

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 938 358**

51 Int. Cl.:

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2016 PCT/EP2016/064907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17005524**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2016 E 16732617 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2023 EP 3319586**

54 Título: **Formulación farmacéutica para el tratamiento de modificaciones inflamatorias del recto**

30 Prioridad:

08.07.2015 EP 15175806

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

10.04.2023

73 Titular/es:

DR. FALK PHARMA GMBH (100.0%)

Leinenweberstrasse 5

79108 Freiburg, DE

72 Inventor/es:

WILHELM, RUDOLPH;

PRÖLS, MARKUS;

GREINWALD, ROLAND y

MOHRBACHER, RALF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 938 358 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica para el tratamiento de modificaciones inflamatorias del recto

- 5 Las enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal se denominan enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se desconoce la etiología de estas enfermedades, aunque se supone con frecuencia un aspecto autoinmunitario de estas enfermedades. La afección "enfermedad de Crohn" puede incluir una pluralidad de manifestaciones clínicas y esta enfermedad puede localizarse en diferentes partes del intestino delgado así como también del intestino grueso. La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal que se limita esencialmente
- 10 al intestino grueso. La enfermedad está caracterizada por estados inflamatorios recurrentes que afectan principalmente a la capa mucosa y ocasionalmente también a la capa submucosa del colon. Los estados inflamatorios agudos se caracterizan por diarrea crónica o estreñimiento, hemorragias en la zona intestinal, calambres y cólicos.
- Ocasionalmente, se diferencia de esto la proctitis ulcerosa, que se considera una forma más leve de la colitis ulcerosa.
- 15 Pueden usarse formulaciones administrables por vía oral formuladas especialmente para la terapia de estas enfermedades. Sin embargo, debido a la diarrea que a menudo acompaña a la enfermedad, la administración oral puede ser desventajosa.
- Las formulaciones farmacéuticas administrables por vía rectal también se conocen en el estado de la técnica. Gross *et al.*, Aliment.Pharmacol.Ther. 2006, 23, 303-312 han comparado espumas de budesonida con enemas de budesonida en el tratamiento de proctitis ulcerosa activa o proctosigmoiditis.
- 20 Belluzzi *et al.* (Gastroenterology, vol. 104 (4, supl.) 1993) han presentado supositorios con ácido 5-aminosalicílico o budesonida. Los supositorios de budesonida utilizados allí contenían 0,5 mg de budesonida y se administraron tres veces al día. Como alternativa, se administraron supositorios con 500 mg de ácido 5-aminosalicílico tres veces al día.
- 25 El documento US 5.449.520 divulga composiciones farmacéuticas para la administración rectal que contienen un medicamento que actúa tópicamente en el colon. Las espumas rectales allí divulgadas contienen mesalazina o budesonida como principio activo farmacéutico. El documento WO 2015/073846 describe un procedimiento para el tratamiento de colitis ulcerosa, en el que se usa una espuma rectal. Esta espuma es una emulsión que contiene budesonida, propilenglicol, alcohol cetílico, agua y aditivos adecuados.
- 30 En el modelo de utilidad alemán DE 297 17 252 se divulga un kit de fármacos que consta de un fármaco que contiene budesonida y un fármaco que contiene ácido ursodesoxicólico para el tratamiento de enfermedades hepáticas colestásicas. Un ejemplo de formulación se refiere a supositorios que contienen budesonida, en donde budesonida se suspende en grasa dura.
- 35 El documento DE-OS 198 49 737 divulga supositorios que contienen una combinación de principios activos que está constituida por 5-ASA y budesonida suspendida en grasa dura. Debido a la alta proporción de 5-ASA, estos supositorios tienen un peso relativamente alto y con ello un tamaño correspondiente.
- 40 Por un lado es desventajoso en el caso de las formulaciones farmacéuticas conocidas que a algunos pacientes no les gusta usar enemas o tampoco espumas rectales. Otro requisito es que sea deseable una formulación farmacéutica que proporcione el principio activo budesonida en una forma estable en almacenamiento.
- 45 Es un objetivo de la presente invención facilitar una formulación farmacéutica de budesonida para la administración rectal, que sea estable en almacenamiento y que permita, debido a la forma óptima, consistencia y tamaño adecuado, una introducción sin dolor así como una administración del principio activo dirigida, local y limitada al recto.
- 50 De acuerdo con la invención, estos criterios se cumplen mediante la forma de administración de los óvulos, también denominados supositorios. Los supositorios contienen una dosis única del componente de acción terapéutica, budesonida, que puede estar disuelto (preparación en solución), emulsionado (preparación en emulsión) y suspendido (preparación en suspensión) en una preparación soluble en agua o que contiene lípidos.
- 55 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son en gran parte estables en almacenamiento. Un problema en la facilitación de supositorios (óvulos) es que cuando dichas preparaciones se almacenan a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada (20-30 °C), lo que se produce con frecuencia precisamente durante los meses de verano o en climas más cálidos, el principio activo farmacológicamente activo budesonida se descompone en productos de degradación biológicamente inactivos o menos activos. Las formulaciones de acuerdo con la invención son estables en almacenamiento durante un período de tiempo más largo (12-24 meses), también a
- 60 temperatura elevada (20-30 °C). Esto significa que después de un almacenamiento de más de 24 meses a 25 °C, al menos el 90 %, preferentemente al menos el 95 % y preferentemente al menos el 97 % del principio activo (budesonida) usado originalmente todavía se encuentra en forma farmacológicamente activa.
- 65 La presente invención se refiere a una preparación para la administración rectal, en particular un supositorio, que comprende como componente de acción terapéutica budesonida o una sal farmacéuticamente compatible de la misma

y tras la introducción se usa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del recto (inflamación rectal). A este respecto deben exigirse altos requerimientos en la selección de una base adecuada. Esta base debe ser tanto químicamente estable como inerte y por lo tanto debe presentar una alta compatibilidad con el componente de acción terapéutica, como también debe ser compatible con la mucosa y por lo tanto debe estar libre de irritaciones de la mucosa durante su uso. Además, después de la administración, debe liberar de manera fiable el componente de acción terapéutica en el sitio de administración mediante fusión o disolución.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una formulación farmacéutica estable en almacenamiento para la administración rectal, que contiene budesonida o una sal farmacéuticamente compatible de la misma y al menos un 80 % en peso de una grasa dura o una mezcla de diferentes grasas duras, con respecto al peso total de la formulación, así como al menos un antioxidante compatible con esto, caracterizada por que el antioxidante es palmitato de ascorbilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se selecciona una composición de grasa dura que presenta una pequeña diferencia entre el punto de fusión y el punto de solidificación. En el caso del punto de fusión se trata de la temperatura a la que funde el supositorio. Este punto de fusión se encuentra preferentemente entre aproximadamente 33,5 °C y aproximadamente 35,5 °C, preferentemente entre 34,0 °C y 35,0 °C. El punto de solidificación es aquella temperatura a la que el supositorio se solidifica después de la preparación, es decir, el punto en el que el supositorio se vuelve sólido después de la preparación. De acuerdo con la invención, este punto de solidificación se encuentra preferentemente entre aproximadamente 32,5 °C y 34,5 °C, de manera especialmente preferente a de 33,0 °C a 34,0 °C.

En una forma de realización preferida, la grasa dura utilizada de acuerdo con la invención tiene una elevada proporción de triglicéridos, que se encuentra preferentemente por encima del 80 % en peso, de manera especialmente preferente por encima del 90 % en peso y de manera muy especialmente preferente por encima del 95 % en peso.

El denominado índice de hidroxilo se conoce como una cifra característica de estas grasas duras. De acuerdo con la invención, las grasas duras utilizadas tienen un índice de hidroxilo bajo, que se encuentra en el intervalo de 1 a 15, preferentemente de 5 a 15 y de manera especialmente preferente de 5 a 10.

Otra propiedad de las grasas duras preferentes es que la proporción de los ácidos grasos insaturados asciende a menos del 1 % en peso, de manera especialmente preferente a menos del 0,5 % en peso.

Los supositorios de acuerdo con la invención están diseñados para la administración por vía anal. Por lo tanto, la forma se selecciona de modo que puedan administrarse cómodamente y se consideren bien aceptables por la mayoría de los pacientes porque no causan dolor ni molestias cuando se administran. En una forma de realización preferida, los supositorios tienen una denominada "forma de torpedo". También es importante el tamaño de los supositorios, que se determina mediante el peso total de los supositorios. El peso se encuentra preferentemente entre 0,8 g y 1,2 g, de manera especialmente preferente entre 0,95 g y 1,05 g.

En una forma de realización preferida, el supositorio de acuerdo con la invención contiene budesonida como principio activo en una cantidad entre 1,8 mg y 2,2 mg por supositorio, preferentemente entre 1,9 mg y 2,1 mg de budesonida por supositorio y de manera muy especialmente preferente entre 1,95 mg y 2,05 mg de budesonida por supositorio.

En otra forma de realización preferida, el supositorio de acuerdo con la invención contiene budesonida como principio activo en una cantidad entre 3,8 mg y 4,2 mg por supositorio, preferentemente entre 3,9 mg y 4,1 mg de budesonida por supositorio y de manera muy especialmente preferente entre 3,95 mg y 4,05 mg de budesonida por supositorio.

Se prefiere de acuerdo con la invención que el supositorio contenga solamente budesonida y ningún otro componente farmacológicamente activo como principio activo farmacológicamente activo. En particular, los supositorios de acuerdo con la invención no contienen de manera muy especialmente preferente 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico). Dado que el 5-ASA en sí mismo es sensible a la oxidación, la adición de 5-ASA podría dar conducir a una coloración marrón indeseable del supositorio.

En una forma de realización preferida, los supositorios de acuerdo con la invención contienen palmitato de ascorbilo como antioxidante. La concentración del palmitato de ascorbilo asciende preferentemente a de 50 ppm a 200 ppm, de manera especialmente preferente a de 125 a 175 ppm y de manera muy especialmente preferente a 150 ppm.

Otro aspecto preferido de la presente invención es que la budesonida se encuentra en forma micronizada. La forma micronizada significa que el tamaño de partícula del principio activo es muy pequeño, en donde el 100 % de las partículas son inferiores a 10 µm por partícula.

Un aspecto esencial de la presente invención es la estabilidad en almacenamiento de los supositorios de acuerdo con la invención. La estabilidad en almacenamiento puede elevarse adicionalmente mediante distintas etapas de procedimiento durante la preparación. Por un lado, la preparación de los supositorios se realiza con exclusión de oxígeno. Esto puede provocarse mediante una gasificación con nitrógeno durante la preparación o el trabajo bajo

atmósfera de gas inerte.

Por otro lado, en la preparación de los supositorios, la masa fundida se vierte preferentemente en una lámina de blíster y allí se realiza la solidificación. En una forma de realización preferida, los supositorios de acuerdo con la invención se envasan en una lámina impermeable a los gases.

El uso de preparaciones que contienen lípidos o solubles en agua como base para supositorios se conoce generalmente. Los triglicéridos se utilizan preferentemente como lípidos. La grasa dura es una mezcla semisintética de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados. Comenzando con grasas de palmiste y de coco, después de la saponificación y reesterificación del glicerol con ácidos grasos saturados adecuados, pueden obtenerse grasas duras definidas con propiedades de fusión específicas e índices de hidroxilo determinados a través de la relación de mono-, di- y triglicéridos. Las propiedades de la grasa dura pueden modificarse y propiedades como el intervalo de fusión, la capacidad de absorción de agua y la fragilidad pueden verse influenciadas a través de la selección de ácidos grasos y el grado de esterificación. Debido a la falta de ácidos grasos insaturados, las grasas duras tienen mejores propiedades de estabilidad que la manteca de cacao, que por lo tanto solo desempeña un papel subordinado como base para supositorios.

La selección de grasas duras adecuadas desempeña un papel importante para lograr la estabilidad en almacenamiento requerida. Por tanto, se usan preferentemente las grasas duras descritas en el presente documento, en donde un aspecto decisivo es la obtención de la estabilidad en almacenamiento deseada. La proporción de budesonida (principio activo) con respecto a grasa dura también es particularmente importante para la obtención de la estabilidad en almacenamiento.

Las grasas duras preferentemente utilizadas de acuerdo con la invención se basan en glicéridos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈ saturados. Estos consisten en gran parte en triglicéridos con una proporción de como máximo el 15 % de diglicéridos y no más del 1 % de monoglicéridos. En la preparación de las grasas duras de acuerdo con la invención, las grasas vegetales se descomponen en primer lugar después de la purificación en ácidos grasos y glicerol con ayuda de agua a alta temperatura. La mezcla de ácidos grasos se hidrogena, fracciona y destila a vacío, principalmente para eliminar ácidos grasos de cadena corta. Los ácidos grasos C₁₂-C₁₈ usados preferentemente se ajustan a una mezcla apropiada y se esterifican con glicerol purificado. A continuación, esta mezcla de reacción se purifica adicionalmente, en particular mediante lavado, secado a vacío, tratamiento para eliminar colorantes y destilación a vapor. En el caso de las ceras duras usadas preferentemente, la proporción de las cadenas de ácidos grasos C₁₂-C₁₈ asciende a al menos el 85 %, preferentemente a al menos el 90 %. También es importante que el índice de hidroxilo de las grasas duras ascienda preferentemente a menos de aproximadamente 10. Principalmente son responsables del índice de hidroxilo los monoglicéridos, ya que estos facilitan dos grupos hidroxilo del resto glicerol, y los diglicéridos que disponen de un grupo hidroxilo libre. El índice de hidroxilo puede medirse mediante la determinación de la cantidad de KOH que se requiere para neutralizar la cantidad de ácido acético que se consume mediante la acetilación de la grasa dura. Por lo tanto, el índice de hidroxilo indica el número de grupos hidroxilo libres en la base de grasa dura. Dado que las grasas duras utilizadas de acuerdo con la invención habitualmente se liberan del glicerol durante la purificación, el índice de hidroxilo es un indicador de la presencia de mono- y/o diglicéridos que están presentes en la mezcla de grasas duras. Siempre que estén presentes otros aditivos en la mezcla de grasas duras que contribuyan con grupos hidroxilo libres, estos influyen igualmente en el índice de hidroxilo.

Otro parámetro importante de las grasas duras utilizadas de acuerdo con la invención es el índice de yodo. El índice de yodo reproduce el número de gramos de halógeno (yodo) que se consume por 100 g de la mezcla de grasas duras. Los compuestos insaturados, o sea ácidos grasos insaturados, se consideran principalmente para el consumo de halógeno. Dado que de acuerdo con la invención esta proporción es muy baja, el índice de yodo en el caso de las calidades que van a usarse se encuentra por debajo de 3, preferentemente por debajo de 2.

Un parámetro esencial de la base de supositorio es también el índice de peróxido. Este valor refleja la cantidad de peróxido en miliequivalentes de oxígeno activo que están presentes en 1000 g de base de supositorio. En el caso de las bases de supositorio utilizadas de acuerdo con la invención, el índice de peróxido, indicado en meq de O/kg, asciende a como máximo 5, preferentemente a como máximo 3 y de manera especialmente preferente a como máximo 1.

Además de las bases de supositorio que contienen lípidos, también se utilizan masas a base de macrogol solubles en agua, que se disuelven en los líquidos presentes en el recto. Se utilizan preferentemente Macrogol 6000 o mezclas de alto y bajo peso molecular. Las proporciones de los aditivos a base de macrogol se encuentran entre el 0 y el 20, preferentemente entre el 0 y el 5 y de manera especialmente preferente en del 0,1 % al 3 % en peso, con respecto a la formulación acabada. Si debían usarse componentes de este tipo, debe prestarse atención a un índice de peróxido bajo de como máximo 5 meq de O/kg.

La budesonida es un glucocorticoide con elevada actividad antiinflamatoria local. La sustancia es prácticamente insoluble en agua (0,014 mg/ml, Índice Merck), sin embargo debido a sus propiedades lipofílicas, cantidades notables se disuelven en disolventes orgánicos como etanol, metanol y cloroformo. Dependiendo del medio usado, la sustancia disuelta es más o menos inestable. Esta inestabilidad es, entre otras cosas, una consecuencia de una degradación

oxidativa de la budesonida. Por lo tanto, sin más medidas, el uso conocido en general de bases que contienen lípidos o solubles en agua no es ninguna opción para la preparación de supositorios de budesonida estables y compatibles, ya que el componente de acción terapéutica disuelto en estos vehículos se degrada rápidamente.

- 5 Tal como se describe en el ejemplo 1, los supositorios simples de budesonida constituidos por grasa dura de diferentes calidades (Witepsol® H15, Witepsol® W45) muestran ya una reducción del contenido de aproximadamente un 10 % después de un almacenamiento de 3 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa. Las mezclas de budesonida con macrogoles son incompatibles por lo debido a los peróxidos formados o bien existentes en trazas de manera inherente en esta matriz y no representan ninguna alternativa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del recto debido a la irritación local de la mucosa que provocan estos supositorios tras su administración.

Los supositorios de budesonida de acuerdo con la invención, por el contrario, no muestran los inconvenientes en los que se basa el estado de la técnica. A este respecto se posibilita la presente invención solo mediante una combinación de medidas, o sea al menos dos, preferentemente al menos tres de las medidas enumeradas a continuación, cada una de las cuales por sí sola no es suficiente para lograr el objetivo especificado.

El objeto de la presente invención son, por lo tanto, supositorios de budesonida estables y compatibles, que pueden obtenerse mediante las siguientes medidas:

- 20 (a) el uso de budesonida como componente de acción terapéutica en distribución de tamaño de partícula adecuada, (b) la selección de una calidad de grasa dura adecuada, (c) la adición de palmitato de ascorbilo como antioxidante a la base de grasa dura en una concentración optimizada, (d) el ajuste de una proporción óptima de budesonida disuelta así como suspendida en la base de grasa dura, (e) el uso de una forma o bien un tamaño de supositorio óptimos para la administración descrita y (f) el uso de una lámina fundida con permeabilidad más baja al oxígeno como material de embalaje.

Se combinan preferentemente dos o más de estas medidas (o sea 3, 4, 5 o 6).

Los supositorios de budesonida preparados y compuestos de acuerdo con la solicitud de acuerdo con la invención tienen una estabilidad suficiente, que permite el almacenamiento y la administración de los supositorios en condiciones ambiente de 25 °C/60 % de humedad relativa durante al menos 24 meses. Al mismo tiempo, mediante la invención se garantiza que la administración de los supositorios para el tratamiento de la indicación de acuerdo con la invención puede realizarse de manera indolora debido a su tamaño y forma y que después de la introducción de los supositorios, la proporción de componente de acción terapéutica suspendido sedimenta rápidamente desde la base fundida sobre los sitios de la mucosa afectados, mientras que la porción disuelta se distribuye desde la base. Con esto se garantiza que tanto el cumplimiento del paciente como la actividad de budesonida sean posibles durante un período de tiempo suficientemente largo.

Las bases lipófilas del tipo de grasa dura son especialmente adecuadas para la preparación de supositorios de budesonida estables. Los tipos de grasa dura con una alta proporción de triglicéridos (al menos aproximadamente el 85 %) y, por lo tanto, un índice de hidroxilo bajo (5-15) han resultado muy especialmente preferidos. Las grasas duras consisten básicamente en una mezcla de diferentes mono-, di- y triglicéridos. Dependiendo de la composición de la grasa dura, de esto se obtiene como resultado un número diferente de grupos OH libres, lo que da como resultado diferentes propiedades. Por lo tanto, una cifra característica para las grasas duras es el índice de hidroxilo. Los tipos de grasa dura con índices de hidroxilo < 15 son los más importantes. Debido al pequeño número de grupos OH libres, estas bases de supositorio apenas producen incompatibilidades con sustancias sensibles a la hidrólisis o sustancias con grupos ácido libres. En general, por el contrario, las grasas duras con un alto índice de hidroxilo presentan una buena capacidad de emulsión y apenas se agrietan durante la solidificación. Sin embargo, puede observarse una tendencia al endurecimiento posterior y son posibles las incompatibilidades con los principios activos. Sin embargo, las grasas duras con un índice de hidroxilo bajo de <15 tienen una menor capacidad de emulsión, son más propensas a la formación de grietas durante la solidificación y muestran poca tendencia al endurecimiento posterior.

De acuerdo con la invención, se usan preferentemente tipos de grasa dura que contienen a ser posible pocos o ningún ácido graso insaturado, porque los compuestos insaturados a menudo están sujetos a reacciones de oxidación y pueden volverse rancios. La medida de enlaces insaturados en un lípido puede determinarse mediante el índice de yodo (Ph.Eur. 2.5.4).

La grasa dura consiste en una mezcla de mono-, di- y triglicéridos. El punto de fusión de la grasa dura puede modificarse mediante variaciones en la composición y los ácidos grasos esterificados.

Un tipo habitual en el comercio usado preferentemente es Witepsol® H 15. Esta calidad especialmente preferente contiene muy predominantemente ácidos grasos saturados (índice de yodo ≤ 3), se caracteriza por una pequeña diferencia entre el punto de fusión (33,5 - 35,5 °C) y el punto de solidificación (32,5 - 34,5 °C) y presenta solo una baja tendencia al endurecimiento posterior después del vertido. Con el uso de esta base se garantiza que los supositorios de budesonida se fundan a temperatura corporal y liberen el principio activo.

Sorprendentemente, se ha demostrado que sólo una combinación de principio activo disuelto así como suspendido de manera molecularmente dispersa en la calidad de grasa dura especialmente preferida hace posible la preparación de supositorios de budesonida estables en almacenamiento. Esta combinación optimizada de preparación en solución y en suspensión en un supositorio permite que otras medidas para la estabilización deban limitarse únicamente a la porción disuelta del principio activo. Tal como se describe en el ejemplo 2, la solubilidad de budesonida en la calidad de grasa dura especialmente preferida Witepsol® H 15 asciende a 1,5 mg/g. Esta concentración de saturación permite el cálculo de la solubilidad de la dosis del principio activo en la base y, por lo tanto, una selección dirigida de la cantidad de antioxidante necesaria para la estabilización.

Con una dosis de budesonida de 2 mg o 4 mg y una masa de supositorio de 1,8 g, el 100 % de la dosis se encuentra disuelta de manera molecularmente dispersa para la forma de 2 mg (supositorio en solución pura), mientras que para la forma de 4 mg la proporción disuelta asciende al 67,5 % (variante combinada de supositorios en solución y en suspensión).

La proporción en peso de budesonida con respecto a la masa de supositorio (total) se encuentra por tanto preferentemente entre 1-10 con respecto a 1000 y de manera especialmente preferente entre 1-5 con respecto a 1000.

Solo la reducción dirigida preferente de acuerdo con la invención de la masa de supositorio desde 1,8 g hasta 1 g hace posible realizar la variante de supositorio combinada para el intervalo de dosis deseado de 2 mg a 4 mg. En el caso de los supositorios de budesonida de 2 mg, el 75 % de la dosis se encuentra entonces en forma disuelta así como el 25 % en forma suspendida. Para los supositorios de budesonida de 4 mg, la proporción se encuentra en el 37,5 % (proporción disuelta) así como el 62,5 % (proporción suspendida). Mediante esto puede garantizarse que puede añadirse una concentración óptima de antioxidante, que desarrolla la acción de estabilización exclusivamente en la proporción de principio activo disuelta del 37,5 % al 75,0 %. Solo esta interacción compleja sorprendentemente encontrada de estabilización física y química de la preparación permite la estabilidad a largo plazo de los supositorios de budesonida en condiciones ambiente y, por lo tanto, la omisión del almacenamiento en refrigerador.

Con la reducción de la masa desde 1,8 g hasta aproximadamente 1 g, el supositorio de budesonida adquiere al mismo tiempo un tamaño y una forma especialmente preferentes para su administración, de modo que puede garantizarse una introducción sin dolor.

Los supositorios de acuerdo con la invención presentan un peso de aproximadamente 0,8 a 1,2 g, preferentemente de 0,9 a 1,1 g y de manera especialmente preferente de 0,95 a 1,05 g.

Tal como se describe en el ejemplo 1, la proporción de principio activo disuelta de manera molecularmente dispersa en la base de grasa dura debe estabilizarse mediante la adición de un coadyuvante de acción antioxidante. Los antioxidantes son un grupo de coadyuvantes que actúan como captadores de radicales o como incluso sustancias fácilmente oxidables y, por lo tanto, pueden proteger el principio activo de la oxidación.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que de los antioxidantes habitualmente usados en sistemas lipofílicos no acuosos, tales como palmitato de ascorbilo, DL- α -tocoferol y butilhidroxianisol, solo el palmitato de ascorbilo ha demostrado ser adecuado para la estabilización. El ejemplo 3 muestra los resultados de los ensayos de selección. Llama la atención que los coadyuvantes DL- α -tocoferol y butilhidroxianisol aumentan aún la degradación de la budesonida en la base de grasa dura, en contraste con el efecto antioxidante realmente deseado.

El uso de palmitato de ascorbilo en un intervalo de concentración de 50 ppm a 250 ppm ha demostrado ser especialmente adecuado. El ejemplo 4 muestra el efecto dependiente de la concentración del palmitato de ascorbilo sobre el perfil de impurezas de los supositorios de 2 mg de budesonida durante un período de almacenamiento de 24 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa. En comparación con los supositorios de budesonida no estabilizados del ejemplo 1, esta medida por sí sola permite una estabilización a largo plazo de la proporción de principio activo disuelta en la grasa dura, en donde se ha demostrado que es eficaz preferentemente un intervalo de concentración de 100 ppm a 200 ppm de palmitato de ascorbilo. Con la reducción descrita de la masa de supositorio hasta 1 g así como la adición optimizada de palmitato de ascorbilo de 100 ppm, pueden prepararse con ello supositorios de budesonida que son estables durante al menos 24 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa y no necesitan almacenamiento en un refrigerador.

En el ejemplo 5 se ha descrito la composición de las formas de realización preferentes de supositorios de budesonida de 2 mg y 4 mg. A este respecto, el vertido de la masa de supositorio fundida se realiza en moldes de fundición de plástico, en los que la masa se solidifica rápidamente a continuación. La dosificación se realiza de manera volumétrica para cada supositorio individual.

Las láminas de material compuesto usadas para el alojamiento de la masa fundida consisten preferentemente en láminas de poli(cloruro de vinilo) de 100 μ m de espesor revestidas con poli(cloruro de vinilideno) (40 g/m²) y polietileno de baja densidad (40 μ m) (LDPE/PVC/PVdC). Este molde de fundición es un medio de embalaje con función de barrera reforzada contra el oxígeno y representa un mecanismo protector adicional para la formulación. La protección de barrera puede mejorarse aún más si se seleccionan moldes de fundición de lámina de aluminio para los supositorios

de budesonida.

En una forma de realización preferida, los supositorios de acuerdo con la invención se preparan íntegramente bajo atmósfera de nitrógeno. Esto significa que después de que los componentes individuales de la formulación farmacéutica acabada se hayan unido, se evacua el aire y a continuación se gasifica con nitrógeno o gas inerte para que no puedan tener lugar reacciones oxidativas. La masa de supositorio fundida con el principio activo se coloca directamente entonces en las láminas de material compuesto herméticas a los gases preparadas, donde se realiza el endurecimiento. Las láminas de material compuesto están configuradas a este respecto de modo que especifican la forma del supositorio acabado y pueden cerrarse después del llenado de modo que se evita en gran medida el contacto de oxígeno con la masa de supositorio.

Mediante las medidas de acuerdo con la invención es posible la preparación de supositorios de budesonida estables en almacenamiento a temperatura ambiente. Los resultados de los estudios de estabilidad del ejemplo 6 demuestran de manera impresionante que la combinación seleccionada de medidas de estabilización y mecanismos de protección permite la facilitación de supositorios de budesonida estables.

El tamaño de partícula del principio activo budesonida debía ser lo más pequeño posible. Para ello, la budesonida se microniza en un molino adecuado (por ejemplo, un molino de chorro). De acuerdo con la invención, la micronización se realiza de modo que el 100 % de las partículas sean inferiores a 10 μm . La budesonida micronizada se incorpora en la grasa dura fundida a través de la estación de entrada de polvo de un homogeneizador en línea. A este respecto, los agregados de partículas se trituran y se produce una distribución uniforme de la proporción no disuelta del principio activo en la base. La reducción del tamaño de partícula es también un medio adecuado para impedir una sedimentación del principio activo al principio. También es importante que las partículas no se acumulen. El riesgo de aglomeración de partículas es generalmente mayor cuanto más pequeñas sean las partículas, ya que la superficie de las partículas individuales aumenta con el tamaño de partícula decreciente y con ello aumenta la energía superficial. El riesgo de crecimiento de partículas puede impedirse mediante la adición de una pequeña cantidad de un tensioactivo (habitualmente menos del 0,5 % en peso, con respecto a la preparación de budesonida micronizada). La adición de un tensioactivo también puede conducir a una mejor distribución y humectación del principio activo en el fluido rectal. Sin embargo, es importante que se seleccione un tensioactivo que no provoque ninguna reacción secundaria indeseable cuando se administre el supositorio.

Para su administración terapéutica, el componente de acción terapéutica budesonida se usa en dosificaciones de 2 mg a 4 mg. El principio activo se usa a este respecto en forma micronizada, en donde el 100 % de las partículas son inferiores a 10 μm , al menos el 95 % son inferiores a 5 μm y al menos el 80 % son inferiores a 3 μm . La determinación de la distribución del tamaño de partícula de budesonida se realiza mediante análisis de difracción láser (difractometría láser). A este respecto, la budesonida se dispersa en húmedo en un medio acuoso. Después de irradiar las partículas con luz láser monocromática, se determina el patrón de difracción, a partir del cual se puede calcular a continuación la distribución del tamaño de partícula. El uso de calidad micronizada impide la sedimentación de budesonida suspendida en la masa de supositorio fundida durante la preparación y con ello permite la distribución del principio activo uniforme en las formas vertidas y solidificadas. Al mismo tiempo, mediante la micronización se eleva la velocidad de disolución de la budesonida sedimentada en la mucosa después de la introducción y fusión del supositorio en el fluido rectal. El ejemplo 7 muestra los resultados de ensayos de liberación *in vitro* de supositorios de 2 mg de budesonida durante un período de 2 horas. Dentro de este período de tiempo, se libera tanto la proporción del principio activo suspendida como también la disuelta en la base de grasa dura. Con la formulación de acuerdo con la invención se garantiza por consiguiente que toda la dosis de budesonida se libere de la formulación y este disponible en la mucosa rectal durante un período de tiempo suficientemente largo y por consiguiente se consiga una acción terapéutica.

Los supositorios de acuerdo con la invención se usan preferentemente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del recto. En este sentido se trata preferentemente de enfermedades agudas en las que es deseable un rápido alivio de los síntomas.

Los supositorios de acuerdo con la invención se usan preferentemente para el tratamiento de pacientes con proctitis ulcerosa activa. En una forma de realización preferida, se administra un supositorio con 2 mg de budesonida o un supositorio con 4 mg de budesonida una vez por la mañana y una vez por la noche. Los supositorios de budesonida de acuerdo con la invención son por lo tanto especialmente adecuados para el tratamiento de proctitis ulcerosa activa.

En un estudio clínico en pacientes con proctitis ulcerosa aguda, en el que se investigaron formas de realización de la presente invención o bien solas o como terapia de combinación con supositorios de mesalazina convencionales en comparación con supositorios de mesalazina convencionales, pudo demostrarse que el uso de los supositorios de budesonida de acuerdo con la invención condujo a una clara reducción del tiempo hasta que los síntomas clínicos remitieron. Este criterio de valoración se definió en el estudio clínico como el primer día de tres días consecutivos con una puntuación de 0 para la hemorragia rectal y la frecuencia de las deposiciones.

La tasa de pacientes que mostraron una remisión clínica y endoscópica o una mejoría de sus síntomas fue mayor en aquellos tratados con supositorios de budesonida. La remisión clínica y endoscópica se logró cuando los pacientes

tenían un valor de ≤ 1 en el índice DAI-UC (Disease Activity Index-Ulcerative Colitis) modificado, en donde el resultado en las categorías de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones debía ser 0 y debía conseguirse al menos una reducción de 1 punto en la subcategoría de "aspecto de la mucosa". En el caso de una mejora de los síntomas, se requería al menos una reducción de la puntuación total de ≥ 3 puntos.

5 La manipulación de los supositorios de budesonida de acuerdo con la invención con masa de supositorio reducida también logró una mayor aceptación entre los pacientes en comparación con los supositorios de mesalazina que se sometieron a prueba como preparación de comparación.

10 En una forma de realización especial de la presente invención, los supositorios de budesonida de acuerdo con la invención se usan en el contexto de una terapia de combinación con supositorios de mesalazina. Una terapia de combinación de este tipo consiste preferentemente en que se administra en cada caso por la mañana un supositorio de budesonida y por la noche un supositorio de mesalazina, o que se administra por la mañana un supositorio de mesalazina y por la noche un supositorio de budesonida.

15 Para evaluar la actividad de los supositorios, se usa el estándar de evaluación UC-DAI modificado descrito por Kamm *et al.* (2007, Gastroenterology, 132, pág. 66-75). Se hace referencia expresa a la tabla 1 allí divulgada y a las correspondientes definiciones de los parámetros.

20 Las formas de realización preferidas de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Influencia de la grasa dura en la degradación de budesonida en grasa dura de diferentes calidades sin estabilización

25

Tabla 1

Lote	Composición	Contenido [%]		
		Inicial	3 meses 25 °C/60 % de humedad relativa	3 meses 30 °C/65 % de humedad relativa
V1860	Budesonida 2 mg Witepsol® 1798 mg H15 Total: 1800 mg	96,2	86,6	75,3
V1866	Budesonida 2 mg Witepsol® 1798 mg W45 Total: 1800 mg	94,4	77,5	70,2

Sin otras medidas de estabilización, los supositorios de 2 mg de budesonida del tipo de grasa dura son inestables, en donde también la naturaleza de la grasa dura utilizada tiene una influencia en la estabilidad. Ya después de un período de almacenamiento de 3 meses se muestra a 25 °C/60 % de humedad relativa una disminución del contenido del 10 % y más. La estabilidad de la budesonida con el tipo de grasa dura Witepsol® W45 es a este respecto significativamente menos favorable que con la calidad Witepsol® H15. Witepsol® H15 presenta un índice de hidroxilo bajo debido a la baja proporción de mono- y diglicéridos, mientras que Witepsol® W45 tiene una mayor proporción de mono- y diglicéridos. Con esto se reduce para Witepsol® H15 la posibilidad de una interacción entre los grupos hidroxilo libres de la grasa dura y los grupos funcionales de la molécula de principio activo.

35

Ejemplo 2: Solubilidad de saturación de budesonida en el tipo de grasa dura Witepsol® H15

La solubilidad de la budesonida se determinó en Witepsol® H15 fundido a 40 °C. A este respecto se suspendieron cantidades crecientes de budesonida en la base de grasa dura. Después de separar la porción no disuelta y de solidificar la masa de supositorio, se determinó la proporción disuelta o no disuelta con HPLC/UV de la siguiente manera:

40

Tabla 2

Concentración de los supositorios/dosificación	Proporción de budesonida disuelta en Witepsol® H15
1 mg de budesonida en 1 g de Witepsol® H15	0,97 mg/g correspondiente al 100 %
2 mg de budesonida en 1 g de Witepsol® H15	1,47 mg/g correspondiente al 75 %
3 mg de budesonida en 1 g de Witepsol® H15	1,64 mg/g correspondiente al 55 %
4 mg de budesonida en 1 g de Witepsol® H15	1,65 mg/g correspondiente al 42 %

45 Según esto, la concentración de saturación de budesonida en Witepsol® H15 determinada a 40 °C asciende a aproximadamente 1,5 mg/g. En un supositorio de 1 g con una dosificación de budesonida de 2 mg, el 75 % del principio

activo está disuelto de manera molecularmente dispersa en la base de grasa dura, en el caso de una dosificación de 4 mg está el 55 %. Por consiguiente, en los supositorios de budesonida de acuerdo con la invención se encuentra una mezcla de preparación en solución y en suspensión. Solo la proporción disuelta de budesonida debe estabilizarse mediante la adición de antioxidantes.

Para la determinación de la concentración de saturación de budesonida en Witepsol® H15, se preparó un supositorio de 1 g con diferentes dosificaciones de budesonida y se dejó reposar a 40 °C por un período de 24 horas. A continuación se realizó una centrifugación (10 minutos a 4000 rpm) para sedimentar la budesonida no disuelta. Finalmente, los supositorios se endurecieron en el frigorífico (2-8 °C) durante más de 2 horas. Para la determinación de la concentración de budesonida, los supositorios se dividieron en dos en diferentes proporciones (parte inferior con punta de supositorio y parte superior). Las dos partes se procesaron individualmente para la determinación del contenido por HPLC y luego se analizaron. A partir de los pesos individuales y los valores de contenido obtenidos se calculó la concentración de budesonida en mg/g. La proporción disuelta de budesonida se distribuye homogéneamente en la base del supositorio, mientras que la proporción no disuelta se acumula en la punta del supositorio. Por consiguiente, los resultados de la determinación del contenido de budesonida en la parte superior de los supositorios reflejan la proporción disuelta de budesonida. Estos valores se pueden encontrar en la tabla.

Ejemplo 3: Selección de un antioxidante adecuado para la estabilización de budesonida disuelta en el tipo de grasa dura Witepsol® H15

Para los ensayos de selección se sometieron a prueba diferentes antioxidantes descritos en el estado de la técnica. A este respecto se utilizaron supositorios de budesonida de 2 mg con una masa de 1,8 g, que contienen el principio activo completamente disuelto en la base de grasa dura. Los antioxidantes se añadieron a la preparación en una concentración de 100 ppm. La mezcla de reacción de control estaba libre de antioxidante. Como moldes de fundición se utilizaron láminas de material compuesto que consistían en láminas de poli(cloruro de vinilo) (PVC) revestidas con polietileno de baja densidad (LDPE), que no contenían una capa de barrera adicional de poli(cloruro de vinilideno) (PVdC). Los supositorios se almacenaron a 30 °C/65 % de humedad relativa durante un período de 30 días. Después de la preparación y el almacenamiento se determinó el perfil de impurezas de los supositorios de budesonida con HPLC/UV. Las dos tablas siguientes resumen las formulaciones sometidas a prueba así como los resultados.

Tabla 3

Lote:	V1912	V1915	V1916	V1917
Composición:				
Budesonida, micronizada ¹	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Palmitato de ascorbilo	0,180 mg (100 ppm)	---	---	---
DL- α -tocoferol	---	0,180 mg (100 ppm)	---	---
Butilhidroxianisol	---	---	0,180 mg (100 ppm)	---
Witepsol® H15	1797,820 mg	1797,820 mg	1797,820 mg	1798,000 mg
Masa de supositorio	1800,000 mg	1800,000 mg	1800,000 mg	1800,000 mg
¹ Distribución de tamaño de partícula: 100 % < 10 μ m, $\geq$ 95 % < 5 μ m, $\geq$ 80 % < 3 μ m				

Tabla 4

Lote:	V1917 (Control)		V1912 (100 ppm de palmitato de ascorbilo)		V1915 (100 ppm de DL- α -tocoferol)		V1916 (100 ppm de butilhidroxianisol)	
Tiempo de almacenamiento a 30 °C/ 65 % humedad relativa en días	0	30	0	30	0	30	0	30
Suma de productos de degradación (%)	1,34	6,03	0,73	0,65	2,13	14,10	1,89	15,52
Aumento durante el almacenamiento (%)	4,69		---		11,97		13,63	

Sin la adición de un antioxidante (mezcla de reacción de control, lote V1917), se muestra una degradación de budesonida de aproximadamente un 5 % en el intervalo de 30 días a 30 °C/65 % de humedad relativa (véase también el ejemplo 1). La adición de 100 ppm de DL- α -tocoferol y butilhidroxianisol no conduce a ninguna estabilización de los supositorios (véase los lotes V1915 y V1916). Sorprendentemente, la degradación del principio activo incluso aumenta significativamente en presencia de estos antioxidantes. Por consiguiente, el DL- α -tocoferol y el butilhidroxianisol no representan opciones para la estabilización de los supositorios de budesonida. El palmitato de ascorbilo, por el contrario, muestra un claro efecto antioxidante. No se muestra degradación de budesonida durante el periodo de almacenamiento. La realización del ensayo se realizó con las condiciones más desfavorables para la estabilidad de budesonida, como la solubilidad completa del principio activo en la grasa dura así como el uso de láminas fundidas sin una barrera de oxígeno adicional, para poder demostrar el efecto antioxidante del palmitato de ascorbilo.

Ejemplo 4: Concentración óptima de palmitato de ascorbilo como antioxidante para la estabilización de budesonida disuelta en el tipo de grasa dura Witepsol® H15

- 5 El efecto de palmitato de ascorbilo como antioxidante para la estabilización de budesonida se sometió a prueba con las siguientes formulaciones de supositorios de budesonida de 2 mg:

Tabla 5

Lote:	V2035	V2034	V2036
Composición:			
Budesonida, micronizada ¹	2 mg	2 mg	2 mg
Palmitato de ascorbilo	0,075 mg (75 ppm)	0,100 mg (100 ppm)	0,125 mg (125 ppm)
Witepsol® H15	997,925 mg	997,900 mg	997,875 mg
Masa de supositorio	1000,000 mg	1000,000 mg	1000,000 mg
¹ Distribución de tamaño de partícula: 100 % < 10 µm, ≥ 95 % < 5 µm, ≥ 80 % < 3 µm			

- 10 Para todos los supositorios, la proporción de budesonida disuelta en la base de grasa dura y a estabilizar asciende con esto al 75 %. Se utilizaron como moldes de fundición láminas de material compuesto de LDPE/PVC/PVdC. Después de la preparación así como un almacenamiento durante 24 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa, se determinó el perfil de impurezas de los supositorios de budesonida con HPLC/UV. A este respecto se obtuvieron los siguientes resultados:

15

Tabla 6

Lote:	V2035 (75 ppm de palmitato de ascorbilo)		V2034 (100 ppm de palmitato de ascorbilo)		V2036 (125 ppm de palmitato de ascorbilo)	
Duración de almacenamiento en meses	0	24	0	24	0	24
Suma de productos de degradación (%)	0,19	2,93	0,16	2,17	0,19	1,70
Aumento durante el almacenamiento (%)	2,74		2,01		1,51	

- 20 El palmitato de ascorbilo estabiliza la budesonida disuelta de manera molecularmente dispersa en la base de grasa dura dependiendo de la concentración. La forma de realización preferida de supositorios de budesonida de 2 mg y 4 mg contiene palmitato de ascorbilo en un intervalo de concentración de 100 ppm a 150 ppm.

Ejemplo 5: Composición cualitativa y cuantitativa de las formas de realización preferidas de supositorios de budesonida de 2 mg y 4 mg

25

Tabla 7

Composición		
Budesonida, micronizada ¹	2 mg	4 mg
Palmitato de ascorbilo	0,10 - 0,15 mg (100 - 150 ppm)	0,10 - 0,15 mg (100 - 150 ppm)
Witepsol® H15	997,85 - 997,900 mg	995,85 - 995,90 mg
Masa de supositorio	1000,00 mg	1000,00 mg
Molde de fundición	Lámina de material compuesto de LDPE/PVC/PVdC	Lámina de material compuesto de LDPE/PVC/PVdC
¹ Distribución de tamaño de partícula: 100 % < 10 µm, ≥ 95 % < 5 µm, ≥ 80 % < 3 µm		

Ejemplo 6: Ensayos de estabilidad de las formas de realización preferidas de supositorios de budesonida de 2 mg y 4 mg

- 30 En la forma de realización preferida, se prepararon supositorios de budesonida de 2 mg y 4 mg con 100 ppm de palmitato de ascorbilo y se almacenaron a 25 °C/60 % de humedad relativa para los ensayos de estabilidad. Después de la preparación y a intervalos regulares durante el almacenamiento, el contenido y la pureza de los supositorios se determinaron con HPLC/UV. Las dos tablas siguientes resumen los resultados para supositorios de budesonida de 2 mg y supositorios de budesonida de 4 mg.

35

Tabla 8

Supositorios de budesonida de 2 mg con 100 ppm de palmitato de ascorbilo lote V2042							
	Tiempo de almacenamiento (meses) a 25 °C/60 % de humedad relativa						
	0	3	6	9	12	18	24
Contenido de budesonida (%)	99,5	97,3	96,2	96,5	96,0	95,0	96,6
Suma de productos de degradación (%)	0,16	0,09	0,16	0,27	0,36	0,72	0,86

Tabla 9

Supositorios de budesonida de 4 mg con 100 ppm de palmitato de ascorbilo lote V2043							
	Tiempo de almacenamiento (meses) a 25 °C/60 % de humedad relativa						
	0	3	6	9	12	18	24
Contenido de budesonida (%)	99,4	99,0	99,6	99,6	98,0	98,0	97,6
Suma de productos de degradación (%)	0,10	0,10	0,10	0,16	0,24	0,38	0,38

- 5 El contenido de budesonida así como la suma de productos de degradación se modifican solo ligeramente durante el almacenamiento. Con la combinación sorprendentemente descubierta de estabilización física y química, la estabilidad de los supositorios de budesonida de 2 mg y 4 mg está garantizada durante al menos un periodo de 24 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa.

10 *Ejemplo 7: Ensayos de liberación in vitro de supositorios de budesonida de 2 mg*

- Los supositorios de budesonida compuestos y preparados de acuerdo con la invención liberan el principio activo durante un espacio de tiempo de 2 horas. Dentro de este espacio de tiempo se liberan tanto la proporción de principio activo suspendida y que se encuentra en forma micronizada como también la proporción de principio activo disuelta de manera molecularmente dispersa en la base de grasa dura. Con esto se garantiza que el principio activo esté disponible en la mucosa rectal durante un espacio de tiempo suficientemente largo y pueda desarrollar su acción terapéutica. La figura 1 muestra el perfil de liberación de supositorios de budesonida de 2 mg del lote V2042 después de la preparación (T0) así como después de un almacenamiento durante 24 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa (T24). La determinación se lleva a cabo a 37 °C, preferentemente con la celda de flujo (aparato 4) descrita en la Farmacopea Europea, que se hace funcionar como un sistema cerrado con un caudal de 16 ml/min. Como medio se usa tampón de fosfato-ácido cítrico pH 6,8 con una adición de dodecilsulfato sódico al 0,5 %. Para poder describir la cinética de liberación, se realiza la toma de muestras tras 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. La budesonida disuelta en el medio de liberación se determina con HPLC/UV.

25 *Ejemplo 8: Comprobación de la actividad clínica así como la aceptación de los supositorios por parte de los pacientes*

- En el contexto de un estudio doble ciego se sometieron a prueba supositorios de budesonida en pacientes con proctitis. Se trató a un total de 79 pacientes, en donde se sometieron a prueba distintos supositorios con diferentes principios activos sin que los pacientes supieran exactamente qué supositorio estaban recibiendo.

- 30 En el contexto de estos ensayos se determinó el espacio de tiempo tras el cual se determinó una remisión clínica, definida como "primer día", con ≤ 3 deposiciones/día, en donde todas debían ser sin sangre en las heces. En el caso de los supositorios de acuerdo con la invención, este espacio de tiempo ascendía en promedio a 8 días.

- 35 Como parámetro adicional, se determinó el porcentaje de pacientes que mostraron cicatrización de la mucosa, en donde esta se detectó mediante una endoscopia de la sección intestinal afectada y se midió como una proporción correspondiente de un índice de actividad de la enfermedad (Índice de actividad de la enfermedad de colitis ulcerosa/UC-DAI modificado). Este valor se encontraba en el 81 %. Los resultados obtenidos con supositorios de budesonida de acuerdo con la invención con 4 mg de principio activo (1 g de peso total) se resumen en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Parámetros de actividad	
Remisión clínica definida como primer día con ≤ 3 deposiciones/día y todas sin sangre en las heces	
Tiempo de tratamiento requerido	8 días

(continuación)

Parámetros de actividad	
Cicatrización de la mucosa Endoscopia de la sección intestinal afectada, medida como una proporción correspondiente de un índice de actividad de la enfermedad (Índice de actividad de la enfermedad de colitis ulcerosa/UC-DAI modificado) N/N (%)	64/79 (81,0 %)

Como otro aspecto esencial, que desempeña un papel decisivo precisamente en el caso de supositorios, se examinó la aceptación de los supositorios de acuerdo con la invención por parte de los pacientes. A este respecto, los datos se

5 recopilaron mediante un cuestionario correspondiente, en donde se hicieron preguntas sobre la administración de los supositorios por la mañana y sobre la alteración. A la primera pregunta "¿Cómo valora la administración de los supositorios por la mañana?" los pacientes pudieron responder con "fácil/no muy difícil/difícil". A la segunda pregunta "¿Cuánto interfirió la administración de los supositorios por la mañana en su rutina diaria?" los pacientes pudieron

10 responder con "considerablemente/no demasiado/casi nada".

Los resultados de la encuesta de pacientes se resumen en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Aceptación del paciente				
Administración del supositorio por la mañana	Fácil	No es muy difícil	Difícil	Ninguna indicación
N/N (%)	62/79 (78,5)	12/79 (15,2)	2/79 (2,5)	3/79 (3,8)
Alteración de la vida cotidiana mediante la administración del supositorio por la mañana	Apenas en absoluto	No demasiado	Considerablemente	Ninguna indicación
N/N (%)	46/79 (58,2)	26/79 (32,9)	4/79 (5,1)	3/79 (3,8)

15 En resumen, puede determinarse que la mayoría de los pacientes (78,5 %) consideraron fácil y sencilla la administración por la mañana. Además, la mayoría de los pacientes (58,2 %) no determinó casi ninguna alteración de la vida cotidiana mediante la administración del supositorio por la mañana.

20 Estos datos muestran que los supositorios de acuerdo con la invención no solo son estables en almacenamiento, sino que también presentan una muy buena actividad clínica con al mismo tiempo alta aceptación por parte de los pacientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica para la administraci3n rectal, que contiene budesonida o una sal farmac3uticamente compatible de la misma, y al menos un 80 % en peso de una grasa dura o de una mezcla de diferentes grasas duras, con respecto al peso total de la formulaci3n, as3 como al menos un antioxidante compatible con esto, **caracterizada por que** el antioxidante es palmitato de ascorbilo.
- 10 2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, **caracterizada por que** esta presenta una peque1a diferencia entre el punto de fusi3n y el punto de solidificaci3n, en donde el punto de fusi3n se encuentra entre 33,5 °C y 35,5 °C y el punto de solidificaci3n se encuentra entre 32,5 °C y 34,5 °C.
- 15 3. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** la grasa dura presenta una alta proporci3n de triglic3ridos, concretamente de ≥ 80 % en peso, un 3ndice de hidroxilo de 1 a 15, y contiene menos del 1 % en peso de 3cidos grasos insaturados.
- 20 4. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** se trata de un supositorio para la administraci3n por v3a anal.
- 5 5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4, **caracterizada por que** contiene de 1,8 mg a 4,2 mg de budesonida por supositorio.
- 25 6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, **caracterizada por que** contiene de 1,8 mg a 2,2 mg de budesonida por supositorio.
- 30 7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, **caracterizada por que** el peso por supositorio se encuentra entre 3,8 mg y 4,2 mg de budesonida.
- 35 8. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el peso por supositorio se encuentra entre 0,8 g y 1,2 g.
- 40 9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, **caracterizada por que** el palmitato de ascorbilo se encuentra en una concentraci3n de 50 ppm a 200 ppm.
- 45 10. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada por que** la budesonida se encuentra en forma micronizada, en donde el 100 % de las part3culas son inferiores a 10 μm por part3cula, en donde la determinaci3n de la distribuci3n por tama1o de part3cula de budesonida se realiza mediante an3lisis de difracci3n l3ser.
- 50 11. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por que** la formulaci3n farmac3utica estable en almacenamiento se prepar3 con exclusi3n de ox3geno.
12. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada por que** la formulaci3n farmac3utica en forma de supositorio est3 envasada en una l3mina fundida impermeable a los gases.
13. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del recto.
14. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de proctitis ulcerosa aguda.
15. Formulaci3n farmac3utica para su uso seg3n una de las reivindicaciones 13 o 14 en combinaci3n con supositorios de mesalazina.

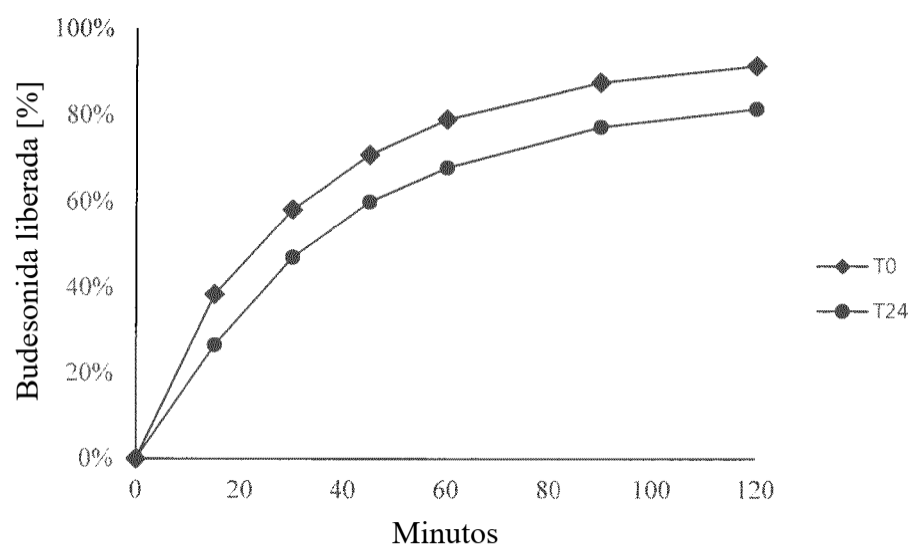


Fig. 1