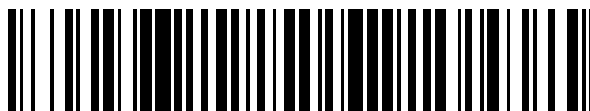


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 258**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2013** E 17188821 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** EP 3278792

54 Título: **Una formulación de fármaco de liberación retardada**

30 Prioridad:

30.04.2012 EP 12166110
30.04.2012 US 201261640217 P

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

19.07.2019

73 Titular/es:

TILLOTTS PHARMA AG (100.0%)
Baslerstrasse 15
4310 Rheinfelden, CH

72 Inventor/es:

BRAVO GONZÁLEZ, ROBERTO CARLOS;
BUSER, THOMAS;
GOUTTE, FRÉDÉRIC JEAN-CLAUDE;
BASIT, ABDUL, WASEH;
VARUM, FELIPE, JOSÉ, OLIVERIA y
FREIRE, ANA, CRISTINA

74 Agente/Representante:

CAMPello ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 720 258 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

Una formulación de fármaco de liberación retardada

5 La presente invención se refiere a una formulación de fármaco de liberación retardada con un núcleo que comprende un fármaco y un recubrimiento de liberación retardada. En particular, se refiere a una formulación de liberación retardada para administrar un fármaco al colon.

El direccionamiento de los fármacos hacia el intestino es bien conocido y se conoce desde hace más de cien años. 10 Comúnmente, el objetivo de los fármacos es el intestino delgado, si bien se puede utilizar el colon como un medio para lograr la terapia local o el tratamiento sistémico. Los requisitos para los recubrimientos sobre los fármacos son diferentes, dependiendo del sitio diana. Para llegar al colon, es necesario que los fármacos pasen a través del intestino delgado y, por lo tanto, es un requisito que un recubrimiento de liberación retardada diseñado para liberar el fármaco en el colon no libere el fármaco en el intestino delgado.

15 Los productos recubiertos para la liberación en el intestino delgado usan comúnmente recubrimientos de polímero que se disuelven o se desintegran de un modo dependiente del pH. En el entorno de pH bajo del estómago, el recubrimiento de polímero es insoluble. Sin embargo, al llegar al intestino delgado, el pH aumenta hasta 5 y más, y el recubrimiento polimérico se disuelve o se desintegra. Un recubrimiento usado comúnmente es el que contiene 20 grupos carboxílicos ionizables. A niveles de pH superiores, los grupos carboxílicos se ionizan, permitiendo que los recubrimientos de polímero se desintegren o se disuelvan. Los polímeros comunes de este tipo que se usan incluyen Eudragit® L y Eudragit® S.

Se conocen diversos métodos para mejorar la liberación en el intestino delgado asegurando una liberación más 25 temprana del fármaco. El documento US2008/0200482 es una de las varias referencias que divulgan la neutralización parcial de los grupos carboxílicos para reducir el pH al cual se produce la desintegración. El documento WO2008/135090 divulga un comprimido con un recubrimiento interno de material parcialmente neutralizado y un recubrimiento externo con una neutralización menor o inexistente. Se dice que esto da como resultado la desintegración en un punto en el tiempo anterior cuando se transfiere desde el estómago.

30 La liberación de fármacos en el colon requiere típicamente un enfoque alternativo. El colon es susceptible a varias patologías, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, diarrea, infección y carcinoma. En dichas afecciones, el direccionamiento del fármaco hacia el colon maximizará la eficacia terapéutica del tratamiento. El colon también puede utilizarse como un portal para la entrada de fármacos en la 35 circulación sistémica. Se han desarrollado diversas formulaciones para la administración de fármacos al colon, incluyendo profármacos, así como también formas de dosificación formuladas, siendo éstas las más populares dado que el concepto, una vez probado, puede aplicarse a otros fármacos.

También se ha aprovechado la mayor población bacteriana en el colon en el desarrollo de formas de dosificación de 40 administración de fármacos del colon a través del uso, como materiales portadores, de polisacáridos de origen natural que constituyen sustratos para las diversas enzimas de las bacterias residentes del colon. Estos materiales pueden pasar a través de las regiones gastrointestinales superiores de forma intacta, pero se digieren tras la entrada en el colon. Los que se han estudiado hasta ahora incluyen amilosa, pectina, quitosano y galactomanano.

45 La amilosa es resistente a la digestión por parte de las enzimas del tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, se fermenta en el colon por las enzimas α -amilasa producidas por más de la mitad de las 400 especies de bacterias residentes en el colon.

Una atracción importante del uso de polisacáridos en este enfoque de las enzimas bacterianas para la 50 administración del fármaco al colon es que los materiales utilizados tienen grado alimentario y serán seguros para el uso en seres humanos. Se aplican con frecuencia como recubrimientos o se incorporan en el material de núcleo como un vehículo de matriz, y su digestión a la entrada en el colon por parte de las enzimas bacterianas del colon conduce a la liberación de la carga del fármaco. Un ejemplo de tal formulación, que emplea un recubrimiento de amilosa, se divulga en el documento EP0343993A (BTG International Limited).

55 Sin embargo, una limitación importante con estos materiales de origen natural es que se hinchan excesivamente en medios acuosos, lo que conduce a la lixiviación de la carga del fármaco en las regiones gastrointestinales superiores. Para evitar este problema, los materiales de origen natural se han utilizado en una mezcla con diversos materiales impermeables.

El documento EP0502032A (British Technology Group Ltd) indica el uso de un recubrimiento externo que comprende una celulosa de formación de película o un material polimérico de acrilato y una amilosa amorfa para un comprimido que comprende un compuesto activo. El material polimérico usado es un material polimérico de liberación independiente de pH.

Un artículo en *Journal of Controlled Release* (Milojevic *et al*; 38; (1996); 75-84) informa de los resultados de investigaciones con respecto a la incorporación de una gama de polímeros insolubles en un recubrimiento de amilosa con el fin de controlar la hinchazón de la amilosa. Se evalúa una gama de copolímeros a base de celulosa y acrilatos, y se encuentra que una etilcelulosa disponible en el mercado (Ethocel®) controla la hinchazón más eficazmente. Se emplea un recubrimiento soluble dependiente del pH de Eudragit® L100, pero solamente en un sistema de multicapas que comprende un bioactivo recubierto con un recubrimiento interno de amilosa y luego un recubrimiento externo de Eudragit® L100.

Una composición adicional de recubrimiento a base de amilosa se divulga en el documento WO99/21536A (BTG International Limited). La composición de recubrimiento comprende una mezcla de amilosa y un polímero de formación de película independiente del pH insoluble en agua que se forma a partir de un material celulósico o de polímero de acrilato insoluble en agua.

El documento WO99/25325A (BTG International Limited) también divulga un recubrimiento de liberación retardada que comprende amilosa y (preferiblemente) etilcelulosa o, como alternativa, un polímero de acrilato insoluble. La composición de recubrimiento también incluye un plastificante y el método encuentra una aplicación particular en la preparación de formas de dosificación que comprenden materiales activos que son inestables a temperaturas que exceden los 60°C, dado que la composición se forma a temperaturas inferiores a ésta.

El documento WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) divulga un recubrimiento de liberación retardada específico para el bioactivo metasulfobenzatoato de prednisolona sódico que comprende amilosa vítrea, etilcelulosa y sebacato de dibutilo.

El uso de polisacáridos diferentes a la amilosa amorfa en un recubrimiento de liberación retardada se divulga en el documento GB2367002 (British Sugar PLC). Los ejemplos incluyen goma guar, goma karaya, goma de tragacanto y goma xantana. Las micropartículas de estos polisacáridos se dispersan en una matriz de polímero de formación de película insoluble en agua formada, por ejemplo, a partir de un derivado de celulosa, un polímero acrílico o una lignina.

El documento WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) divulga una formulación farmacéutica peroral que contiene un fármaco y un quitosano (un polisacárido obtenido a partir de la quitina) para controlar su liberación. El fármaco y el quitosano se mezclan en una mezcla de polvo mecánica homogénea que se granula y luego se comprime opcionalmente. La granulación puede realizarse con un polímero entérico (tal como un copolímero de un ácido metacrílico) o los gránulos pueden proporcionarse con un recubrimiento entérico poroso.

El documento WO2004/052339A (Salvona LLC) divulga un sistema de liberación de fármaco dependiente del pH que es un polvo de flujo libre de nanoesferas hidrófobas sólidas que comprende un fármaco encapsulado en una microesfera sensible al pH. Las nanoesferas se forman a partir del fármaco junto con un material de cera, y la microesfera sensible al pH formada a partir de un polímero sensible al pH (tal como el polímero Eudragit®) junto con un material sensible al agua tal como un polisacárido.

Un artículo en el *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Akhgari *et al*; 28; marzo de 2006; 307-314) informa de los resultados de investigaciones en el uso de ciertos polímeros de polimetacrilato, para, entre otros, controlar la hinchazón de la inulina. Los polímeros de polimetacrilato probados fueron Eudragit® RS; Eudragit® RL; mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® RL; Eudragit® FS; y mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® S.

El documento US5422121 (Röhm GmbH) divulga una forma de dosificación oral que tiene un núcleo que contiene al menos un principio activo envuelto dentro de un material de cubierta que comprende un polisacárido que se descompone en el colon en mezcla con un polímero de formación de película. La relación en peso entre el polisacárido con respecto al polímero de formación de película es de 1:2 a 5:1, preferiblemente de 1:1 a 4:1. La difusión prematura del principio activo desde el núcleo puede suprimirse usando una capa aislante gastrorresistente. La referencia ilustra, entre otros, comprimidos que tienen una capa aislante interna de Eudragit® L30D con una capa externa que comprende Eudragit® L30D y goma guar (Ejemplo 2).

El documento WO96/36321A divulga una forma de dosificación oral que comprende un núcleo que contiene bisacodilo, y un recubrimiento de polímero entérico para el núcleo, comprendiendo el recubrimiento al menos una capa de recubrimiento interna y una capa de recubrimiento externa. La capa o cada capa de recubrimiento interna es un polímero entérico que comienza a disolverse en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,3, y la capa de recubrimiento externa es un polímero entérico que comienza a disolverse en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2. Los materiales de recubrimiento de polímero entérico para la capa o capas internas se seleccionan del grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1, y mezclas compatibles de los mismos.

El documento WO2007/122374A divulga una formulación de administración de fármaco al colon en la que se usa una mezcla de un material polimérico de formación de película dependiente del pH y un polisacárido tal como almidón. Si bien se sabe que esta formulación muestra una liberación retardada seguida de una liberación relativamente rápida del fármaco, será preferible que la liberación del fármaco sea más rápida en el colon.

El documento US2004/028737A divulga una forma de dosificación oral revestida entérica. El recubrimiento entérico es una bicapa que comprende una capa interna de pH neutro o casi neutro de 7 a 7,5, y una capa externa de pH ácido de 2 a 6.

El documento titulado "Studies on lactulose formulations for colon specific drug delivery" (Katsuma et al; Int. J. Pharm. 249 (2002) 33-43), divulga los resultados de estudios sobre la liberación de fármacos a partir de formas de dosificación oral que comprenden un núcleo que contiene lactulosa y un fármaco, una capa de material soluble en ácido interno y una capa externa de material enterosoluble.

El documento titulado "Bacteria and pH-sensitive polysaccharide polymer films for colon targeted delivery" (Esseku et al; Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 28(5) (2011) 395-445), describe formas de dosificación oral para la administración de fármaco en el colon que tiene un recubrimiento que comprende una mezcla de un polisacárido digerible y un polímero que es insoluble en fluidos gastrointestinales.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada para la administración oral para administrar un fármaco al colon de un sujeto, comprendiendo dicha formulación un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, comprendiendo el núcleo un fármaco y comprendiendo el recubrimiento una capa externa y una capa interna, en la que la capa externa comprende una mezcla de un primer material polimérico que es susceptible al ataque de las bacterias del colon y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH de pH 6 o superior, y en la que la capa interna comprende un tercer material polimérico que es un polímero no iónico que es soluble en fluido intestinal o fluido gastrointestinal, y al menos un aditivo seleccionado de un agente tampón y una base.

Los inventores han descubierto que un recubrimiento que tiene una capa interna que comprende un polímero no iónico que es soluble en fluido intestinal o fluido gastrointestinal, y una capa externa de una mezcla de un primer material polimérico susceptible de ser atacado por bacterias de colon, por ejemplo, un polisacárido, y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH a un pH 6 o superior, tiene propiedades de liberación del colon superiores sobre recubrimientos comparativos diseñados para la liberación en el colon de sitio específico. De este modo, la liberación del fármaco a partir de las formulaciones de acuerdo con la presente invención parece acelerarse en el colon al compararse con formulaciones comparativas de liberación en el colon. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los inventores creen que, una vez que el fluido intestinal o el fluido gastrointestinal penetran la capa externa, la capa interna comienza a disolverse antes de que la capa externa forme una región fluida entre el núcleo y la capa externa. La región fluida no solo facilita la disolución y/o desintegración de la capa externa desde el interior, sino que también ablanda y comienza a romper el núcleo de manera que, cuando la capa externa se degrada, el fármaco se libera desde el núcleo más rápidamente.

Es preferible que el primer material polimérico comprenda al menos un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenano; escleroglucano; quitina; quitina, curdulano y levano. Es particularmente preferible que el primer material polimérico sea almidón.

En realizaciones preferidas, el segundo material polimérico es un material polimérico aniónico, y más

preferiblemente un copolímero aniónico de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico.

El tercer material polimérico es un material polimérico no iónico, y la capa interna comprende un agente tampón y/o una base.

5

Algunos materiales que son susceptibles de ser atacados por bacterias del colon, por ejemplo, amilosa, se hinchan cuando se exponen a fluido acuoso, por ejemplo, fluido gastrointestinal. Dicho hinchamiento es indeseable dado que da como resultado típicamente una liberación prematura del fármaco. La hinchazón se controla mediante la inclusión de un material dependiente de pH que tiene un umbral de pH de pH 6 o superior.

10

Una ventaja técnica adicional de la presente invención (en comparación, por ejemplo, con la formulación divulgada en el documento WO01/76562A) es que sustancialmente no se libera ningún fármaco durante un periodo extendido (es decir, mientras que el recubrimiento esté intacto y se esté disolviendo/desintegrando), después de lo cual el fármaco se libera relativamente rápido. Esto contrasta con los comprimidos homogéneos a partir de los cuales el perfil de liberación del fármaco es gradual desde el comienzo en vez de retardado y después pulsátil.

15

Aún una ventaja técnica adicional de la presente invención comparada con el documento WO2007/122374A es la liberación acelerada del fármaco una vez que la formulación se expone a las condiciones del entorno del colon.

20 Primer material polimérico

El primer material polimérico comprende típicamente un polisacárido, que contiene preferiblemente una pluralidad de unidades de glucosa, por ejemplo, un poliglucósido. En una realización preferida, el polisacárido es al menos un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenano; escleroglucano; quitina; curdulano y levano. Es también preferible que el polisacárido sea almidón, amilosa o amilopectina, mucho más preferiblemente almidón.

25

El experto en la técnica es capaz de determinar si un material polimérico es susceptible al ataque de las bacterias del colon usando técnicas que comprenden parte del conocimiento general común. Por ejemplo, una cantidad predeterminada de un material determinado puede exponerse a un ensayo que contiene una enzima de una bacteria encontrada en el colon y se puede medir el cambio en peso del material con el tiempo.

30

El polisacárido es preferiblemente almidón. Los almidones se extraen habitualmente de fuentes naturales tales como cereales; legumbres; y tubérculos. Los almidones adecuados para su uso en la presente invención son típicamente almidones de calidad alimentaria e incluyen almidón de arroz; almidón de trigo; almidón de maíz; almidón de guisante; almidón de patata; almidón de batata; almidón de tapioca; almidón de sorgo; almidón de sago; y almidón de arruzuz. El uso de almidón de maíz se ilustra a continuación.

35

El almidón es típicamente una mezcla de dos polisacáridos diferentes, concretamente amilosa y amilopectina. Los diferentes almidones pueden tener proporciones diferentes de estos dos polisacáridos. Los almidones de maíz más naturales (sin modificar) tienen de aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 30% en peso de amilosa, estando el resto hecho al menos sustancialmente de amilopectina. Los almidones adecuados para su uso en la presente invención típicamente tienen al menos el 0,1% en peso, por ejemplo, al menos el 10% o el 15%, preferiblemente al menos el 35% en peso, de amilosa.

40

Son adecuados los almidones con "alto contenido de amilosa", es decir, almidones que tienen al menos el 50% en peso de amilosa. Los almidones particularmente adecuados tienen de aproximadamente el 55% en peso a aproximadamente el 75% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 60% en peso o aproximadamente el 70% en peso de amilosa. En particular, también son adecuados los almidones que tienen de aproximadamente el 50% en peso a aproximadamente el 60% en peso de amilosa.

45

Los almidones adecuados para su uso en la presente invención pueden tener hasta el 100% de amilopectina, más típicamente de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 99,9% en peso de amilopectina. Los almidones con "bajo contenido de amilosa", es decir, almidones que no tienen más del 50% en peso de amilosa y al menos el 50% en peso de amilopectina, por ejemplo, hasta el 75% en peso de amilopectina e incluso hasta el 99% en peso de amilopectina, son aún adecuados. El almidón puede ser, por ejemplo, almidón de maíz oleoso sin modificar. Esto comprende típicamente aproximadamente el 100% de amilopectina.

50

Los almidones preferidos no tienen más del 50% en peso de amilopectina. Como se ha indicado anteriormente, los

almidones particularmente adecuados son almidones con "alto contenido de amilosa" que tienen de aproximadamente el 25% en peso a aproximadamente el 45% en peso de amilopectina, por ejemplo, de aproximadamente el 30% en peso o aproximadamente el 40% en peso de amilopectina. En particular, también son adecuados los almidones que tienen de aproximadamente el 40% en peso a aproximadamente el 50% en peso de amilopectina.

El experto en la técnica es capaz de determinar las proporciones relativas de amilosa y amilopectina en cualquier almidón determinado. Por ejemplo, se podría usar la espectroscopia de infrarrojo cercano ("NIR") para determinar el contenido de amilosa y amilopectina de un almidón usando curvas de calibración obtenidas mediante NIR usando mezclas producidas en laboratorio de cantidades conocidas de estos dos componentes. Adicionalmente, el almidón puede hidrolizarse y convertirse en glucosa usando amiloglucosidasa. Una serie de reacciones de fosforilación y oxidación catalizadas mediante enzimas da como resultado la formulación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato ("NADPH") reducido. La cantidad de NADPH formada es estequiométrica con el contenido de glucosa original. Los kits de evaluación adecuados para este procedimiento se encuentran disponibles (por ejemplo, R-Biopharm GmbH, Alemania). Otro método que podría usarse implica someter al recubrimiento a la digestión mediante enzimas bacterianas, por ejemplo, α -amilasa, para producir ácidos grasos de cadena corta ("SCFA") que pueden cuantificarse mediante cromatografía de gases-líquida usando una columna capilar.

Los almidones preferidos tienen amilosa en su forma vítrea, si bien la amilosa en su forma amorfa también puede usarse junto con la presente invención.

Los almidones preferidos son almidones "listos para usar", es decir, almidones que no requieren un procesamiento anterior al uso en el contexto de la presente invención. Los ejemplos de almidones con "alto contenido de amilosa" particularmente adecuados incluyen Hylon™ VII (National Starch, Alemania), Eurylon™ 6 (o VI) o Amylo NI-460 o Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, Francia), o Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, Estados Unidos), cada uno de los cuales son ejemplos de almidón de maíz que tienen de aproximadamente el 50% en peso a aproximadamente el 75% en peso de amilosa.

Segundo material polimérico

La presente invención implica el uso de un segundo material polimérico que se disuelve de un modo dependiente del pH. El segundo material es un polímero de formación de película que es sensible al pH, es decir, tiene un "umbral de pH" que es el pH debajo del cual es insoluble en un medio acuoso y en o por encima del cual es soluble en un medio acuoso. Por lo tanto, el pH del medio circundante activa la disolución del segundo material polimérico y ninguno (o esencialmente ninguno) del segundo material polimérico se disuelve por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circundante alcanza (o excede) el umbral de pH, el segundo material polimérico se vuelve soluble.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, el término "insoluble" se usa para referirse a que 1 g de un material polimérico requiere más de 10.000 ml de disolvente o "medio circundante" para disolverse a un pH determinado. Además, el término "soluble" se usa para referirse a que 1 g de un material polimérico requiere menos de 10.000 ml, preferiblemente menos de 5.000 ml, más preferiblemente menos de 1000 ml, incluso más preferiblemente menos de 100 ml o 10 ml de disolvente o medio circundante para disolverse a un pH determinado.

Por "medio circundante", los inventores significan fluido gástrico y fluido intestinal, o una solución acuosa diseñada para recrear fluido gástrico o fluido intestinal *in vitro*.

El pH normal de los jugos gástricos está habitualmente en el intervalo de pH de 1 a 3. El segundo material polimérico es insoluble por debajo de pH 5 y soluble a aproximadamente pH 5 o superior y, por lo tanto, es habitualmente insoluble en los jugos gástricos. Dicho material puede denominarse material gastrorresistente o material "entérico".

El segundo material polimérico tiene un umbral de pH 6 o superior, y más preferiblemente de aproximadamente pH 6,5 o superior. El segundo material polimérico tiene típicamente un umbral de pH de no más de aproximadamente pH 8, por ejemplo, no más de aproximadamente pH 7,5, y preferiblemente no más de aproximadamente pH 7,2. Preferiblemente, el segundo material polimérico tiene un umbral de pH dentro de un intervalo de pH que se encuentra en el fluido intestinal. El pH del fluido intestinal puede variar de una persona a otra, pero en seres humanos sanos es generalmente pH de aproximadamente 5 a 6 en el duodeno, de aproximadamente 6 a 8 en el yeyuno, de aproximadamente 7 a 8 en el íleon, y de aproximadamente 6 a 8 en el colon. El segundo material polimérico tiene preferiblemente un umbral de pH de aproximadamente 6,5, es decir, es insoluble por debajo de pH

6,5 y soluble a pH de aproximadamente 6,5 o superior, y más preferiblemente tiene un umbral de pH de aproximadamente 7, es decir, es insoluble por debajo de pH 7 y soluble a pH de aproximadamente 7 o superior. El umbral de pH al que el material se vuelve soluble puede determinarse por una simple técnica de titulación que será parte del conocimiento general común para el experto en la técnica.

5

El segundo material polimérico es típicamente un material polimérico de formación de película tal como un polímero de polimetacrilato, un polímero de celulosa o un polímero a base de polivinilo. Los ejemplos de polímeros de celulosa adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP); y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS).

10

El segundo material es preferiblemente un material polimérico "aniónico", es decir, un material polimérico que contiene grupos que son ionizables en un medio acuoso para formar aniones (véase a continuación), y más preferiblemente un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y un éster metílico de ácido metacrílico. Dicho polímero se conoce como un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Los ejemplos adecuados de dichos copolímeros son habitualmente polimetacrilatos aniónicos y de liberación no sostenida. La relación entre los grupos de ácido carboxílicos y los grupos de éster metílico (la relación "ácido:éster") en estos copolímeros determina el pH al que el copolímero es soluble. La relación ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, por ejemplo, aproximadamente 1:1 o, preferiblemente, aproximadamente 1:2. El peso molecular ("PM") de los copolímeros aniónicos preferidos es habitualmente de aproximadamente 120.000 a 150.000 g/mol, preferiblemente aproximadamente 125.000 g/mol o aproximadamente 135.000 g/mol.

15

20

Los copolímeros de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) aniónicos preferidos tienen un peso molecular de aproximadamente 125.000 g/mol. Los ejemplos adecuados de dichos polímeros tienen una relación de ácido:éster de aproximadamente 1:1 y un umbral de pH de aproximadamente pH 6, o tienen una relación de ácido:éster de aproximadamente 1:2 y un umbral de pH de aproximadamente pH 7.

25

Un ejemplo específico de un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) aniónico adecuado que tiene un peso molecular de aproximadamente 125.000 g/mol, una relación ácido:éster de aproximadamente 1:1 y un umbral de pH de aproximadamente pH 6 se vende bajo la marca registrada Eudragit® L. Este polímero está disponible en forma de polvo (Eudragit® L 100), o como una solución orgánica (12,5%) (Eudragit® L 12.5).

30

Un ejemplo específico de un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) aniónico adecuado que tiene un peso molecular de aproximadamente 125.000 g/mol, una relación ácido:éster de aproximadamente 1:2 y un umbral de pH de aproximadamente pH 7 se vende bajo la marca registrada Eudragit® S. Este polímero está disponible en forma de polvo (Eudragit® S 100), o como una solución orgánica (12,5%) (Eudragit® s 12.5).

35

El segundo material polimérico puede ser un copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico. Los copolímeros de poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/ácido metacrílico) preferidos tienen un peso molecular de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 300.000 g/mol, por ejemplo, aproximadamente 280.000 g/mol. Los ejemplos adecuados de dichos copolímeros tienen una relación de acrilato de metilo:metacrilato de metilo:ácido metacrílico de aproximadamente 7:3:1, proporcionando de este modo una relación de ácido:éster de aproximadamente 1:10 y un umbral de pH de aproximadamente pH 7.

40

Un ejemplo específico de un copolímero de poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/acrilato de etilo) aniónico adecuado está disponible en forma de una dispersión acuosa (30%) y se vende bajo la marca comercial Eudragit® FS 30 D.

45

Los copolímeros de Eudragit® se fabrican y/o se distribuyen por Evonik GmbH, Darmstadt, Alemania.

50

Se pueden usar mezclas de materiales de polímeros de formación de película según sea apropiado. Por ejemplo, el segundo material polimérico puede ser una mezcla de al menos dos polímeros diferentes que tienen un umbral de pH de pH 6 y superior. Preferiblemente, los polímeros en la mezcla son polímeros de polimetacrilato diferentes. En realizaciones donde el segundo material polimérico es una mezcla de dos polímeros diferentes que tienen un umbral de pH de pH 6 o superior, los polímeros pueden estar presentes en la mezcla en una relación en peso de polímero de aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1, por ejemplo, de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10, o de 25:75 a aproximadamente 75:25, o de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40, por ejemplo, aproximadamente 50:50.

55

Un ejemplo de una mezcla adecuada incluirá una mezcla, por ejemplo, una mezcla 1:1, de Eudragit® L y Eudragit® S. Un ejemplo adicional incluirá una mezcla, por ejemplo, una mezcla 50:50, de Eudragit S y Eudragit FS.

Para evitar dudas, los términos "mezcla" y "combinación" en el contexto de mezclas o combinaciones de polímeros que forman el segundo material polimérico, se usan en el presente documento de manera intercambiable.

Sin embargo, se prefiere el uso en solitario de un material polimérico de formación de película en particular, por ejemplo, un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Se prefiere en particular el uso de Eudragit® S en solitario como el segundo material polimérico.

10

Capa externa

La proporción del primer material polimérico con respecto al segundo material polimérico es de típicamente al menos 1:99, por ejemplo, al menos 10:90 y preferiblemente al menos 25:75. La proporción es típicamente de no más de 99:1, por ejemplo, no más de 75:25, y preferiblemente, no más de 60:40. En algunas realizaciones, la proporción no puede ser de más de 35:65. En algunas realizaciones preferidas, la proporción es de 10:90 a 75:25, por ejemplo, de 10:90 a 60:40 y preferiblemente de 25:75 a 60:40. En algunas realizaciones particularmente preferidas, la proporción es de 15:85 a 35:65, por ejemplo, de 25:75 a 35:65 y preferiblemente aproximadamente 30:70. En otras realizaciones particularmente preferidas, la proporción es de 40:60 a aproximadamente 60:40, por ejemplo aproximadamente 50:50.

20

La mezcla del primer y segundo materiales poliméricos es preferiblemente sustancialmente homogénea.

Opcionalmente, pueden incluirse excipientes convencionales tales como los excipientes seleccionados de plastificantes para la formación de películas (por ejemplo, citrato de trietilo), agentes antiadherentes (tales como monoestearato de glicerilo o GMS) y tensioactivos (tal como polisorbato 80), en cantidades de hasta el 30% en peso de la composición final de la preparación de recubrimiento externo.

25

El espesor del recubrimiento externo del núcleo es típicamente de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 150 µm. Sin embargo, el espesor de un recubrimiento específico dependerá de la composición del recubrimiento. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento es directamente proporcional a la cantidad de polisacárido en el recubrimiento. Por lo tanto, en realizaciones en las que el recubrimiento comprende almidón con alto contenido de amilosa y Eudragit™ S a una relación de aproximadamente 30:70, el espesor del recubrimiento puede ser de aproximadamente 70 µm a aproximadamente 130 µm, y preferiblemente de aproximadamente 90 µm a aproximadamente 110 µm. El espesor (en µm) para una composición de recubrimiento determinada es independiente del tamaño del núcleo.

30

35

El espesor del recubrimiento externo no está relacionado con el tamaño del núcleo, pero es típicamente equivalente a aproximadamente 2 mg/cm² a aproximadamente 10 mg/cm², preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm² a aproximadamente 8 mg/cm², y mucho más preferiblemente de aproximadamente 4 mg/cm² a aproximadamente 8 mg/cm², en base al peso en seco del material polimérico total, para núcleos que tienen un diámetro de aproximadamente 5 x 10⁻⁴ m a aproximadamente 25 mm.

40

Tercer material polimérico

La formulación de acuerdo con la presente invención tiene adicionalmente una capa interna que se posiciona entre el núcleo y la capa externa. La capa interna comprende un tercer material polimérico que puede ser insoluble en el fluido gástrico y soluble en el fluido intestinal, pero preferiblemente es soluble tanto en el fluido gástrico como en el fluido intestinal (denominado en el presente documento fluido gastrointestinal).

45

50

Por "fluido gástrico", los inventores se refieren al fluido acuoso en el estómago de un mamífero, particularmente un ser humano. El fluido contiene ácido clorhídrico hasta aproximadamente 0,1 N y cantidades sustanciales de cloruro de potasio y cloruro de sodio, y desempeña un papel clave en la digestión mediante la activación de las enzimas digestivas y la desnaturalización de la proteína ingerida. El ácido gástrico es producido por las células que recubren el estómago y otras células producen bicarbonato, que actúa como un tampón para evitar que el fluido gástrico se vuelva demasiado ácido.

55

Por "fluido intestinal", los inventores se refieren al fluido en el lumen del intestino de un mamífero, particularmente un ser humano. El fluido intestinal es un líquido acuoso de color amarillo pálido secretado por las glándulas que

recubren las paredes del intestino. El fluido intestinal incluye fluido que se encuentra en el intestino delgado, es decir, líquido que se encuentra en el duodeno (o "fluido duodenal"), líquido que se encuentra en el yeyuno (o "líquido yeyunal") y líquido en el íleon (o "fluido ileal"), y fluido que se encuentra en el intestino grueso, por ejemplo, "fluido colónico".

5

El experto puede determinar fácilmente si un polímero es soluble en fluido gástrico y/o fluido intestinal. Si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa, por ejemplo, una solución tampón) a un pH de 1 a 3, entonces ese polímero será típicamente soluble en el fluido gástrico. De forma similar, si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa, por ejemplo, una solución tampón) a un pH de 5 a 8, entonces ese polímero será típicamente soluble en el fluido intestinal. Como alternativa, las composiciones de fluido gástrico y fluido intestinal se conocen y pueden replicarse *in vitro*. Si un polímero es soluble en fluido gástrico artificial o fluido intestinal *in vitro*, entonces será típicamente soluble en fluido gástrico o fluido intestinal, respectivamente, *in vivo*.

Cualquier polímero de formación de película soluble en agua farmacológicamente aceptable es, en principio, adecuado para su uso como el tercer material polimérico. La solubilidad de los polímeros solubles en agua puede depender del pH, es decir, el tercer material polimérico puede ser un polímero sensible al pH que tenga un umbral de pH. En dichas realizaciones, el umbral de pH del tercer material polimérico es menor de, típicamente al menos 0,5 unidades de pH, menor de, y preferiblemente 0,5 a 3,5 unidades de pH, menor que el umbral de pH del segundo material polimérico. El umbral de pH del tercer material polimérico es típicamente de aproximadamente pH 4,5 a aproximadamente pH 7,5.

El tercer material polimérico puede ser soluble en al menos un fluido seleccionado de fluido gástrico, fluido duodenal, fluido yeyunal y fluido ileal. Sin embargo, en realizaciones preferidas, la solubilidad del tercer material polimérico en agua no depende del pH; al menos no dentro del intervalo de pH encontrado en el intestino. En realizaciones preferidas, el tercer material polimérico es soluble en fluido en cualquier punto del estómago y el intestino, es decir, en fluido gastrointestinal.

Los polímeros para su uso como el tercer material polimérico son polímeros no iónicos farmacológicamente aceptables, es decir, polímeros farmacológicamente aceptables que no se ionizan en medios acuosos. En estas realizaciones, la capa interna comprende adicionalmente al menos un aditivo seleccionado de un agente tampón y una base. En particular, la capa interna de estas realizaciones comprende preferiblemente una base y, opcionalmente, un agente tampón. En realizaciones preferidas, la capa interna comprende tanto un agente tampón como una base. Los ejemplos adecuados de agentes tampón y bases se analizan a continuación.

Los ejemplos de polímeros no iónicos adecuados incluyen metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y alcohol polivinílico (PVA).

Se pueden usar mezclas de materiales de polímeros de formación de película según sea apropiado. Los componentes poliméricos en dichas mezclas pueden ser polímeros no iónicos, o una mezcla de polímeros aniónicos y no iónicos. Un ejemplo de una mezcla adecuada incluirá una mezcla, por ejemplo, una mezcla 1:1, de Eudragit® S y HPMC.

Base

45

En realizaciones preferidas, la capa interna comprende al menos una base. El objetivo de la base es proporcionar un entorno alcalino en la parte inferior de la capa externa una vez que el fluido intestinal comienza a penetrar en la capa externa. Sin quedar ligado a ninguna teoría particular, los inventores creen que el entorno alcalino facilita disolución y también así la desintegración de la capa externa ya que el pH del entorno alcalino está por encima del umbral de pH del segundo material polimérico, acelerando de este modo la liberación del fármaco de la formulación una vez el recubrimiento externo se disuelve y/o se desintegra.

En principio, se puede usar cualquier base farmacológicamente aceptable. La base es típicamente un compuesto no polimérico. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido amónico, y bases orgánicas tales como trietanolamina, bicarbonato sódico, carbonato potásico, fosfato trisódico, citrato trisódico o aminas fisiológicamente toleradas tales como trietilamina. Se prefieren las bases de hidróxido en general, e hidróxido sódico en particular.

En realizaciones en las que el tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico completamente

neutralizado, la base atrapada dentro de la capa interna suele ser la base que se usó para neutralizar el polímero y para ajustar el pH de la preparación de recubrimiento interno a un pH de aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 10 (véase a continuación).

- 5 En realizaciones en las que el tercer material polimérico es un polímero no iónico, la capa interna normalmente comprende una base, o más típicamente una combinación de una base y un agente tampón.

La cantidad de base presente en la capa interna dependerá, al menos en parte, del pH final de la preparación de recubrimiento interno antes de recubrir un lote determinado de núcleos; la cantidad de núcleos a recubrir en el lote;

- 10 la cantidad de la preparación de recubrimiento interno usada en el proceso de recubrimiento del lote; y la eficacia del proceso de recubrimiento en términos de la cantidad de preparación de recubrimiento desperdiciada.

Agente tampón

- 15 El recubrimiento interno preferiblemente comprende al menos un agente tampón. El propósito del agente tampón es proporcionar o aumentar la capacidad de tampón de pH en la parte inferior de la capa externa una vez que el fluido intestinal comienza a penetrar en la capa externa. Sin desear quedar ligado a alguna teoría particular, los inventores creen que el agente tampón aumenta la capacidad de tampón en la capa interna de disolución y facilita la ionización y la disolución del polímero en la capa externa. Se cree que, para un pH dado, cuanto mayor es la capacidad del
- 20 tampón, más rápida es la velocidad de disolución del polímero. En realizaciones en las que hay una base en la capa interna, el agente tampón ayuda a mantener el entorno alcalino debajo de la capa externa una vez que el fluido intestinal penetra en la capa externa.

El agente tampón puede ser un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico no polimérico farmacológicamente

25 aceptable, por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene de 1 a 16, preferiblemente de 1 a 3, átomos de carbono. Se divulgan ácidos carboxílicos adecuados en el documento WO2008/135090A. El ácido cítrico es un ejemplo de tal ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos se pueden usar en forma de sal de carboxilato, y también se pueden usar mezclas de ácidos carboxílicos, sales de carboxilato o ambas.

- 30 El agente tampón también puede ser una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio, y una sal de metal soluble. Como metales para las sales metálicas solubles, se pueden mencionar manganeso, hierro, cobre, cinc y molibdeno. Además, preferiblemente, la sal inorgánica se selecciona de cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato y borato. Los fosfatos tales como el dihidrogenofosfato de potasio se prefieren sobre otras sales de tampón inorgánicas y tampones de ácidos orgánicos
- 35 debido a su mayor capacidad de tampón al pH de la solución de recubrimiento, por ejemplo, pH 8.

El tampón o tampones están usualmente presentes en la capa interna en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 4% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 3% en peso, y más preferiblemente

40 aproximadamente el 1% en peso, basándose en el peso en seco del tercer material polimérico.

Capa interna

- Además del agente tampón y/o la base, la capa interna puede comprender excipientes convencionales para
- 45 películas poliméricas, incluyendo los excipientes seleccionados de plastificantes (tales como citrato de trietilo), agentes antiadherentes (tales como GMS), y tensioactivos (tales como polisorbato 80).

El espesor del recubrimiento interno del núcleo es típicamente de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 150 μm . Al igual que con la capa externa, el espesor de la capa interna no está relacionado con el tamaño del núcleo

50 pero es típicamente equivalente a de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2 , preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , y mucho más preferiblemente de aproximadamente 3 mg/cm^2 a aproximadamente 7 mg/cm^2 , basándose en el peso en seco del tercer material polimérico, para núcleos que tienen un diámetro de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 30 mm.

- 55 Capas adicionales opcionales

La formulación de la presente invención puede tener una capa adicional (o de aislamiento) entre el núcleo activo y la capa interna y/o una capa de recubrimiento superior que recubre la capa externa.

Pueden existir formulaciones de acuerdo con la presente invención en las que la composición del núcleo sea incompatible con el recubrimiento de liberación retardada. En tales casos, puede ser deseable incluir una capa de aislamiento para separar el núcleo del recubrimiento. Por ejemplo, la presente invención incluye realizaciones en las que la capa interna proporciona un entorno alcalino que se cree que facilita la disolución y la degradación de la capa externa. Sin embargo, si el núcleo contiene un fármaco que tiene grupos ácidos, entonces la capa interna puede ser incompatible con el núcleo. Un ejemplo de un fármaco que tiene un grupo ácido será 5ASA. En tales casos, típicamente sería apropiado incluir una capa de aislamiento.

Se puede usar cualquier capa de aislamiento adecuada conocida por el experto. En una realización preferida, la capa de aislamiento comprende un polímero no iónico. Los polímeros no iónicos ejemplares incluyen metilcelulosa (MC); hidroxipropilcelulosa (HPC); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (PVP); polietilenglicol (PEG); y alcohol polivinílico (PVA). También se pueden usar mezclas de polímeros no iónicos. Se prefiere HPMC o PVA. La capa de aislamiento puede comprender adicionalmente polietilenglicol.

La formulación también puede comprender una capa intermedia entre las capas externa e interna, con la condición de que la capa intermedia no afecte adversamente a las características de liberación de la formulación. Sin embargo, la capa externa normalmente se proporciona en contacto con la capa interna, es decir, la capa externa se aplica habitualmente directamente sobre la capa interna, es decir, no suele haber una capa intermedia que separe las capas interna y externa.

El núcleo

El "núcleo" es el cuerpo sólido sobre el que se aplica la capa interna. El núcleo puede ser cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, un comprimido, un sedimento, un gránulo, una micropartícula, una cápsula dura o blanda, o una microcápsula. En realizaciones preferidas, el núcleo es un comprimido o una cápsula.

El núcleo comprende el fármaco o los fármacos. El fármaco o los fármacos pueden estar contenidos dentro del cuerpo del núcleo, por ejemplo, dentro de la matriz de un comprimido o un gránulo, o dentro de los contenidos encapsulados dentro de una cápsula. Como alternativa, el fármaco puede estar en un recubrimiento aplicado al núcleo, por ejemplo, cuando el núcleo es una perla de material comestible tal como azúcar, por ejemplo, donde el núcleo está en forma de una perla o gragea sin igual.

El núcleo puede consistir en el fármaco o los fármacos, o más habitualmente puede consistir en el fármaco o los fármacos y al menos un excipiente farmacológicamente aceptable. A este respecto, el núcleo es típicamente un comprimido o gránulo y consiste en una mezcla del fármaco o los fármacos con una carga o material diluyente, por ejemplo, material de lactosa o celulosa tal como celulosa microcristalina; un aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona ("PVP") o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); un disgregante, por ejemplo, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™) y almidón glicolato sódico (por ejemplo, Explotab™); y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y talco. El núcleo puede ser un granulado comprimido que comprende al menos algunos de estos materiales.

El núcleo puede estar sin recubrir o, como se ha indicado anteriormente, el propio núcleo puede comprender un recubrimiento tal como una capa de aislamiento sobre la cual se aplica la capa interna.

El diámetro mínimo de cada núcleo es típicamente al menos aproximadamente 10^{-4} m, usualmente al menos aproximadamente 5×10^{-4} m y, preferiblemente, al menos aproximadamente 10^{-3} m. El diámetro máximo usualmente no es más de 30 mm, típicamente no más de 25 mm y, preferiblemente, no más de 20 mm. En realizaciones preferidas, el núcleo tiene un diámetro de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 25 mm, y preferiblemente de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 4 mm (por ejemplo, para gránulos o mini-comprimidos) o de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 25 mm (por ejemplo, para ciertos comprimidos o cápsulas). El término "diámetro" se refiere a la dimensión lineal más grande a través del núcleo.

La formulación puede comprender una pluralidad de núcleos recubiertos con el fin de proporcionar una única dosis del/de los fármacos, particularmente en realizaciones en las que el núcleo es "pequeño", por ejemplo, que tiene un diámetro de menos de 5 mm. Pueden preferirse formas de dosificación de unidades múltiples que comprenden núcleos recubiertos que tienen un diámetro de menos de 3 mm.

La presente invención tiene aplicación en una formulación de liberación de fármaco multifásica que comprende al

menos dos pluralidades de núcleos recubiertos, por ejemplo, gránulos recubiertos, en la misma forma de dosificación, por ejemplo, una cápsula, en la que los núcleos recubiertos de una pluralidad se diferencian de los núcleos recubiertos de la o las otras pluralidades por el recubrimiento. Los recubrimientos pueden diferir de una pluralidad a la siguiente en términos de espesor o composición del recubrimiento, por ejemplo, la relación y/o identidad de los componentes. Las formulaciones de liberación de fármaco multifásicas serán particularmente adecuadas para quienes padecen la enfermedad de Crohn que afecta a diferentes regiones a lo largo del intestino.

La liberación de las formulaciones de acuerdo con la presente invención típicamente se retrasa hasta al menos el ileon distal y, preferiblemente, el colon. La liberación de ciertas formulaciones también puede ser sostenida. Sin embargo, en las formulaciones preferidas, la liberación es pulsátil.

El tiempo entre la exposición inicial a las condiciones adecuadas para la liberación del fármaco y el inicio de la liberación del fármaco se conoce como el "tiempo de desvanecimiento". El tiempo de desvanecimiento depende de varios factores, incluidos el espesor y la composición del recubrimiento, y puede variar de un paciente a otro. Las formulaciones de acuerdo con la presente invención muestran habitualmente un tiempo de desvanecimiento en condiciones colónicas de al menos 10 minutos. En la mayoría de las realizaciones, el tiempo de desvanecimiento es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas. Por ejemplo, el tiempo de desvanecimiento en la suspensión fecal a pH 6,8 puede ser de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas. La liberación completa del medicamento se puede lograr en no más de 5 horas, por ejemplo, no más de 4 horas, después de la exposición a estas condiciones.

Una formulación se define usualmente como gastrorresistente si hay menos del 10% en peso de liberación de fármaco en medios ácidos después de 2 horas. Las formulaciones de acuerdo con la presente invención típicamente muestran mucho menos del 10% en peso de liberación del fármaco en medios ácidos y pueden considerarse gastrorresistentes. Las formulaciones normalmente muestran menos del 1% en peso de liberación de fármaco en medios ácidos y, típicamente, no muestran sustancialmente liberación de fármaco en medios ácidos. Cuando el almidón se combina con un material de formación de película de acrilato para formar la capa externa del recubrimiento para el núcleo, se produce típicamente menos del 5% de liberación del fármaco durante 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado.

En una realización, el núcleo es un comprimido que tiene un diámetro de 15-25 mm. La capa externa preferiblemente comprende una mezcla 30:70 de almidón con alto contenido de amilosa, por ejemplo, Eurylon™ VII o VI, y un polímero de polimetacrilato, por ejemplo, Eudragit™ S, y la capa interna preferiblemente comprende un polímero de polimetacrilato completamente neutralizado, por ejemplo, Eudragit™ S, aplicado a partir de una preparación de recubrimiento interno que tiene un pH de aproximadamente 8. El núcleo está preferiblemente recubierto con la capa interna a un espesor de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 mg/cm² (basado en el peso en seco del polímero de polimetacrilato) para formar un núcleo recubierto de capa interna, que después se recubre con la capa externa hasta un espesor de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 mg/cm² (basado en el peso en seco del polímero de polimetacrilato).

Diferentes aspectos

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de acuerdo con el primer aspecto para su uso en un método de tratamiento médico del cuerpo humano o animal por terapia.

El núcleo comprende al menos un fármaco. La formulación se usa generalmente para administrar un solo fármaco como el único componente terapéuticamente activo. Sin embargo, más de un medicamento se puede administrar en una sola formulación.

La formulación de la presente invención está diseñada para administrar una amplia gama de fármacos. Los fármacos adecuados incluyen aquellos fármacos que se conocen para administración intestinal usando formulaciones orales de liberación retardada conocidas. La presente invención se puede usar para administrar fármacos que tienen un efecto local o sistémico.

La formulación de la presente invención tiene una aplicación particular en la administración intestinal de un fármaco que comprende al menos un grupo ácido tal como un grupo ácido carboxílico. Dichos medicamentos pueden ser medicamentos ácidos o zwitteriónicos. Un ejemplo de tal medicamento es el ácido 5-aminosalicílico (5ASA o mesalazina).

La identidad del fármaco o los fármacos en la formulación obviamente depende de la afección a tratar. A este respecto, la formulación tiene una aplicación particular en el tratamiento de la IBD (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección; y carcinoma, particularmente cáncer de colon o colorrectal.

- 5 Para el tratamiento o prevención de la IBD, la formulación puede comprender al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, 5ASA (también conocido como mesalazina o mesalamina), 4ASA, sulfasalazina y balsalazida); agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno y diclofenaco); esteroides (por ejemplo, prednisolona, budesonida o fluticasona); inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina y metotrexato); antibióticos; y agentes biológicos que incluyen péptidos, proteínas y fragmentos de anticuerpos. Los ejemplos adecuados de agentes biológicos incluyen fosfatasa alcalina y anticuerpos anti-TNF tales como infliximab, adalimumab, certulizumab pegol, golimumab y ustekinumab.

- 15 Para el tratamiento o prevención del cáncer, la formulación puede comprender al menos un agente antineoplásico. Los agentes antineoplásicos adecuados incluyen fluorouracilo; metotrexato; dactinomicina; bleomicina; etopósido; taxol; vincristina; doxorubicina; cisplatino; daunorubicina; VP-16; raltitrexed; oxaliplatino; y derivados farmacológicamente aceptables y sales de los mismos. Para la prevención de cáncer de colon o cáncer colorrectal, principalmente en pacientes que padecen colitis, la formulación puede comprender el agente antiinflamatorio, 5ASA.

- 20 Para el tratamiento o la prevención de IBS, estreñimiento, diarrea o infección, la formulación puede comprender al menos un agente activo adecuado para el tratamiento o la prevención de estas afecciones.

- 25 Se pueden usar también derivados y/o sales farmacológicamente aceptables de los fármacos en la formulación. Un ejemplo de una sal adecuada de prednisolona es metilprednisolona, succinato sódico. Un ejemplo adicional es el propionato de fluticasona.

- 30 La presente invención tiene una aplicación particular en el tratamiento de IBD (particularmente, colitis ulcerosa) o la prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal (principalmente en pacientes con colitis), ambos usando 5ASA. También tiene aplicación como un portal de entrada de medicamentos en la circulación sistémica a través del colon. Esto es particularmente ventajoso para los fármacos peptídicos y proteínicos que son inestables en el tracto gastrointestinal superior. La presente invención también se puede utilizar con el propósito de cronoterapia.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para dirigir un fármaco al colon que comprende administrar a un paciente una formulación como se ha definido anteriormente.

- 35 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de IBD (particularmente colitis ulcerosa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección; y cáncer.

- 40 También se proporciona el uso de al menos un fármaco seleccionado de agentes antiinflamatorios y esteroides en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de IBD. Además, también se proporciona el uso de al menos un agente antineoplásico en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de carcinoma. Además, también se proporciona el uso de 5ASA en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se ha definido anteriormente para su uso en la prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal.

- 50 De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento médico o prevención de IBD o carcinoma que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéutica de una formulación como se ha definido anteriormente.

- 55 La formulación típicamente comprenderá una cantidad terapéuticamente eficaz del o de cada fármaco que puede ser de aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente el 99% en peso, basado en el peso total de la formulación. La dosificación real se determinará por el experto usando su conocimiento general común. Sin embargo, a modo de ejemplo, las formulaciones de dosis "bajas" típicamente comprenden no más de aproximadamente el 20% en peso del fármaco, y preferiblemente comprenden de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 10% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 5% en peso, del fármaco. Las formulaciones de dosis "altas" típicamente comprenden al menos el 40% en peso del fármaco, y preferiblemente de aproximadamente el 45% en peso a aproximadamente el 85% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 50% en peso o aproximadamente el 80% en peso.

Método

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral con el fin administrar un fármaco al colon de acuerdo con el primer aspecto. El método comprende:

- 10 formar un núcleo que comprende un fármaco;
 recubrir el núcleo usando una preparación de recubrimiento interno que comprende el tercer material polimérico como se ha definido anteriormente, en un sistema disolvente para formar un núcleo revestido interno;
 15 recubrir el núcleo revestido interno con una preparación de recubrimiento externo que comprende un primer material polimérico que es susceptible al ataque por bacterias del colon, y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH de pH 6 o superior en un sistema disolvente, para formar un núcleo revestido externo,

en el que la preparación de recubrimiento interno comprende al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en un agente tampón y una base.

20 El sistema disolvente de la preparación de recubrimiento interno es preferiblemente acuoso.

El pH de la preparación de recubrimiento interno se ajusta preferiblemente antes del recubrimiento para que sea al menos 0,5 unidades de pH mayor que el umbral de pH del segundo material polimérico.

25 El pH de la preparación de recubrimiento interno se ajusta preferiblemente para que tenga un pH de 7,5 a pH 10, por ejemplo, de pH 7,5 a pH 8,5, preferiblemente de pH 7,8 a pH 8,2, y más preferiblemente pH 8.

El recubrimiento externo se puede aplicar usando el método descrito en el documento WO2007/122374A.

30 Efecto alimentario

El perfil de liberación del fármaco a partir de una forma de dosificación de liberación retardada convencional depende a menudo del estado del estómago, es decir, si el estómago está en el estado "postprandial" o el estado "en ayuno". En resumen, el "estado postprandial" conduce a un tiempo de residencia gástrica mejorado que puede influir en el $t_{desvanecimiento}$, es decir, el tiempo antes de la liberación inicial del fármaco desde la forma de dosificación. Además, la disolución rápida *in vivo* después de abandonar el estómago puede conducir a un aumento en la $C_{máx}$, o la concentración máxima en plasma sanguíneo para el fármaco.

La dependencia de la liberación del fármaco en el estado del estómago se conoce coloquialmente como el "efecto alimentario" y es la razón por la que las formas de dosificación convencionales a menudo se administran con el estómago vacío, o con o justo después de la comida. Claramente, un efecto alimentario significativo es indeseable como se indica cuando se puede administrar una forma de dosificación oral que podría tener un efecto adverso en el cumplimiento del paciente debido a la liberación prematura del fármaco.

45 Los estados en ayunas y postprandial se pueden simular *in vitro* exponiendo las formas de dosificación inicialmente a HCl 0,1 N durante 2 horas (estado en ayunas) o a fluido gástrico simulado en el estado postprandial (FeSSGF) a pH 5 durante 4 horas. Después de los estados simulados en ayunas o postprandial, los comprimidos se exponen adicionalmente a tampón de Hank a pH 6,8 durante al menos 4 horas, lo que simula las condiciones en el intestino delgado. Exponer los comprimidos durante más de 4 horas, por ejemplo, durante 10 horas como en los ejemplos analizados a continuación, puede proporcionar una indicación de la "robustez" de los comprimidos.

Se describe un ejemplo de FeSSGF en Jantratid et al (2008) "Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update." (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676). En resumen, este ejemplo de FeSSGF está compuesto por una mezcla (50:50) de leche y tampón de ácido acético/acetato sódico y cloruro sódico.

55 A modo de ejemplo, los inventores han observado que comprimidos recubiertos de 800 mg de 5ASA (recubiertos con un recubrimiento único de Eudragit S) muestran un $t_{desvanecimiento}$ más corto cuando se exponen *in vitro* a estas condiciones en estado postprandial simulado en comparación con las condiciones en estado en ayunas simuladas. La liberación inicial de 5ASA puede dar como resultado la absorción del fármaco en el intestino delgado, lo que

podría provocar un aumento de los efectos secundarios sistémicos. También se observó un efecto similar tanto *in vitro* como *in vivo* para Lialda®/Mezavant®, una formulación de comprimido de 1200 mg de 5ASA de Cosmo Pharmaceuticals/Shire destinada a la liberación en el colon de sitio específico de 5ASA.

- 5 Los inventores han descubierto que las formulaciones definidas anteriormente de acuerdo con la presente invención, cuya la capa externa se aplica a partir de la preparación de un recubrimiento "semiorgánico", presentan perfiles de liberación similares después de las condiciones gástricas simuladas tanto en ayunas como postprandiales. El aumento de $t_{desvanecimiento}$ en el estado postprandial al menos reduce, y posiblemente elimina, el efecto alimentario indeseable, lo que a su vez conduce a una reducción en la aparición de efectos secundarios sistémicos y
- 10 potencialmente una mejora en el cumplimiento del paciente, ya que la forma de dosis puede tomarse en cualquier momento con o sin comida.

La preparación de recubrimiento "semi-orgánico" se prepara a partir de una dispersión acuosa del primer material polimérico y una solución orgánica (típicamente, etanólica) del segundo material polimérico. El primer y segundo

15 materiales poliméricos preferidos, y sus proporciones relativas, son como se han definido anteriormente.

Efectos del alcohol

Se ha observado liberación prematura inducida por alcohol (descarga de dosis) para formas de dosificación de 5ASA recubiertas (véase Fadda et al (2008) "Impairment of drug release from modified release formulations in the presence of alcohol" Int. J. Pharm. 360; 171-176). Los resultados preliminares indican que, cuando se exponen a etanol al 40% en HCl 0,1 N durante 2 horas, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son más resistentes a la degradación inducida por alcohol en el estómago y, por lo tanto, no sufren significativamente un efecto del alcohol. Se proponen estudios adicionales para confirmar los resultados preliminares.

20

25

Ejemplos

Las realizaciones preferidas de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos, en los que:

- 30 la Figura 1 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo a partir de comprimidos de 400 mg de comprimidos de 5ASA recubiertos con (a) una única capa de Eudragit® S en solitario (Ejemplo comparativo 1), (b) una única capa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo comparativo 2), (c) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de Eudragit® S (Ejemplo comparativo 3), o (d) una capa interna de Eudragit® S completamente
- 35 neutralizada y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo de referencia 1), cuando se expone a HCl 0,1 N durante 2 horas y después tampón de Krebs (pH 7,4) durante 8 horas;
- la Figura 2 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con (a) una única capa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo comparativo 2), (b) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de Eudragit® S (Ejemplo comparativo 3), o (c) una capa interna de Eudragit® S completamente
- 40 neutralizada y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo de referencia 1), cuando se expone a lodo fecal a pH 6,8 durante 24 horas;
- la Figura 3 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con (a) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una
- 45 capa externa de Eudragit® S (Ejemplo comparativo 3), o (b) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo de referencia 1), cuando se expone a lodo fecal a pH 6,5 durante 24 horas;
- la Figura 4 es un gráfico que representa la liberación del fármaco en función del tiempo a partir de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con una capa interna de totalmente neutralizada Eudragit® S y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo de referencia 1), al exponerse a tampón de Hank a pH 6,8;
- 50 la Figura 5 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con (a) una capa interna de Eudragit® L30D-55 completamente neutralizado y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo de referencia 2) y (b) una capa interna de Eudragit® L30D-55 (no neutralizado) y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo comparativo 4), al exponerse a HCl 0,1 N durante 2 horas y después tampón de Krebs (pH 7) durante 10 horas;
- 55 la Figura 6 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos del Ejemplo de referencia 2 y el Ejemplo comparativo 4, al exponerse a suspensión fecal a pH 6,5 durante 24

horas;

la Figura 7 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con (a) una capa interna de Eudragit® L30D-55 neutralizado y una capa externa de una mezcla 3:1 de goma guar y Eudragit® L30D-55 (Ejemplo de referencia 3) y (b) una capa interna de Eudragit® L30D-55 (no neutralizado) y una capa externa de una mezcla 3:1 de goma guar y Eudragit® L30D-55 (Ejemplo comparativo 5) al exponerse a HCl 0,1 N durante 2 horas y después tampón de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas;

la Figura 8 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos del Ejemplo de referencia 3 y el Ejemplo Comparativo 5 al exponerse a HCl 0,1 N durante 2 horas y después tampón de Hank (pH 6,8) durante 10 horas;

la Figura 9 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos del Ejemplo de referencia 3 y el Ejemplo comparativo 5 al exponerse a suspensión fecal a pH 6,5 durante 24 horas;

la Figura 10 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con (a) una capa de aislamiento de alcohol polivinílico (Opadry II 85F), una capa interna de alcohol polivinílico (Opadry II 85F) ajustada a pH 8 y sal de tampón al 20%, y una capa externa de una mezcla de Eudragit® S/Eudragit® FS en una mezcla 70:30 con almidón (Ejemplo 4) y (b) una capa de aislamiento fabricada de alcohol polivinílico (Opadry II 85F) y una capa externa fabricada de Eudragit® S/Eudragit® FS en una mezcla 70:30 con almidón (Ejemplo comparativo 6) al exponerse a HCl 0,1 N durante 2 horas y después tampón de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas;

la Figura 11 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC, una capa interna de Eudragit® S neutralizado y una capa externa de 30:70 de almidón: Eudragit® S aplicada a partir de una preparación de recubrimiento "semi orgánica" (Ejemplo de referencia 5) al exponerse a FeSSGF a pH 5 durante 4 horas (estado postprandial), y después a tampón de Hank a pH 6,8 durante 10 horas (solamente se presenta la fase de tampón de Hank);

la Figura 12 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC y una capa externa de 30:70 de almidón: Eudragit® S aplicada a partir de una preparación de recubrimiento "semi orgánica" (Ejemplo comparativo 7) al exponerse a (a) HCl 0,1 N durante 2 horas (estado en ayunas) o (b) FeSSGF a pH 5 durante 4 horas (estado postprandial), y después a tampón de Hank a pH 6,8 durante 10 horas (solamente se presenta la fase de tampón de Hank);

la Figura 13 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC y una capa externa de 30:70 de almidón: Eudragit® S aplicada a partir de una preparación de recubrimiento acuosa (Ejemplo comparativo 8) al exponerse a (a) HCl 0,1 N durante 2 horas (estado en ayunas) o (b) FeSSGF a pH 5 durante 4 horas (estado postprandial), y después a tampón de Hank a pH 6,8 durante 10 horas (solamente se presenta la fase de tampón de Hank);

la Figura 14 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC, una capa interna de Eudragit® S neutralizado y una capa externa de 50:50 de almidón: Eudragit® S aplicada a partir de una preparación de recubrimiento "semi orgánica" (Ejemplo de referencia 6) al exponerse a (a) HCl 0,1 N durante 2 horas (estado en ayunas) o (b) FeSSGF a pH 5 durante 4 horas (estado postprandial), y después a tampón de Hank a pH 6,8 durante 10 horas (solamente se presenta la fase de tampón de Hank);

la Figura 15 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC, una capa interna de Eudragit® S neutralizado y una capa externa de 30:70 de almidón: Eudragit® S aplicada a partir de una preparación de recubrimiento "semi orgánica" (Ejemplo de referencia 7) al exponerse a (a) HCl 0,1 N durante 2 horas (estado en ayunas) o (b) FeSSGF a pH 5 durante 4 horas (estado postprandial), y después a tampón de Hank a pH 6,8 durante 10 horas (solamente se presenta la fase de tampón de Hank); y

la Figura 16 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con una capa interna de Eudragit® S neutralizado y una capa externa de 30:70 de almidón: Eudragit® S aplicada a partir de una preparación de recubrimiento "semi orgánica" (Ejemplo de referencia 1) al exponerse a (a) HCl 0,1 N durante 2 horas (estado en ayunas) o (b) FeSSGF a pH 5 durante 4 horas (estado postprandial), y después a tampón de Hank a pH 6,8 durante 10 horas (solamente se presenta la fase de tampón de Hank).

Materiales

Se adquirió ácido 5-aminosalicílico (mesalazina EP) en Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Suecia. La lactosa (Tabletose 80) se adquirió en Meggle, Hamburgo, Alemania. El almidón glicolato sódico (Explotab™) se adquirió en JRS Pharma, Rosenberg, Alemania. El talco se adquirió en Luzenac Deutschland GmbH, Düsseldorf, Alemania. Se adquirió polivinilpirrolidona (PVP) en ISP Global Technologies, Köln, Alemania. El estearato de magnesio se adquirió en Peter Greven GmbH, Bad Münstereifel, Alemania. Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 y Eudragit® FS 30 D se adquirieron todos en Evonik GmbH, Darmstadt, Alemania. El almidón de maíz (NI-460 y Eurylon VI o 6) se adquirió en Roquette, Lestrem, Francia. El polisorbato 80, butan-1-ol e hidróxido de sodio se adquirieron todos en Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza. El dihidrogenofosfato de potasio, el monoestearato de glicerilo (GMS), el citrato de trietilo (TEC) y la solución de amoníaco (25%) se adquirieron todos en VWR International LTD, Poole, Reino Unido.

10

Preparación de núcleos de comprimidos de 400 mg de 5ASA

Se prepararon núcleos de comprimidos de 400 mg de 5ASA de forma alargada con dimensiones de 14,5 x 5,7 mm mediante granulación en lecho fluido seguido de mezcla y compresión. Cada comprimido contenía el 76,9% en peso de 5ASA (400 mg; fármaco); 14,7% en peso de lactosa (carga); 1,7% en peso de PVP (aglutinante); 3,5% en peso de almidón glicolato sódico (disgregante); y el 2% en peso de talco y el 1,2% en peso de estearato de magnesio (lubricantes).

Los núcleos de comprimidos obtenidos se recubrieron como se analiza a continuación en los Ejemplos 1, 8 y 9, y en los Ejemplos Comparativos 1 a 3 y 9.

20

Preparación de núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA

Se prepararon núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA de forma alargada (que tenían dimensiones de 21 x 10 mm) mediante granulación en húmedo. Cada comprimido contenía el 85,7% en peso de 5ASA (1200 mg), el 9,2% en peso de celulosa microcristalina, el 1,7% en peso de HPMC, el 2,9% en peso de almidón glicolato sódico y el 0,5% en peso de estearato de magnesio.

Los núcleos de comprimidos obtenidos se recubrieron como se analiza a continuación en los Ejemplos 2 a 7 y 10, y en los Ejemplos Comparativos 4 a 7.

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 1 (Capa interna de Eudragit® S neutralizado/capa externa de mezcla 70:30 de Eudragit® S y almidón)

35 *Capa interna*

La capa de recubrimiento interna se aplicó usando una preparación acuosa de Eudragit® S 100, donde el pH se ajusta a pH 8. La composición de la capa interna también incluye el 50% de citrato de trietilo (basado en el peso en seco del polímero), el 10% de dihidrogenofosfato de potasio (basado en el peso en seco del polímero), el 10% de monoestearato de glicerilo (GMS, basado en el peso en seco del polímero), y el 40% de polisorbato 80 (basado en el peso de GMS). El pH se ajustó usando NaOH 1 M hasta que se obtuvo el pH 8. El dihidrogenofosfato de potasio y el citrato de trietilo se disolvieron en agua destilada, seguido de la dispersión del Eudragit® S 100 en agitación mecánica. El pH de la dispersión se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y se dejó mezclar durante 1 hora.

45 Se preparó una dispersión de GMS a una concentración del 10% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. La dispersión se calentó después a 75°C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

50 La dispersión de GMS se añadió a la solución Eudragit® S 100 neutralizada y la preparación final se recubrió sobre 400 mg de núcleos de comprimidos de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento por pulverización en lecho fluido hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm². El contenido total de sólidos de la solución de recubrimiento es del 10%. Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 20 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

55

Capa externa

La capa de recubrimiento externa se aplicó a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una

solución Eudragit® S 100 orgánica.

La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición y luego se enfrió en agitación durante una noche. El % de contenido de sólidos de la preparación enfriada se calculó en base al peso final de la dispersión (considerando la evaporación durante el calentamiento).

La solución Eudragit® S 100 orgánica se preparó disolviendo Eudragit® S 100 en etanol al 96% con agitación a alta velocidad. La solución final contenía aproximadamente el 6% de sólidos de polímero. Se añadió gota a gota la dispersión de almidón a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una relación de almidón:Eudragit® S de 30:70. La mezcla se mezcló durante 2 horas y se añadieron citrato de trietilo al 20% (basado en peso total del polímero) y monoestearato de glicerilo al 5% (GMS, basado en el peso total del polímero), y se mezclaron durante 2 horas más.

Se añadió el GMS en forma de una dispersión preparada a una concentración del 5% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta dispersión se calentó después a 75°C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

La preparación final se revistió sobre núcleos de comprimidos de 5ASA, previamente recubiertos con la capa de recubrimiento interna, usando una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido hasta que se obtuvo un recubrimiento que tenía 7 mg de polímero total/cm². Los parámetros de recubrimiento de pulverización fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 14 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit® L30D-55 neutralizado/capa externa de mezcla 70:30 de Eudragit® S y almidón)

Capa de aislamiento

Se usó una capa de aislamiento que contenía una mezcla de HPMC y de polietilenglicol 6000 (PEG 6000) al 20%, basándose en el peso polimérico en seco.

La HPMC se disolvió en agua en agitación magnética y luego se añadió PEG 6000 para formar una preparación de recubrimiento. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos de 1200 mg de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento en bombo para conseguir una cantidad de recubrimiento de 3 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 3,1 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 19 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 35°C.

Capa interna

La capa interna se aplicó a partir de una preparación de recubrimiento acuosa de Eudragit® L30D-55, donde el pH se había ajustado a pH 8. La composición de la capa interna también incluía TEC al 20% (basado en el peso en seco del polímero), dihidrogenofosfato de potasio al 1% (basado en el peso en seco del polímero) y talco al 50% (basado en el peso en seco del polímero). El pH se ajustó usando NaOH 1 M hasta que se obtiene un de pH 8.

Se disolvieron dihidrogenofosfato de potasio y TEC en agua destilada durante 15 minutos, después de lo cual se añadió una dispersión de Eudragit® L30D-55 en agitación mecánica y se mezcló durante 15 minutos. El pH se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y la solución se dejó agitar durante 1 hora. Después, se añadió talco a la solución y la mezcla continuó durante 30 minutos más para formar la preparación de recubrimiento interno. La preparación de recubrimiento interno se recubrió sobre los comprimidos recubiertos con la capa de aislamiento, usando una máquina de recubrimiento en bombo hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con la capa interna. El contenido total de sólidos de la preparación de recubrimiento interno fue del 10% (en peso).

Como se usa en el presente documento, el "contenido total de sólidos" de una suspensión, dispersión u otra preparación es el peso total de los sólidos usados para formar la preparación como una proporción del peso total de

la preparación (sólidos y disolvente). El lector experto apreciará que la disolución de una porción de los sólidos en el disolvente no afecta al contenido total de sólidos de la preparación.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 6,75 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 75 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 31°C.

Capa externa

10 La capa externa se aplicó a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una solución acuosa de Eudragit® S 100.

La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición a reflujo y luego se enfrió en agitación durante una noche.

La solución acuosa de Eudragit® S 100 se preparó dispersando Eudragit® S 100 en agua con agitación a alta velocidad seguido de neutralización parcial (15-20%) con una solución 1 N de amoníaco (obtenida por dilución de una solución de amoníaco al 25%).

20 Se añadió la solución acuosa de Eudragit® S 100 a la dispersión de almidón para obtener una relación de almidón:Eudragit® S de 30:70. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadieron TEC al 60% (basado en el peso del polímero Eudragit® S), talco al 50% (basado en el peso del polímero Eudragit® S), óxido de hierro rojo al 13,18% (basado en el peso del polímero Eudragit® S) y óxido de hierro amarillo al 2,27% (basado en el peso del polímero Eudragit® S), y se mezclaron durante 30 minutos más.

La preparación final se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con la capa interna, en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que se obtuvieron 7,14 mg de polímero total/cm² para producir los comprimidos recubiertos del Ejemplo 2.

30 Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 6,175 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,4 bar; volumen de aire de entrada 100 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 35°C.

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 3 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit® L30D-55 neutralizado/capa externa de mezcla 1:3 de Eudragit® L30D-55 y goma guar)

Capa de aislamiento

40 La capa de aislamiento está formada por una mezcla de HPMC y polietilenglicol 6000 (PEG 6000) al 20%, basándose en el peso polimérico en seco.

El polímero de HPMC se disolvió en agua con agitación magnética y luego se añadió PEG 6000 para formar una preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento en bombo para conseguir una cantidad de recubrimiento de 3 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 2,7 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 16 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 35°C.

Capa interna

55 La capa interna se aplica a partir de una preparación acuosa de Eudragit L30D-55, donde el pH se ajusta a pH 8. La composición de la capa interna también incluye TEC al 20% (basado en el peso en seco del polímero), dihidrogenofosfato de potasio al 1% (basado en el peso en seco del polímero) y talco al 50% (basado en el peso en seco del polímero). El pH se ajusta usando NaOH 1 M hasta que se obtiene un de pH 8.

- Se disolvieron dihidrogenofosfato de potasio y TEC en agua destilada con agitación durante 15 minutos, después de lo cual se añadió una dispersión de Eudragit L30D-55 en agitación mecánica y se mezcló durante 15 minutos. El pH se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y la solución se dejó mezclar durante 1 hora. Después, se añadió talco y la mezcla continuó durante 30 minutos más para formar la preparación de recubrimiento de capa interna. La preparación de recubrimiento de capa interna se recubrió sobre los comprimidos recubiertos con la capa de aislamiento, usando una máquina de recubrimiento en bombo hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con la capa interna. El contenido total de sólidos de la preparación final es del 10%.
- 10 Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 2,7 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 30 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 31°C.

Capa externa

- 15 La capa externa se aplica a partir de una mezcla de Eudragit® L30D-55 y goma guar.
- Eudragit L30D-55 se disolvió en isopropanol. La goma guar se dispersó con talco en una mezcla de agua e isopropanol (50:50) durante 15 minutos seguido de homogeneización durante 5 minutos. La solución de Eudragit L30D-55 se añadió después a la dispersión de goma guar y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos para formar la preparación de recubrimiento de la capa externa. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con capa interna, en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 9,71 totales de polímero/cm² (relación en peso de 1:3 de las sustancias secas). Los comprimidos recubiertos se secaron a 40°C durante 2 horas para formar los comprimidos del Ejemplo de Referencia 3.
- 20 25 3.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 8,0 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 75 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 29°C.

- 30 EJEMPLO 4 (capa de aislamiento/capa interna de PVA con tampón y base/capa externa de una mezcla 70:30 de una mezcla Eudragit® S y FS (50:50) y almidón)

Capa de aislamiento

- 35 La capa de aislamiento está compuesta por alcohol polivinílico o PVA (Opadry 85F).
- El polímero se suspendió en agua con agitación magnética para lograr una concentración del 10% de sólidos del peso final de la dispersión para formar una preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento.
- 40 La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento en bombo para alcanzar una cantidad de recubrimiento del 2%, basándose en el peso de los comprimidos no recubiertos para formar comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento.

- 45 Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 6,45 g/min por kg de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 62,5 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 40°C.

Capa interna

- 50 La capa interna está compuesta por alcohol polivinílico (Opadry 85F) y dihidrogenofosfato de potasio al 20% (basado en Opadry 85F).
- El dihidrogenofosfato de potasio se disolvió en agua con agitación magnética y luego se añadió alcohol polivinílico (Opadry 85F) para formar una suspensión. El pH de la suspensión se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora para formar una preparación de recubrimiento de la capa interna. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento usando una máquina de recubrimiento en bombo hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó el 2%, basándose en el peso de los comprimidos no recubiertos, para formar comprimidos recubiertos con una capa interna.
- 55

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 8,2 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 62,5 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 40°C.

5

Capa externa

La formulación de la capa externa se aplica a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una dispersión acuosa de una mezcla 50:50 (basada en polímero seco) de Eudragit® S 100 y Eudragit® FS 30D.

10

La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz (Eurylon 6) en butan-1-ol con agitación magnética. Se añadió agua mientras se continuaba la agitación. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición a reflujo y luego se enfrió en agitación durante una noche.

15 Se preparó una dispersión acuosa de Eudragit® S 100 dispersando Eudragit® S 100 en agua con agitación a alta velocidad seguido de neutralización parcial (15-20%) con amoníaco 1 N (formado por dilución de una solución al 25% de amoníaco). Se añadió TEC a la dispersión y se mezcló durante 30 minutos. Se añadió Eudragit® FS 30D para formar una mezcla 50:50 con Eudragit® S 100 y la mezcla continuó durante 30 minutos más.

20 La dispersión de almidón se añadió a la dispersión de la mezcla de Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La mezcla contenía una relación de almidón:mezcla de Eudragit S 100/Eudragit FS 30D de 30:70.

25 Se formó una suspensión del 50% de talco (basado en el peso del polímero Eudragit®), el 13,18% de óxido de hierro rojo (basado en el peso del polímero Eudragit®) y el 2,27% de óxido de hierro amarillo (basado en el peso del polímero Eudragit®) en agua con homogeneización de alto cizallamiento, y esta suspensión se añadió a la mezcla de almidón/mezcla de Eudragit®, y la mezcla continuó durante 30 minutos más para formar una preparación de recubrimiento de la capa externa.

30 La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con una capa interna en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que se obtuvieron 5,2 mg de mezcla polimérica de Eudragit®/cm² para formar los comprimidos del Ejemplo 4.

35 Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 8,5 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 62,5 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 41°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit® S neutralizado/capa externa de mezcla 70:30 de Eudragit® S y almidón)

40

Capa de aislamiento

45 La capa de aislamiento se formó como en el Ejemplo de referencia 3, aunque los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 2,33 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 16,3 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 33°C.

Capa interna

50 La capa de recubrimiento interna se formó como en el Ejemplo de Referencia 1 con la excepción de que la composición de la capa interna incluía el 70% (no el 50%) de citrato de trietilo (basado en el peso en seco del polímero) y el 1% (no el 10%) dihidrogenofosfato de potasio (basado en el peso en seco del polímero), de que la preparación de recubrimiento recubrió los comprimidos de 1200 mg cubiertos con la capa de aislamiento usando una máquina de recubrimiento en bombo perforada, y de que los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes:
55 velocidad de pulverización 2,9 g/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,6 bar, el volumen de aire de entrada fue de 16,3 m³/h/kg de comprimidos, y la temperatura del producto fue de 33°C.

Capa externa

La capa de recubrimiento externa se formó como en el Ejemplo de referencia 1 con la excepción de que se suspendió el 13,18% de óxido de hierro rojo (basado en el peso del polímero Eudragit) y el 2,27% de óxido de hierro amarillo (basado en el peso del polímero Eudragit) en etanol con homogeneización de alto cizallamiento, y esta suspensión se añadió al almidón y la mezcla de Eudragit, y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos más antes de la adición del GMS, de que la preparación de recubrimiento se aplicó sobre los comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con la capa interna usando una máquina de recubrimiento en bombo perforada, y de que los parámetros de recubrimiento por pulverización fueron los siguientes: velocidad de pulverización 3,1 g/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,4 bar, volumen de entrada de aire 21,7 m³/h/kg de comprimidos, y temperatura del producto de 34°C.

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 6 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit® S neutralizado/capa externa de mezcla 50:50 de Eudragit® S y almidón)

Capa de aislamiento

15 La capa de aislamiento se formó sobre núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA como se ha descrito en el Ejemplo de referencia 3.

Capa interna

20 La capa interna se formó sobre los núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con la capa de aislamiento como se ha descrito en el Ejemplo de referencia 5.

Capa externa

25 La capa de recubrimiento externa se formó en los núcleos de comprimidos de 5ASA recubiertos con la capa interna como se describe en el Ejemplo 5, con la excepción de que la relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua era de 1:1:~9,5, de que la relación de almidón:Eudragit S fue de 50:50, y de que los parámetros de pulverización fueron los siguientes: velocidad de pulverización 7,4 g/min/kg comprimidos, presión de atomización 0,4 bar, volumen de entrada de aire 40 m³/h/kg de comprimidos, y temperatura del producto 34°C.

30 EJEMPLO DE REFERENCIA 7 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit® S neutralizado/capa externa de mezcla 70:30 de Eudragit® S y almidón)

35 *Capa de aislamiento*

La capa de aislamiento se aplicó a núcleos de comprimidos de 400 mg de 5ASA usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, con la excepción de que se usó un recubrimiento por pulverización de lecho fluido y los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: velocidad de pulverización 3,1 g/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar, y temperatura de aire de entrada a 40°C.

Capa interna

45 La capa de recubrimiento interna se aplicó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 con la excepción de que la composición de la capa interna incluía el 70% (no el 50%) de citrato de trietilo (basado en peso en seco del polímero) y el 1% (no el 10%) de dihidrogenofosfato de potasio (basado en el peso en seco del polímero). Además, la preparación de la capa de recubrimiento interna se recubrió sobre los núcleos de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con la capa de aislamiento.

50 *Capa externa*

La capa de recubrimiento externa se formó como en el Ejemplo de referencia 1 con la excepción de que se suspendió el 13,18% de óxido de hierro rojo (basado en el peso del polímero Eudragit) y el 2,27% de óxido de hierro amarillo (basado en el peso del polímero Eudragit) en etanol con homogeneización de alto cizallamiento, y esta suspensión al almidón y la mezcla de Eudragit, y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos más antes de la adición del GMS, y de que la preparación de la capa de recubrimiento externa se recubrió sobre los núcleos de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con la capa interna. Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 11 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

EJEMPLO COMPARATIVO 1 (recubrimiento de capa única de Eudragit® S)

La capa de recubrimiento que contiene Eudragit® S 100 se aplicó como una composición de recubrimiento orgánico.

- 5 La composición de recubrimiento contenía citrato de trietilo al 20% (basado en el peso del polímero en seco), monoestearato de glicerilo al 10% (basado en el peso del polímero en seco) y polisorbato 80 al 40% (basado en el peso de GMS). Brevemente, se disolvió citrato de trietilo en etanol al 96% seguido de Eudragit® S 100 bajo agitación mecánica y la mezcla continuó durante 1 hora.
- 10 Se añadió el GMS en forma de una dispersión preparada a una concentración del 10% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta preparación se calentó después a 75°C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.
- 15 La dispersión de GMS se añadió a la solución de Eudragit® S orgánica y la solución de recubrimiento final se revistió sobre los núcleos de comprimidos de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido para conseguir una cantidad de recubrimiento de 5 mg de polímero/cm². Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 16 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

20

EJEMPLO COMPARATIVO 2 (Recubrimiento monocapa de una mezcla 70:30 de Eudragit® S y almidón)

La composición de capa de recubrimiento contiene una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una solución Eudragit® S 100 orgánica. La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol,

- 25 seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición y luego se enfrió en agitación durante una noche. El % de contenido de sólidos de la preparación enfriada se calculó en base al peso final de la dispersión (considerando la evaporación durante el calentamiento).

- 30 La solución Eudragit® S orgánica se preparó por disolución de Eudragit® S 100 en etanol al 96% con agitación a alta velocidad. La solución final contenía aproximadamente el 6% de sólidos de polímero. Se añadió gota a gota la dispersión de almidón a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una relación de almidón:Eudragit S de 30:70. La mezcla se mezcló durante 2 horas y se añadieron citrato de trietilo al 20% (basado en peso total del polímero) y monoestearato de glicerilo al 5% (basado en el peso total del polímero), y la mezcla se mezcló durante 2 horas más.

35

Se añadió el GMS en forma de una dispersión preparada a una concentración del 5% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta preparación se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

40

La preparación final se revistió sobre los núcleos de comprimidos de 5ASA en una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido hasta que se obtuvieron 7 mg de polímero Eudragit® S/cm². Los parámetros de recubrimiento de pulverización fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 14 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

45

EJEMPLO COMPARATIVO 3 (Capa interna de Eudragit® S neutralizado/capa externa de Eudragit® S)

Capa interna

- 50 La capa de recubrimiento interna está compuesta por una preparación acuosa de Eudragit® S 100, donde el pH se ajusta a pH 8. La composición de la capa interna también incluye el 50% de citrato de trietilo (basado en el peso en seco del polímero), el 10% de dihidrogenofosfato de potasio (basado en el peso en seco del polímero), el 10% de monoestearato de glicerilo (basado en el peso en del polímero seco), y el 40% de polisorbato 80 (basado en el peso de GMS). El pH se ajustó usando NaOH 1 M hasta que se obtiene el pH 8. El dihidrogenofosfato de potasio y el
- 55 citrato de trietilo se disolvieron en agua destilada, seguido de la dispersión del Eudragit® S 100 en agitación mecánica. El pH se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y se dejó mezclar durante 1 hora.

Se preparó una dispersión de GMS a una concentración del 10% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta preparación se calentó después a 75 °C

durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

La dispersión de GMS se añadió a la solución Eudragit® S neutralizada y la preparación final se recubrió sobre 5 núcleos de comprimidos de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento por pulverización en lecho fluido hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm². El contenido total de sólidos de la solución de recubrimiento es del 10%. Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 20 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

10 *Capa externa*

La capa de recubrimiento externa está compuesta por Eudragit® S 100, aplicado como una solución orgánica. La solución de recubrimiento contiene citrato de trietilo al 20% (basado en el peso del polímero en seco), monoestearato de glicerilo al 10% (basado en el peso del polímero en seco) y polisorbato 80 al 40% (basado en el 15 peso de GMS). Brevemente, se disolvió citrato de trietilo en etanol al 96% seguido de Eudragit® S 100 bajo agitación mecánica y la mezcla continuó durante 1 hora.

Se preparó una dispersión de GMS a una concentración del 10% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta dispersión se calentó después a 75°C 20 durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

La preparación de GMS se añadió a la solución de Eudragit® S 100 y la solución de recubrimiento final se revistió sobre núcleos de comprimidos de 5ASA, previamente recubiertos con la capa de recubrimiento interna, utilizando 25 una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido para lograr una cantidad de recubrimiento de 5 mg de polímero Eudragit® S/cm². Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 16 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40°C.

EJEMPLO COMPARATIVO 4 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit® L30D-55/capa externa de una mezcla 30 70:30 de Eudragit® S/almidón)

Capa de aislamiento

La capa de aislamiento está formada a partir de una mezcla de HPMC y polietilenglicol 6000 (PEG6000) al 20%, 35 basándose en el peso polimérico en seco.

El polímero se disolvió en agua con agitación magnética y luego se añadió PEG6000 para formar la preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento en bombo para conseguir una cantidad 40 de recubrimiento de 3 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 2,7 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 16 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 35°C.

45

Capa interna

La capa interna está fabricada a partir de una preparación acuosa estándar (no neutralizada) de Eudragit L30D-55. La composición de la capa interna también incluye TEC al 20% (basado en el peso en seco del polímero) y talco al 50 50% (basado en el peso en seco del polímero).

Eudragit L30D-55 se diluyó en agua destilada, y luego se añadieron TEC y una suspensión de talco y se mezclaron durante 1 hora para formar la preparación de recubrimiento de la capa interna. La preparación de recubrimiento se recubrió sobre comprimidos recubiertos con la capa de aislamiento, usando una máquina de recubrimiento en 55 bombo hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con la capa interna. El contenido total de sólidos de la preparación final es del 10%.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 6,125 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 100 m³/h por kg de núcleos de

comprimidos; y temperatura del producto 33°C.

Capa externa

- 5 La capa externa está fabricada a partir de una mezcla de dispersión acuosa de almidón y una redispersión acuosa de Eudragit® S 100.

La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se
10 calentó a ebullición a reflujo y luego se enfrió en agitación durante una noche.

La redispersión acuosa de Eudragit® S se preparó dispersando Eudragit® S 100 en agua con agitación a alta velocidad seguido de neutralización parcial (15-20%) con amoníaco 1 N (obtenido por dilución de una solución de amoníaco al 25%).

15

Se añadió la redispersión acuosa de Eudragit® S a la dispersión de almidón para obtener una relación de almidón:Eudragit S de 30:70. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadieron TEC al 60% (basado en el peso del polímero Eudragit® S), talco al 50% (basado en el peso del polímero Eudragit® S), óxido de hierro rojo al 13,18% (basado en el peso del polímero Eudragit® S) y óxido de hierro amarillo al 2,27% (basado en el peso del polímero Eudragit® S), y la mezcla se agitó durante 30 minutos más para formar una preparación de recubrimiento de la capa
20 externa. La preparación de recubrimiento de la capa externa se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con la capa interna, en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que se obtuvieron 7,14 mg de polímero total/cm² para producir los comprimidos del Ejemplo comparativo 4.

- 25 Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 10,0 g/min; presión de atomización 0,4 bar; volumen de aire de entrada 100 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 35°C.

EJEMPLO COMPARATIVO 5 (capa de aislamiento/capa interna de Eudragit L30D-55/capa externa de una mezcla
30 1:3 de Eudragit L30D-55/goma guar)

Capa de aislamiento

- La capa de aislamiento se aplica a partir de una mezcla de HPMC y polietilenglicol 6000 (PEG 6000) al 20%,
35 basándose en el peso polimérico en seco.

El polímero de HPMC se disolvió en agua con agitación magnética y luego se añadió PEG 6000 para formar la preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento en bombo para conseguir una
40 cantidad de recubrimiento de 3 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento.

- Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 2,7 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 16 m³/h por kg de núcleos de
45 comprimidos; y temperatura del producto 35°C.

Capa interna

- La capa interna se aplicó a partir de una preparación acuosa estándar (no neutralizada) de Eudragit L30D-55. La
50 composición de la capa interna también incluía TEC al 20% (basado en el peso en seco del polímero) y talco al 50% (basado en el peso en seco del polímero).

Eudragit L30D-55 se diluyó en agua destilada, y luego se añadieron TEC y talco para formar una mezcla que se agitó durante 1 hora para formar una preparación de recubrimiento de la capa interna. La preparación de recubrimiento se recubrió sobre comprimidos recubiertos con la capa de aislamiento, usando una máquina de recubrimiento en bombo hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm² para formar comprimidos recubiertos con la capa interna. El contenido total de sólidos de la preparación final es del 10% basado en el peso final de la suspensión.

55

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 2,45 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 25 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 33°C.

5 *Capa externa*

La capa externa contiene una mezcla de Eudragit L30D-55 y goma guar.

Se disolvió Eudragit L30D-55 en isopropanol, y se dispersó goma de guar con talco en una mezcla de agua e isopropanol (50:50) durante 15 minutos seguido de homogeneización durante 5 minutos. La solución Eudragit L30D-55 se añadió después a la dispersión de goma guar y se agitó durante 20 minutos para formar una preparación de recubrimiento de la capa externa. La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con la capa interna en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que se obtuvieron 9,71 polímeros en total/cm² (relación en peso de 1:3 de las sustancias secas). Los comprimidos recubiertos se secaron a 40°C durante 2 horas para formar los comprimidos del Ejemplo comparativo 5.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 8,0 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 75 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 29°C.

20 EJEMPLO COMPARATIVO 6 (capa de aislamiento/capa externa de una mezcla 70:30 de Eudragit® S y FS (50:50) y almidón)

Capa de aislamiento

25

La capa de aislamiento estaba compuesta por alcohol polivinílico (Opadry 85F).

El alcohol polivinílico (Opadry 85F) se suspendió en agua con agitación magnética para lograr una concentración del 10% de sólidos basándose en el peso final de la suspensión para formar una preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento.

La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento en bombo para alcanzar una cantidad de recubrimiento del 2%, basándose en el peso de los comprimidos no recubiertos para formar comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento.

35

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 6,45 g/min por kg de comprimidos; presión de atomización 0,6 bar; volumen de aire de entrada 62,5 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 40°C.

40 *Capa externa*

La formulación de la capa externa se aplica a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una dispersión acuosa de una mezcla 50:50 (basada en polímero seco) de Eudragit® S 100 y Eudragit® FS 30D.

45 La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz (Eurylon 6) en butan-1-ol con agitación magnética. Se añadió agua mientras se continuaba la agitación. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición a reflujo y luego se enfrió en agitación durante una noche.

Se preparó una dispersión acuosa de Eudragit® S 100 dispersando Eudragit® S 100 en agua con agitación a alta velocidad seguido de neutralización parcial (15-20%) con amoníaco 1 N (formado por dilución de una solución al 25% de amoníaco). Se añadió TEC a la dispersión y se mezcló durante 30 minutos. Se añadió Eudragit® FS 30D para formar una mezcla 50:50 con Eudragit® S 100 y la mezcla continuó durante 30 minutos más.

50

La dispersión de almidón se añadió a la dispersión de la mezcla de Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La mezcla contenía una relación de almidón:mezcla de Eudragit S 100/Eudragit FS 30D de 30:70.

55

Se formó una suspensión del 50% de talco (basado en el peso del polímero Eudragit®), el 13,18% de óxido de hierro rojo (basado en el peso del polímero Eudragit®) y el 2,27% de óxido de hierro amarillo (basado en el peso del

polímero Eudragit®) en agua con homogeneización de alto cizallamiento, y esta suspensión se añadió a la mezcla de almidón/mezcla de Eudragit®, y la mezcla continuó durante 30 minutos más para formar una preparación de recubrimiento de la capa externa.

- 5 La preparación de recubrimiento se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con una capa de aislamiento en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que se obtuvieron 5,2 mg de mezcla polimérica de Eudragit®/cm² para formar los comprimidos del Ejemplo 4.

Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: Velocidad de pulverización 8,5 g/min por kg de núcleos de comprimidos; presión de atomización 0,7 bar; volumen de aire de entrada 62,5 m³/h por kg de núcleos de comprimidos; y temperatura del producto 41 °C.

EJEMPLO COMPARATIVO 7 (capa de aislamiento/capa externa de 30:70 de almidón:Eudragit S)

15 *Capa de aislamiento*

Se prepararon núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento como en el Ejemplo comparativo 4.

20 *Capa externa*

La capa de recubrimiento externa se aplicó a los núcleos de comprimidos recubiertos internos a partir de una mezcla de dispersión acuosa de almidón y una solución orgánica de Eudragit® S 100.

- 25 La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición y luego se enfrió en agitación durante una noche. El % de contenido de sólidos de la preparación enfriada se calculó en base al peso final de la dispersión (considerando la evaporación durante el calentamiento).

- 30 La solución orgánica de Eudragit® S 100 se preparó disolviendo Eudragit® S 100 en etanol al 96% con agitación a alta velocidad. La solución final contenía aproximadamente el 6% de sólidos de polímero. Se añadió gota a gota la dispersión de almidón a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una relación de almidón:Eudragit® S de 30:70.

- 35 La mezcla se mezcló durante 2 horas y se añadieron citrato de trietilo al 20% (basado en peso total del polímero) y monoestearato de glicerilo al 5% (GMS, basado en el peso total del polímero), y se mezclaron durante 2 horas más. Se suspendió el 13,18% de óxido de hierro rojo (basado en el peso del polímero Eudragit) y el 2,27% de óxido de hierro amarillo (basado en el peso del polímero Eudragit) en etanol con homogeneización de alto cizallamiento, y esta suspensión se añadió al almidón y la mezcla de Eudragit y se mezclaron durante 30 minutos.

- 40 Se añadió el GMS en forma de una emulsión preparada a una concentración del 5% p/p. El polisorbato 80 (40% basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta dispersión se calentó después a 75°C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación. La preparación final se recubrió sobre los núcleos de comprimidos recubiertos con la capa de aislamiento usando una máquina revestidora en combo perforada hasta que se obtuvo un recubrimiento que tenía 5 mg de polímero Eudragit® S/cm². Los parámetros de recubrimiento por pulverización fueron los siguientes: velocidad de pulverización 3,1 g/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,4 bar, volumen de entrada de aire 21,7 m³/h/kg de comprimidos, y temperatura del producto 34°C.

EJEMPLO COMPARATIVO 8 (capa de aislamiento/capa externa de 30:70 de almidón:Eudragit S)

50

Se prepararon núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa de aislamiento como en el Ejemplo comparativo 4.

Capa externa

55

La capa externa se aplica a partir de una mezcla de dispersión acuosa de almidón y una redispersión acuosa de Eudragit S 100.

La dispersión acuosa de almidón se preparó como se describe en el Ejemplo de Referencia 1.

La redispersión acuosa de Eudragit S se preparó dispersando Eudragit S 100 en agua con agitación a alta velocidad seguido de neutralización parcial con NH_3 1 N obtenido por dilución de amoníaco al 25%.

- 5 Se añadió la redispersión acuosa de Eudragit S a la dispersión de almidón para obtener una relación de almidón con respecto a Eudragit S de 30:70. Esto se mezcló durante 1 hora y se añadió el 60% de TEC (basado en el peso del polímero Eudragit S), el 50% de talco (basado en el peso del polímero Eudragit S), el 13,18% de óxido de hierro rojo (basado en el peso del polímero Eudragit S) y el 2,27% de óxido de hierro amarillo (basado en el peso del polímero Eudragit S), y se mezclaron durante 30 minutos más para formar la preparación de recubrimiento de la capa externa.

10

La preparación de recubrimiento de la capa externa se pulverizó sobre núcleos de comprimidos de 1200 mg de 5ASA recubiertos con una capa interna en una máquina de recubrimiento en bombo hasta que se obtuvieron 7,14 mg de polímero total/cm². Los parámetros de recubrimiento fueron los siguientes: velocidad de pulverización 6,175 g/min.kg de núcleos de comprimidos, presión de atomización 0,4 bar, volumen de entrada de aire 100 m³/h/kg de núcleos de comprimidos, y temperatura del producto 35°C.

15

Ensayo de liberación del fármaco n.º 1: efecto del pH en solitario

- Se realizaron estudios de disolución *in vitro* en un aparato USP de tipo II usando una velocidad de paletas de 50 rpm y una temperatura del medio de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Los comprimidos se ensayaron primero en HCl 0,1 M durante 2 horas, seguido de 8 o 10 horas en tampón de Krebs (pH 7,4). El pH del tampón se estabilizó a $7,4 \pm 0,05$ mediante burbujeo continuo con CO_2 al 5%/O₂ al 95%. Las medidas de absorbancia se tomaron a intervalos de 5 minutos, con una longitud de onda de absorbancia de 301 nm en HCl y 330 nm en tampón de Krebs. La composición por litro del tampón de Krebs es 0,16 g de KH_2PO_4 , 6,9 g de NaCl, 0,35 g de KCl, 0,29 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,376 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 2,1 g de NaHCO_3 . Solamente se representan en la Figura 1 las medidas tomadas a intervalos de 15 minutos.

20

Ensayo de liberación del fármaco n.º 2 - lodo fecal a pH 6,8

- Los ensayos de fermentación usados para ensayar las formulaciones se basaron en el método descrito por Hughes et al. ("In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota" FEMS Microbiol. Ecol.; 2008; 64(3); págs. 482 a 493).

30

El medio basal utilizado para permitir el crecimiento bacteriano se preparó de acuerdo con Hughes *et al.* y se mezcló en una relación de 1:1 con una suspensión fecal, que se preparó homogeneizando heces humanas recientes (3 donantes diferentes) en solución salina tamponada con fosfato (pH 6,8) a una concentración del 40% p/p. La concentración final del lodo fecal preparado (diluido con medio basal) fue del 20% p/p. Los donantes no habían recibido tratamiento con antibióticos durante al menos tres meses antes de realizar los estudios utilizando la suspensión.

35

- Se probaron los comprimidos en 210 ml de suspensión fecal ajustada al pH requerido y con agitación continua. Las pruebas se realizaron en una cámara anaerobia (a 37°C y 70% de HR). Las muestras se analizaron para determinar el contenido de 5ASA por HPLC con un detector de UV.

40

Ensayo de liberación del fármaco n.º 3 - lodo fecal a pH 6,5

- En cuanto al Ensayo de liberación del fármaco n.º 2, el pH del lodo fecal se mantuvo a pH 6,5.

45

Ensayo de liberación del fármaco n.º 4 - Disolución en tampón de Hank a pH 6,8

- Se realizaron estudios de disolución *in vitro* en un aparato USP de tipo II usando una velocidad de paletas de 50 rpm y una temperatura del medio de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Los comprimidos se ensayaron primero en HCl 0,1 M durante 2 horas, seguido de 8 o 10 horas en tampón de Hanks (pH 6,8). El pH del tampón se estabilizó a $6,8 \pm 0,05$ mediante burbujeo continuo con CO_2 al 5%/O₂ al 95%. Las medidas de absorbancia se tomaron a intervalos de 5 minutos, con una longitud de onda de absorbancia de 301 nm en HCl y 330 nm en tampón de Hank a pH 6,8. La composición por litro del tampón de Hank es de 0,06 g de KH_2PO_4 , 0,06 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 8,0 g de NaCl, 0,4 g de KCl, 0,2 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,139 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 0,350 g de NaHCO_3 .

50

Ensayo de liberación de fármaco N.º 5 - Estado postprandial simulado/en ayunas, después tampón de Hank a pH 6,8

6,8

Se llevaron a cabo estudios de disolución *in vitro* en un aparato USP de tipo II usando una velocidad de paleta de 50 rpm y una temperatura de medio de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Al simular el estado "en ayunas", los estudios se llevaron a cabo de la manera descrita para el Ensayo de liberación de fármaco n.º 4.

5

Al simular el estado "postprandial", los comprimidos se ensayaron primero en Fluido gástrico simulado en estado postprandial (FeSSGF) a pH 5,0 durante 4 h seguido de 10 horas en tampón de Hank (pH 6,8). El FeSSGF era como se describe en Jantrid *et al* (2008) anteriormente.

10 Ensayo de liberación de fármaco n.º 5 - etanol al 40% (v/v) en HCl 0,1 N

Se ensayaron comprimidos recubiertos en un aparato de desintegración usando una solución hidroalcohólica de HCl 0,1 N (etanol al 40%) durante 2 horas. Al cabo de 2 horas, se evaluó visualmente la morfología de los comprimidos en cuanto a la presencia de grietas y/o hinchazón.

15

Resultados

Los resultados presentados en las Figuras 1 a 4 demuestran que los comprimidos recubiertos de acuerdo con la presente invención son significativamente superiores a los comprimidos de los ejemplos comparativos. A este respecto, se observa una aceleración de la liberación del fármaco para los comprimidos de acuerdo con la presente invención, tanto a un pH mayor (pH 7,4) que el umbral de pH (7) del segundo material polimérico como a un pH inferior (pH 6,8 o pH 6,5) al umbral de pH, con respecto a los comprimidos comparativos.

20

En una solución acuosa a pH 7,4 (ensayo de liberación del fármaco n.º 1; Figura 1), no se produjo liberación de 5ASA de ninguno de los comprimidos ensayados en las 2 horas desde la exposición de los comprimidos a condiciones gástricas simuladas. Sin embargo, debe apreciarse que, una vez que los comprimidos se expusieron a pH 7,4, la liberación inicial de 5ASA de los comprimidos del Ejemplo de referencia 1 tuvo lugar significativamente antes que en el Ejemplo comparativo 1 (que es una formulación de liberación en el colon de sitio específico convencional) y que en el Ejemplo comparativo 2 (que es una formulación de liberación en el colon de sitio específico descrita en el documento WO2007/122374). El perfil de liberación de 5ASA del Ejemplo de referencia 1 siguió de cerca al del Ejemplo comparativo 3. Los perfiles de liberación similares pueden explicarse por las similitudes en las propias formulaciones (Ejemplo de referencia 1 que difiere solamente en la presencia de almidón en el recubrimiento externo) y la ausencia de cualquier enzima del colon en el medio circundante para digerir el almidón.

35

En el lodo fecal a pH 6,8 (ensayo de liberación del fármaco n.º 2; Figura 2), se produjo la liberación inicial de 5ASA de los comprimidos del Ejemplo de referencia 1 después de aproximadamente 1 hora, y se produjo la liberación completa en aproximadamente 3 horas después de la liberación inicial. Por el contrario, la liberación inicial de los comprimidos de ambos Ejemplos comparativos 2 y 3 se produjo después de aproximadamente 2 horas, produciéndose una liberación significativa de los comprimidos del Ejemplo comparativo 3 solamente después de 6 horas. Además, aunque los comprimidos del Ejemplo comparativo 2 proporcionaron una liberación completa después de aproximadamente 5 horas, los comprimidos del Ejemplo comparativo 3 proporcionaron menos del 40% de liberación durante 24 horas. Los resultados indican que la presencia de la capa soluble interna acelera la liberación del fármaco en condiciones colónicas a partir de comprimidos que tienen una capa externa que comprende una mezcla de almidón y Eudragit S. Los resultados también indican que, sin el polisacárido en la capa externa (Ejemplo comparativo 3), la liberación en condiciones del colon no está completa.

45

En una suspensión fecal a pH 6,5 (ensayo de liberación del fármaco n.º 3; Figura 3), se produjo la liberación inicial de 5ASA de los comprimidos del Ejemplo de referencia 1 después de aproximadamente 2 horas, mientras que la liberación inicial de los comprimidos comparativos solamente se produjo después de aproximadamente 8 horas. Además, aunque el pH del medio circundante estaba significativamente por debajo del umbral de pH de Eudragit S, los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1 tenían una liberación de aproximadamente el 40% de 5ASA después de aproximadamente 8 horas. Por el contrario, las tabletas del Ejemplo comparativo 3 habían liberado menos del 10% de 5ASA después de 24 horas. Estos resultados indican que la presencia de almidón en la capa externa permite la liberación de una cantidad significativa de la sustancia activa al exponerse a enzimas del colon aunque el pH del medio circundante está muy por debajo del umbral de pH del segundo material polimérico.

55

El lector experto apreciaría que, aunque se comprometió la integridad del recubrimiento en el Ejemplo de referencia 1, no todo el activo se liberó después de 8 horas. Los inventores creen que esto se debe a que la prueba es *in vitro*.

In vivo, los comprimidos se someterían a una presión mecánica aplicada como resultado de la motilidad del colon y que debería contribuir a la desintegración completa de los comprimidos.

Los inventores también han observado que menos del 10% de 5ASA se libera de los comprimidos del Ejemplo de referencia 1 al exponerse a una solución acuosa a pH 6,8 durante 24 horas (véase el ensayo de liberación del fármaco n.º 4; Figura 4). Este resultado demuestra el requisito de la presencia de enzimas del colon en el medio circundante para lograr una liberación significativa del activo de los comprimidos de acuerdo con la presente invención y la resistencia a las condiciones del intestino delgado, lo que evita eficazmente la liberación prematura del fármaco.

10 También se observa una liberación acelerada de fármaco en condiciones del colon para las formulaciones de la presente invención, donde la capa interna comprende Eudragit® L30D-55 neutralizado y la capa externa comprende una mezcla 30:70 de almidón/Eudragit® S 100 en comparación con formulaciones equivalentes en las que la capa interna no ha sido neutralizada. Como se indica en la Figura 5, no se observa liberación de ninguna de las
15 formulaciones cuando se exponen a HCl 0,1 M durante 2 horas. Sin embargo, cuando se exponen a tampón de Krebs a pH 7,4, se observa una liberación inicial de la formulación de acuerdo con la presente invención (Ejemplo de Referencia 2) después de 30 minutos, mientras que no se produce una liberación inicial de la formulación comparativa (Formulación Comparativa 4) hasta aproximadamente 150 minutos. Se observa una aceleración similar de la liberación inicial cuando estas formulaciones se exponen a la suspensión fecal a pH 6,5 con liberación inicial
20 de los comprimidos que tienen la capa interna neutralizada (Ejemplo de referencia 2) que tiene lugar después de aproximadamente 2 horas en contraste con aproximadamente 4 horas para los comprimidos con la capa interna no neutralizada (ejemplo comparativo 4) (Figura 6).

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención también demuestran una clara ventaja sobre la formulación
25 ilustrada en el documento US5422121. A este respecto, los inventores reprodujeron lo más fielmente posible la formulación del Ejemplo de referencia 2 del documento US5422121 en la que un núcleo de comprimido se recubrió primero con una capa interna de Eudragit® L30D y luego con una capa externa de una mezcla 1:3 de Eudragit® L30D y goma guar (Ejemplo comparativo 5), y se comparó la liberación del fármaco en el tiempo en diferentes condiciones de esta formulación con una formulación equivalente en la que el Eudragit® L30D de la capa interna se
30 neutralizó completamente de acuerdo con una realización de la presente invención (Ejemplo de referencia 3). En todas las condiciones del colon ensayadas, la liberación inicial del fármaco se aceleró para la formulación que tenía la capa interna neutralizada (véanse las Figuras 7 a 9).

Las formulaciones que tienen una capa interna que comprende un polímero no iónico, una base y un agente tampón
35 también demuestran la liberación inicial acelerada del fármaco en comparación con formulaciones equivalentes en las que la capa interna no contiene una base o un agente tampón. A este respecto, los inventores han demostrado que la liberación inicial se puede reducir de 4 horas a 3 horas cuando se expone a tampón de Krebs en realizaciones que tienen una capa de polímero PVA interna y una capa externa que comprende una mezcla 70:30 de combinación de Eudragit® S/Eudragit® FS (50:50) y almidón, siempre que la capa interna contenga una base y un agente tampón
40 (Figura 10).

Se observó una liberación incompleta del fármaco en algunos de los ensayos realizados después de 10 horas en condiciones del colon (véanse, en particular, las Figuras 8 y 9). Los inventores aprecian que esta observación puede explicarse por el hecho de que los comprimidos de alta dosis (1200 mg) se probaron en estas realizaciones y no se
45 pudieron lograr condiciones de sedimentación con los tampones de baja capacidad (tampones de Krebs y Hank) utilizados, o con el volumen limitado (210 ml) de suspensión fecal utilizada.

Por otro lado, los comprimidos de los Ejemplos 5 a 7 no presentan una liberación significativa prematuramente cuando se exponen a las condiciones en estado postprandial simulado durante la duración del ensayo (Figuras 11,
50 14, 15). Además, los comprimidos del Ejemplo 7 no demuestran un "efecto alimentario" significativo cuando se exponen a los estados postprandial simulado y en ayunas durante la duración de los ensayos (Figuras 15). En otras palabras, estos comprimidos no solo demuestran menos del 10% de liberación del fármaco al final de los ensayos, sino que los perfiles de liberación tanto en el estado postprandial simulado como en el estado en ayunas son muy similares (Ejemplo de referencia 7, Figura 15) o casi idénticos (Ejemplo de referencia 6, Figura 14).

55 Los resultados parecen apoyar la conclusión de que un efecto alimentario asociado con comprimidos de 5ASA recubiertos puede reducirse, o incluso eliminarse, proporcionando a los comprimidos un recubrimiento de acuerdo con la presente invención. En particular, los resultados parecen indicar que la aplicación del recubrimiento externo

usando una preparación de recubrimiento "semi-orgánico" en lugar de una preparación de recubrimiento acuosa puede eliminar el efecto alimentario (Ejemplo de referencia 1, Figura 16). Por lo tanto, se puede observar que la formulación de liberación retardada de acuerdo con la presente invención es significativamente superior a las formulaciones comparativas.

5

Aunque la invención se ha descrito con referencia a una realización preferida, se apreciará que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para administrar un fármaco al colon de un sujeto, comprendiendo dicha formulación:
- 5 un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, comprendiendo el núcleo un fármaco y comprendiendo el recubrimiento una capa externa y una capa interna entre el núcleo y la capa externa seleccionada del grupo que consiste en una capa de aislamiento y una capa interna,
- 10 comprendiendo dicha capa externa una mezcla de un primer material polimérico que es susceptible de ser atacado por bacterias del colon, y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH a pH 6 o superior,
- 15 comprendiendo dicha la capa interna un tercer material polimérico que es un polímero no iónico que es soluble en fluido intestinal o fluido gastrointestinal, y al menos un aditivo seleccionado de un agente tampón y una base,
- comprendiendo dicha capa de aislamiento un polímero no iónico que es soluble en el fluido intestinal o el fluido gastrointestinal,
- en la que la capa externa se aplica directamente a la capa interna o la capa de aislamiento usando una preparación de recubrimiento formada combinando dicho primer material polimérico en un medio acuoso con dicho segundo
- 20 material polimérico en un medio orgánico.
2. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1, en la que dicho medio orgánico comprende etanol.
- 25 3. Una formulación de administración de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicho medio orgánico contiene del 2% al 10% de sólidos poliméricos.
4. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho medio acuoso es una mezcla de agua y un alcohol de C₁ a C₆, preferiblemente butan-1-
- 30 ol.
5. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 4, en la que la relación de agua con respecto a alcohol en la mezcla es al menos 5:1, preferiblemente aproximadamente 11:1.
- 35 6. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el primer y segundo materiales poliméricos están presentes en la capa externa en una relación de hasta aproximadamente 60:40.
7. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones
- 40 anteriores, en la que dicho polímero no iónico de la capa interna y dicho polímero no iónico de la capa de aislamiento se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilcelulosa (MC); hidroxipropilcelulosa (HPC); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico; polivinilpirrolidona (PVP); polietilenglicol (PEG); y alcohol polivinílico (PVA).
- 45 8. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende dicha capa de aislamiento y dicha capa interna.
9. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 8, en la que dicho tercer material polimérico es el mismo polímero no iónico que el polímero no iónico de la capa de aislamiento.
- 50 10. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tampón es dihidrogenofosfato de potasio.
11. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones
- 55 anteriores, en la que el tampón está presente en la capa interna en una cantidad del 0,1% en peso al 20% en peso basado en el peso en seco del tercer material polimérico.
12. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la base es hidróxido sódico.

13. Un método para producir una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para administrar un fármaco al colon según la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:
- 5 formar un núcleo que comprende un fármaco;
recubrir el núcleo usando al menos una preparación de recubrimiento seleccionada del grupo que consiste en una preparación de recubrimiento de capa de aislamiento que comprende un polímero no iónico que es soluble en fluido intestinal o fluido gastrointestinal, en un sistema solvente, y una preparación de recubrimiento de capa interna que comprende un tercer material polimérico que es un polímero no iónico que es soluble en fluido intestinal o fluido gastrointestinal, en un sistema solvente, para formar un núcleo recubierto intermedio y;
- 10 combinar una preparación acuosa de un primer material polimérico que es susceptible de ser atacado por bacterias colónicas con una preparación orgánica de un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH de pH 6 o superior, para formar una preparación de recubrimiento de capa externa
- 15 recubrir el núcleo recubierto intermedio con la preparación de recubrimiento de capa externa para formar un núcleo recubierto de capa externa,
- en el que dicha preparación de recubrimiento interno comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente tampón y una base.
- 20 14. Un método según la reivindicación 13, en el que el núcleo se recubre directamente usando dicha preparación de recubrimiento de capa de aislamiento para formar dicho núcleo recubierto intermedio.
15. Un método según la reivindicación 13, en el que el núcleo se recubre directamente usando dicha preparación de recubrimiento de capa de interna para formar dicho núcleo recubierto intermedio.
- 25 16. Un método según la reivindicación 13, en el que el núcleo se recubre directamente usando dicha preparación de recubrimiento de capa de aislamiento para formar un núcleo recubierto de capa de aislamiento que después se recubre directamente utilizando dicha preparación de recubrimiento de capa interna para formar dicho núcleo recubierto intermedio.
- 30 17. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que el sistema disolvente de la preparación de recubrimiento de capa interna o la preparación de recubrimiento de capa de aislamiento es acuoso.
- 35 18. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que el pH de la preparación de recubrimiento interno se ajusta para que tenga un pH de 7,5 a pH 13, preferiblemente de pH 7,5 a pH 8,5, más preferiblemente de pH 8.
- 40 19. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que la base es hidróxido sódico.

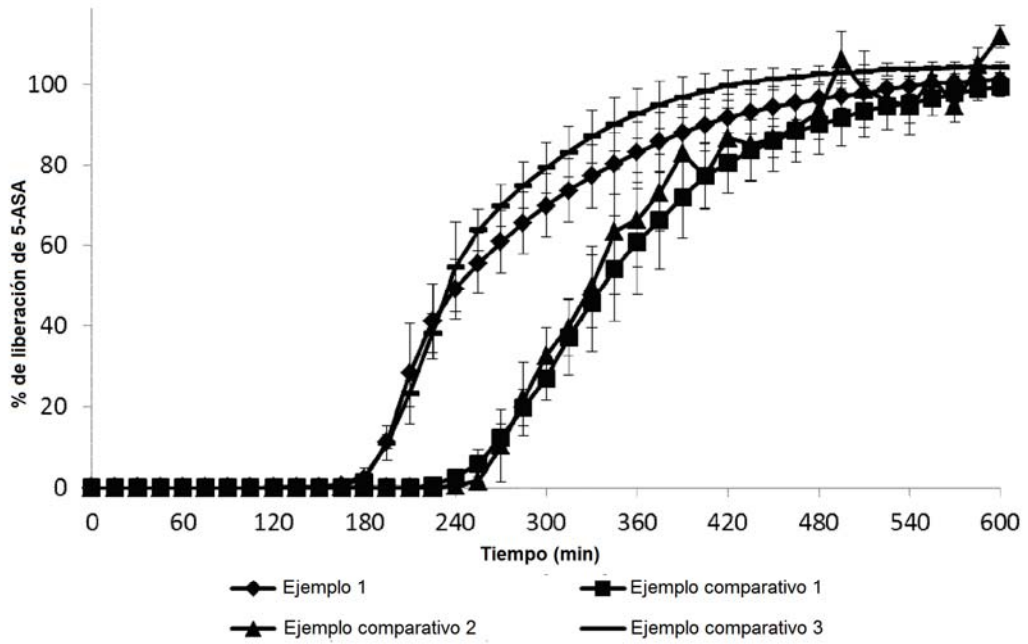


FIG. 1

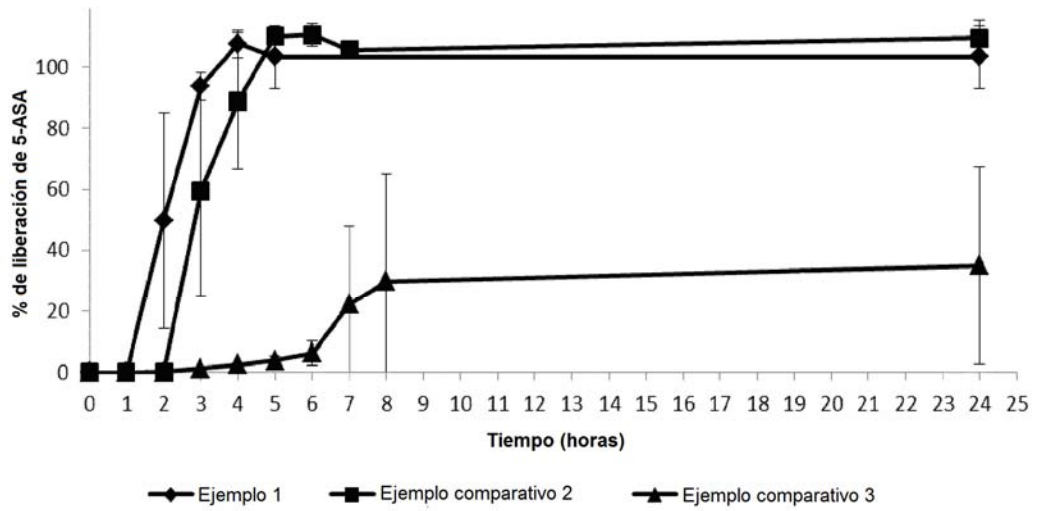


FIG. 2

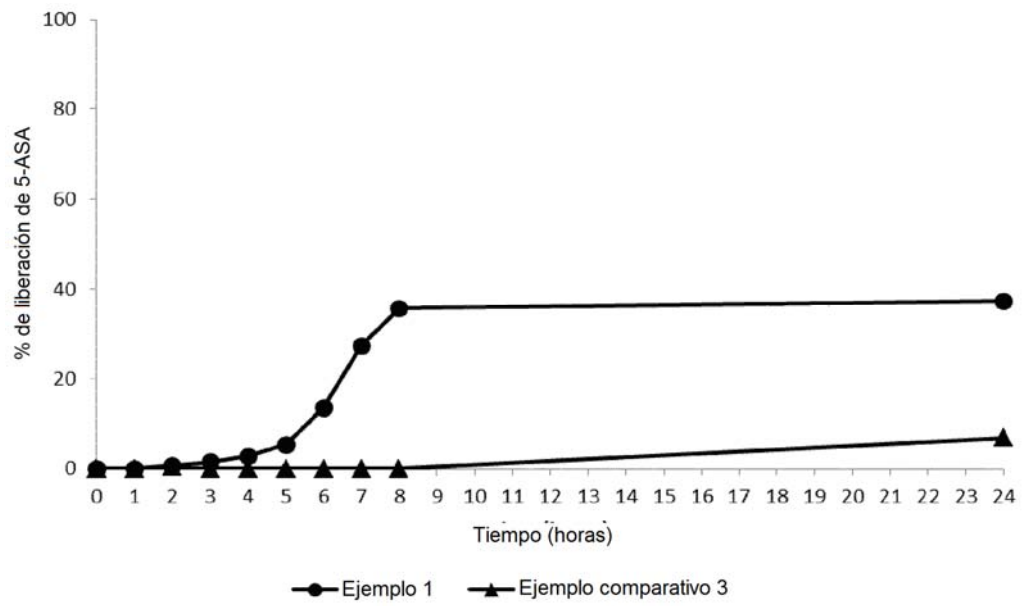


FIG. 3

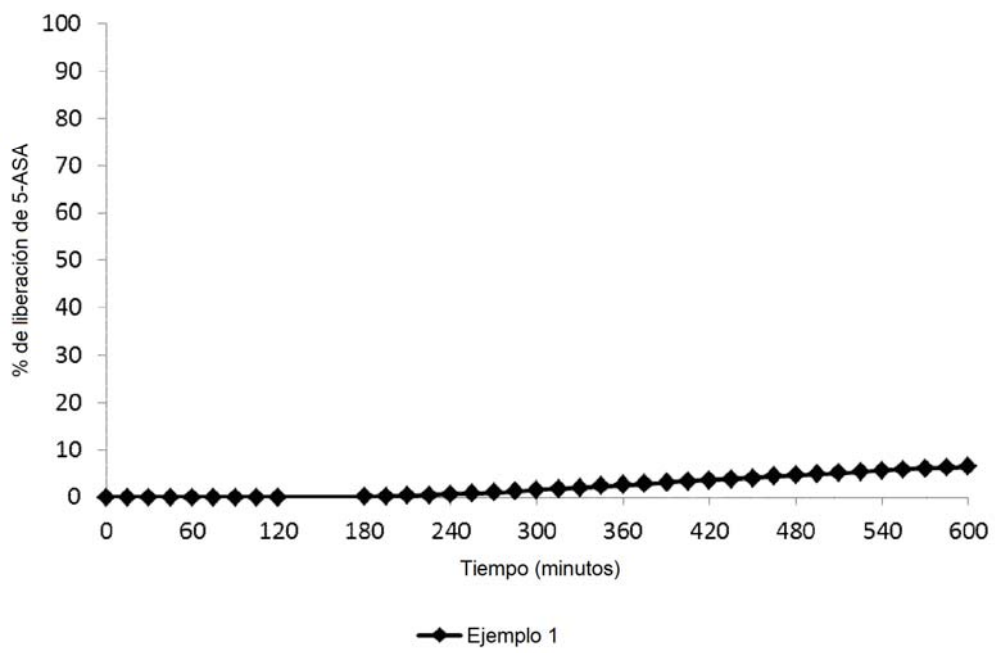


FIG. 4

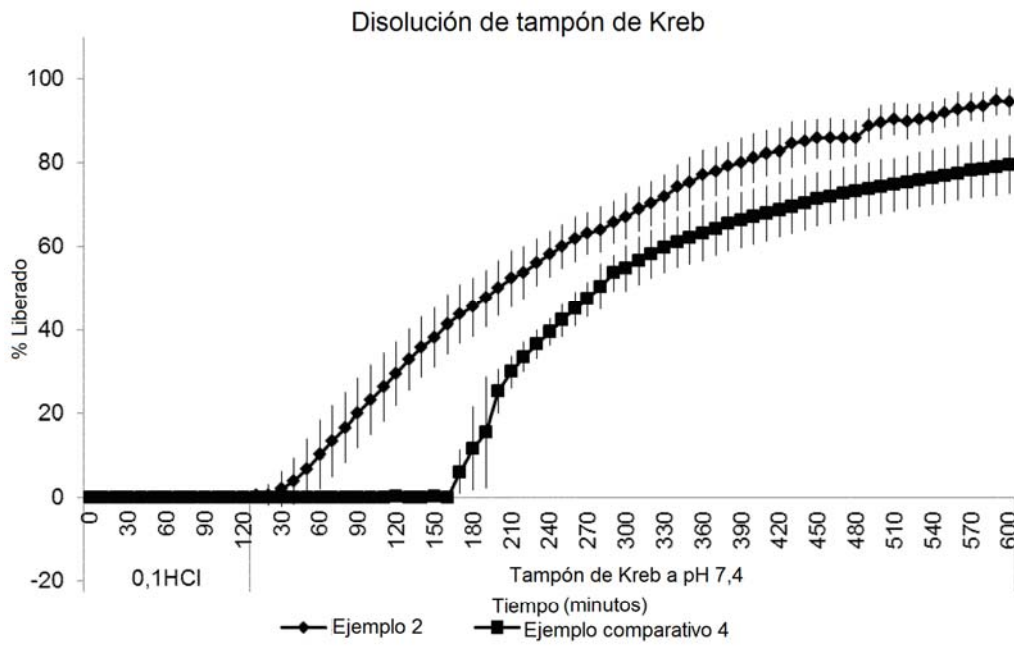


FIG. 5

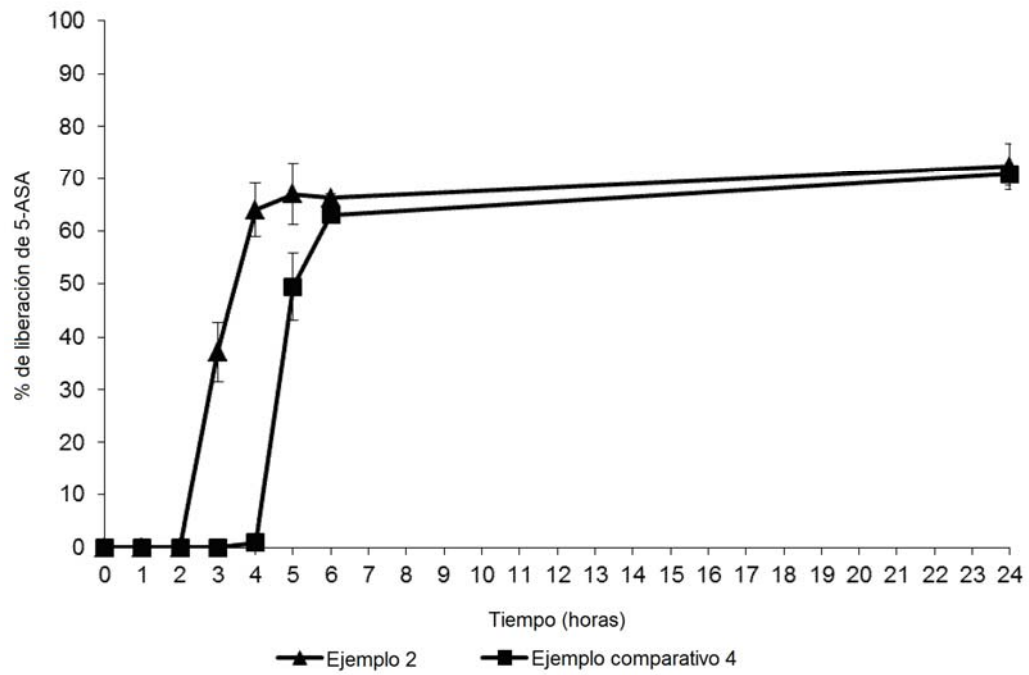


FIG. 6

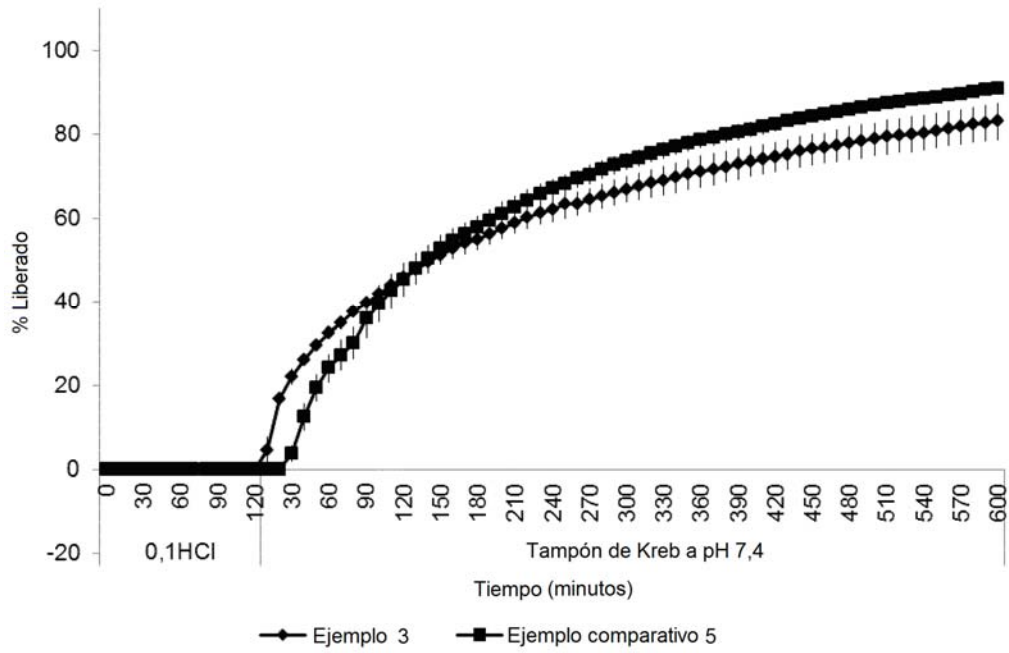


FIG. 7

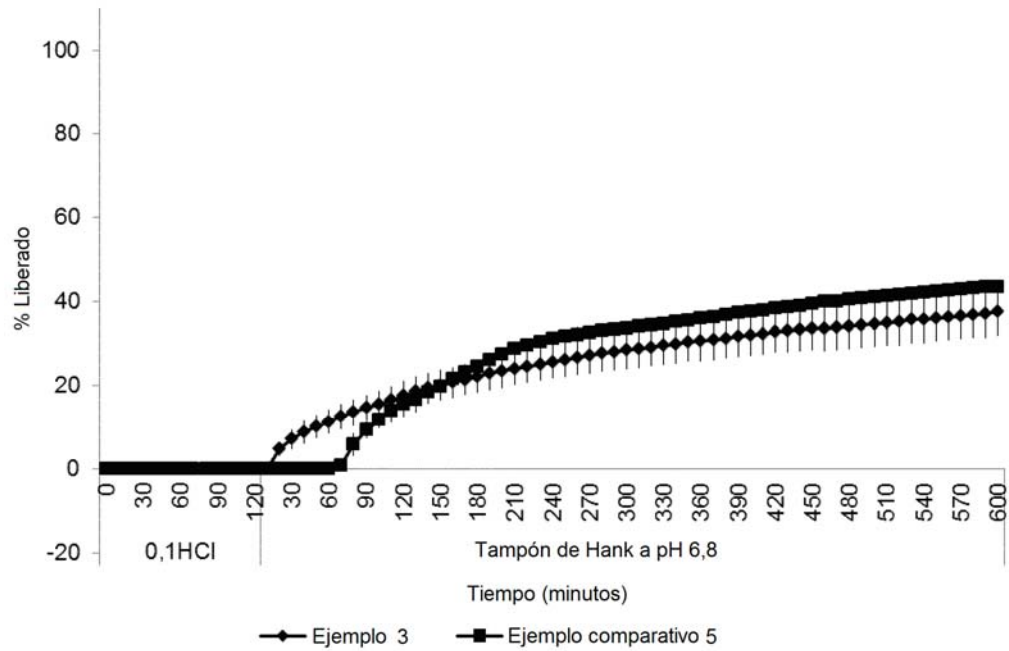


FIG. 8

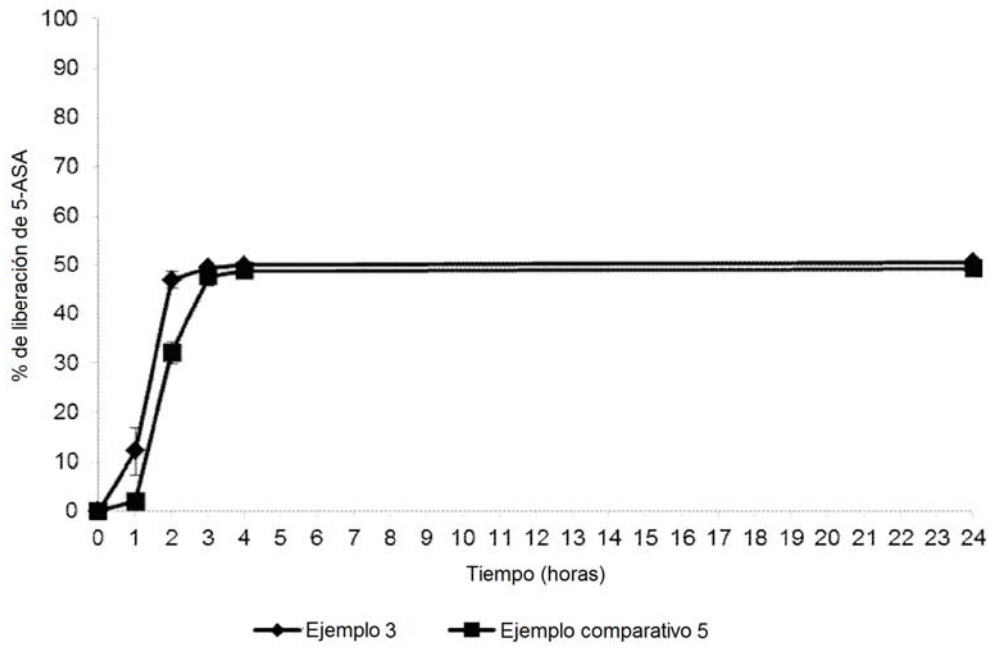


FIG. 9

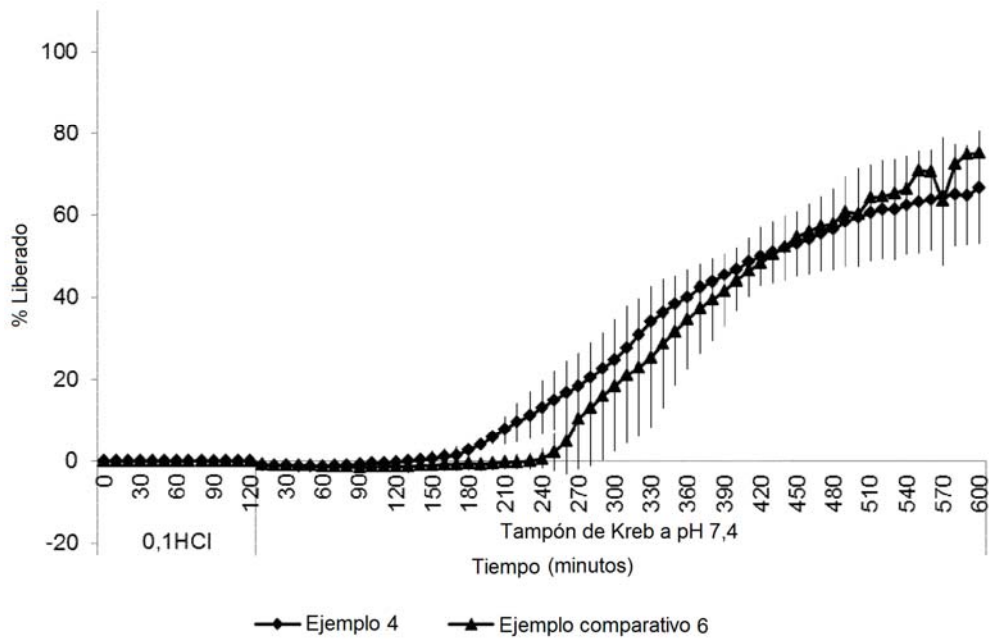


FIG. 10

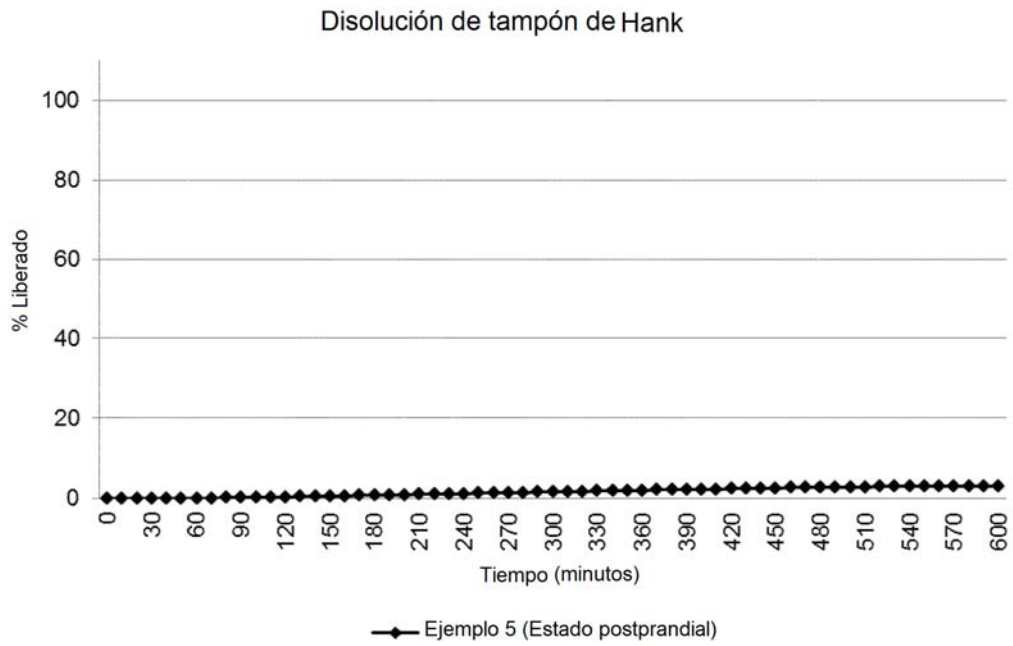


FIG. 11

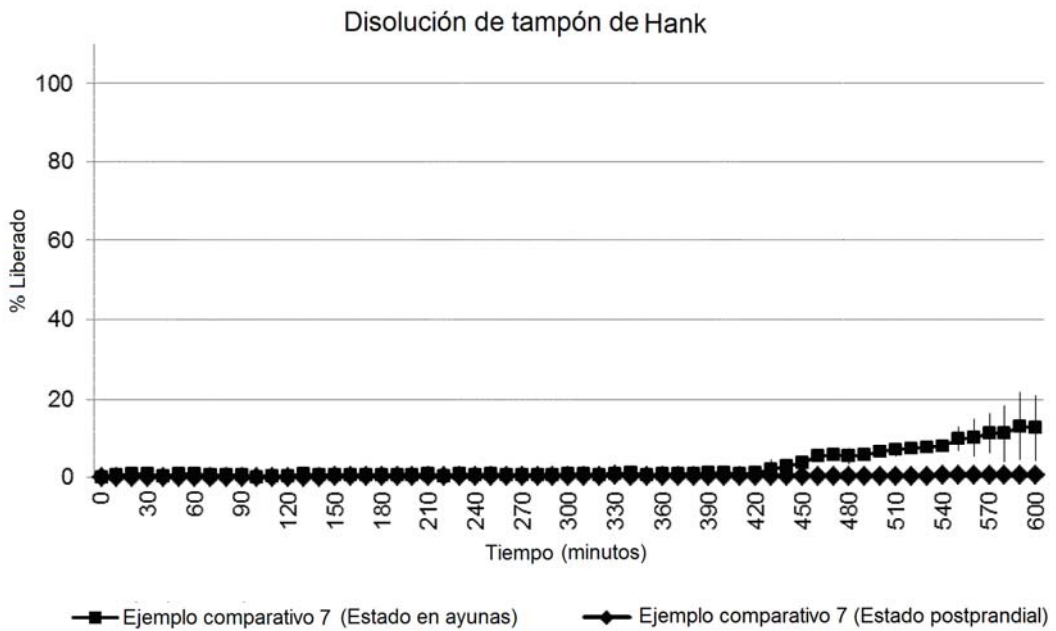


FIG. 12

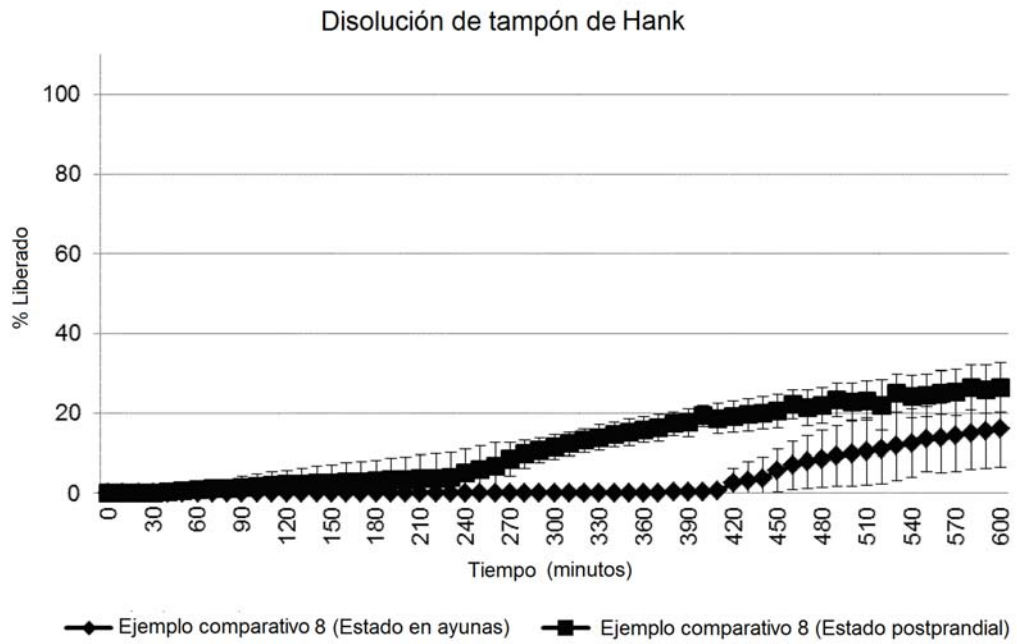


FIG. 13

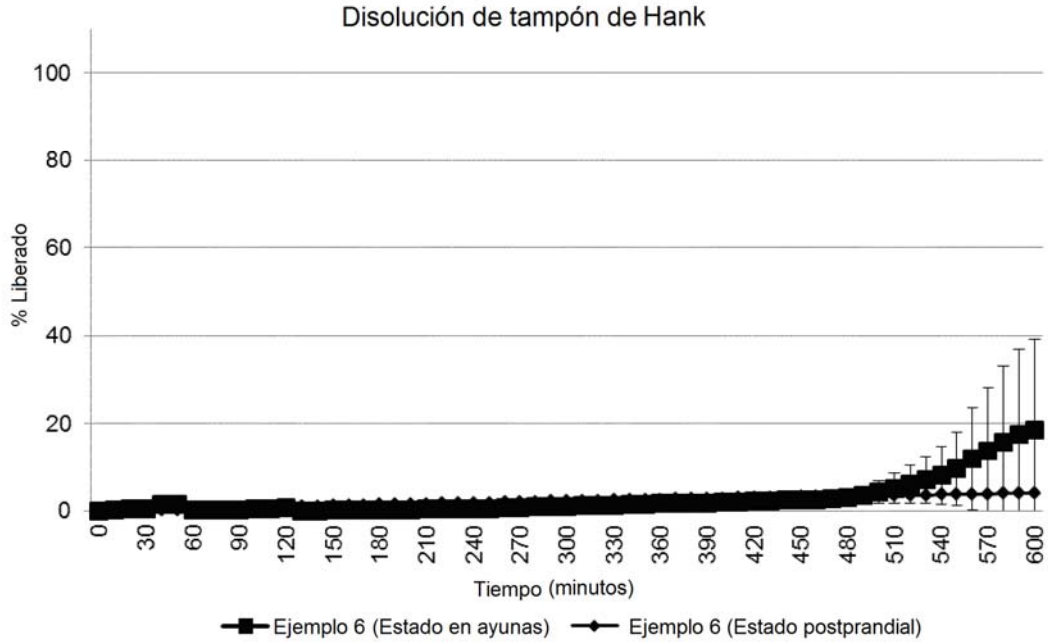


FIG. 14



FIG. 15

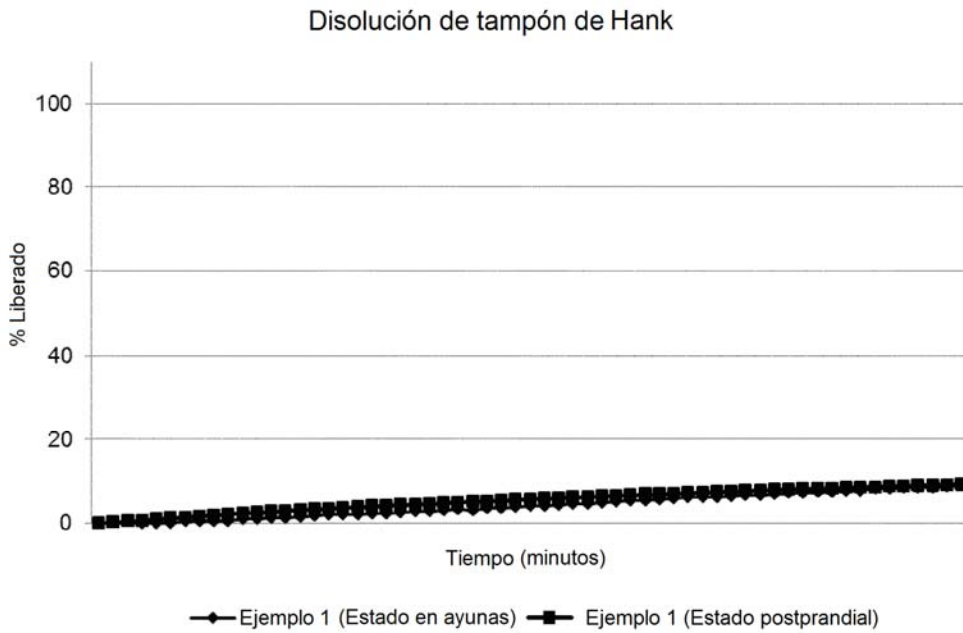


FIG. 16