaración inexacta acerca de la potencia del producto particular, entonces el paciente está en riesgo de recibir demasiado o muy poco de la medicina.

De acuerdo con lo anterior, sería deseable proporcionar una composición de enzima digestiva estable capaz de mantener la actividad necesaria para la vida útil esperada de la preparación de enzima, sin depender de sobrecargar la forma

de dosificación.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con composiciones de enzima digestiva estable y formas de dosificación y métodos para producir composiciones de enzima estable y formas de dosificación. Más particularmente, la presente invención se relaciona con composiciones de enzima recubierta entérica y formas de dosificación que exhibe pérdida mínima de la actividad bajo condiciones de almacenamiento típicas.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende por lo menos una enzima digestiva, en donde la composición tiene un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos.

En otra modalidad, una composición de la presente invención comprende por lo menos una enzima digestiva, en donde la composición tiene una actividad de agua de aproximadamente 0.6 o menos.

En otra modalidad, una composición de la presente invención comprende por lo menos una enzima digestiva estabilizada, en donde la por lo menos una enzima digestiva estabilizada exhibe una pérdida de actividad de no más de aproximadamente 15% después de seis meses de prueba de estabilidad acelerada.

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación tal como un comprimido o una cápsula cargada con la composición de

la presente invención.

En aún otra modalidad, una composición de la presente invención comprende adicionalmente la por lo menos una enzima digestiva recubierta con un recubrimiento, en donde el recubrimiento comprende un polímero entérico y opcionalmente por lo menos un material inorgánico.

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona un empaque que comprende un contenedor sellado hecho de material resistente a la humedad, un desecante, y por lo menos una forma de dosificación de la presente invención, en donde el desecante y por lo menos una forma de dosificación están dentro del contenedor sellado.

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar un trastorno asociado con deficiencia de enzima digestiva que comprende administrar una composición de la presente invención a un mamífero en necesidad del mismo.

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona un método para preparar una composición de la presente invención. En una modalidad, comprende partículas recubiertas de la por lo menos una enzima digestiva en una atmósfera que tiene un contenido de humedad de aproximadamente 3.6 g de agua por m³ o menos, con un recubrimiento que comprende un polímero entérico y por lo menos un material inorgánico, formando por lo tanto una pluralidad de partículas de liberación retardada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se dirige a una composición de enzima digestiva estabilizada. El término "enzima digestiva estabilizada" significa una enzima digestiva que mantiene actividad enzimática sustancial después de almacenamiento a largo plazo. El término "enzima digestiva" denota una enzima en el tracto alimenticio que degrada los componentes del alimento de tal manera que ellas se pueden tomar o absorber por el organismo.

Clases no limitantes de enzimas digestivas adecuadas para uso en la presente invención incluyen lipasas, amilasas y proteasas. Ejemplos no limitantes de enzimas digestivas incluyen pancrelipasa (también referida como pancreatina), lipasa, colipasa, tripsina, quimiotripsina, quimiotripsina B, pancreatopeptidasa, carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa B, éster de glicerol hidrolasa, fosfolipasa, éster de esteroles hidrolasa, elastasa, quininogenasa, ribonucleasa, desoxiribonucleasa, α -amilasa, papaína, quimiopapaína, glutenasa, bromelaína, ficina, β -amilasa, celulasa, β -Galactosidasa, lactasa, sacarosa, 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 aquí se refiere a uno cualquiera de los tipos de enzima presentes en la secreción pancreática, tal como amilasa, lipasa, proteasa, o mezclas de las mismas, o cualquier extracto de origen pancreático que tiene actividad enzimática, tal como pancreatina. La enzima pancreática se puede obtener a través de la extracción del páncreas, producida artificialmente, u obtenida de fuentes diferentes del páncreas, tal como de microtubos, tejidos de plantas u otros 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, que incluyen enzimas amilasa, lipasa, y proteasa. La pancrelipasa está disponible comercialmente, por ejemplo de Nordmark Arzneimittel GmbH, o Scientific Protein Laboratories LLC.

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

Ejemplos de lipasas adecuadas para la presente invención incluyen, pero no se limitan a lipasa animal (por ejemplo, lipasa porcina), lipasa bacteriana (por ejemplo, lipasa *Pseudomonas* y/o lipasa *Burkholderia*), lipasa fúngica, lipasa vegetal, lipasa recombinante (por ejemplo, producida por vía de tecnología ADN recombinante por una célula anfitriona adecuada, seleccionada de una cualquiera de células anfitrionas de bacterias, levadura, hongos, plantas, insectos o de mamíferos en cultivos, o lipasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácido que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de ocurrencia natural, lipasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica lipasa de ocurrencia natural, etc.), lipasa modificada químicamente, o mezclas de las mismas.

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

Las amilasas adecuadas para uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a amilasas animales, amilasas bacterianas, amilasas fúngicas (por ejemplo, amilasa *Aspergillus* y , preferiblemente, es amilasa *Aspergillus oryzae*), amilasas de planta, amilasas recombinantes (por ejemplo, producidas por vía de tecnología ADN recombinante por una célula anfitriona adecuada, seleccionada de una cualquiera de células anfitrionas de bacterias, levadura, hongos, planta, insecto o mamífero en el cultivo, o amilasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácido que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de ocurrencia natural, amilasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica amilasa de ocurrencia natural, 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 generalmente a enzimas (por ejemplo, proteinasas, peptidasas, o enzimas proteolíticas) que degrada enlaces de péptido entre aminoácidos de proteínas. Las proteasas se identifican generalmente por su tipo catalítico, por ejemplo, peptidasas de ácido aspártico, peptidasas cisteína (tiol), metalopeptidasas, peptidasas serina, peptidasas treonina, proteasas alcalinas o semialcalinas, neutrales y peptidasas de mecanismo catalítico no conocido.

Ejemplos no limitantes de proteasas adecuadas para uso en las composiciones o formas orales de dosificación de la presente invención incluyen proteasas serina, proteasas treonina, proteasas cisteína, proteasas de ácido aspártico (por ejemplo, plasmepsina) metaloproteasas, proteasas de ácido glutámico, etc. adicionalmente, las proteasas adecuadas para uso en las

composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención incluyen, pero no se limitan a proteasas de animal, proteasas bacterianas, proteasas fúngicas (por ejemplo, una proteasa *Aspergillus melleus*), proteasas de planta, proteasas recombinantes (por ejemplo, producidas por vía de tecnología ADN recombinante por una célula anfitriona adecuada, seleccionada de una cualquiera de células anfitrionas de bacterias, levadura, hongos, plantas, insectos o mamíferos en el cultivo, o proteasas recombinantes que incluyen una secuencia de aminoácido que es homóloga o sustancialmente idéntica a una secuencia de ocurrencia natural, proteasas codificadas por un ácido nucleico que es homólogo o sustancialmente idéntico a un ácido nucleico que codifica proteasa de ocurrencia natural, etc.), proteasas químicamente modificadas, o mezclas de las mismas.

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede comprender una o más lipasas (es decir, una lipasa, o dos o más lipasas), una o más amilasas (es decir, una amilasa, o dos o más amilasas), una o más proteasas (es decir, una proteasa, o dos o más proteasas), 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 (por ejemplo, lipasa, colipasa, fosfolipasa A2, esterasa colesterol), proteasas (por ejemplo, tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasa A y B, elastasa, quininogenasa, inhibidor de tripsina), amilasas, y opcionalmente nucleasas (ribonucleasa, desoxiribonucleasa). En otra modalidad, la enzima digestiva es sustancialmente similar a fluido pancreático humano. En aún otra modalidad, la enzima digestiva es pancrelipasa USP. En todavía otra

modalidad, la enzima digestiva es pancrelipasa ESP que tiene una actividad lipasa de 69-120 U USP/mg, actividad amilasa de mayor de o igual a 216 U USP/mg, actividad proteasa de mayor de o igual a 264 U USP/mg, y total actividad proteasa de mayor de o igual a 264 U USP/mg.

Las actividades de lipasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden ser aproximadamente 4500-25,000 IU, por ejemplo aproximadamente 4500-5500 IU, aproximadamente 9000-11,000 IU, aproximadamente 13,500-16,500 IU, y aproximadamente 18,000-22,000 IU. Las actividades de amilasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden ser aproximadamente 8100-180,000 IU, por ejemplo aproximadamente 8000-45,000 IU, aproximadamente 17,000-90,000 IU, aproximadamente 26,000-135,000 IU, aproximadamente 35,000-180,000 IU. Las actividades de proteasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden ser aproximadamente 8000- 134,000 IU, por ejemplo aproximadamente 8000-34,000 IU, 17,000-67,000 IU, 26,000-100,000 IU, 35,000-134,000 IU. En una modalidad, la actividad lipasa varía de aproximadamente 4500-5500 IU, la actividad amilasa varía de aproximadamente 8000-45,000 IU, y la actividad proteasa varía de aproximadamente 8000-34,000 IU. En otra modalidad, la actividad lipasa varía de aproximadamente 9000-11,000 IU, la actividad amilasa varía de aproximadamente 17,000-90,000 IU, y la actividad proteasa varía de aproximadamente 17,000-67,000 IU. En aún otra modalidad, la actividad lipasa varía de aproximadamente 13,500-16,500 IU, la actividad amilasa varía de aproximadamente 26,000-135,000 IU, y la actividad proteasa varía de aproximadamente 26,000-100,000 IU. En todavía otra modalidad, la actividad lipasa varía de aproximadamente 18,000-22,000 IU, la actividad amilasa varía de aproximadamente 35,000-180,000 IU, y la actividad proteasa varía de

aproximadamente 35,000-134,000 IU.

Las proporciones de lipasa:proteasa:amilasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden estar en el rango de aproximadamente 1:10: 10 a aproximadamente 10: 1:1, o aproximadamente 1.0: 1.0:0.15 (con base en actividades de enzima). La proporción de amilasa/lipasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede variar de aproximadamente 1.8- 8.2, por ejemplo aproximadamente 1.9-8.2, y aproximadamente 2.0-8.2. La proporción de proteasa/lipasa en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede variar de aproximadamente 1.8- 6.2, por ejemplo aproximadamente 1.9-6.1, y aproximadamente 2.0-6.1.

En otra modalidad, las actividades de lipasa, proteasa, y amilasa pueden ser aquellas descritas en la Tabla A, adelante:

Tabla A

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
Proporción	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

La cantidad total de enzimas digestivas (en peso) en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención puede ser aproximadamente 20-100%, 20-90%, 20-80%, 20-70%, 20-60%, 20-50%, 20-40%, 20-30%, o aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 100%. En una modalidad, la cantidad total de enzimas digestivas es 60-90%. En otra modalidad, la cantidad total de enzimas digestivas (por ejemplo, pancrelipasa) es aproximadamente 68-72%.

En una modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, que comprende por lo menos una enzima digestiva, tienen un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos, aproximadamente 2.5% o menos, aproximadamente 2% o menos, aproximadamente 1.5% o menos, o aproximadamente 1% o menos, inclusive de todos los rangos y subrangos entre ellos (es decir, cualquiera de aproximadamente 2.5% a 3%, 2% a 3%, 1.5% a 3%, 1% a 3%, 2% a 2.5%, 1.5% a 2.5%, 1% a 2.5%, 1.5% a 2%, 1% a 2%, 1% a 1.5%, etc.). Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, mantenidas en bajo contenido de humedad, se han encontrado que son sustancialmente más estables comparadas con composiciones convencionales mantenidas en altos contenidos de humedad, por ejemplo por encima de aproximadamente 3% o más.

El término "contenido de humedad", también conocido como "contenido de agua", significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para las composiciones que no cambian el volumen con el contenido de humedad cambiante, el contenido de humedad se puede expresar volumétricamente (es

decir, por volumen) como la proporción de la masa de humedad con el volumen seco del material. Para las composiciones que cambian el volumen con contenido de humedad cambiante, se puede expresar el contenido de humedad gravimétricamente (es decir, en peso) como la masa de agua removida luego de secado por unidad de masa seca del espécimen. La determinación del contenido de humedad se puede alcanzar mediante cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede determinar el contenido de humedad mediante titulación química, tal como titulación Karl Fischer, en la que una muestra se disuelve en una celda de titulación electroquímica. El agua de la muestra se consume en una reacción electroquímica cuyo criterio de valoración se mide potenciométricamente, proporcionando por lo tanto una medida directa de la cantidad de agua en la muestra. Alternativamente, los métodos termogravimétricos relativamente simples se pueden utilizar tal como "Pérdida en Secado" (LoD), en los que la masa de una muestra se mide antes de, y después de secado controlado. La pérdida de masa después de secado se atribuye a la pérdida de la humedad. También se pueden utilizar analizadores de humedad disponibles comercialmente (por ejemplo, disponible de Mettler Toledo, Sartorius AG, etc.) para determinar el contenido de humedad. El contenido de humedad de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención se puede medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo LoD.

En otra modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, que comprende por lo 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, inclusive de

todos los rangos y subrangos entre ellos (es decir, cualquiera de aproximadamente 0.5 a 0.6, 0.4 a 0.6, 0.3 a 0.6, 0.2 a 0.6, 0.1 a 0.6, 0.4 a 0.5, 0.3 a 0.5, 0.2 a 0.5, 0.1 a 0.5, 0.3 a 0.4, 0.2 a 0.4, 0.1 a 0.4, 0.2 a 0.3, 0.1 a 0.3, 0.1 a 0.2, etc.).

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, mantenidas en una baja actividad de agua, se han encontrado por ser sustancialmente más estables comparadas como composiciones convencionales de enzima digestiva mantenida en altos niveles de actividad de agua.

La actividad de agua, también conocido como "aw", es la disponibilidad relativa del agua en una sustancia. Como se utiliza aquí, el término "actividad de agua" se define como la presión de vapor de agua en una muestra dividida por la presión de vapor de agua pura a la misma temperatura. El agua destilada pura tiene una actividad de agua de exactamente uno. La actividad de agua es dependiente de la temperatura. Esto es, la actividad de agua cambia cuando la temperatura cambia. En la presente invención, se mide la actividad de agua a una temperatura que varía de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C, preferiblemente de aproximadamente 10° C a aproximadamente 40° C.

Se puede determinar la actividad de agua de un producto al medir la humedad relativa del aire que circunda la muestra en equilibrio. De acuerdo con lo anterior, la medición de la actividad de agua en una muestra se lleva a cabo típicamente en un espacio cerrado (usualmente aislado) en donde este equilibrio puede tener lugar. En el equilibrio, la actividad de agua de la muestra y la humedad relativa del aire son iguales, y por lo tanto una medición de la humedad relativa en equilibrio (ERH) del aire en la cámara proporciona una medida de la

actividad de agua de la muestra. Por lo menos dos tipos diferentes de instrumentos de actividad de agua están disponibles comercialmente. Un tipo de instrumentos para actividad de agua utilizan tecnología de punto de condensación en espejo congelado (por ejemplo, AquaLab™ medidores de actividad de agua disponible de Decagon Devices, Inc.) mientras que otras humedades relativas medidas con sensores que cambian la resistencia eléctrica o capacitancia (por ejemplo, medidores de actividad de agua disponible de Rotronic). La actividad de agua de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención se puede medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

En otra modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención, que comprenden por lo menos una enzima digestiva estabilizada, exhiben una pérdida de actividad de enzima de no más de aproximadamente 25%, no más 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 prueba de estabilidad acelerada.

El término “prueba de estabilidad acelerada” o “prueba de almacenamiento acelerada” se refiere a métodos de prueba utilizados para estimular los efectos de condiciones de almacenamiento relativamente de largo plazos en la actividad de enzima, que se puede llevar a cabo en un tiempo relativamente corto. Los métodos de prueba de estabilidad acelerada se conocen en la técnica por ser una alternativa confiable para prueba de estabilidad en tiempo real, y puede predecir exactamente la vida útil de los productos biológicos. Tales condiciones de “prueba de estabilidad acelerada” se conocen en la técnica y están de acuerdo con la

Conferencia Internacional para Armonización de los Requerimientos Técnicos para Registro de Farmacéuticos para Uso Humano: la Prueba de Estabilidad de Nuevas Sustancias de Fármacos y Productos Q1A, aquí incorporadas como referencia en su totalidad.

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

Después de almacenamiento (o periódicamente durante almacenamiento) la actividad de enzima de las muestras se puede probar utilizando métodos convencionales para ensayar la actividad de enzima digestiva (por ejemplo, Farmacopea de Estados Unidos, Pancrelipasa: Ensayo para actividad lipasa; incorporada aquí como referencia en su totalidad).

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención también pueden comprender adicionalmente uno o más estabilizadores que mejoran o aumentan la estabilidad de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención. Ejemplos no limitantes de estabilizadores adecuados incluyen prolina, trehalosa, dextrano, maltosa, sacarosa, manitol, polioles, gel de sílice, aminoguanidina, piridoxamina, sales de metal anhidras, tal como hidrógeno carbonato de sodio, óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de aluminio y mezclas de los mismos. El uno o más estabilizadores pueden tener un contenido de humedad de aproximadamente 3% o menos y/o una actividad de agua de 0.6 o menos.

Ejemplos no limitantes de formas de trehalosa adecuadas que se pueden utilizar en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención incluyen dihidrato de trehalosa (TD), trehalosa amorfa (AT), trehalosa anhidra (por ejemplo trehalosa amorfa anhidra (AAT), trehalosa cristalina anhidra (ACT)). La trehalosa anhidra en polvo puede contener cualquier AAT y/o ACT. Como se utiliza aquí, el término "trehalosa" se refiere a cualquier forma física de trehalosa, que incluye anhidra, parcialmente hidratada, completamente hidratada y mezclas y soluciones de las mismas. El término "trehalosa anhidra" se refiere a cualquier forma física de trehalosa que contiene menos de 2% de agua. Las formas anhidras de trehalosa pueden contener de 0-2% de agua. La trehalosa amorfa contiene aproximadamente 2-9% de agua y el dihidrato de trehalosa contiene aproximadamente 9-10% de agua. Se puede preparar la trehalosa anhidra como se describe en la PCT/GB97/00367, incorporada aquí como referencia en su totalidad. En una modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidra.

La cantidad de trehalosa anhidra (AAT o ACT) en la composición de la presente invención puede estar en el rango de aproximadamente 5-50%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-15%, 5-10%, 7-15%, o aproximadamente 5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, o aproximadamente 20%.

La trehalosa anhidra se puede incorporar en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención como un polvo. El tamaño de partícula del polvo de trehalosa anhidra puede estar en el rango de aproximadamente 2-2000 μm .

Las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención que comprenden una o más enzimas digestivas estabilizadas y trehalosa anhidra confieren estabilidad de enzima mejorada. Se considera que la trehalosa anhidra estabiliza las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención al absorber o secuestrar la humedad del ambiente húmedo, o humedad residual de la fabricación o dentro de la formulación en si misma.

Dependiendo del requerimiento y uso propuesto de las composiciones, la proporción de peso de la enzima digestiva estabilizada al estabilizador varía de aproximadamente 99:1 a 80:20. El estabilizador se puede incorporar en las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención al mezclar en húmedo o en seco por lo menos una enzima digestiva estabilizada con por lo menos un estabilizador. En una modalidad, una o más enzimas digestivas estabilizadas es una mezcla seca con uno o más estabilizadores. En otra modalidad, una o más enzimas digestivas estabilizadas se mezclan en húmedo con uno o más estabilizadores.

Adicionalmente a la enzima digestiva estabilizada y/o estabilizadores, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipientes" incluye otros ingredientes farmacéuticamente aceptables agregados a los componentes activos de una composición (por ejemplo, las enzimas digestivas estabilizadas) con el fin de mejorar el procesamiento, estabilidad, palatabilidad etc. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen aglutinantes farmacéuticamente aceptables, estabilizadores, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes, y mezclas de los mismos etc. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica de formulaciones farmacéuticas

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

Ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados incluyen almidones, azúcares (por ejemplo lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo xilitol, sorbitol, maltitol), celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), celulosas modificadas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio), ácido algínico, polivinilpirrolidona (povidona), y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de desintegrantes adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico, 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 ión hinchables, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada), celulosa microcristalina, carboximetil almidón de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidones (almidón de maíz, almidón de arroz), y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, fumarato estearil de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, ceras, Sterotex®, Stearowet®, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados incluyen manitol, sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio tribásico, 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 desintegrante es crospovidona (por ejemplo, POLIPLASDONE XL, POLIPLASDONE XL-10). En otra modalidad, el desintegrante es croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL). En otra modalidad, el desintegrante es glicolato de almidón de sodio (por ejemplo, EXPLOTAB, EXPLOTAB CV). En otra modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender una combinación de desintegrantes tales como celulosa microcristalina y glicolato de almidón de sodio o croscarmelosa de sodio y crospovidona.

La cantidad de desintegrante pueden estar en el rango de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 0.1-30%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-5%, 5%-10%, 5%-15%, 5%-20%, 5%-25%, o 5%-30%. En una modalidad, la cantidad de desintegrante es aproximadamente 2%-4%, o aproximadamente 2%-3%, o 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 (por ejemplo Avicel). En otra modalidad, el diluyente es almidón. En otra modalidad, el diluyente es lactosa (por ejemplo, Pharmatol). En otra modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender una combinación de diluyentes tales como celulosa microcristalina, almidón y lactosa.

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

Uno o más de los excipientes de las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden funcionar como un desecante para estabilizar adicionalmente la composición. Los excipientes adecuados útiles como desecantes incluyen cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que une al agua con fuerza, o reduce la actividad de agua de una composición. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede incluir aproximadamente 1-4% de gel de sílice, o aproximadamente 2.5% de gel de sílice.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar en cualquier forma de dosificación oral adecuada. Ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas o bolsitas. Ya que ciertas enzimas digestivas, tal como lipasas pancreáticas pueden necesitar ser protegidas contra la inactivación gástrica antes de la liberación en el duodeno, puede ser deseable que las composiciones de enzima digestiva o formas de dosificación oral de la presente invención se proporcionen como una formulación de liberación retardada o controlada. Tales formulaciones de liberación controlada o retardada pueden incluir comprimidos o partículas recubiertas con un recubrimiento entérico que sirve para proteger enzimas digestivas sensibles a pH de inactivación gástrica, que aún libera las enzimas digestivas en el duodeno. Alternativamente, las formulaciones de liberación controlada pueden incluir cápsulas cargadas con las composiciones de enzima digestiva estabilizadas o

formas de dosificación oral de la presente invención, con lo cual la cápsula protege los contenidos contra la inactivación gástrica, liberando aún las enzimas digestivas en el duodeno. Sin embargo, las composiciones de enzima digestiva estabilizadas o formas de dosificación oral de la presente invención no se limitan a enzimas digestivas susceptibles a inactivación gástrica, por ejemplo ciertas enzimas digestivas que son estables naturalmente en el ambiente gástrico tales como lipasas gástricas, un rango de proteasas, que incluyen aquellas de origen pancreático y amilasas. Ciertas enzimas digestivas derivadas o extraídas de microorganismos que tienen una estabilidad intrínseca, o que se han modificado químicamente mediante reticulación.

Cuando las composiciones de la presente invención se formulan como comprimidos, la enzima digestiva estabilizada(s) se puede "comprimir" (es decir, se forma en comprimidos) utilizando métodos conocidos en la técnica, y recubrimiento posterior con un recubrimiento entérico, utilizando de nuevo métodos conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de la presente invención se formulan como cápsulas, los contenidos de la cápsula se pueden formular utilizando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición de enzima digestiva estabilizada se puede proporcionar en la forma de partículas o comprimidos adecuados para la incorporación en una cápsula.

El término "partículas" como se utiliza aquí incluye polvos finos (que tienen diámetros de partícula en el rango de aproximadamente 1 μm) hasta glóbulos que tienen un diámetro de aproximadamente 5 mm.

La composición de enzima digestiva estabilizada también se puede formar en partículas recubiertas con un recubrimiento, en donde el recubrimiento comprende un polímero entérico. El término "polímero entérico" significa un polímero que protege las enzimas digestivas de los contenidos gástricos, por ejemplo un polímero que es estable a pH ácido, pero se puede descomponer rápidamente a un pH más alto o un polímero cuya velocidad de hidratación o erosión es bastante lenta para asegurar que el contacto de contenidos gástricos con las enzimas digestivas es relativamente menor mientras que está en el estómago, en comparación con el resto del tracto gastrointestinal. Ejemplos no limitantes de polímero entéricos incluyen aquellos conocidos en la técnica, tal como polímeros modificados, no modificados o naturales tales como ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, y goma laca; o polímeros sintéticos tales como polímeros o copolímeros acrílicos o polímeros o copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, y copolímeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato.

El recubrimiento de polímero entérico puede ser un polímero sintético, opcionalmente que incluye un material inorgánico, tal como un agente alcalinizante. Las partículas recubiertas resultantes proporcionan las perlas de liberación retardada que comprenden un núcleo que comprende la enzima digestiva estabilizada(s) y un recubrimiento entérico que encapsula el núcleo. Las partículas de enzima digestiva estabilizada recubiertas luego se pueden formular en comprimidos o cápsulas.

El polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico imparten propiedades entéricas al recubrimiento de la presente invención. Esto es, cuando

se utiliza como un medicamento, el recubrimiento actuará como una barrera que protege el medicamento del ambiente ácido del estómago y evita sustancialmente la liberación del medicamento antes de alcanzar el intestino delgado (es decir, la liberación de la enzima en el estómago es menos de aproximadamente 10-20% de la cantidad total de enzima en la composición).

El material inorgánico puede incluir, por ejemplo, un agente alcalinizante. Ejemplos no limitantes de agentes alcalinizantes incluyen dióxido de silicio, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de aluminio, hidróxidos de aluminio, hidróxidos de calcio, hidróxidos de magnesio, talco, y combinaciones de los mismos. En una modalidad, el agente alcalinizante es talco.

Dependiendo del uso propuesto de la composición, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico puede estar en un rango de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1: 60 en peso. En otra modalidad, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico varía de aproximadamente 8: 1 a aproximadamente 1: 50 en peso. En otra modalidad, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico varía de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:40 en peso. En otra modalidad, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:30 en peso. En otra modalidad, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico varía de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 1:25 en peso. En otra modalidad, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico varía de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 1:9 en peso. En otra modalidad, la proporción del polímero entérico y el por lo menos un material inorgánico varía de aproximadamente 10:4 a aproximadamente 10:7 en peso.

En una modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención comprenden partículas de enzimas digestivas estabilizadas recubiertas con un recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico y un material inorgánico tal como talco. En una modalidad particular, el material inorgánico del recubrimiento entérico comprende aproximadamente 1-10% en peso del peso del peso total de las partículas. En otra modalidad el material inorgánico comprende aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 7, o aproximadamente 10% en peso de las partículas. En todavía otras modalidades, el material inorgánico es un agente alcalinizante y comprende aproximadamente 20-60% del peso de recubrimiento seco. En todavía otras modalidades, el agente alcalinizante es aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, o aproximadamente 55% del peso de recubrimiento seco (inclusive de todos los rangos, subrangos, y valores entre ellos). En una modalidad particular, el agente alcalinizante es talco. En todavía otra modalidad particular, el recubrimiento seco de las partículas comprende aproximadamente 35% de talco.

En otra modalidad de la presente invención, el recubrimiento comprende adicionalmente un plastificador. Ejemplos de plastificadores adecuados incluyen, pero no se limitan a triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, monoglicérido acetilado, diglicerido acetilado, y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación de la presente invención pueden ser cápsulas que contienen la composición de la presente invención (por ejemplo, partículas de

liberación controlada de la composición de enzima digestiva estabilizada, recubierta con un polímero entérico y un agente alcalinizante). Las cápsulas en sí mismas pueden estar comprendidas de cualquier material biodegradable convencional conocido en la técnica, por ejemplo, gelatina, polisacáridos tales como pullulan, o materiales celulósicos modificados tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Con el fin de mejorar la estabilidad de las enzimas digestivas estabilizadas, la cápsula se puede secar antes de cargar, o se puede seleccionar una cápsula comprendida de un material de bajo contenido de humedad. En una modalidad de la forma de dosificación de la presente invención, la cápsula está comprendida de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra modalidad de la forma de dosificación de la presente invención, la cápsula está comprendida 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 2-6%, o 4-6%. En otra modalidad, la cápsula está comprendida de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un contenido de agua de menos de aproximadamente 2%.

Las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender una enzima digestiva única, o mezclas de enzimas digestivas. Si la composición de enzima digestiva estabilizada se forma en las partículas recubiertas con un recubrimiento entérico, las partículas recubiertas pueden cada una contener un núcleo que comprende una enzima digestiva única o mezclas de enzimas digestivas. La forma de dosificación también puede comprender partículas recubiertas, cada una de las cuales tiene nominalmente la misma composición, o puede comprender mezclas de diferentes clases de partículas recubiertas. Por ejemplo la forma de dosificación puede ser una cápsula cargada con partículas recubiertas, en donde cada una de las partículas recubiertas tiene un núcleo que

comprende pancrelipasa. Alternativamente, la forma de dosificación puede ser una cápsula cargada con partículas recubiertas, en donde algunas de las partículas recubiertas tienen un núcleo que comprende pancrelipasa, mientras que otras partículas recubiertas tienen núcleos que comprenden una lipasa diferente, o proteasas o amilasas. Cualquier combinación adecuada de partículas recubiertas de diferentes composiciones se puede utilizar para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Adicionalmente, cuando las formas de dosificación de la presente invención están comprendidas de partículas recubiertas de enzimas digestivas estabilizadas, las partículas individuales pueden cada una tener la misma composición de recubrimiento, o pueden incluir mezclas de partículas, algunas de las cuales tienen una composición de recubrimiento diferente. Se puede utilizar cualquier combinación adecuada de composiciones de recubrimiento para proporcionar el tipo deseado de liberación controlada o efecto terapéutico.

El núcleo de las partículas recubiertas puede tener cualquier tamaño o forma de partícula adecuada. Por ejemplo, las partículas recubiertas pueden estar en la forma de un polvo recubierto que tiene un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 50-5000 micrones, o puede estar en la forma de "minicomprimidos" que tienen un diámetro de partícula nominal en el rango de aproximadamente 2-5 mm. Para otras aplicaciones, el núcleo de las partículas recubiertas puede ser "microcomprimidos" que tienen diámetros de partículas nominales de menos de aproximadamente 2 mm, por ejemplo aproximadamente 1-2 mm.

En una modalidad, las composiciones o formas de dosificación oral de la presente invención pueden comprender una pluralidad de partículas de enzima digestiva recubiertas (por ejemplo, pancrelipasa). Las partículas de enzima digestiva pueden comprender una enzima digestiva, por lo menos un desintegrante, por lo menos un aglutinante polimérico o diluyente, y opcionalmente por lo menos un plastificador, opcionalmente por lo menos un deslizante, y opcionalmente por lo menos un lubricante. En una modalidad, las partículas de enzima digestiva pueden comprender aproximadamente 60-90% de enzima digestiva, aproximadamente 1-4% de por lo menos un desintegrante, aproximadamente 2-6% de por lo menos un aglutinante polimérico o diluyente, y opcionalmente aproximadamente 0.5-1.0% de por lo menos un plastificador, opcionalmente aproximadamente 0.2-0.6% de por lo menos un deslizante, y opcionalmente aproximadamente 0.2-0.6% de por lo menos un lubricante. Por ejemplo, las partículas de enzima digestiva pueden comprender aproximadamente 60-90% de pancrelipasa, aproximadamente 1-4% de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 0.5-1.0% de aceite de ricino hidrogenado, aproximadamente 0.2-0.6% de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 2-6% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.2-0.6% de estearato de magnesio. El recubrimiento puede comprender por lo menos un polímero entérico, aproximadamente 4-10% de por lo menos un agente alcalinizante (con base en el peso total de las partículas), y opcionalmente por lo menos un plastificador. En una modalidad, el recubrimiento puede comprender aproximadamente 10-20% de por lo menos un polímero entérico, aproximadamente 4-10% de por lo menos un agente alcalinizante, y aproximadamente 1-2% de por lo menos un plastificador (con base en el peso total de las partículas). Por ejemplo, el recubrimiento puede comprender aproximadamente 10-20% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 4-10% de talco, y aproximadamente 1-2% de citrato de trietilo

(con base en el peso total de las partículas). La pluralidad de las partículas de enzima digestiva recubiertas luego se puede formar en un comprimido, o se carga una cápsula. En una modalidad, la cápsula comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones de la presente invención, y formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención, tienen estabilidad mejorada comparada con las composiciones de enzima digestiva convencionales (por ejemplo, pancrelipasa) y formas de dosificación. Por consiguiente, las formas de dosificación de la presente invención no requieren "sobrecargar" (es decir, sobrecarga cero), como se hace con las formas de dosificación de enzima digestiva convencional, para suministrar una cantidad clínicamente útil de enzima digestiva a un paciente en necesidad de la misma. Las composiciones de enzima digestiva convencionales y formas de dosificación requieren niveles de sobrecarga de tanto como 65% (es decir, 165% de la dosis requerida de enzima digestiva) para compensar la pobre estabilidad de enzima. Como un resultado, no hay certeza en cuanto a las dosis administradas mediante composiciones de enzima digestiva convencionales. Así, las formas de dosificación convencionales "sobrecargadas" pueden suministrar más que las dosis propuestas de enzimas digestivas poco después de fabricación, pero durante el tiempo, la actividad de enzima puede caer por debajo de la dosis propuesta.

En una modalidad, las formas de dosificación que comprenden las composiciones de la presente invención tienen sustancialmente sobrecarga cero. El término "sustancialmente sobrecarga cero" significa composiciones de la presente invención en las que la cantidad de actividad de enzima digestiva adicional (es decir, la cantidad de actividad de enzima adicional por encima de la dosis propuesta) es menor de o igual a aproximadamente 10%, es decir,

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

Las composiciones o formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) de la presente invención se pueden almacenar en cualquier empaque adecuado. Por ejemplo, el empaque puede ser una jarra de vidrio o plástico con un cierre roscado o de ajuste a presión. Alternativamente; las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se pueden empacar como una forma de dosificación unitaria en "blíster". Los solicitantes han encontrado que la estabilidad mejorada de las composiciones de enzima digestiva o formas de dosificación se puede proporcionar al suministrar un sello a prueba de 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 de barrera de humedad o recubrimientos, empaque de plástico aluminizado (por ejemplo, Mylar), etc. El término "a prueba de 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 contenedor por año.

Los contenedores (por ejemplo, botellas) se pueden cerrar con cualquier cierre adecuado, especialmente cierres que minimizan el ingreso de la humedad durante el almacenamiento. Por ejemplo, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se pueden cerrar con un cierre tal como Saf-Cap III-A (Van Blarcom Closures, Inc.), que contiene HS 035 Heat Seal/20F (SANCAP Liner Technology, Inc.) impreso como un revestimiento de sellado.

Con el fin de asegurar la integridad del empaque y minimizar el ingreso de humedad durante el almacenamiento, los empaques sellados que contienen las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se pueden probar para escape después de dispersar la composición o forma de dosificación de la presente invención y sellar el empaque. Por ejemplo, los empaques sellados se pueden probar al aplicar un vacío controlado al cierre, y detectar la disminución en el vacío durante el tiempo. El equipo de prueba de escape adecuado incluye aquel fabricado por Bonfiglioli (por ejemplo, modelo LF-OI-PKV o modelo PKV 516).

Los empaques que contienen las composiciones o formas de dosificación de la presente invención también pueden contener un desecante (es decir, una sustancia que absorbe, reacciona con, o adsorbe agua) capaz de reducir la humedad dentro del empaque, por ejemplo una cápsula desecante, capaz de "secuestrar" la humedad de la atmósfera sellada dentro del empaque. Ejemplos no limitantes de desecantes adecuados que se pueden colocar dentro de tales empaques incluyen zeolitas (por ejemplo, tamices moleculares tales como tamices moleculares 4A), arcilla (por ejemplo, arcilla montmorillonita), gel de sílice, carbono activado, o combinaciones de los mismos. En una modalidad, el desecante comprende tamices moleculares.

Adicionalmente, es práctica común cuando se empacan dosis unitarias farmacéuticas orales agregar un "tapón" de un material celulósico tal como algodón, en la parte superior del contenedor para llenar el espacio vacío en la parte superior del contenedor, minimizando por lo tanto el movimiento de los contenidos. Los materiales celulósicos son algo higroscópicos, y pueden actuar como un "reservorio" de la humedad dentro del empaque. De acuerdo con lo anterior, en una modalidad de los empaques de la presente invención, el "tapón" no celulósico o de algodón está presente en el empaque. En otra modalidad de los empaques de la presente invención, los empaques carecen de tapón celulósico o de algodón, y contienen un desecante.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar utilizando técnicas convencionales, pero modificadas como se indica aquí para proporcionar contenidos de humedad de aproximadamente 3% o menos, actividades de agua de aproximadamente 0.6 o menos, o proporcionar composiciones de enzima digestiva estabilizadas que exhiben una pérdida de actividad de no más de aproximadamente 15% después de tres meses prueba de estabilidad acelerada. Por ejemplo, se pueden recubrir las partículas de enzimas digestivas (por ejemplo, pancrelipasa) en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado equipado con a deshumidificador. En una modalidad, el aparato de recubrimiento se opera en una atmósfera que tiene un contenido de agua de aproximadamente 4 g/m³ o menos, aproximadamente 3.5 g/m³ o menos, aproximadamente 3 g/m³ o menos, aproximadamente 2.5 g/m³ o menos, aproximadamente 2.0 g/m³ o menos, aproximadamente 1.5 g/m³ o menos, aproximadamente 1.0 g/m³ o menos, o aproximadamente 0.5 g/m³ o menos, que incluyen todos los rangos y subrangos entre ellos. La atmósfera en la que se lleva a cabo el recubrimiento puede

comprender aire deshumidificado, nitrógeno deshumidificado, otro gas inerte deshumidificado.

El recubrimiento se puede aplicar como una solución del polímero entérico (y opcionalmente un material orgánico suspendido) en un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo etanol), una cetona (por ejemplo acetona), cloruro de metileno, o mezclas de los mismos (por ejemplo mezclas de acetona etanol).

Las composiciones de la presente invención proporcionan absorción de grasas, proteínas, y carbohidratos mejorada en pacientes que sufren de afecciones o trastornos asociados con una deficiencia de enzima digestiva. En una modalidad, las composiciones de la invención, en particular composiciones de pancrelipasa o pancreatina, se pueden utilizar para tratar insuficiencia pancreática exocrina (EPI) asociada con varias enfermedades. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a fibrosis quística (CF). En algunas modalidades, tales composiciones pueden aliviar sustancialmente la absorción insuficiente (por ejemplo de grasas) asociada con EPI en pacientes con fibrosis quística y otros pacientes, que incluyen pacientes pediátricos. En algunas modalidades, tales composiciones pueden incrementar el coeficiente de absorción de grasa (CFA) a por lo menos aproximadamente 85% o más en pacientes con fibrosis quística. Tales resultados se pueden lograr cuando se coadministra con otros agentes o composiciones, o se puede lograr sin coadministración con otros agentes. En una modalidad, tales resultados CFA se logran coadministración de inhibidores de bomba de protón tal como Prilosec®, Nexium®, y similares.

Para pacientes identificados como que tienen niveles de pH en el GI (por ejemplo, niveles de pH en el GI < aproximadamente 4), se pueden obtener

resultados mejorados al administrar las composiciones o formas de dosificación de la presente invención junto con inhibidores de bomba de protón, antiácidos, y otros fármacos que incrementan el pH del tracto GI. Por ejemplo, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se pueden administrar separadamente de los inhibidores de bomba de protón, antiácido, u otros fármacos (antes de, concurrentemente con, o después de administración del inhibidor de bomba de protón, antiácido, etc.). Alternativamente, el inhibidor de bomba de protón, antiácido, u otro fármaco se puede combinar con la composición de pancreatina de la presente invención como una forma de dosificación única. En aún otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar un trastorno asociado con una deficiencia de enzima digestiva que comprende administrar una composición de la presente invención a un mamífero en necesidad del mismo. En una modalidad, el mamífero es un humano.

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar un trastorno asociado con una deficiencia de enzima digestiva que comprende administrar una composición o forma de dosificación de la presente invención a un mamífero en necesidad de la misma, en donde la composición o forma de dosificación de la presente invención comprende, adicionalmente a por lo menos una enzima digestiva, un inhibidor de bomba de protón, antiácido, u otro medicamento que incrementa el pH del GI. En todavía otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar un trastorno asociado con una deficiencia de enzima digestiva, que comprende administrar una composición o forma de dosificación de la presente invención, en combinación con una forma de dosificación que comprende un inhibidor de bomba de protón, antiácido, u otro medicamento que incrementa el pH del GI.

Los trastornos que se pueden tratar con la composición o forma de dosificación de la presente invención incluyen afecciones en las que el paciente tiene bajos o ningún nivel de enzimas digestivas o en las que los pacientes requieren complemento de enzima digestiva. Por ejemplo, tales afecciones pueden incluir fibrosis quística, pancreatitis crónica, otras enfermedades pancreáticas (por ejemplo, pancreatitis hereditaria, posttraumática y de aloinjerto, hemocromatosis, síndrome de Shwachman, lipomatosis, o hiperparatiroidismo), efectos colaterales del cáncer o tratamiento del cáncer, efectos colaterales de cirugía (por ejemplo, cirugía de bypass gastrointestinal, procedimiento Whipple, pancreatectomía total, etc.) u otras afecciones en las que las enzimas pancreáticas no alcanzan el intestino, efectos colaterales de mezclas pobres (por ejemplo, gastrectomía Billroth II, otros tipos de cirugía bypass gástricas, gastrinoma, etc.) de tratamientos con fármacos tales como tratamiento con metformina o aquellos fármacos utilizados para tratar los síntomas de VIH y enfermedades autoinmunes tales como diabetes en las que se puede comprometer el páncreas, obstrucción (por ejemplo, litiasis de conducto pancreático y biliar, neoplasmas pancreáticos y del duodeno, estenosis ductal), absorción insuficiente asociada enfermedad celíaca, alergias por alimento y envejecimiento.

La cantidad de la composición o forma de dosificación de la presente invención administrada diariamente a los mamíferos (por ejemplo, humanos) depende del resultado previsto. El físico experto será capaz de prescribir la dosis requerida con base en su diagnóstico de la afección a ser tratada.

Por ejemplo, para el tratamiento de insuficiencia de enzima digestiva en humanos (por ejemplo, relacionada con fibrosis quística) la dosis de partida debe

ser 500 a 1000 unidades de lipasa/kg/comida, con la dosis total que no excede 2500 unidades de lipasa/kg/comida o 4000 unidades de lipasa/g de grasa/comida de acuerdo con las recomendaciones de la US FDA. Típicamente, un paciente debe recibir por lo menos 4 formas de dosificación por día, preferiblemente administradas con el alimento.

Ejemplos

Ejemplo 1

La Pancrelipasa MT (minicomprimidos) es una mezcla de materia prima de pancrelipasa (por ejemplo, obtenida de Nordmark) y excipientes comprimidos utilizando sacabocados redondos biselados de 2 mm de diámetro. Las características físicas de la pancrelipasa MT antes de recubrimiento se muestran adelante en la Tabla 1.

Tabla 1	
Diámetro	2.0 mm
Peso (de 10 MT)	0.074 --- 0.086 g
Espesor (valor medio de MT)	2.2 ± 0.2 mm
Dureza	0.5 --- 2.0 Kp
Friabilidad* 20 g de MT- 3 min a 25 rpm	

* Método USP

La Pancrelipasa MT se recubre con una formulación de recubrimiento (Tabla 2) utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 en el proceso de flujo de aire. El proceso de recubrimiento se lleva a cabo con aire de proceso en tres diferentes contenidos de humedad (Tabla 3). Para cada tanda, el peso del recubrimiento es aproximadamente 15% del peso total de las partículas recubiertas. La composición de las partículas recubiertas para cada una establece unas condiciones de

procesos que son aproximadamente las mismas (Tabla 4), y parece uniforme, lisa y homogénea después de examen microscópico.

Tabla 2	
Material	%(p/p)
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10.19
Citrato de trietilo (TEC)	1.02
Talco	1.02
Etanol 96%	79.78
Acetona	7.99
	100.00

Tabla 3	
Lote	Contenido de humedad del aire en el proceso
P9A165	8.8
P9A167	0.4
P9A170	3.6

Tabla 4	
Material	% de Composición de Recubrimiento (p/p)
Pancrealipasa MT	85.00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12.50
Citrato de trietilo (TEC)	1.25
Talco	1.25
	100.00

Los tres conjuntos de muestras (es decir, P9A165, P9A167, y P9A170) muestran contenidos de humedad residuales que corresponden al contenido de humedad del flujo de aire del procesamiento (Tabla 5).

Tabla 5	
Lote	Pérdida en secado (%)
P9A165	2.8
P9A167	1.1
P9A170	1.7

Se evalúa la influencia de la humedad residual en la pérdida de la actividad durante el tiempo bajo condiciones de estabilidad aceleradas como sigue:

Se cargan cápsulas de gelatina dura (dosificación 20,000 IU de lipasa) con los tres lotes de minicomprimidos de Pancrelipasa MT recubiertos descritos anteriormente y se almacenan a 40° C en 75% de humedad relativa en bolsas selladas Nialene.

Se evalúa la actividad de lipasa después de 15 días y 4 meses de almacenamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6			
	Tiempo cero	15 días	4 meses
TandaLoD	Lipasa (IU/mg)		
P9A165 (2.8%)	62.5	46 (-26% actividad)	33.6 (-46% actividad)
P9A167 (1.1%)	64.5	53 (-18% actividad)	46.2 (-28% actividad)
P9A170 (1.7%)	63.8	53 (-17% actividad)	44.8 (-30% actividad)

Los resultados de la Tabla 6 muestran que se proporciona estabilidad mejorada mediante las composiciones que tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente 2%. Alternativamente, se proporciona estabilidad mejorada mediante recubrimiento bajo una atmósfera con un contenido de humedad de menos de 3.6 g/m³ a 0.4 g/m³.

Ejemplo 2

Se recubren partículas de Pancrelipasa MT con dos composiciones de recubrimiento que contienen cantidades diferentes de talco (Tabla 7).

Tabla 7		
Material	Composición % (p/p)	
	Contenido de talco bajo	Contenido de talco alto
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10.190	5.825
Citrato de trietilo (TEC)	1.020	0.580
Talco	1.020	5.825
Etanol 96%	79.780	79.780
Acetona	7.990	7.990
	100.00	100.00
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:1
Contenido de sólido total	12.23%	12.23%

Se llevan a cabo ensayos de recubrimiento utilizando un aparato de lecho fluidizado Glatt-GPCG1 equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del proceso en un menor contenido de humedad (es decir, menor de 1 g/m3). Los pesos del recubrimiento son aproximadamente 15%. La composición teórica de las dos tandas se registra en la Tabla 8. El examen microscópico indica que los recubrimientos en todas las muestras son lisos y homogéneos. Se miden los contenidos de humedad residuales mediante pérdida en secado (Tabla 9).

Tabla 8		
Tanda	P9A230	P9A240
Material	Contenido de talco bajo	Contenido de talco alto

	% de Composición (p/p)	
Pancrelipasa MT	85.000	85.000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12.500	7.143
Citrato de trietilo (TEC)	1.250	0.714
Talco	1.250	7.143
	100.00	100.00

Tabla 9	
Lote	Pérdida en secado (%)
P9A230	0.9
P9A240	0.9

Se evalúan los efectos de las diferentes composiciones de recubrimiento sobre la pérdida de la actividad durante el tiempo bajo condiciones de estabilidad aceleradas como sigue:

Se cargan cápsulas de gelatina dura (dosificación 20,000 IU de lipasa) con los dos lotes de Pancrelipasa MT recubierta descrita anteriormente, y se almacena a 40° C y 75% de humedad relativa en bolsas selladas Nialene.

se chequea la actividad de lipasa después de 1, 2 y 3 meses de almacenamiento como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 10				
	Tiempo cero	1 mes	2 meses	3 meses
TandaLoD	Lipasa (IU/mg)			
P9A230 <i>Contenido de talco bajo</i>	64.5	57.6 (-11% actividad)	49.6 (-23% actividad)	52.3 (-46% actividad)
P9A240 <i>Contenido de talco alto</i>	65.3	58.2 (-17% actividad)	60.62 (-7% actividad)	59.6 (-30% actividad)

Los resultados muestran que la pérdida de actividad después de tres meses de almacenamiento bajo condiciones de estabilidad aceleradas es significativamente más baja para muestras recubiertas con un recubrimiento de alto contenido de talco (Lote P9A240). De acuerdo con lo anterior, el incremento de la concentración de talco de aproximadamente 1% a aproximadamente 7% resulta en mejoras significativas en la estabilidad de enzima.

Ejemplo 3

Se evalúan los efectos del disolvente de composición de recubrimiento al preparar composiciones de recubrimiento de “talco alto” y “talco bajo” similares a aquellas descritas en la Tabla 6, excepto que el etanol (disolvente 96% etanol, 4% de agua)/acetona se reemplaza con 100% acetona (Tabla 11).

Tabla 11		
	Composición % (p/p)	
Material	Contenido de talco bajo	Contenido de talco alto
Ftalato de hipromelosa (HP55)	10.190	5.825
Citrato de trietilo (TEC)	1.020	0.580
Talco	1.020	5.825
Acetona	87.770	87.770
	100.00	100.00
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:1	10:1:1
Contenido de sólido total	12.23%	12.23%

Se llevan a cabo los ensayos de recubrimiento utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del proceso en un menor contenido de

45
~~64~~

humedad (menor de 1 g/m3). Los pesos del recubrimiento son aproximadamente 15%. La composición teórica de las dos tandas se registra en la Tabla 12.

Tabla 12		
Tanda	P9A318 <i>Contenido de talco bajo</i>	P9A352 <i>Contenido de talco alto</i>
Material	% de Composición (p/p)	
Pancrelipasa MT	85.000	85.000
Ftalato de hipromelosa (HP55)	12.500	7.143
Citrato de trietilo (TEC)	1.250	0.714
Talco	1.250	7.143
	100.00	100.00

El Lote P9A318 cumple con las especificaciones de producto comerciales, pero el Lote P9A352 no pasa una prueba de gastroresistencia. El examen microscópico muestra que el recubrimiento de película del Lote P9A352 no es suave ni homogéneo como otras muestras recubiertas, probablemente debido al alto índice de evaporación de la acetona comparado con la mezcla de etanol/acetona utilizada en muestras previas, y la alta concentración de talco en el recubrimiento.

El Lote P9A318 luego se evalúa bajo condiciones de estabilidad aceleradas como sigue:

Se preparan cápsulas de gelatina dura (dosificación 20,000 IU de lipasa) y se almacenan a 40° C y 75% de humedad relativa en bolsas selladas Nialene. Se mide la actividad lipasa después de 1, 2 y 3 meses de almacenamiento como se muestra en la Tabla 13.

46

Tabla 13				
	Tiempo cero	1 mes	2 meses	3 meses
TandaLoD	Lipasa (IU/mg)			
P9A31 Contenido de talco bajo	64.5	59.5 (-6% actividad)	60.4 (-5% actividad)	55.4 (-13% actividad)

La estabilidad del Lote P9A318 se mejora significativamente comparado con la estabilidad del Lote P9A230, que se prepara con un recubrimiento similar bajo condiciones de recubrimiento similares (Tabla 14). Por lo tanto parece que el reemplazo del etanol 96% con acetona en la formulación de recubrimiento proporciona una pérdida significativamente más baja de la actividad de enzima durante el tiempo.

Tabla 14						
Estabilidad acelerada a 40° C +75% R.H				1 mes	2 meses	3 meses
Lote	HP:TEC:Talco	Contenido de talco	Disolvente	Lipasa (pérdida de actividad)		
P9A230	10:1:1	Bajo	Etanol/Acetona	-11%	-23%	-19%
P9A240	10:1:1o	Alto	Etanol/Acetona	-11%	-7%	-9%
P9A318	10:1:1	Bajo	Acetona	-6%	-5%	-13%

Ejemplo 4

Se cargan cápsulas de gelatina CPS y HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) con composiciones de lipasa recubiertas idénticas. El contenido de agua de las cápsulas de gelatina es aproximadamente 14%, y el contenido de agua de cápsulas HPMC es aproximadamente 4%. Adicionalmente un conjunto de cápsulas HPMC se seca a un nivel de humedad de menos de 2%. Todas las

muestras se someten a condiciones de estabilidad aceptables (40° C y 75% de humedad relativa; bolsas Nialene selladas con calor de muestras, y se prueba la actividad lipasa después de 15, 30 y 90 días. Los resultados se muestran adelante en las Tablas 15-17.

1) CPS HPMC vs CPS GELATINA

TABLA 15		
LOTE P200450287		
PÉRDIDA DE ACTIVIDAD LIPASA %		
TIEMPO	GELATINA CPS	HPMC CPS (no seco)
15 días	-12%	- %
30 días	-21%	-13%

TABLA 16		
LOTE P200450614		
PÉRDIDA DE LIPASA %		
TIEMPO	GELATINA CPS	HPMC CPS (seco)
30 días	-11	-1

TABLA 17		
LOTE P200450653		
PÉRDIDA DE LIPASA %		
TIEMPO	GELATINA CPS	HPMC CPS (no seco)
30 días	-14	-8
90 días	-32	-18

Como se muestra en las Tablas 15-17, las composiciones de lipasa en las cápsulas HPMC muestran actividad lipasa significativamente más alta después de almacenamiento durante 15, 30, y 90 días bajo condiciones de estabilidad

aceleradas y las cápsulas HPMC secas ofrecen mejor estabilidad que aquella que contiene niveles de humedad en equilibrio.

Ejemplo 5

Se cargan cápsulas de gelatina y hidroxipropilmetilcelulosa con forma de Minicomprimido de composiciones de lipasa recubiertas. El recubrimiento para las composiciones de las cápsulas de gelatina (P200050) contiene aproximadamente 10% de talco, mientras que el recubrimiento para las composiciones de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (P200550) contiene aproximadamente 33% de talco. Las composiciones de recubrimiento son de otra forma idénticas. La siguiente Tabla 18 compara los niveles de degradación observados después de almacenamiento bajo condiciones de estabilidad aceleradas con el contenido de humedad de las composiciones. Como se muestra en la Tabla 18, niveles más altos de actividad lipasa se correlacionan con niveles más bajos de humedad en la composición. Adicionalmente, las composiciones cargadas en cápsulas HPMC son más estables que las composiciones cargadas en cápsulas de gelatina.

Tabla 18

HPMC	% de actividad					%LOD			
	Meses 40° C/75%R.H.					Meses 40° C/75%R.H.			
Tanda		0	1	3	6	1	3	6	0
P200550	503	100	100	105	101	1.6	1.7	1.6	1.5
P200550	865	100	96	101	102	1.7	2.1	1.6	1.8
P200550	500	100	102	101	98	0.8	1.9	1.7	2
P200550	861	100	97	103	99	1.5	1.7	2.0	1.4

P200550	502	100	100	99	98	0.4	1.4	2.3	2.0
P200550	859	100	103	103	97	1.1	0.7	1.9	1.3
Promedio		100	100	102	99	1.2	1.6	1.9	1.7
Gelatina		% de actividad				%LOD			
		Meses 40° C/75%R.H.				Meses 40° C/75%R.H.			
Tanda		0	1	3	6	1	3	6	0
P200550	981	100	99	92	81	2.9	3.0	3.0	2.8
P200550	975	100	89	79	66	2.7	3.2	3.1	2.8
P200550	977	100	96	93	87	3.2	3.4	3.2	2.9

Promedio	100	92.5	86	77	3.0	3.3	3.2	2.9
----------	-----	------	----	----	-----	-----	-----	-----

Ejemplo 6

Los efectos de las cápsulas de almacenamiento que contienen composiciones de lipasa en empaques que contienen un desecante se evalúan al medir la actividad lipasa en la muestras después de 30 y 90 días de almacenamiento bajo condiciones de estabilidad aceleradas (40° C y 75% de humedad relativa; bolsas Nialene selladas con calor de muestras). Como se muestra en las Tablas 19 y 20, la actividad lipasa es significativamente más alta en los empaques que contienen un desecante y en cápsulas que se secan por debajo de su contenido de humedad en equilibrio.

2) DESECANTES

- Desecante 1: gel de sílice en bolsas Tyvek®
- Desecante 2: tamices moleculares en bolsas Tyvek®

TABLA 19			
PÉRDIDA DE LIPASA %			
TIEMPO	P200450614 en HPMC cps (seco) sin desecante	P200450614 en HPMC cps (seco) desecante 1	P200450614 en HPMC cps (seco) desecante 2
30 días	-1	+4	+1
90 días	-10	+2	0

TABLA 20			
PÉRDIDA DE LIPASA %			
TIEMPO	P200450653 en HPMC cps sin desecante	P200450653 en HPMC cps desecante 1	P200450653 en HPMC cps desecante 2
30 días	-8	-8	-5
90 días	-18	-14	-10

Ejemplo 7

Se recubren las partículas de Pancrelipasa MT con dos composiciones de recubrimiento que tienen un nivel de intermedio de talco entre los niveles “bajo” y “alto” empleados anteriormente (HP55:TEC:Talco=10:l:5), utilizando acetona o una mezcla de etanol/acetona como el disolvente de recubrimiento. La composición teórica de las dos suspensiones de recubrimiento se muestra en la Tabla 21, adelante.

Tabla 21		
	Composición % (p/p)	
Material	Contenido de talco intermedio	
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7.644	7.644
Citrato de trietilo (TEC)	0.764	0.764
Talco	3.822	3.822

Etanol	79.780	
Acetona	7.990	87.770
	100.00	100.00
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:5	10:1:5
Contenido de sólido total	12.23%	12.23%

Se llevan a cabo los ensayos de recubrimiento utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del proceso en un menor contenido de humedad (menor de 1 g/m3).

Las tandas se preparan al recubrir la pancrelipasa MT en un peso de recubrimiento de aproximadamente 15%. Tres tandas se preparan con un disolvente de recubrimiento etanol/acetona y tres tandas se preparan con un disolvente de recubrimiento acetona. La composición teórica, que es el mismo para todas las seis tandas, se muestra adelante en la Tabla 22.

Tabla 22		
Tanda	P9A483- P9A485- P9A486 <i>Etanol/Acetona como disolvente</i>	P9A405- P9A476- P9A477 <i>Acetona como disolvente</i>
Material	Composición % (p/p)	
Pancrealipasa MT	85.00	85.00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	9.37	9.37
Citrato de trietilo (TEC)	0.94	0.94
Talco	4.69	4.69
	100.00	100.00

El examen microscópico del recubrimiento para todas las seis muestras parece suave y homogéneo. Las partículas de Pancrelipasa MT recubiertas luego se cargan en cápsulas HPMC y se empacan en botellas de vidrio que contienen desecantes (tamices moleculares). Las botellas luego se sellan, se almacenan bajo condiciones de estabilidad aceleradas y se evalúa la actividad lipasa en varios periodos de tiempo como se indica adelante en la Tabla 23.

Las condiciones de empaque para cada muestra son como sigue. Doce cápsulas HPMC (dosificación 20,000 IU de lipasa) y 1 g de tamices moleculares (sorbente Minipax - Multisorb) como desecante se coloca en una botella de vidrio de 30 mL de capacidad. Las botellas se cierran con Saf-Cap III-A, que contiene HS 035 Heat Seal/20F impreso como recubrimiento de sellado y se almacena a 40° C/75% RH.

Tabla 23										
Estabilidad acelerada 40° C/75%R.H			0 días	20 días	30 días	40 días	60 días	90 días	120 días	180 días
Lote	Disolven te									
P9A483	Etanol/Ac etona	Lipasa U USP/mg	69.0	67.0	72.4	62.6	64.7	nd	nd	nd
		% LOD	1.0	0.5	0.2	0.2	0.6	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		-3%	5%	-9%	-6%	nd	nd	nd
P9A485	Etanol/Ac etona	Lipasa U USP/mg	70.0	73.2	65.7	69.8	66.9	nd	nd	nd
		% LOD	1.1	0.6	0.3	0.6	0.6	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		5%	-6%	0%	-4%	nd	nd	nd

P9A486	Etanol/Acetona	Lipasa U USP/mg	63.0	61.4	59.7	62	61.5	nd	nd	nd
		% LOD	1.6	0.2 %	0.6 %	0.5 %	0.4 %	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		-3%	-5%	-2%	-2%	nd	nd	nd
P9A405	Acetona	Lipasa U USP/mg	64.0	63.2	62.9	65.1	65.5	64.7	66.7	63.1
		% LOD	1.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.04	0.6	0.2
		Lipasa (pérdida de actividad)		-1%	-2%	2%	2%	1%	4%	-1%
P9A476	Acetona	Lipasa U USP/mg	64.9	65.3	62.1	62.4	62.6	58.7	67.0	61.4
		% LOD	1.2	0.4	1.0	1.3	0.5	1.0	1.0	0.6
		Lipasa (pérdida de actividad)		1%	-4%	-4%	-4%	-10%	3%	-5%
P9A477	Acetona	Lipasa U USP/mg	68.7	71.7	68.0	67.2	69.7	64.4	73.4	66.2
		% LOD	1.1	0.2	0.3	1.0	0.0	0.6	0.7	0.4
		Lipasa (pérdida de actividad)		4%	-1%	-2%	1%	-6%	7%	-4%

Como se muestra en la Tabla 23, las tres muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento de etanol/acetona muestran pérdidas similares en actividad lipasa. Después de 2 meses de almacenamiento, dos de las muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento acetona no exhiben ninguna pérdida de actividad, y la tercera muestra una reducción de actividad del 4%. Esto sugiere que las muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento acetona son más estables que las muestras preparadas con el disolvente de recubrimiento de etanol/acetona.

Ejemplo 8

Microcomprimidos

Para proporcionar más opciones se hacen formulaciones de dosificación en las que las dimensiones de los comprimidos se reducen significativamente. La mezcla de pancrelipasa se comprime con sacabocados redondos de 1.5 mm de diámetro, 1.2 mm de radio de curvatura.

Los parámetros de compresión se establecen para obtener microcomprimidos (“µT”) con friabilidad menor de 2.5% (método USP). Las características del Lote 9A402 se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24	
Lote P9A402	Valores
Diámetro	1.5 mm
Peso (de 20 µT)	0.071 g (0.070 – 0.073)
Espesor (como valor medio de 20 µT)	1.73 mm (1.70—1.77)
Dureza (como valor medio de 20 µT)	4 Newton (3-5)
Friabilidad (20 g de µT-30 min a 25 rpm)	1.80%

El Lote P9A402 se recubre en un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluido equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del proceso en contenido de humedad bajo (menor de 1 g/m3) con una suspensión que tiene la composición mostrada en la Tabla 2. Se obtiene un peso de recubrimiento de 22%. El examen microscópico de los recubrimientos de película indica que todas las muestras parecen suaves y homogéneas.

La composición teórica del Lote de tanda P9A422 se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25	
Lote P9A422	% de Composición de Recubrimiento Estándar (p/p)
Pancrealipasa MT	78.00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	18.34
Citrato de trietilo (TEC)	1.83
Talco	1.83
	100.00

Se preparan dos otras tandas de microcomprimidos como se describieron anteriormente, y sus propiedades se muestran adelante en la Tabla 26.

Tabla 26		
Características	Lote P9A457	Lote P9A459
Diámetro	1.5 mm	1.5 mm
Peso (de 20 μ T)	0.072 g (0.070 – 0.073)	0.071 g (0.070 – 0.074)
Espesor (como valor medio de 20 μ T)	1.73 mm (1.67—1.83)	1.74 mm (1.69—1.82)
Dureza (como valor medio de 20 μ T)	5 Newton (3-6)	5 Newton (4-6)
Friabilidad (20 g de μ T-30 min a 25 rpm)	1.99%	2.02%

Se recubren los microcomprimidos de pancrelipasa con una de dos suspensiones que tienen niveles de intermedio de talco entre los niveles “alto” y “bajo” descritos anteriormente (HP55:TEC:Talco=10:l:5), utilizando acetona o una mezcla de etanol en acetona como un disolvente de recubrimiento (Tabla 27).

Se llevan a cabo los seis ensayos utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de

asegurar el flujo de aire del proceso a bajo contenido de humedad (menor de 1 g/m3). Los pesos del recubrimiento son aproximadamente 22%, y el examen microscópico indica que los recubrimientos son suaves y homogéneos.

Tabla 27		
µT Recubierto	Disolvente	µT No recubierto
Lote P9A460	Acetona	Lote P9A402
Lote P9A458	Acetona	Lote P9A457
Lote P9A463	Acetona	Lote P9A459
Lote P9A473	Etanol/Acetona	Lote P9A402
Lote P9A466	Etanol/Acetona	Lote P9A457
Lote P9A468	Etanol/Acetona	Lote P9A459

Las composiciones teóricas de las tandas se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28		
Tanda	P9A466- P9A468- P9A473 <i>Etanol/Acetona como disolvente</i>	P9A458- P9A460- P9A463 <i>Acetona como disolvente</i>
Material	Composición % (p/p)	
Pancrealipasa MT	78.00	78.00
Ftalato de hipromelosa (HP55)	13.75	13.75
Citrato de trietilo (TEC)	1.37	1.37
Talco	6.88	6.88
	100.00	100.00

Se cargan cápsulas HPMC cps con los microcomprimidos recubiertos descritos anteriormente, y se empacan en botellas de vidrio que contienen desecantes (tamices moleculares). Las botellas luego se cierran con Saf-Cap HI-A, que contiene HS 035 Heat Seal /20F impreso como recubrimiento de sellado y se almacena bajo condiciones de estabilidad aceleradas (40° C y 75% de

humedad relativa). Doce cápsulas MPMC (dosificación 5,000 IU de lipasa) y 1 g de tamices moleculares (sorbente Minipax-Multisorb) como desecante se colocan en una botella de vidrio de 30 mL de capacidad. Se mide la actividad lipasa a 20, 30, 40, y 60 días de almacenamiento como se muestra en las Tablas 29 y 30.

Tabla 29										
Estabilidad acelerada 40° C/75%R.H			0 días	20 días	30 días	40 días	60 días	90 días	120 días	180 días
Lote	Disolven te									
P9A466	Etanol/Ac etona	Lipasa U USP/mg	64.7	67.0	64.6	63.6	62.3	nd	nd	nd
		% LOD	1.2	2.2	0.4	0.0	0.0	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		4%	0%	-2%	-4%	nd	nd	nd
P9A468	Etanol/Ac etona	Lipasa U USP/mg	61.2	59.6	57.7	58.6	58.9	nd	nd	nd
		% LOD	1.7	0.5	0.4	0.0	0.0	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		4%	0%	-2%	-4%	nd	nd	nd
P9A473	Etanol/Ac etona	Lipasa U USP/mg	59.8	58.9	57.7	59.4	58.4	nd	nd	nd
		% LOD	1.8	0.7	0.9	0.0	0.0	nd	nd	nd
		Lipasa (pérdida de actividad)		-2%	-4%	-1%	-2%	nd	nd	nd
P9A458	Acetona	Lipasa U USP/mg	62.4	65.4	64.3	62.9	65.0	62.3	65.5	62.6
		% LOD	3.0	0.1	0.5	0.0	0.0	0.6	1.3	0.3
		Lipasa (pérdida de actividad)		5%	3%	1%	4%	0%	5%	0%

P9A460	Acetona	Lipasa U USP/mg	56.9	58.2	59.2	58.3	60.0	57.6	62.2	56.8
		% LOD	1.7	0.07	0.3	0.0	0.0	0.0	0.6	0.2
		Lipasa (pérdida de actividad)		2%	4%	2%	5%	1%	9%	0%
P9A463	Acetona	Lipasa U USP/mg	62.7	63.8	62.2	61.5	59.8	54.5	62.6	58.6
		% LOD	1.6	2.3	0.5	0.0	0.0	0.4	0.6	0.5
		Lipasa (pérdida de actividad)		2%	-1%	-2%	-5%	-13%	0%	-7%

Tabla 30					
Estabilidad acelerada 40° C/75%R.H		20 días	30 días	40 días	60 días
Lote	Disolvente	Lipasa (pérdida de actividad)			
P9A466	Etanol/Acetona	+4%	0%	-2%	-4%
P9A468	Etanol/Acetona	-3	-4%	-2	-4%
P9A473	Etanol/Acetona	-2%	-4%	-1%	-2%
P9A458	Acetona	+5%	+3%	+1%	+4%
P9A460	Acetona	+2	+4%	+2%	+5%
P9A463	Acetona	+2%	-1%	-2%	-5%

Todas las tres muestras preparadas utilizando un disolvente de recubrimiento etanol/acetona muestran comportamiento similar y después de dos meses de almacenamiento, la pérdida de actividad lipasa es 2%- 4%. Después de dos meses de almacenamiento la pérdida de actividad de dos de las muestras preparadas utilizando un disolvente de recubrimiento acetona no muestran evidencia de pérdida de actividad lipasa, mientras que la tercera muestra exhibe un 5% de disminución en la actividad lipasa. Así, las composiciones preparadas con acetona como el disolvente de recubrimiento son más estables que las muestras preparadas con un disolvente de recubrimiento etanol/acetona, ligado posiblemente al contenido de agua del etanol utilizado.

Los microcomprimidos preparados anteriormente son ligeramente oblongos (ver las Tablas 24 y 26); la proporción entre el espesor de microcomprimido y el diámetro está entre 1.22:1 y 1.15:1.

Para reducir adicionalmente las dimensiones de los microcomprimidos, se preparan nuevas muestras con proporciones de espesor a proporción de diámetro más cerca a 1: 1 (Lote Q9A006), se muestran adelante en la Tabla 31.

Tabla 31	
Características	Lote P9A457
Diámetro	1.5 mm
Peso (de 20 µT)	0.060 g (0.058 – 0.062)
Espesor (como valor medio de 20 µT)	1.50 mm (1.45—1.58)
Dureza (como valor medio de 20 µT)	5 Newton (4-6)
Friabilidad (20 g de µT-30 min a 25 rpm)	1.63%

Se recubre el Lote Q9A006 con las composiciones mostradas en la Tabla 32 en un peso de recubrimiento de 22%. Se llevan a cabo los ensayos de recubrimiento utilizando un aparato Glatt-GPCG1 de lecho fluidizado equipado con un deshumidificador Munters ML 1350 con el fin de asegurar el flujo de aire del procesamiento a contenido de humedad bajo (menor de 1 g/m3).

La composición teórica del Lote Q9A019 de microcomprimido recubierto es el mismo como el que se muestra en la Tabla 28. El examen microscópico indica que los recubrimientos son suaves y homogéneos.

Tabla 32	
	Composición % (p/p)
Material	Contenido de talco intermedio
Ftalato de hipromelosa (HP55)	7.644
Citrato de trietilo (TEC)	0.764
Talco	3.822
Acetona	87.770
	100.00
Proporción HP:TEC:Talco	10:1:5
Contenido de sólido total	12.23%

Los anteriores ejemplos muestran que las composiciones de enzima digestiva con estabilidad mejorada se pueden preparar al mantener contenidos de humedad bajos y actividades de agua en los componentes de la composición, por ejemplo al reemplazar disolventes de recubrimiento acuoso de etanol/acetona con acetona, minicomprimidos recubiertos y microcomprimidos en flujos de aire de proceso deshumidificados (por ejemplo, que tienen contenidos de humedad entre 0.4 g/m³ y 3.6 g/m³). Adicionalmente, los niveles incrementados de materiales inorgánicos en el recubrimiento (por ejemplo, proporciones HP55:TEC:Talco varían de 10:1:1 a 10:1:5), la selección de materiales para cápsula higroscópica (por ejemplo, HPMC o HPMC seco), y técnicas de empaque mejoradas (por ejemplo, almacenamiento en botellas de vidrio bien selladas que contienen desecantes) proporcionan composiciones de enzima digestiva y formas de dosificación con estabilidad mejorada.

Ejemplo 9

La siguiente Tabla 33 muestra prueba de estabilidad acelerada (en botellas; 40° C y 75% de Humedad Relativa) de Minicomprimidos de pancrelipasa Eudragit.

Tabla 33

Tanda	1		2		3		4		5	
Tiempo (meses)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Lipasa IU	23030	15510	24180	15810	23550	16014	23000	16100	23613	17594
% (Vs tiempo 0)	100	67	100	65	100	68	100	70	100	74
L.o.D % (max. 5.0)	4.0	4.9	3.9	4.6	4.2	4.2	3.9	4.3	3.3	3.7

Los resultados indican que los recubrimiento entéricos convencionales tales como Eudragit no proporcionan composiciones de pancrelipasa estabilizadas.

Ejemplo 10

Los ejemplos de formas de dosificación que comprende perlas recubiertas con ER de dosificaciones variadas por cápsula, recubiertas como se describe en ejemplos previos, se muestran en la Tabla 34, adelante:

Tabla 34				
Contenido (mg/cápsula) para cada composición de Dosificación				
Componente	Composic ión 1	Composic ión 2	Composic ión 3	Composic ión 4
Pancrelipasa	55.7 (unidades 5,000 USP)	108.9 (unidades 10,000 USP)	163.4 (unidades 15,000 USP)	217.8 (unidades 20,000 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 silicio 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
Ftalato de Hipromelosa	12.2	18.9	28.4	37.8
Talco	6.1	9.5	14.2	18.9
Citrato de trietilo	1.2	1.92	2.8	3.8
Acetona ^b	Traza	Traza	Traza	Traza
Carragenina	0.1	0.2	0.3	0.3
Cloruro de Potasio	0.2	0.3	0.4	0.4
Dióxido de Titanio	2.3	3.5	5.1	5.2
Hipromelosa	33.5	52.9	79.4	79.2
Cera Carnauba	Traza	Traza	Traza	Traza
Agua	0.38	0.60	0.9	0.90
Oxido de Hierro Amarillo	-	0.1	-	0.2
Oxido de Hierro Rojo	-	-	0.3	-
Azul FDC 2	-	-	-	0.1

Ejemplo 11

La siguiente Tabla 35 muestra el contenido de agua de contenedores de varios tamaños que contienen cápsulas que comprenden las composiciones de la presente invención. El contenido de agua incluye agua total de las cápsulas, y permeado de agua en el contenedor durante un tiempo de almacenamiento de dos años. El “peso de tamices moleculares equivalente” es la mínima cantidad de tamices moleculares requerida para absorber el agua presente en los contenedores.

Tabla 35

Tamaños de botella (cc)	Cps nº	Peso Cps (mg)	Humedad Cps (%)	Agua total de cps (mg/botell a)	Agua total de permeació n (mg/2y/bot ella)	peso de tamices molec. equivalent e (g)
30	12	95	3%	34	111	0.96
200	100	95	3%	285	401	4.58
750	500	95	3%	1425	474	12.66
30	20	95	3%	57	111	1.12

Ejemplo 12

Un estudio de una Fase III aleatoria, doble ciego, controlado por placebo, cruzado se lleva a cabo para comparar los efectos de tratamiento con las composiciones de pancrelipasa de la Tabla 34 con aquella de un placebo en 34 pacientes CF con EPI de edad de siete años y mayores. El estudio se conduce en 14 centros CF a lo largo de los Estados Unidos. El criterio de valoración principal del estudio compara el coeficiente de absorción de grasa luego de la administración oral de la composición de pancrealipasa en dosis diarias menores de o igual a 10,000 unidades de lipasa por kilogramo de peso corporal en combinaciones de 5,000, 10,000, 15,000 o 20,000 unidades de lipasa por cápsula versus un placebo. Los criterios de valoración secundarios de los cambios evaluados en el ensayo en el coeficiente de absorción de nitrógeno como un determinante de absorción de proteína, colesterol, vitaminas solubles grasas, peso, índice de masa corporal y síntomas EPI.

Los pacientes tratados con estas composiciones muestran un incremento

estadísticamente significativo en el coeficiente de absorción de grasa y coeficiente de absorción de nitrógeno cuando se compara con aquellos que reciben un placebo y tienen pocos síntomas asociados con absorción deteriorada tal como meteorismo, flatulencia, dolor y evidencia de grasa en heces. También se observan incrementos en los niveles del colesterol medio y vitamina en pacientes que toman estas composiciones de pancrelipasa versus placebo. Se obtiene una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de heces por día. Estas composiciones son bien toleradas por los pacientes y no se observan eventos adversos relacionados con los fármacos durante el estudio.

El coeficiente de porcentaje medio de absorción de grasa en los pacientes que reciben estas composiciones es 88.28% versus 62.76% en pacientes que reciben placebo. El coeficiente de porcentaje medio de absorción de nitrógeno es 87.2% versus 65.7% en pacientes que tienen placebo y el número medio de heces por día disminuye en los grupos de paciente respectivos de 2.66 a 1.77.

Ejemplo 13

Un ensayo clínico de Fase III, pediátrico se lleva a cabo para evaluar los efectos del tratamiento con las composiciones de la Tabla 34 en un estudio de etiqueta abierta en 19 pacientes CF menores de siete años en 11 centros de tratamiento CF en los estado Unidos – el primer ensayo de terapia de reemplazo pancreático de este tamaño se conduce en niños jóvenes y lactantes con insuficiencia pancreática exocrina. El diseño de estudio involucra un periodo de estabilización de dosis de siete días seguido por un periodo de tratamiento de siete días; los pacientes reciben 5,000 unidades de lipasa por cápsula diariamente, con el producto que se rocían en el alimento según se requiere. El

criterio de valoración principal del estudio es el porcentaje de "pacientes que responden bien al tratamiento," o aquellos pacientes sin exceso de grasa en las heces y sin signos y síntomas de absorción insuficiente después de una o dos semanas de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluyen cambio de peso, estado nutricional, frecuencia y consistencia de las heces, las incidencias del meteorismo, dolor y flatulencia así como también la apreciación de la mejora de los síntomas clínicos por parte del tutor o padre y el médico. También se evalúa la seguridad del producto.

El porcentaje medio de los pacientes que responden bien al tratamiento, como se define en el protocolo de estudio, en la detección (el inicio del periodo de estabilización cuando los pacientes están en una terapia de reemplazo de enzima pancreática y antes de tratamiento) es 52.6%. En el final del periodo de estabilización y el final del periodo de tratamiento, el porcentaje medio de pacientes que responden bien al tratamiento es 66.4% y 57.9% respectivamente. Entre los niños en el estudio, los síntomas de absorción insuficiente son significativamente más bajos al final del periodo de que en la detección, consistente con las observaciones con respecto al control de los síntomas de absorción insuficiente vistos en el ensayo de Fase III descrito en el Ejemplo 12, anterior. Las composiciones de pancrelipasa de la presente invención son también bien toleradas por aquellos pacientes y no se observan eventos adversos serios relacionados con el fármaco durante el ensayo.

Los resultados muestran que las composiciones de la presente invención controlan efectivamente los signos y síntomas de la absorción insuficiente y soportan los resultados obtenidos en el ensayo de Fase III pivotal descrito en el Ejemplo 12. Una proporción significativa de médicos y pacientes sienten que el

control de los síntomas con las composiciones de la presente invención se mejora versus las terapias previas.

Ejemplo 14

Un estudio cruzado, de tratamiento único, centro único, aleatorio, de etiqueta abierta de Fase III se lleva a cabo para comparar los efectos del tratamiento con las composiciones de pancrelipasa de la Tabla 34 para determinar la biodisponibilidad gastrointestinal de estas composiciones en condiciones de alimentación en 10 pacientes con pancreatitis crónica con insuficiencia pancreática exocrina. Los fármacos de exclusión (inhibidores de bomba de protón (PPFs), antiácidos, y fármacos capaces de alterar la movilidad del GI se descontinúan 7 días antes de que entre el estudio. Se aleatorizan los pacientes para recibir cualquier Ensure Plus™ (un complemento nutricional fortificado con vitamina disponible de Abbott) solo o Ensure Plus™ en combinación con 75,000 USP unidades de lipasa (3 cápsulas que contienen 20,000 unidades de cada una más 3 cápsulas que contienen 5000 unidades de cada una) por procedimiento. Las cápsulas se abren y sus contenidos se mezclan con 480 mL de Ensure Plus™ inmediatamente antes de administración. Después de un día de periodo de lavado, se repite este procedimiento, excepto que los pacientes que reciben previamente Ensure Plus™ solo, reciben Ensure Plus™ en combinación con 75,000 USP unidades de lipasa, y pacientes que reciben previamente la combinación de Ensure Plus™ y lipasa, reciben Ensure Plus™ solo. El día siguiente, los pacientes reciben un examen físico, y se recolectan muestras de sangre y orina. La biodisponibilidad de las composiciones de la presente invención se estima de la cantidad de las enzimas respectivas liberadas y recuperadas (es decir, lipasa, amilasa, y quimiotripsina) en el duodeno luego de administración de la

composición en la presencia de Ensure Plus™. Las mediciones de los niveles de colecistoquinina en la sangre, y también se mide el pH gástrico y del duodeno. Se mide la actividad lipasa de acuerdo con el método de Carriere, F.; Barrowman, J.A.; Verger, R.; Laugier, R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. Gastroenterology 1993, 105, 876-88. se miden la amilasa y quimiotripsina de acuerdo con los métodos descritos en Carriere, F.; Grandval, P.; Renou, C.; Palomba, A.; Prieri, F.; Giallo, J; Henniges, F.; Sander- Struckmeier, S.; Laugier, R. Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005, 3, 28-38.

El tratamiento con las composiciones de pancrelipasa de la presente invención se encuentra por resultar en cantidades más grandes estadísticamente significativas de amilasa, lipasa y quimiotripsina liberadas en el duodeno de pacientes que reciben la combinación de Ensure Plus™ y pancrelipasa, comparados con pacientes que reciben Ensure Plus™ solo (después de la corrección para pH como un factor de confusión).

La biodisponibilidad media para la lipasa, amilasa y quimiotripsina para los ocho pacientes que completan el estudio de acuerdo con el protocolo) es 27.5%, 21.6%, y 40.1% respectivamente. Se encuentra que los pacientes caen en dos subpoblaciones con pH en el GI diferentes ("pH normal" y "pH bajo"). Para pacientes que tienen valores de "pH normal" (es decir, pacientes con un pH de duodeno medio mayor de 4), la biodisponibilidad media de lipasa, amilasa y quimiotripsina es mayor para el grupo de estudio completo: 45.6%, 26.9%, y 47.7%, respectivamente. No se observa diferencia en los valores de colecistoquinina entre los dos tratamientos.

Debido a que la biodisponibilidad para la lipasa, amilasa, y quimiotripsina difiere para pacientes con "pH normal" y "pH bajo" (particularmente para lipasa), se puede mejorar la eficacia de las composiciones de pancrelipasa o formas de dosificación de la presente invención, por ejemplo, en pacientes con "pH bajo", mediante la coadministración de medicamentos que incrementan el pH del GI, por ejemplo los PPF y antiácidos. Sin embargo, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se pueden administrar sin coadministración de por ejemplo, los PPF.

La descripción anterior de la invención se ha presentado para el propósito de ilustración y descripción. No se pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa descrita. Las modificaciones y variaciones son posibles a la luz de las anteriores enseñanzas. Las descripciones de las modalidades se escogen con el fin de explicar y describir los principios de la presente invención y su aplicación práctica, y no significan que están imitadas en el alcance de las reivindicaciones.

Todas las publicaciones y patentes o solicitudes de patentes citadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad al mismo grado como si cada publicación individual, patente, o la solicitud de patente se indique específica e individualmente incorporada como referencia.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Una composición que comprende una pluralidad de partículas recubiertas, donde cada dicha partícula comprende un núcleo recubierto con un recubrimiento entérico, en donde el núcleo comprende pancrelipasa y el recubrimiento entérico comprende al menos un polímero entérico y 4-10% en peso de al menos un agente alcalinizante, seleccionado del grupo que consiste de: dióxido de sílica, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de aluminio, hidróxido de aluminio, hidróxidos de calcio, hidróxidos de magnesio y mezclas de los mismos.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tiene un contenido de humedad de 3% o menos.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tiene una actividad acuosa de 0,6 o menos.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde el recubrimiento entérico comprende de 10-20% en peso de al menos un polímero entérico, basado en el peso total de las partículas recubiertas.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el recubrimiento entérico comprende adicionalmente 1-2% de al menos un plastificante basado en el peso total de las partículas.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el contenido de humedad es 2% o menos.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recubrimiento comprende al menos un plastificante.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el recubrimiento comprende al menos 1-2% de al menos un plastificante, basado en el peso total de las partículas recubiertas.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el plastificante se selecciona del grupo que consiste de triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, mono-glicérido acetilado, di-glicérido acetilado, y mezclas de los mismos.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el plastificante es citrato de trietilo.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el núcleo comprende adicionalmente por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de un aglutinante, desintegrante, lubricante, deslizante, diluyente, y mezclas de los mismos.
12. La composición de la reivindicación 11, en donde,
el aglutinante se selecciona del grupo que consiste de almidones, azúcares, lactosa, alcoholes de azúcar, un xilitol, sorbitol, maltitol, celulosa, celulosa microcristalina, celulosas modificadas, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, ácido algínico, y polivinil pirrolidona;
el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio dibásico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, almidón de maíz, ácido algínico, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, resinas de intercambio de ión hinchable, alginatos, formaldehído-caseína, celulosa, croscarmelosa de

sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de carboximetilo de sodio, glicolato almidón de sodio, almidones, y almidón de arroz;

el lubricante se selecciona del grupo que consiste de estearato de calcio, estearato de magnesio, fumarato esteril de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, y ceras;

el deslizante se selecciona del grupo que consiste de dióxido de silicio coloidal y talco; y

el diluyente se selecciona del grupo que consiste de manitol, sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio tribásico, celulosa, lactosa, carbonato de magnesio, y celulosa microcristalina.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el núcleo comprende adicionalmente:
1-4 % en peso de al menos un desintegrante;
0.2-0.6 % en peso de al menos un deslizante;
2- 6% en peso de al menos un aglutinante; y
0.2- 0.6% en peso de al menos un lubricante, basado en el peso total de las partículas recubiertas.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el al menos un desintegrante es croscarmelosa de sodio, el al menos un deslizante es dióxido de silicio coloidal, el al menos un aglutinante es celulosa microcristalina, y el al menos un lubricante es estearato de magnesio.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el núcleo comprende adicionalmente 0.5-1.0% en peso de al menos un plastificante, basado en el peso total de las partículas recubiertas.
16. La composición de la reivindicación 15, en donde al menos un plastificante es aceite de ricino hidrogenado.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el núcleo comprende 68-90% en peso de pancrelipasa.
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la pancrelipasa se deriva de porcino.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero entérico se selecciona del grupo que consiste de ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato y shellac.
20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el polímero entérico es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
21. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa tiene una relación de actividad de proteasa a lipasa de 1.8-6.2.
22. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa tiene una relación de actividad de proteasa a lipasa de 2.0-6.1.
23. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa tiene una relación de actividad de amilasa a lipasa de 1.8-8.2.
24. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa tiene una relación de actividad de amilasa a lipasa de 2.0-8.2.

25. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa tiene una relación de rangos de actividades de amilasa a lipasa de 2.0-8.2.
26. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa tiene una relación de rangos de actividades de lipasa:proteasa:amilasa de 1:10:10 a 10:1:1.
27. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde la pancrelipasa combina las actividades lipasa, proteasa, y amilasa de:

4,500-5,500 IU de actividad de lipasa, 8,000-34,000 IU de actividad de proteasa, y 8,000-45,000 IU de actividad de amilasa;
9,000-11,000 IU de actividad de lipasa, 17,000-67,000 IU de actividad de proteasa, y 17,000-90,000 IU de actividad de amilasa;
13,500-16,500 IU de actividad de lipasa, 26,000-100,000 IU de actividad de proteasa, y 26,000-135,000 IU de actividad de amilasa;
18,000-22,000 IU de actividad de lipasa, 35,000-134,000 IU de actividad de proteasa y 35,000-180,000 IU de actividad de amilasa.
28. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde el núcleo de las partículas recubiertas tiene un diámetro de partícula nominal en el rango de 2-5 mm, y el peso del recubrimiento de las partículas recubiertas es 15% del peso total de las partículas recubiertas.
29. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde el núcleo de las partículas recubiertas tiene un diámetro de partícula nominal en el rango de 1-2 mm y el peso del recubrimiento de las partículas recubiertas es 22% del peso total de las partículas recubiertas.
30. Un método para preparar una composición de pancrelipasa que comprende: recubrir las partículas de pancrelipasa en una atmósfera que tiene un contenido de humedad de 3.6 g de agua por m³, o menos, con un

24

recubrimiento que comprende un polímero entérico y al menos un agente alcalinizante material orgánico, formando por lo tanto una pluralidad de partículas de liberación retardada, en donde el agente alcalinizante es seleccionado del grupo que consiste de dióxido de silicona, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de aluminio, hidróxidos de aluminio, hidróxidos de calcio, hidróxidos de magnesio y mezcla de los mismos.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde las partículas se cubren con una mezcla de un polímero entérico disuelto en acetona y al menos un agente alcalinizante.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la pluralidad de partículas de liberación retardada tiene un contenido de humedad de 3% o menos y una actividad acuosa de 0.6 o menos.

RESUMEN

COMPOSICIONES DE ENZIMA DIGESTIVA ESTABLE

Las composiciones de la presente invención, que comprenden por lo menos una enzima digestiva (por ejemplo, pancrelipasa) son útiles para tratar o evitar trastornos asociados con deficiencias de enzima digestiva. Las composiciones de la presente invención pueden comprender una pluralidad de partículas recubiertas, cada una de las cuales está comprendida de un núcleo recubierto con un recubrimiento entérico que comprende por lo menos un polímero entérico y 4-10% de por lo menos un agente alcalinizante, o tienen contenidos de humedad de aproximadamente 3% o menos, actividades de agua de aproximadamente 0.6 o menos, o exhiben una pérdida de actividad de no más de aproximadamente 15% después de seis meses de prueba de estabilidad acelerada.

Notaría
Sexta



DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3087
FECHA: 27/Junio/2012

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
APTALIS PHARMA LIMITED



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co

10



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: -- 3 0 8 7 --

TRES MIL OCHENTA Y SIETE --

FECHA: VEINTISIETE (27) DE JUNIO

DEL AÑO DOS MIL DOCE (2012)

NOTARIA SEXTA (6ª) DEL CIRCULO NOTARIAL DE

BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO: PODER GENERAL

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí **JAIME VARGAS CHAMBO**

Notario(a) Sexto (6º) ENCARGADO de éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL NOTARIO :

COMPARECIO : Con minuta correo electrónico la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** **SEGUNDA:** Que **APTALIS PHARMA LIMITED**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Irlanda, domiciliada en The Yard House, Killruddery Estate, Southern Cross Road, Bray, Co. Wicklow, Irlanda, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. **TERCERA.-** Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **APTALIS PHARMA LIMITED**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A.



27

2

65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; el registro de derechos de autor y todo tipo de actos y contratos relacionados con derechos de autor y derechos conexos b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. **CUARTA.-** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTA.-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 29 de marzo de 2012 por **APTALIS PHARMA LIMITED**, documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el



01



* 1 1 9 5 0 9 0 2 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

6 DE JUNIO DE 2012 HORA 11:29:21

R034965505

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (GUAYARA VARGAS C. CA).--.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



7.710 10-X-1.984 6A. BTA. 15-XI-1.984-NO. 1.559
 7.305 21-X-1.985 6A. BTA. 18-XI-1.985-NO. 1.906
 2.567 29-IV-1.987 6A. BTA. 7-V-1.987-NO. 2.386
 4.278 3-VII-1.987 6A. BTA. 23-VII-1987 NO. 215.652
 2.657 25-IV-1.988 6A. BTA. 19-V-1988-NO. 2.740
 9.033 21-XII-1.990 6A. BTA. 10-I-1991-NO. 3.786
 25 3-I-1.991 6A. BTA. 10-I-1991-NO. 3.787
 1.608 8-III-1.991 6A. BTA. 14-III-1991-NO. 3.841
 2.155 2-IV-1.991 6A. BTA. 8-IV-1991-NO. 3.862
 797 7-II-1.991 6A. BTA. 7-V-1991-NO. 3.882
 1.739 14-III-1.991 6A. BTA. 7-V-1991-NO. 3.881
 5.886 21-VIII-1.991 6A. BTA. 27-VIII-1991 NO. 4.019
 8.596 4-XII-1.991 6A. BTA. 16-III-1992 NO. 4.430
 1.494 10-III-1.992 6A. BTA. 19-III-1992 NO. 4.436
 4.205 8-VII-1.992 6A. BTA. 15-VII-1992 NO. 4.554
 8.829 16-XII-1.992 6A. BTA. 24-XII-1992 NO. 4.819
 12 5-I-1.993 6 STAFE BTA 13-I-1993 NO. 4.850
 4.877 29-VI-1.993 6 STAFE BTA 7-VII-1993 NO. 5.065
 5.216 12-VII-1.993 6 STAFE BTA 16-VII-1993 NO. 5.077
 ACTA NO. 71 2-IX-1.993 JUNTA DE SOCIOS 29-IX-1993 NO. 5.174
 2.034 18-IV-1.995 6 STAFE BTA 27-IV-1995 NO. 5.937
 2.227 25-IV-1.995 6 STAFE BTA 18-VIII-1.995 NO. 6.092
 7.594 12-XII-1.995 6 STAFE BTA 19-XII-1.995 NO. 6.294
 676 11-II-1.997 6 STAFE BTA 14-II-1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0006709	1997/11/09	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/09	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/07	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
12	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
12	2011/03/03	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
12	2010/03/24	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
12	2011/03/03	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 31 DE MARZO DE 2024.

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO: EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI:



01



* 1 1 9 5 0 9 0 3 0 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

6 DE JUNIO DE 2012

HORA 11:29:21

R034965505

PAGINA: 2 de 3

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA

C.C. 0000000051680061

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 0000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY

C.C. 0000000052006265

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOBON FRANCO NATALIA

C.C. 0000000051725514

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

OSORIO LOPEZ NIDIA

C.C. 0000000039787682

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 0000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO

C.C. 0000000079524634

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL

DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL

DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL

XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL

RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER,

(600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD

FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO,

ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES

FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER

ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO

CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL

FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER

DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO

SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL

DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA.

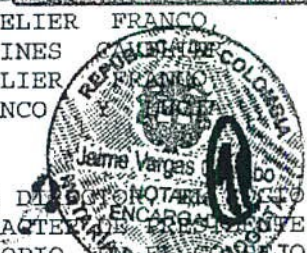
IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT

DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN

CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER

LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE

LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



۲۹

** NOMBRAMIENTOS **

NOMBRE

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

C.C. 000000002877924

NOMBRE

DIRECTORA

C.C. 000000051680061

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

REPRESENTANTE LEGAL

GALLON GIRALDO CARLOS

C.C. 0000000019066425

REPRESENTANTE LEGAL

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 0000000000131100

SOCIO COLECTIVO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 0000000000131100

SOCIO COLECTIVO

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N. I. T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 0000000000131100

CERTIFICA:

CONFIDENTIAL - CIRCULO 11
COMO NOTARIO PUBLICO DEL DISTRITO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRIPTO BAJO EL REGISTRO
C.O.C. HAYO CONSTATO QUE DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL
C.O.C. DE CONDUCTA 18
C.O.C. 18
LA ASOCIACIÓN CAVALIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES DE
REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE
CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O
JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y
DESISTIR, PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN
DONDE SE DISCUTA LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y
HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C)
CONFERIR A TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO
CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA
SOCIEDAD. EL REPRESENTANTE LEGAL, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS
PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y
REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS
INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO
MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180)
SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA
APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

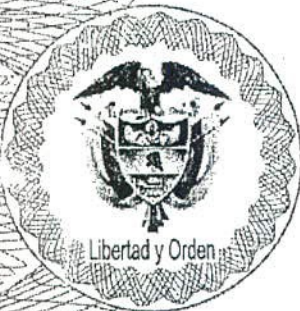


80
VALOR : \$ 4,000

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACIÓN IMPARTIDA
POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO
DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

José María Esteban D





REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: CALADO NOGUERA EDUARDO
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTOR OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA D.C
(At: - À:)

El: 6/21/2012 12:35:53 p.m.
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: LMGV123553912
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: A453551
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION APOSTILLA
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 2
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100138818801317



Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA



La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ADRIENNE N FOSTER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ADRIENNE N FOSTER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF APRIL 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A453551
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "Andrew P. Sidamon-Eristoff".



Certificate Number: 124501148

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

APTALIS PHARMA LIMITED

domiciliado (s) The Yard House, Killruddery Estate,
en/of Southern Cross Road, Bray, Co.
Wicklow, Ireland

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, penal, constitutional, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain, opposition or observation matters, administrative and judicial cancellation, nullity, precautionary measures, concession of licenses, actions of tutela, protection of industrial secrets and in general to represent us in any actions and suits instituted by or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any

así otorgado en el momento que considere pertinente.
La representante en todo caso podrá ratificar los actos
de agentes oficiosos.

time it may deem convenient. The representative may
in any case ratify the acts of representatives without a
power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 29 March 2012

En/in Bridgewater, NJ, USA

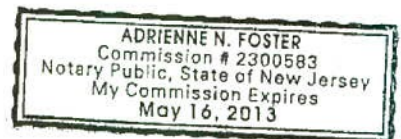
Por/by Raymond Parker

Firma/Signature

Raymond Parker

State of NJ
County of Essex
The foregoing instrument was acknowledged before me
this 29 day of March 2012
By Raymond Parker
Personally known ☒ OR produced identification ☐
Type identification produced _____

Adrienne N. Foster
Notary Public



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

of the company

a company currently existing and organized under the laws of

that the address is

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

On

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

ADRIENNE N. FOSTER
Commission # 2300583
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires
May 16, 2013

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country: This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- the
- by
- No.
- Seal/stamp
- Signature



1 e3

TRADUCCIÓN OFICIAL 241/2012 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS, AUTENTICACIONES Y APOSTILLA QUE APARECEN EN UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL **APTALIS PHARMA LIMITED**, EMPRESA DOMICILIADA EN THE YARD HOUSE, KILLRUDDERY ESTATE, SOUTHERN CROSS ROAD, BRAY, CO. WICKLOW, IRLANDA, OTORGA REPRESENTACIÓN A **CAVELIER ABOGADOS** EN TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL. DADO Y FIRMADO HOY 29 DE MARZO DE 2012 EN BRIDGEWATER, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA POR RAYMOND PARKER. FIRMA ILEGIBLE

SELLO: ESTADO DE NJ, CONDADO DE SOMERSET

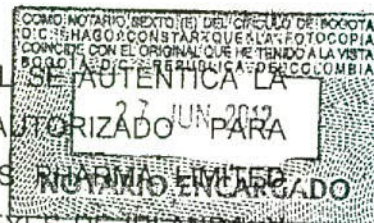
EL DOCUMENTO PRECEDENTE FUE RECONOCIDO ANTE MI HOY 29 DE MARZO DE 2012 POR RAYMOND PARKER, A QUIEN CONOZCO PERSONALMENTE. FIRMADO: ADRIENNE N. FOSTER, NOTARIO PÚBLICO

SELLO: ADRIENNE N. FOSTER. NOMBRAMIENTO #2300583, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY. MI CARGO VENCE EL 16 DE MAYO DE 2013.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) POR LA CUAL SE AUTENTICA LA FIRMA DE RAYMOND PARKER, SIGNATARIO AUTORIZADO PARA PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA COMPAÑIA APTALIS PHARMA LIMITED EMPRESA ORGANIZADA Y EXISTENTE SEGÚN LAS LEYES DE IRLANDA, Y CUYA DIRECCIÓN ES THE YARD HOUSE, KILLRUDDERY ESTATE, SOUTHERN CROSS ROAD, BRAY, CO. WICKLOW, IRLANDA.

DADO Y FIRMADO EN BRIDGEWATER NJ EL 29 DE MARZO DE 2012. FIRMA ILEGIBLE, NOTARIO PÚBLICO

SELLO: ADRIENNE N. FOSTER. NOMBRAMIENTO #2300583, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY. MI CARGO DURA HASTA EL 16 DE MAYO DE 2013.



APOSTILLE

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO:

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - INGLÉS
Res. 541 - Febrero de 1976

2. HA SIDO FIRMADO POR ADRIENNE N FOSTER
3. QUIEN ACTÚA EN SU CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE ADRIENNE N FOSTER, NOTARIO
5. CERTIFICADO
6. EN TRENTON, NEW JERSEY
7. EL 9 DE ABRIL DE 2012
8. POR ANDREW P SIDAMON-ERISTOFF, TESORERO DEL ESTADO
9. No. A453551
10. SELLO/ESTAMPILLA: GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY
11. FIRMA: ILEGIBLE

CERTIFICADO NÚMERO 124501148

VERIFICAR ESTE CERTIFICADO EN

https://wwwl.state.nj.us/TYTR_sTANDINGCert/JSP/Verify_Cert.jsp.

COLO-19486-845-001-7

350 palabras. 1 hora, 30 minutos

Bogotá, 20 de junio de 2012.

ECN\ECN\ID-220031\WPC19486

Eduardo Calado
 Eduardo Calado Rognier
 'TRADUCTOR OFICIAL'
 INGLÉS - ESPAÑOL: BNCB
 Real, 5 de Febrero de 1991



84



contenido de esta escritura pública. -----

hasta aquí la minuta

NOTA: se advirtió a los otorgantes de esta escritura de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar,

modificar o corregir lo pertinente antes de firmarlo, la firma de la misma demuestra su aprobación total; en consecuencia, el notario no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de él(la,las,los) otorgante(s) y del notario. en tal caso, éste(a,as,os) debe(n) ser corregido(s) mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y/o por el titular del derecho según el caso, y sufragados los gastos por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1.970). -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por la Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA. -----

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 11439 del 29 de diciembre año 2011, \$ 45.320 ----- IVA : \$ 14.487 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA : \$ 4.250 -----

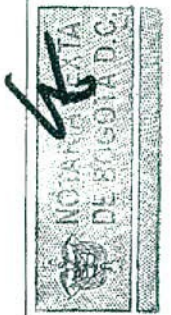
RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO : \$ 4.250 -----

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : 7 700208 805010- 7 700208 805027 -----

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

CC.# 51680061 RGT

Representante Legal **CAVELIER ABOGADOS**





JAIME VARGAS CHAMBO
NOTARIO SEXTO (6º) (E) DE BOGOTÁ D.C.

Digitó	Mile Atuesta/ año 2012/ PODER aptalis
Revisó	<i>[Signature]</i>
Identificó	
Cerro	<i>[Signature]</i>

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 3087 DE FECHA JUNIO 27 DE 2012.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 10 HOJAS RUBRICADAS
EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA,
MODIFICACION, O SUSTITUCION POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER
EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÀ, D.C. JUNIO 29 DE 2012

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

06



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0014782

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2014 - 12:42:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651470820	07/02/2014	3.761.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-101677- -00015-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 87 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026502- -00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87 88

C020: 19486- 841-001-1

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 7 de 2014 - 12:42:10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

07



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0014778

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2014 - 12:42:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651470820	07/02/2014	3.761.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
22	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	682.000.00
				\$682.000.00

SON: **SEISCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-101677- -00015-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 87 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026502- -00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87 88

Código: 1486-84-001-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 7 de 2014 - 12:42:10



No. 09-101677-00015-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 87 88

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas estat.
Completa ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 14-026502-00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:28:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87 88

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 ☐