



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 353 761**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/655** (2006.01)

**A61K 31/606** (2006.01)

**A61P 1/06** (2006.01)

**C07C 245/08** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04769427 .8**

⑯ Fecha de presentación : **02.09.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1663253**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

⑭ Título: **Formulaciones que contienen salicilatos y su uso para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal.**

⑩ Prioridad: **03.09.2003 US 499365 P**

⑬ Titular/es:  
**AGI THERAPEUTICS RESEARCH LIMITED**  
**Adelaide Chambers Peter Street**  
**Dublin 8, IE**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.03.2011**

⑭ Inventor/es: **Devane, John y**  
**Butler, Jackie**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.03.2011**

⑭ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 353 761 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

**[0001]** Esta invención se dirige a formulaciones para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal y a su uso según se especifica en las formulaciones y los usos de las reivindicaciones incluyen formulaciones y usos para suministrar concentraciones 5 eficaces de ácido 4-aminosalicílico y/o ácido 5-aminosalicílico a áreas afectadas del intestino. Las formulaciones y usos comprenden elementos de liberación modificada, que proporcionan suministro de fármacos al área afectada. Las enfermedades y dolencias tratables con las formulaciones y usos de la presente invención incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

10 **[0002]** Las dolencias gastrointestinales plantean un problema sanitario importante a escala mundial. Las enfermedades inflamatorias intestinales, cuyo género comprende una serie de enfermedades que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, afectan casi a 1 millón de personas en los Estados Unidos cada año.

**[0003]** Las dos dolencias inflamatorias más comunes del intestino, colitis 15 ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), se conocen colectivamente como enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estas dolencias son enfermedades del tracto digestivo distal (intestino delgado inferior, intestino grueso y recto) más que del tracto digestivo proximal (estómago e intestino delgado superior). Entre las dos, la colitis ulcerosa afecta principalmente al colon, mientras que la enfermedad de Crohn afecta 20 también a intestino delgado distal.

**[0004]** Aunque dolencias distintas, comúnmente se usan los mismos fármacos para tratar CU y EC. Entre los fármacos usados comúnmente en su tratamiento se incluyen esteroides (por ejemplo, budesonida y otros corticosteroides, y esteroides suprarrenales como prednisona e hidrocortisona), citocinas como interleucina-10, 25 antibióticos, agentes inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, y agentes de factor de necrosis antitumoral (TNF) como receptor TNF soluble y anticuerpos estimulados contra TNF, y también agentes antiinflamatorios como cinc. Entre los agentes prescritos más comúnmente para EII se incluyen sulfasalazina (salicil-azo-sulfapiridina, o "SASP") y productos del ácido 5-30 aminosalicílico ("5-ASA") relacionados.

**[0005]** Se sabe que la SASP se descompone en el tracto digestivo inferior por bacterias colónicas para producir sulfapiridina ("SP") y 5-ASA, en el que se cree que 5-ASA es el componente activo principal. El 5-ASA liberado en el colon se absorbe de forma deficiente y parece actuar localmente.

35 **[0006]** Como la SP se absorbe extensamente y está asociada con varios efectos

secundarios, los investigadores han propuesto el uso de 5-ASA en solitario como un tratamiento para EII. De hecho, actualmente se ha establecido 5-ASA, o mesalamina, como un tratamiento común para EII y se prescribe y se usa ampliamente para este propósito. Sin embargo, la terapia con 5-ASA sigue teniendo problemas, incluidos 5 efectos secundarios que se detallarán a continuación. Además, el 5-ASA muestra un perfil de eficacia que es inferior al máximo, reflejado en unas tasas de respuesta y remisión inferiores, y tasas de recaída superiores, en relación con este sitio y mecanismo de acción.

**[0007]** La administración de 5-ASA se ve obstaculizada por algunas 10 complicaciones asociadas con su suministro. Por ejemplo, el compuesto es inestable en líquidos gástricos, y su absorción extensa y su metabolismo en el intestino delgado reducen su disponibilidad en sitios distales en el tracto digestivo, que son los sitios del efecto terapéutico y los sitios preferidos de suministro. Idealmente, el compuesto debe alcanzar el tracto digestivo distal, pero no ser absorbido en él. La absorción desde 15 sitios proximales produce efectos secundarios asociados con el fármaco absorbido y sus efectos sistémicos.

**[0008]** Las terapias existentes basadas en 5-ASA oral se encuadran en dos categorías principales. Una implica el uso de formas de dosificación farmacéuticas basadas en formulaciones de liberación modificada (LM), la otra se basa en 20 profármacos. En relación con los enfoques basados en la forma de dosificación, se han desarrollado y descrito varias formas de liberación modificada. Se han desarrollado formulaciones de liberación extendida/sostenida y formulaciones de liberación retardada, con el propósito de limitar la liberación de 5-ASA en el tracto digestivo superior y la concentración de su liberación en el tracto digestivo distal.

**[0009]** Por ejemplo, una formulación de liberación sostenida (PENTASA®) ha sido aprobada y usada durante muchos años. PENTASA® libera 5-ASA de forma continua, con aproximadamente el 50% liberado en el intestino delgado y el 50% en el intestino grueso, y en su formulario de etiqueta aprobado refiere una absorción sistémica del 20 al 30%. Esta absorción refleja las características proximales de 30 liberación y absorción de esta formulación además de cualquier absorción de bajo nivel desde el tracto digestivo distal. (Véase hoja de datos PDR para PENTASA®.) Las patentes de EE.UU. nº 4.496.553, 4.880.794, 4.980.173 y 5.041.431 están dirigidas todas a formas de liberación extendida de 5-ASA o sus sales o ésteres.

**[0010]** La patente de EE.UU. nº 5.840.332 describe un sistema de suministro 35 GI que consigue la localización deseada para la liberación de 5-ASA en el intestino a

través de la inclusión de material insoluble en agua en partículas integrado en un recubrimiento insoluble en agua en un núcleo que contiene el fármaco. La patente de EE.UU. nº 6.004.581 describe una formulación multipartículas que contiene gránulos esféricos que proporcionan una liberación modificada y dirigida de 5-ASA, en particular en el intestino delgado y grueso. Sin embargo, en todos estos casos, los problemas fundamentales de liberación proximal que limitan la eficacia local máxima, y que producen efectos secundarios importantes relacionados con la absorción sistémica de 5-ASA, no se han superado.

**[0011]** Otros enfoques se basan en un recubrimiento dependiente del pH para conseguir la liberación deseada. Por ejemplo, un producto comercial de recubrimiento entérico, ASACOL®, se basa en un recubrimiento de barrera de base acrílica dependiente del pH, que se disuelve a valores de pH por encima de 7, para conseguir un suministro distal de 5-ASA. Se describen otros ejemplos de este tipo de formulación en patentes de EE.UU. nº 5.541.170 y 5.541.171, que describen una forma de dosificación sólida de 5-ASA, o sus sales o ésteres, que consigue el suministro en el intestino grueso a través de un recubrimiento que es insoluble en condiciones gástricas e intestinales (pH menor que 7) pero es soluble en el colon (pH mayor que 7).

**[0012]** El inconveniente de formulaciones como estas es que el pH del tracto digestivo regional puede variar de forma importante de una persona a otra, y puede verse influenciado por la presencia de alimento, u otras condiciones. De hecho, enfermedades como la EII pueden causar por sí mismas la variación del pH intestinal. La información del envase de ASACOL® afirma que su absorción sistémica es de hasta el 28%. Como la absorción se produce generalmente sólo en el intestino delgado, la absorción sistémica relativamente alta sugiere una variabilidad importante en el sitio de liberación de ASACOL®.

**[0013]** En general, los sistemas dependientes del pH para dirigir la liberación de 5-ASA en una localización específica en el intestino pueden ser poco fiables por diversas razones. Por ejemplo, la liberación prematura y la absorción sistémica asociada pueden proceder de un pH intestinal proximal al o por encima del pH de activación crítico. Alternativamente, la liberación incompleta o mínima puede proceder de la aparición del pH crítico en un sitio distal del área afectada. Nugent y col., Gut 48, páginas 571-577 (2001), revisan los problemas posibles del enfoque de suministro al tracto digestivo distal dependiente del pH, señalando la existencia de variaciones entre sujetos en el pH intestinal. Estos problemas han conducido a las mejoras propuestas en la dirección del suministro de 5-ASA al tracto digestivo distal.

**[0014]** La patente de EE.UU. nº 5.716.648 describe una composición oral que depende de un recubrimiento soluble dependiente del pH, pero que incluye también un material alcalino regulador del pH para intentar compensar a los pacientes con "pH intestinal por debajo de lo normal". Otros enfoques incluyen los descritos en la patente 5 de EE.UU. nº 5.866.619, que está dirigida generalmente a un sistema de suministro de fármacos colónicos no dependiente del pH que implica un polímero que contiene sacáridos, que está degradado enzimáticamente por el colon. Se proporciona otro ejemplo en la patente de EE.UU. nº 6.506.407, que describe generalmente un sistema de liberación de fármacos específico del colon que combina un recubrimiento exterior 10 dependiente del pH con la inclusión de un sustrato de sacáridos, que por descomposición enzimática por enterobacterias produce un ácido orgánico que posteriormente disuelve un recubrimiento interior soluble en ácido.

**[0015]** Se describen otros ejemplos más en la solicitud de EE.UU. nº 2002/0.098.235, que describe el uso de múltiples recubrimientos dependientes del pH 15 para reducir el impacto de fracturas de recubrimiento. La solicitud de EE.UU. nº 2001/0.055.616 describe una formulación en granzas para tratar dolencias del tracto intestinal, que usa un recubrimiento entérico dependiente del pH para dirigir la liberación desde un núcleo de matriz polimérica que contiene fármaco no formador de gel. La solicitud de EE.UU. 2001/0.036.473 describe un recubrimiento dependiente del 20 pH en una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa para suministro entérico y colónico. Y la solicitud de EE.UU. nº 2001/0.026.807 describe varios recubrimientos, que incluyen materiales dependientes del pH, materiales sensibles a redox y materiales sujetos a descomposición por bacterias, en una cápsula de almidón para conseguir suministro colónico.

25 **[0016]** A pesar de las descripciones de mejoras propuestas en estos documentos, todavía no se dispone comercialmente de un sistema de suministro de 5-ASA colónico que no adolezca de la variabilidad en pH intestinal entre sujetos. Así, las 30 dificultades inherentes en el suministro de 5-ASA todavía han de resolverse de una manera comercialmente aceptable.

**[0017]** Un compuesto relacionado, pero más estable que el 5-ASA, es el 4-ASA, también conocido como ácido paraaminosalicílico. Como el 5-ASA, el 4-ASA es eficaz en el tratamiento de EII, aunque nunca se ha aprobado en forma oral para dicho uso. Se ha aprobado para su uso en algunos países europeos como enema rectal, por ejemplo, QUADRAS®, de Norgine.

35 **[0018]** El 4-ASA se ha usado como una preparación oral desde la década de

1940 como tratamiento para la tuberculosis (TB). El ácido paraaminosalicílico tiene algunas ventajas sobre el 5-ASA en el tratamiento de EII. Además de su mayor estabilidad acuosa, se informa de que muestra una ausencia de nefrotoxicidad, y la experiencia y el uso extenso en dosis diarias de hasta 8 g en el tratamiento de TB han 5 demostrado su seguridad. (Ginsberg y col., Gastroenterology 102, 448-452,1998.)

**[0019]** Como una forma aprobada para su uso en TB, el 4-ASA se presenta comúnmente como una formulación entérica con el fin de reducir al mínimo la degradación del fármaco en el estómago. También se han descrito formas de dosificación de liberación oral modificadas de 4-ASA para su uso en TB. Como la 10 absorción del 4-ASA es importante en el tratamiento de TB, dichas formulaciones están diseñadas para elevar al máximo la absorción de 4-ASA.

**[0020]** A diferencia de la situación del 5-ASA, las formas de dosificación orales de liberación modificada de 4-ASA para su uso en EII no se han descrito ampliamente. La patente de EE.UU. nº 5.716.648 describe una composición oral para 15 4-ASA en el tratamiento de EII. Sin embargo, esta descripción se dirige específicamente a composiciones orales farmacéuticas que incluyen un material alcalino de regulación del pH para tratar un pH del tracto digestivo por debajo de lo normal.

**[0021]** Además de dirigirse a EII con productos de 5-ASA de liberación 20 modificada, la EII se ha abordado con profármacos que son autodirigidos. Por ejemplo, la olsalazina, que se forma a partir de dos moléculas de 5-ASA ligadas por un enlace azo (ácido 5,5'-azo-bis-salicílico), se dirige naturalmente al colon. Es estable en condiciones gástricas, y así es capaz de sortear el estómago, y es absorbida mínimamente intacta desde el tracto digestivo (2,4%). Pero se convierte rápidamente 25 en dos moléculas de 5-ASA en el colon a través de la acción de bacterias colónicas. Este mecanismo suministra intrínsecamente 5-ASA al sitio de acción deseado. La forma comercializada de olsalazina, DIPENTUM®, es una cápsula simple rellena de polvo de liberación no modificada.

**[0022]** El problema con esta formulación es que toda la dosis está expuesta a la 30 acción de las enzimas intestinales al entrar en el colon. Así, al entrar en el colon, toda la olsalazina se escinde en 5-ASA, proporcionando esencialmente una dosis de bolo a un área concentrada en el colon proximal. Después de una absorción bastante sustancial (aproximadamente el 20%), a continuación se deja que el resto de la dosis del bolo se difunda por todo el colon, sin ningún control hacia el lugar al que se dirige.

**35 [0023]** Como la olsalazina se autodirige al colon, se ha puesto escaso acento en

las formas de liberación modificada de olsalazina u otras formas de profármacos de bis-azo ASA. La solicitud de patente de EE.UU. nº 2002/0.192.282 describe una formulación farmacéutica multicapa para liberación en el colon de varios fármacos, entre ellos olsalazina, e incluye una capa de recubrimiento exterior dependiente del pH. El problema con dicha formulación se describió anteriormente con respecto a otras formulaciones dependientes del pH: debido a la variabilidad potencial en el pH del tracto digestivo, estos sistemas pueden no liberarse apropiadamente en los sitios afectados debido a valores de pH del tracto digestivo distal por debajo del valor crítico.

**[0024]** La patente de EE.UU. nº 4.374.932 describe un sistema de suministro de fármaco para ácido 5,5'-azo-bis-salicílico diseñado para sortear la absorción de la entidad ácido 5,5'-azo-bis-salicílico en el estómago y el intestino delgado, y usa un complejo de intercambio iónico de ácido 5,5'-azo-bis-salicílico diacídico y una resina de intercambio aniónico. Sin embargo, la absorción de olsalazina a partir de la cápsula del polvo convencional produce ya sólo una absorción del 2,4%, y así esta formulación no proporciona una ventaja terapéutica importante.

**[0025]** A la vista de lo anterior, sigue existiendo una necesidad en la técnica de formulaciones farmacéuticas que puedan usarse para suministrar 4-ASA y/o 5-ASA en concentraciones terapéuticamente eficaces a áreas afectadas del tracto gastrointestinal. El documento EP-0.140.848 describe una composición farmacéutica que contiene ácido azo-bis-salicílico o una sal del mismo, y el tratamiento de dolencias inflamatorias en el intestino.

Khan M. Z. I. y col., Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 26, nº 5, 2000, página 549-554, describen un sistema de suministro de fármaco oral dirigido al colon dependiente del pH que usa copolímeros de ácido metacrílico. El documento WO-02/17887 describe un medicamento para tratar enfermedades intestinales. El documento WO-00/76481 describe composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada por mesalazina.

El documento EP-0453001 describe una composición farmacéutica para la liberación controlada dirigida de un principio activo dentro del intestino, y en particular dentro del colon. El documento WO-95/16451 describe comprimidos para la liberación controlada de 4-ASA.

El documento EP-1101490 describe una preparación capaz de liberar un fármaco en un sitio objeto en el intestino.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende: un salicilato y/o ácido salicílico elegidos entre ácido 4-

aminosalicílico, ácido 5-aminosalicílico, sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, y profármacos de los mismos seleccionados entre sulfasalazina, olsalazina, ácido 4,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, ácido 5,4'-azo-bis-salicílico y balsalazida; y al menos un excipiente 5 farmacéuticamente aceptable, y un recubrimiento de polímero elegido entre (a) al menos una entre metilcelulosa e hidroxipropilmelcelulosa, o (b) dos copolímeros de metacrilato de amonio, y opcionalmente al menos un copolímero de ácido metacrílico, en el que la composición muestra un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante, y en el que la composición muestra el siguiente 10 perfil de disolución, cuando se somete a ensayo en un aparato U.S.P. de Tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:

1 hora: menor o igual al 5% de fármaco liberado;  
2 horas: del 0 al 25% de fármaco liberado;  
3 horas: del 15 al 30% de fármaco liberado;  
15 4 horas: del 40 al 50% de fármaco liberado;  
6 horas: del 60 al 75% de fármaco liberado; y  
12 horas: del 90 al 100% de fármaco liberado.

Esta invención es ventajosa para proporcionar usos y formulaciones para tratar enfermedad inflamatoria intestinal, según se define en las reivindicaciones.

20 La invención tiene la ventaja de suministrar concentraciones eficaces de 4-ASA y/o 5-ASA a áreas afectadas del tracto gastrointestinal, con absorción sistémica reducida al mínimo.

**[0026]** La invención se dirige a una composición farmacéutica de liberación modificada (según se define en las reivindicaciones) que comprende ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio. En algunas formas de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable se elige entre vehículos, cargas, extensores, aglutinantes, humectantes, agentes de 25 desintegración, agentes de retardo de la solución, aceleradores de absorción, agentes de humectación, absorbentes, lubricantes, estabilizadores, agentes de coloración, agentes de tamponamiento, agentes de dispersión, conservantes, ácidos orgánicos y bases orgánicas.

**[0027]** La memoria descriptiva describe composiciones farmacéuticas que 30 comprenden: un salicilato y/o ácido salicílico elegidos entre ácido 4-aminosalicílico,

ácido 5-aminosalicílico, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y profármacos de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en las que la composición muestra un retardo en la liberación que depende del pH circundante.

5 **[0028]** La composición farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva puede mostrar el siguiente perfil de disolución, cuando se somete a ensayo en un aparato U.S.P. de Tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en HCl 0,01 N durante dos horas seguido de tampón de pH 6,8 durante el resto de la prueba: 1 hora (en HCl 0,01 N): de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 10% de fármaco liberado; 2 horas 10 (en HCl 0,01 N): de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 10% de fármaco liberado; 1 hora (en pH 6,8): de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 35% de fármaco liberado; 2 horas (en pH 6,8): de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 65% de fármaco liberado; 4 horas (en pH 6,8): de aproximadamente el 55 a 15 aproximadamente el 95% de fármaco liberado; 6 horas (en pH 6,8): de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 100% de fármaco liberado; y 12 horas (en pH 6,8): aproximadamente el 90% o más de fármaco liberado. También se describen composiciones que muestran el siguiente perfil de disolución, cuando se someten a ensayo en un aparato U.S.P. de Tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en HCl 0,01 N durante dos horas seguido por tampón de pH 6,8 durante el resto de la prueba: 20 1 hora (en HCl 0,01 N): de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 5% de fármaco liberado; 2 horas (en HCl 0,01 N): de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 5% de fármaco liberado; 1 hora (en pH 6,8): de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 30% de fármaco liberado; 2 horas (en pH 6,8): de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 60% de fármaco liberado; 4 horas (en 25 pH 6,8): de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 90% de fármaco liberado; 6 horas (en pH 6,8): de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 100% de fármaco liberado; y 12 horas (en pH 6,8): aproximadamente el 95% o más de fármaco liberado.

**[0029]** La presente invención se dirige a una composición farmacéutica de liberación modificada (según se define en las reivindicaciones), que comprende: un 30 salicilato y/o ácido salicílico elegidos entre ácido 4-aminosalicílico, ácido 5-aminosalicílico, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y profármacos de los mismos (según se define en las reivindicaciones) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición muestra un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante. La composición de la invención 35 muestra el siguiente perfil de disolución, cuando se sometió a ensayo en un aparato

U.S.P. de Tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba: 1 hora: menor o igual al 5% de fármaco liberado; 2 horas: del 0 al 25% de fármaco liberado; 3 horas: del 15 al 30% de fármaco liberado; 4 horas: del 40 al 50% de fármaco liberado; 6 horas: del 60 al 75% de fármaco liberado; y 12 horas: del 90 al 5 100% de fármaco liberado.

**[0030]** Las composiciones de liberación modificada de la invención pueden comprender un núcleo de liberación inmediata y una membrana semipermeable, según se define en las reivindicaciones. En algunas formas de realización, las composiciones de liberación modificada de la invención pueden comprender un núcleo de matriz de 10 liberación modificada y una membrana semipermeable. En algunas formas de realización, el salicilato y/o ácido salicílico se elige entre ácido 4-aminosalicílico y ácido 5-aminosalicílico, o al menos una sal o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas formas de realización, la composición comprende ácido 4-aminosalicílico y ácido 5-aminosalicílico, o sales o ésteres farmacéuticamente 15 aceptables de los mismos. En algunas formas de realización, el salicilato y/o ácido salicílico se elige entre ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0031]** La invención también incluye el uso de una composición farmacéutica según se define en las reivindicaciones para la fabricación de un medicamento para 20 tratar enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, en la que la composición comprende una cantidad eficaz de ácido 4,4'-azo-bis-salicílico en una formulación de liberación modificada. En algunas formas de realización, la formulación de liberación modificada muestra un perfil de liberación con propiedades de liberación retardada y liberación extendida.

**[0032]** Los objetos anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más en particular de varias formas de realización de la invención. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción más detallada siguiente son sólo ilustrativas y explicativas.

**[0033]** Esta invención se refiere a formulaciones y usos para tratar enfermedad inflamatoria intestinal. El término "enfermedad inflamatoria intestinal" incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Otras enfermedades descritas en la presente memoria descriptiva incluyen colitis no ulcerosa, y carcinomas, pólipos y/o quistes del colon y/o el recto. Todas estas enfermedades se encuadran dentro del ámbito del término 35 "enfermedad inflamatoria intestinal" según se usa en esta memoria descriptiva, y aun

así la invención no requiere la inclusión de cada elemento mencionado. Así, por ejemplo, la invención puede dirigirse al tratamiento de enfermedad de Crohn, con exclusión de todos los demás elementos; o a colitis ulcerosa, con la exclusión de todos los demás elementos; o a cualquier enfermedad o dolencia única, o combinación de 5 enfermedades o dolencias, con la exclusión de cualquier otra enfermedad o dolencia única, o combinación de enfermedades o dolencias.

**[0034]** Las formulaciones y usos de la invención proporcionan el suministro de concentraciones eficaces de 4-ASA y/o 5-ASA en el área deseada o afectada, por ejemplo, el intestino delgado distal y/o el colon, del tracto intestinal. La invención 10 incluye formulaciones de liberación modificada de 4-ASA y/o 5-ASA, según se define en las reivindicaciones, que incluyen formulaciones que muestran características de liberación retardada y/o extendida.

**[0035]** En otras formas de realización, las formulaciones incluyen un "profármaco" de 4-ASA y/o 5-ASA. Según se usa en la presente memoria descriptiva, 15 el término "profármaco" significa cualquier compuesto o composición (según se define en las reivindicaciones) que produce un agente activo en algún punto después de la administración. Así, por ejemplo, un profármaco de 4-ASA es uno que produce 4-ASA; un profármaco de 5-ASA, o un profármaco de 5-ASA, es aquel que produce 5-ASA, según se define en las reivindicaciones. No existe la necesidad de que el 20 profármaco en sí sea inactivo; en algunos casos el profármaco puede ser activo, y producir así un agente activo diferente. Tampoco existe la necesidad de que un profármaco produzca sólo un agente activo; un profármaco puede producir dos o más agentes activos, y los agentes producidos pueden ser el mismo o diferentes. Entre los 25 profármacos útiles de acuerdo con esta invención se incluyen sulfasalazina, que produce 5-ASA en el colon, y olsalazina, que comprende dos moléculas de 5-ASA unidas por un enlace azo, es decir, ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, y produce dos moléculas de 5-ASA.

**[0036]** La olsalazina, según se expone anteriormente, tiene la ventaja de ser estable en condiciones gástricas y de ser absorbida mínimamente intacta en el tracto 30 digestivo (2,4%). La olsalazina se convierte rápidamente en dos moléculas de 5-ASA en el colon a través de la acción de bacterias colónicas. Se trata del mismo mecanismo por el que se forma 5-ASA a partir de sulfasalazina en el colon.

**[0037]** Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se dirigen a modificar la liberación, por ejemplo, de olsalazina de manera que la escisión 35 de 5-ASA a partir de olsalazina se produzca de una manera lenta y controlada. La

ventaja de este nuevo enfoque es que reduce la conversión rápida y extensa de olsalazina en 5-ASA por la acción de las bacterias colónicas y el bajo potencial redox dominante. Mientras DIPENTUM® (forma de olsalazina disponible comercialmente) produce una concentración local elevada de 5-ASA en el tracto digestivo distal, lo que 5 produce una absorción sistémica de 5-ASA o su forma acetilada (aproximadamente el 20%), las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, mediante la regulación de la velocidad a la que se hace disponible el profármaco para la conversión y, con ello, para la formación de la fracción activa, superan estos problemas y proporcionan una forma más segura y eficaz.

10 **[0038]** Además de olsalazina, la presente invención se dirige también a ácido 4,5'-azo-bis-salicílico, descrito en la patente de EE.UU. nº 4591584, que se convierte en el tracto digestivo distal en 4-ASA y 5-ASA. También se incluyen dentro del ámbito de esta invención composiciones farmacéuticas de liberación modificada según se define en las reivindicaciones, que comprenden ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, que no 15 se ha descrito previamente como un agente para tratar EII. Esta forma se convertirá exclusivamente en 4-ASA y puede administrarse en formas de liberación modificada y no modificada. Las formulaciones de liberación modificada de 5,5'-azo-bis, 5,4'-azo-bis, 4,4'-azo-bis, y combinaciones de los mismos (según se define en las reivindicaciones) están también dentro del ámbito de esta invención. De hecho, los 20 autores de la invención contemplan expresamente el uso de cualquier profármaco según se define en las reivindicaciones que produzca 4-ASA y/o 5-ASA.

**[0039]** A este respecto, se hace referencia a la patente de EE.UU. nº 6602915, dirigida a azocompuestos terapéuticos para suministro de fármacos. Esta patente se dirige generalmente a polímeros de azocompuestos, que incluyen polímeros de 4-ASA 25 ligados a azo y polímeros de 5-ASA ligados a azo.

**[0040]** La balsalazida es un profármaco disponible comercialmente de 5-ASA que se escinde en el colon para liberar 5-ASA junto con una fracción básicamente no absorbida e inerte, 4-aminobenzoil-beta-alanina. Estos compuestos de profármacos pueden formularse como formulaciones de liberación modificada (según se define en 30 las reivindicaciones) según la invención. La patente de EE.UU. nº 6.458.776 describe un derivado de 5-ASA que, con la reducción del enlace azo en el colon, libera 5-ASA y un antibiótico no absorbible.

**[0041]** La presente memoria descriptiva describe el uso y la formulación de azocompuestos-bis que producen 4-ASA y/o 5-ASA. Se contemplan específicamente 35 las formulaciones de liberación modificada de azocompuestos-bis (según se define en

las reivindicaciones). Así, según se usa en la presente memoria descriptiva en asociación con la presente invención, el término "fármaco" se refiere a compuestos (según se define en las reivindicaciones) útiles para tratar EII u otras enfermedades según esta invención, incluyendo 5-ASA, y/o 4-ASA; el término "profármaco" se refiere a cualquier compuesto (según se define en las reivindicaciones) que produzca dichos fármacos, incluyendo olsalazina, balzalazina, y/o cualquier otro compuesto que contenga azo recogido en las reivindicaciones que produzca dicho fármaco o fármacos.

**[0042]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término formulación o forma de dosificación "de liberación modificada" incluye preparaciones farmacéuticas, que consiguen una liberación deseada del fármaco a partir de la formulación, según se define en las reivindicaciones. Una formulación de liberación modificada puede diseñarse para modificar la manera en que el ingrediente activo se expone a la diana deseada. Por ejemplo, una formulación de liberación modificada puede diseñarse para enfocar el suministro del agente activo enteramente en el intestino grueso distal, empezando en el ciego, y continuando a través del colon ascendente, transverso y descendente, y terminando en el colon sigmoide. Alternativamente, por ejemplo, una composición de liberación modificada puede diseñarse para liberación de manera que enfoque el suministro del fármaco en el intestino delgado proximal, empezando en el duodeno y terminando en el íleon. En otros ejemplos adicionales, las formulaciones de liberación modificada pueden diseñarse para iniciar la liberación del agente activo en el yeyuno y terminar su liberación en el colon transverso.

**[0043]** El término "liberación modificada" comprende formulaciones de "liberación extendida" y de "liberación retardada", así como formulaciones que tienen características de liberación extendida y de liberación retardada. Una formulación de "liberación extendida" puede extender el periodo durante el cual el fármaco se libera o se dirige al sitio deseado. Una formulación de "liberación retardada" puede diseñarse para retardar la liberación del compuesto farmacéuticamente activo durante un periodo especificado. Dichas formulaciones se denominan en la presente memoria descriptiva como formulaciones o formas de dosificación de "liberación retardada" o "inicio retardado". Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención incluyen las que muestran una liberación retardada y extendida (según se define en las reivindicaciones), por ejemplo, formulaciones que sólo empiezan a liberarse después de un periodo fijado de tiempo o después de que se haya producido un cambio fisicoquímico, por ejemplo, para continuar la liberación durante un periodo extendido.

**[0044]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "formulación de liberación inmediata" se usa para describir aquellas formulaciones en las que se libera más de aproximadamente el 50% de ingrediente activo a partir de la forma de dosificación en menos de aproximadamente 2 horas. Dichas formulaciones se 5 denominan también en la presente memoria descriptiva como "formulaciones convencionales".

**[0045]** Las formulaciones de la presente invención pretenden incluir formulaciones que son genéricas para tratar todas las formas de EII, y así dirigir su contenido al intestino delgado distal y al intestino grueso. Otras formulaciones dentro 10 del ámbito de la invención incluyen las diseñadas más específicamente para tratar una enfermedad específica. Por ejemplo, una formulación para tratar colitis ulcerosa puede diseñarse para suministrar su contenido completamente al colon.

**[0046]** Las formulaciones de la presente invención pueden existir como formulaciones multiunidad o de unidad única. El término "multiunidad" según se usa 15 en la presente memoria descriptiva significa una pluralidad de partículas, perlas, granzas, gránulos, comprimidos, discretos o agregados, o mezclas de los mismos, por ejemplo, sin tener en cuenta su tamaño, su forma o su morfología. Las formulaciones de unidad única incluyen, por ejemplo, comprimidos, grageas y píldoras.

**[0047]** Los usos y formulaciones de la presente invención pretenden 20 comprender todas las combinaciones posibles de componentes (según se define en las reivindicaciones) que muestran propiedades de liberación modificada y de liberación inmediata. Por ejemplo, una formulación de la invención puede contener componentes que muestran propiedades de liberación extendida y de liberación inmediata, o propiedades de liberación retardada y de liberación inmediata, o propiedades de 25 liberación extendida y de liberación retardada, o una combinación de estas tres propiedades. Por ejemplo, una formulación multipartículas que incluye componentes de liberación inmediata y de liberación extendida puede combinarse en una cápsula, que a continuación se recubre con un recubrimiento entérico para proporcionar un efecto de liberación retardada. O, por ejemplo, un comprimido ovalado de liberación 30 retardada y extendida puede comprender una pluralidad de partículas discretas de liberación extendida mantenidas juntas con un aglutinante en el comprimido ovalado, que se recubre con un recubrimiento entérico para crear un retardo en disolución.

**[0048]** Las modificaciones en las velocidades de liberación, por ejemplo, para 35 crear un retardo o extensión en la liberación (según se define en las reivindicaciones) puede conseguirse en cualquier serie de formas. Los mecanismos son independientes

del pH local en el intestino, y también pueden depender de la actividad enzimática local para conseguir el efecto deseado. En la técnica se conocen ejemplos de formulaciones de liberación modificada y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566.

**[0049]** A continuación se describe una serie de formas de dosificación modificadas adecuadas para su uso. También puede encontrarse una exposición más detallada de dichas formas, por ejemplo, en The Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, D. L. Wise (ed.), Marcel Decker, Inc., New York 10 (2000); y también en Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, and Applications, A Kydonieus (ed.), Marcel Decker, Inc., Nueva York (1992). Entre los ejemplos de formulaciones de liberación modificada se incluyen sistemas modificados por membrana, de matriz, osmóticos y de intercambio iónico. Todos ellos pueden estar en forma de formas de dosificación multiunidad o de unidad 15 única, según se apunta anteriormente.

**[0050]** Con formas de dosificación de liberación extendida modificadas por membrana, una membrana semipermeable puede rodear a la formulación que contiene la sustancia activa de interés, según se define en las reivindicaciones. Las membranas semipermeables incluyen las que son permeables en mayor o menor medida a agua y 20 soluto. Esta membrana puede incluir polímeros insolubles en agua y/o solubles en agua, y puede mostrar características de solubilidad dependientes del pH y/o independientes del pH. A continuación se describen en detalle los polímeros de estos tipos. Generalmente, las características de la membrana polimérica, que pueden determinarse, por ejemplo, por la composición de la membrana, determinarán la 25 naturaleza de la liberación a partir de la forma de dosificación.

**[0051]** Formas de dosificación basadas en matriz

**[0052]** Los sistemas de tipo matriz comprenden una sustancia activa de interés, mezclada con polímeros solubles en agua, por ejemplo, hidrófilos, o insolubles en agua, por ejemplo, hidrófobos. Generalmente, las propiedades del polímero usado en 30 una forma de dosificación de liberación modificada afectarán al mecanismo de liberación. Por ejemplo, la liberación del ingrediente activo a partir de una forma de dosificación que contiene un polímero hidrófilo puede proceder por medio de difusión y/o erosión superficial. Los mecanismos de liberación a partir de sistemas farmacéuticos son bien conocidos para el experto en la materia. Los sistemas de tipo 35 matriz pueden ser también monolíticos o multiunidad, y pueden estar recubiertos con

membranas poliméricas solubles en agua y/o insolubles en agua, ejemplos que se describen anteriormente.

**[0053]** Las formulaciones de matriz de la presente invención pueden prepararse mediante el uso, por ejemplo, de compresión directa o granulación en húmedo. A 5 continuación, según se observa anteriormente, puede aplicarse un recubrimiento funcional de acuerdo con la invención. Adicionalmente, puede aplicarse un recubrimiento de barrera o de un compuesto de estanqueidad sobre un núcleo de un comprimido de matriz antes de la aplicación de un recubrimiento funcional. El recubrimiento de barrera o de compuesto de estanqueidad puede servir con el fin de 10 separar un ingrediente activo de un recubrimiento funcional, que puede interaccionar con el ingrediente activo, o puede evitar que la humedad entre en contacto con el ingrediente activo. A continuación se proporcionan los detalles de las barreras y los compuestos de estanqueidad.

**[0054]** En una forma de dosificación con base de matriz de acuerdo con la 15 presente invención, el o los fármaco y/o el o los profármaco y excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables se dispersan dentro de una matriz polimérica, que normalmente comprende uno o más polímeros solubles en agua y/o uno o más polímeros insolubles en agua. El fármaco puede liberarse a partir de la forma de dosificación por difusión y/o erosión. Wise y Kydonieus describen en detalle dichos 20 sistemas de matriz.

**[0055]** Entre los polímeros solubles en agua adecuados se incluyen alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa o polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos.

**[0056]** Entre los polímeros insolubles en agua adecuados se incluyen 25 etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato de propionato de celulosa, acetato de butirato de celulosa, acetato de ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), y poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de 30 metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(éter vinilisobutílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo) o poliuretano, y/o mezclas de los mismos.

**[0057]** Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables se incluyen 35

vehículos, como citrato de sodio y difosfato de calcio; cargas o extensores, como estearatos, sílices, yeso, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, talco y ácido silícico; aglutinantes, como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; humectantes, como glicerol; agentes 5 de desintegración, como agar, carbonato de calcio, almidón de patata y tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, EXPLTAB<sup>TM</sup>, crospovidona y carbonato de sodio; agentes retardadores de la solución, como parafina; aceleradores de absorción, como compuestos de amonio cuaternario; agentes de humectación, como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, 10 como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y laurilsulfato de sodio; estabilizadores, como ácido fumárico; agentes de coloración; agentes de tamponamiento; agentes de dispersión; conservantes; ácidos orgánicos; y bases orgánicas. Los excipientes mencionados anteriormente se dan únicamente a modo de ejemplos. Además, muchos excipientes pueden tener más de un papel o 15 función, o pueden clasificarse en más de un grupo; las clasificaciones son sólo descriptivas, y no pretenden limitar ningún uso de un excipiente en particular.

**[0058]** En un ejemplo, una forma de dosificación basada en matriz puede comprender el fármaco o profármaco, una carga, como almidón, lactosa o celulosa microcristalina (AVICEL<sup>TM</sup>); un aglutinante/polímero de liberación controlada, como 20 hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona; un desintegrador, como EXPLTAB<sup>TM</sup>, crospovidona o almidón; un lubricante, como estearato de magnesio o ácido esteárico; un tensioactivo, como laurilsulfato de sodio o polisorbatos; y un agente de deslizamiento, como dióxido de silicio coloidal (AEROSIL<sup>TM</sup>) o talco.

**[0059]** Las cantidades y tipos de los polímeros definidos en las 25 reivindicaciones, y la proporción entre polímeros solubles en agua y polímeros insolubles en agua, se seleccionan generalmente para conseguir un perfil de liberación del fármaco o profármaco deseado, según se describe a continuación. Por ejemplo, al aumentar la cantidad de polímero insoluble en agua con respecto a la cantidad de polímero soluble en agua, la liberación, del fármaco puede retardarse o ralentizarse. 30 Esto se debe, en parte, a un aumento en la impermeabilidad de la matriz polimérica, y, en algunos casos, a una disminución en la velocidad de erosión durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal.

**[0060]** Naturalmente, las formas de dosificación basadas en matrices pueden recubrirse con una membrana de control de difusión, como una membrana 35 semipermeable o permeable selectivamente. De hecho, muchos de los componentes de

la formulación descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en combinación: núcleos de liberación instantánea con membranas controladas por difusión o núcleos de matriz con membranas controladas por difusión, por ejemplo.

**[0061]** Formas de dosificación de bomba osmótica

5 **[0062]** En otra forma de realización, las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se proporcionan como formas de dosificación de bomba osmótica. En una forma de dosificación de bomba osmótica, un núcleo que contiene fármaco o profármaco (según se define en las reivindicaciones) y opcionalmente uno o más excipientes osmóticos se confinan normalmente mediante 10 una membrana permeable selectivamente que tiene al menos un orificio. La membrana permeable selectivamente es generalmente permeable al agua, pero impermeable al fármaco. Cuando el sistema se expone a los líquidos corporales, el agua penetra a través de la membrana permeable selectivamente hasta el núcleo que contiene el fármaco y excipientes osmóticos opcionales. La presión osmótica aumenta dentro de la 15 forma de dosificación. En consecuencia, el fármaco se libera a través del o los orificios en un intento por igualar la presión osmótica a través de la membrana permeable selectivamente.

**[0063]** En bombas más complejas, la forma de dosificación puede contener dos 20 compartimentos internos en el núcleo. El primer compartimento contiene el fármaco (según se define en las reivindicaciones), y el segundo compartimento puede contener un polímero, que se esponja al contacto con líquido acuoso. Después de la ingestión, este polímero se esponja en el compartimento que contiene el fármaco, reduciendo el volumen ocupado por el fármaco, forzando con ello el fármaco del dispositivo a una velocidad controlada durante un periodo de tiempo extendido. Dichas formas de 25 dosificación se usan a menudo cuando se desea un perfil de liberación de orden cero.

**[0064]** Las bombas osmóticas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.088.864, 4.200.098 y 5.573.776 describen bombas osmóticas y procedimientos de su fabricación. Las bombas osmóticas de la presente invención pueden formarse por compresión de un comprimido de un fármaco 30 osmóticamente activo, o un fármaco osmóticamente inactivo en combinación con un agente osmóticamente activo, y a continuación por recubrimiento del comprimido con una membrana permeable selectivamente que es permeable a un líquido exterior de base acuosa pero impermeable al fármaco y/o al agente osmótico, según se define en las reivindicaciones.

35 **[0065]** Pueden perforarse uno o más orificios de suministro a través de la pared

de la membrana permeable selectivamente. Alternativamente, pueden formarse uno o más orificios en la pared incorporando materiales de formación de poros lixiviados en la pared. En funcionamiento, el líquido exterior de base acuosa está embebido a través de la pared de la membrana permeable selectivamente y entra en contacto con el 5 fármaco para formar una solución o suspensión del fármaco. A continuación se bombea la solución o suspensión del fármaco a través del orificio, ya que el líquido nuevo está embebido a través de la membrana permeable selectivamente.

**[0066]** Entre los materiales típicos para la membrana permeable selectivamente se incluyen polímeros permeables selectivamente conocidos en la técnica que son 10 útiles en membranas de ósmosis y de ósmosis inversa, como acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, dimetilacetato de acetaldehído, acetato de celulosa carbamato de etilo, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, acetato de ftalato de celulosa, acetato de 15 celulosa carbamato de metilo, succinato de acetato de celulosa, acetato de celulosa aminoacetato de dimetilo, acetato de celulosa carbamato de etilo, cloroacetato de acetato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanato de celulosa, valerato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, succinato de propionato de celulosa, metilcelulosa, acetato de celulosa 20 sulfonato de p-tolueno, acetato de butirato de celulosa, derivados de poliestireno ligeramente reticulados, poli(estirensulfonato de sodio) reticulado, poli(cloruro amónico de vinilbenciltrimetilo), acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, y/o mezclas de los mismos.

**[0067]** Los agentes osmóticos que pueden usarse en la bomba son solubles 25 normalmente en el líquido que entra en el dispositivo después de la administración, dando como resultado un gradiente de presión osmótica a través de la pared permeable selectivamente contra el líquido exterior. Entre los agentes osmóticos adecuados se incluyen sulfato de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, 30 cloruro de potasio, sulfato de sodio, D-manitol, urea, sorbitol, inosita, rafinosa, sacarosa, glucosa, polímeros hidrófilos como polímeros de celulosa, y/o mezclas de los mismos.

**[0068]** Según se expone anteriormente, la forma de dosificación de bomba osmótica puede contener un segundo compartimento que contiene un polímero que 35 puede esponjarse. Los polímeros que pueden esponjarse adecuados interaccionan

normalmente con agua y/o líquidos biológicos acuosos, que hacen que se esponjen o se expandan hasta un estado de equilibrio. Los polímeros aceptables muestran la capacidad de esponjarse en agua y/o líquidos biológicos acuosos, que conservan una parte importante de dichos líquidos embebidos dentro de su estructura polimérica, de 5 manera que aumente la presión hidrostática dentro de la forma de dosificación. Los polímeros pueden esponjarse o expandirse en muy alto grado, que muestran normalmente un aumento de volumen de 2 a 50 veces. Los polímeros pueden ser reticulados o no reticulados. En una forma de realización, los polímeros que pueden esponjarse son polímeros hidrófilos.

10 [0069] Entre los polímeros adecuados se incluyen poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de 30.000 a 5.000.000; kappa-carragenano; polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de polielectrolito; poli(alcohol vinílico) que tiene bajas cantidades de acetato, reticulado con glioal, formaldehído o 15 glutaraldehído, y que tiene un grado de polimerización de 200 a 30.000; una mezcla que incluye metilcelulosa, agar reticulado y carboximetilcelulosa; un copolímero esponjable e insoluble en agua producido mediante formación de una dispersión de anhídrido maleico finamente dividido con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno; polímeros esponjables en agua de N-vinil-lactamas; y/o mezclas de 20 cualquiera de lo anterior.

[0070] El término "orificio" según se usa en la presente memoria descriptiva comprende medios y procedimientos adecuados para liberar el fármaco a partir de la forma de dosificación. La expresión incluye una o más aberturas u orificios que se han perforado a través de la membrana permeable selectivamente por procedimientos 25 mecánicos. Alternativamente, un orificio puede formarse incorporando un elemento erosionable, como un tapón de gelatina, en la membrana permeable selectivamente. En dichos casos, los poros de la membrana permeable forman selectivamente un "camino" para el paso del fármaco. Dichas formulaciones de "camino" se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770 y 3.916.899.

30 [0071] Las bombas osmóticas útiles de acuerdo con esta invención pueden fabricarse mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, el fármaco y otros ingredientes (según se define en las reivindicaciones) puede ser molturados conjuntamente y prensados en un sólido que tenga las dimensiones deseadas (por ejemplo, correspondiente al primer compartimento). A continuación el polímero esponjable se 35 forma, se coloca en contacto con el fármaco, y ambos son rodeados por el agente

permeable selectivamente. Si se desea, el componente del fármaco y el componente del polímero pueden prensarse conjuntamente antes de aplicar la membrana permeable selectivamente. La membrana permeable selectivamente puede aplicarse por cualquier procedimiento adecuado como, por ejemplo, por moldeo, pulverización o inmersión.

5 [0072] Formas de dosificación modificadas por membrana

[0073] Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención también pueden proporcionarse como formulaciones modificadas por membrana, según se define en las reivindicaciones. Las formulaciones modificadas por membrana de la presente invención pueden prepararse por preparación de un núcleo de liberación 10 rápida, que puede ser de tipo monolítico (por ejemplo, comprimido) o multiunidad (por ejemplo, granza), y por recubrimiento del núcleo con una membrana. A continuación, el núcleo modificado por membrana puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento funcional. Entre el núcleo modificado por membrana y el recubrimiento funcional, puede aplicarse una barrera o compuesto de estanqueidad. Seguidamente se 15 proporcionan los detalles de las formas de dosificación modificadas por membrana.

[0074] Por ejemplo, el fármaco o profármaco (según se define en las reivindicaciones) puede proporcionarse en una formulación modificada por membrana multipartículas. El fármaco o profármaco puede formarse en un núcleo activo aplicando el compuesto a una semilla que tiene un diámetro medio comprendido en el 20 intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,1 mm, o de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1 mm. El fármaco o profármaco puede aplicarse con o sin excipientes adicionales en los núcleos inertes, y puede pulverizarse desde la solución o suspensión que usa un elemento de recubrimiento en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento en bombo. Alternativamente, el 25 fármaco o profármaco puede aplicarse como un polvo en los núcleos inertes que usan un aglutinante para unir el fármaco o profármaco a los núcleos. Los núcleos activos pueden formarse también por extrusión del núcleo con plastificantes adecuados (descritos más adelante) y cualquier otro adyuvante de procesamiento si fuera necesario.

30 [0075] Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención comprenden al menos un material polimérico (según se define en las reivindicaciones), que puede aplicarse como un recubrimiento de membrana a los núcleos que contienen el fármaco. Entre los polímeros solubles en agua adecuados se incluye al menos uno entre metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, o mezclas de los mismos.

35 [0076] Entre los polímeros insolubles en agua adecuados se incluyen

etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato de propionato de celulosa, acetato de butirato de celulosa, acetato de ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo) y poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de 5 isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(éter vinilisobutílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo) o poliuretano, y/o mezclas de los 10 mismos.

**[0077]** Los polímeros de EUDRAGIT™ (disponibles en Rohm Pharma) son sustancias de lacas poliméricas basadas en acrilatos y/o metacrilato. Un polímero adecuado que es permeable libremente al ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT™ RL. Un polímero adecuado que es ligeramente permeable al 15 ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT™ RS. Otros polímeros adecuados que son ligeramente permeables al ingrediente activo y al agua, y que muestran permeabilidad dependiente del pH, incluyen EUDRAGIT™ L, EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ E.

**[0078]** EUDRAGIT™ RL y RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido en 20 grupos de amonio cuaternario. Los grupos amonio están presentes como sales y dan origen a la permeabilidad de la película de laca. EUDRAGIT™ RL y RS son permeable libremente (RL) y permeable ligeramente (RS), respectivamente, con independencia del pH. Los polímeros se esponjan en agua y jugos digestivos, de una forma independiente del pH. En el estado esponjado, son permeables al agua y a 25 compuestos activos disueltos.

**[0079]** EUDRAGIT™ L es un polímero aniónico sintetizado a partir de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Es insoluble en ácidos y agua pura. Se vuelve soluble en condiciones neutras o ligeramente alcalinas. La permeabilidad de EUDRAGIT™ L depende del pH. Por encima de un pH 5,0, el polímero se hace cada 30 vez más permeable.

**[0080]** En una forma de realización que comprende una forma de dosificación modificada por membrana, el material polimérico comprende copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio, o una mezcla de los mismos. Los copolímeros de ácido metacrílico como EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L (Rohm 35 Pharma) son especialmente adecuados para su uso en las formulaciones de liberación

modificada de la presente invención. Estos polímeros son polímeros gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas poliméricas son insolubles en agua pura y ácidos diluidos. Se disuelven a pH más elevados, dependiendo de su contenido de ácido carboxílico. EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L pueden usarse como componentes únicos en el recubrimiento de polímero o en combinación en cualquier proporción. Mediante el uso de una combinación de los polímeros, el material polimérico puede mostrar una solubilidad a un pH entre los pH a los que EUDRAGIT™ L y EUDRAGIT™ S son solubles por separado.

**[0081]** El recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción mayor (es decir, superior al 50% del contenido polimérico total) de uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente una proporción menor (es decir, inferior al 50% del contenido polimérico total) de uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción mayor (es decir, superior al 50% del contenido polimérico total) de uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente una proporción menor (es decir, inferior al 50% del contenido polimérico total) de uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

**[0082]** Los copolímeros de metacrilato de amonio como Eudragit RS y Eudragit RL (Rohm Pharma) son adecuados para su uso en las formulaciones de liberación modificada de la presente invención. Estos polímeros son insolubles en agua pura, ácidos diluidos, soluciones tampón o líquidos digestivos en todo el intervalo de pH fisiológico. Los polímeros se esponjan en agua y líquidos digestivos independientemente del pH. En el estado esponjado son permeables seguidamente al agua y a compuestos activos disueltos. La permeabilidad de los polímeros depende de la proporción de grupos acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MMA) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAMCI) en el polímero. Estos polímeros que tienen proporciones de EA:MMA:TAMCI de 1:2:0,2 (Eudragit RL) son más permeables que los que tienen proporciones de 1:2:0,1 (Eudragit RS). Los polímeros de Eudragit RL son polímeros insolubles de alta permeabilidad. Los polímeros de Eudragit RS son películas insolubles de baja permeabilidad.

**[0083]** Los copolímeros de metacrilato de amonio pueden combinarse en cualquier proporción deseada. Por ejemplo, puede usarse una proporción de Eudragit RS:Eudragit RL (90:10). Las proporciones pueden ajustarse además para proporcionar

un retardo en la liberación del fármaco o profármaco. Por ejemplo, la proporción de Eudragit RS:Eudragit RL puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 80:20, de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 90:10, o cualquier proporción intermedia. En dichas formulaciones, el polímero Eudragit RS menos permeable 5 comprendería generalmente la mayoría del material polimérico.

**[0084]** Los copolímeros de metacrilato de amonio pueden combinarse con los copolímeros del ácido metacrílico dentro del material polimérico con el fin de conseguir el retardo deseado en la liberación del fármaco o profármaco. Pueden usarse proporciones de copolímero de metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit RS) con 10 copolímero de ácido metacrílico en el intervalo de 99:1 a 20:80. También pueden combinarse los dos tipos de polímeros en el mismo material polimérico, o proporcionarse como recubrimientos separados que se aplican al núcleo.

**[0085]** Además de los polímeros Eudragit descritos anteriormente, puede usarse una serie de otros copolímeros semejantes para controlar la liberación del 15 fármaco. Entre ellos se incluyen copolímeros de ésteres de metacrilato (por ejemplo, Eudragit NE 30D). Puede encontrarse información adicional sobre los polímeros Eudragit en "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems", en Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., Nueva York, pág. 109-114).

**[0086]** La membrana de recubrimiento puede comprender además uno o más excipientes solubles de manera que aumente la permeabilidad del material polimérico. De forma adecuada, el excipiente soluble se selecciona entre un polímero soluble, un tensioactivo, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar. Entre dichos excipientes solubles se incluyen polivinilpirrolidona, 25 polietilenglicol, cloruro de sodio, tensioactivos como laurilsulfato de sodio y polisorbatos, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico, azúcares como dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa, alcoholes de azúcares como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, goma de xantano, dextrinas y 30 maltodextrinas. En algunas formas de realización, puede usarse polivinilpirrolidona, manitol y/o polietilenglicol como excipientes solubles. El o los excipientes solubles pueden usarse en una cantidad del 0,5% al 80% en peso, basándose en el peso total en seco del polímero.

**[0087]** El material polimérico puede comprender uno o más polímeros 35 insolubles en agua, que son también insolubles en líquidos gastrointestinales, y uno o

más compuestos de formación de poros solubles en agua. Por ejemplo, el polímero insoluble en agua puede comprender un terc-polímero de policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo y/o polialcohol vinílico. Entre los compuestos de formación de poros solubles en agua se incluyen sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, 5 polivinilpirrolidona y/o polietilenglicol. Los compuestos de formación de poros pueden estar distribuidos de manera uniforme o aleatoria en todo el polímero insoluble en agua. Normalmente, los compuestos de formación de poros comprenden 1 parte por 35 partes por cada 1 a 10 partes de los polímeros insolubles en agua.

**[0088]** Cuando dichas formas de dosificación entran en contacto con los 10 medios de disolución (por ejemplo, líquidos intestinales), los compuestos de formación de poros dentro del material polimérico se disuelven para producir una estructura porosa a través de la cual el fármaco se difunde. Dichas formulaciones se describen en más detalle en la patente de EE.UU. nº 4.557.925.

La membrana porosa puede también estar recubierta con un recubrimiento entérico, 15 según se describe en la presente memoria descriptiva, para inhibir la liberación en el estómago.

**[0089]** Por ejemplo, una forma de dosificación de liberación modificada con formación de poros puede comprender un fármaco o profármaco; una carga, como almidón, lactosa o celulosa microcristalina (AVICEL<sup>TM</sup>); un aglutinante/polímero de 20 liberación modificada, como hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona; una agente de desintegración, como EXPLOTAB<sup>TM</sup>, crospovidona o almidón; un lubricante, como estearato de magnesio o ácido esteárico; un tensioactivo, como laurilsulfato de sodio o polisorbatos; y un agente de deslizamiento, como dióxido de silicio coloidal (AEROSIL<sup>TM</sup>) o talco.

**[0090]** El material polimérico puede incluir también uno o más agentes 25 auxiliares como cargas, plastificantes y/o agentes antiespumantes. Entre las cargas representativas se incluyen talco, sílice ahumada, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, caolín, sílice coloidal, yeso, sílice micronizada y trisilicato de magnesio. La cantidad de carga usada está comprendida normalmente 30 entre el 0,5% y el 300% por peso, y puede estar comprendida entre el 0,5% y el 100%, basándose en el peso total en seco del polímero. En una forma de realización, la carga es talco.

**[0091]** Las membranas de recubrimiento, y también los compuestos 35 funcionales de recubrimiento, pueden incluir además un material que mejore el procesamiento de los polímeros. Dichos materiales se refieren generalmente como

plastificantes e incluyen, por ejemplo, adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, isoebucatos, ftalatos, sebacatos, estearatos y glicoles. Entre los plastificantes representativos se incluyen monoglicéridos acetilados, glicolato de butil-ftalil-butilo, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicolato de etil-ftalil-etilo, 5 glicerina, etilenglicol, propilenglicol, citrato de triacetina, triacetina, tripropinoína, diacetina, ftalato de dibutilo, monoglicérido de acetilo, polietilenglicoles, aceite de ricino, citrato de trietilo, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil-trietilo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil-octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butil-octilo, azelato de dioctilo, talato 10 epoxidizado, trimelitato de triisoctilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de di-i-octilo, ftalato de di-i-decilo, ftalato de di-n-undecilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de tri-2-etilhexilo, adipato de di-2-etilhexilo, sebacato de di-2-etilhexilo, azelato de di-2-etilhexilo, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo y monocaprato de glicerilo. En una forma de realización, el plastificante es sebacato de 15 dibutilo. La cantidad de plastificante usada en el material polimérico está comprendida normalmente entre el 0,5% y el 50%, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40 ó 50%, basándose en el peso del polímero en seco.

**[0092]** También pueden incluirse agentes antiespumantes. En una forma de realización, el agente antiespumante es simeticona. La cantidad de agente 20 antiespumante usada normalmente comprende del 0% al 0,5% de la formulación final.

**[0093]** La cantidad de polímero que se usará en las formulaciones modificadas por membrana está ajustada normalmente para conseguir las propiedades deseadas de suministro del fármaco, incluyendo la cantidad de fármaco que se suministrará, la velocidad y localización del suministro de fármaco, el retardo de tiempo de liberación 25 del fármaco y el tamaño de las multipartículas en la formulación. La cantidad de polímero aplicada proporciona normalmente del 0,5% al 100% de ganancia de peso a los núcleos. En una forma de realización, la ganancia de peso del material polimérico está comprendida entre el 2% y aproximadamente el 70%.

**[0094]** La combinación de todos los componentes sólidos del material 30 polimérico, incluyendo copolímeros, cargas, plastificantes y excipientes y adyuvantes de procesamiento opcionales, proporciona normalmente del 0,5% al 450% de ganancia en peso en los núcleos. En una forma de realización, la ganancia en peso es del 2% al 160%.

**[0095]** El material polimérico puede aplicarse mediante cualquier 35 procedimiento conocido, por ejemplo, mediante pulverización que usa un dispositivo

de recubrimiento de lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento de bombo. Los núcleos recubiertos normalmente se secan o curan después de la aplicación del material polimérico. El curado significa que las multipartículas se mantienen a una temperatura controlada durante un tiempo suficiente para proporcionar velocidades de liberación estables. El curado puede realizarse, por ejemplo, en un horno o en un secador de lecho fluido. El curado puede efectuarse a cualquier temperatura por encima de la temperatura ambiente.

**[0096]** Al recubrimiento polimérico puede aplicarse también un compuesto de estanqueidad o barrera. También puede aplicarse un compuesto de estanqueidad o capa de barrera al núcleo antes de aplicar el material polimérico. No se pretende que el compuesto de estanqueidad o capa barrera modifique la liberación del fármaco o profármaco. Los compuestos de estanqueidad o barreras adecuados son agentes permeables o solubles como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa y goma de xantano.

**[0097]** Pueden añadirse otros agentes para mejorar la capacidad de procesamiento del compuesto de estanqueidad o capa barrera. Entre dichos agentes se incluyen talco, sílice coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, sílice micronizada, sílice ahumada, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos. El compuesto de estanqueidad o capa barrera puede aplicarse a partir de una solución (por ejemplo, acuosa) o suspensión que use cualquier medio conocido, como un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o sistema de recubrimiento de bombo. Entre los compuestos de estanqueidad o barreras adecuados se incluyen, por ejemplo, OPADRY WHITE Y-1-7000 y OPADRY OY/B/28920 WHITE, cada uno de los cuales está disponible en Colorcon Limited, Inglaterra.

**[0098]** La memoria descriptiva describe una forma de dosificación oral que contiene una formulación de fármaco o profármaco de multipartículas según se define anteriormente, en la forma de comprimidos ovalados, cápsulas, partículas para suspensión antes de dosificación, bolsitas o comprimidos. Cuando la forma de dosificación está en la forma de comprimidos, los comprimidos pueden ser comprimidos de desintegración, comprimidos de disolución rápida, comprimidos efervescentes, comprimidos de fusión rápida y/o minicomprimidos. La forma de dosificación puede ser de cualquier forma adecuada para administración oral de un fármaco, como esferoidal, cúbica, ovalada o elipsoidal. Las formas de dosificación pueden prepararse a partir de las multipartículas de cualquier modo conocido y pueden

incluir excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables.

**[0099]** Todas las formas de realización particulares descritas anteriormente, incluidas las formas basadas en matrices, basadas en bombas osmóticas, cápsulas de gelatina blanda y/o formas modificadas por membrana, que pueden adoptar la forma de 5 formas de dosificación monolíticas y/o multiunidad, pueden tener un recubrimiento funcional. Dichos recubrimientos sirven generalmente para el fin de retardar la liberación del fármaco durante un periodo predeterminado. Por ejemplo, dichos recubrimientos pueden permitir que la forma de dosificación pase a través del estómago sin someterse al ácido estomacal o a los jugos digestivos. Así, dichos 10 recubrimientos pueden disolverse o erosionarse al alcanzar un punto deseado en el tracto gastrointestinal, como el intestino superior.

**[0100]** Dichos recubrimientos funcionales pueden mostrar perfiles de solubilidad dependientes o independientes del pH. Los que tienen perfiles independientes del pH generalmente se erosionan o se disuelven después de un periodo 15 predeterminado, y el periodo es generalmente directamente proporcional al grosor del recubrimiento. Por su parte, los que tienen perfiles dependientes del pH pueden mantener su integridad mientras están en el pH ácido del estómago, pero se erosionan o se disuelven rápidamente al entrar en el intestino superior, más básico.

**[0101]** Así, una formulación basada en matrices, basada en bombas osmóticas o 20 modificada por membrana puede estar recubierta adicionalmente por un recubrimiento funcional que retarda la liberación del fármaco. Por ejemplo, una formulación modificada por membrana puede estar recubierta con un recubrimiento entérico que retarda la exposición de la formulación modificada por membrana hasta que se alcanza el intestino superior. Al abandonar el estómago ácido y entrar en el intestino más 25 básico, el recubrimiento entérico se disuelve. A continuación se expone la formulación modificada por membrana al líquido gastrointestinal, y libera fármaco o profármaco durante un periodo extendido, de acuerdo con la invención. En la técnica se conocen ejemplos de recubrimientos funcionales como estos.

**[0102]** El grosor del polímero en las formulaciones, las cantidades y tipos de 30 polímeros y la proporción de polímeros solubles en agua con respecto a polímeros insolubles en agua en las formulaciones de liberación modificada se seleccionan generalmente para conseguir un perfil deseado de liberación de fármaco o profármaco. Por ejemplo, aumentando la cantidad de polímero insoluble en agua con respecto al polímero soluble en agua, puede retardarse o ralentizarse la liberación del fármaco.

**[0103]** Las formulaciones de liberación inmediata según se desvelan en la 35

presente memoria descriptiva, cuando se miden mediante un Aparato Tipo 1 (cestas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) o un Aparato Tipo 2 (paletas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) a 37°C y 50 rpm o superior en tampón de fosfato a pH 6,8 o superior durante el periodo de medida, pueden mostrar el siguiente perfil de disolución: se 5 libera el 45% o más en 1 hora o menos, se libera el 80% o más en 2 horas o menos, y se libera el 100% o más en 3 horas o menos.

**[0104]** La presente memoria descriptiva describe formulaciones de liberación modificada independientes del pH que comprenden fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que cuando se mide mediante un Aparato 10 Tipo 1 (cestas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) o un Aparato Tipo 2 (paletas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) a 37°C y 50 rpm o superior en tampón de fosfato a pH 6,8 o superior durante el periodo de medida, liberan menos o igual que el 30%, menos que el 20%, o menos que el 10% del fármaco o profármaco, *in vitro* en menos de 1 horas; liberan menos o igual que el 60%, menos que el 50%, o menos que el 40%, en 4 o más 15 horas; y liberan más o igual que el 70%, más que el 80%, o más que el 90% en 12 o más horas.

**[0105]** Más en particular, las formulaciones de liberación modificada independientes del pH descritas en la presente memoria descriptiva pueden mostrar perfiles de disolución, cuando se miden mediante un Aparato Tipo 1 (cestas) de la 20 Farmacopea EE.UU. (USP) o un Aparato Tipo 2 (paletas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) a 37°C y 50 rpm o superior en tampón de fosfato a pH 6,8 o superior durante el periodo de medida, que se encuadra dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual al 20%; 2 horas: del 0 al 35%; 3 horas: del 10 al 60%; 4 horas: del 20 al 60%; 6 horas: del 40 al 80%; y 12 horas: mayor o igual que el 75%. De acuerdo con la 25 invención, el perfil de disolución se encuadra dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual al 5%; 2 horas: del 0 al 25%; 3 horas: del 15 al 30%; 4 horas: del 40 al 50%; 6 horas: del 60 al 75%; y 12 horas: del 90% al 100%.

**[0106]** Las formulaciones de liberación modificada dependientes del pH, cuando se miden con un Aparato Tipo 1 (cestas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) o un 30 Aparato Tipo 2 (paletas) de la Farmacopea EE.UU. (USP) a 37°C y 50 rpm o superior en HCl 0,01 a 0,1 N durante dos horas, seguido por tampón de fosfato a pH 6,8 o superior durante el periodo de medida restante, pueden mostrar perfiles de disolución que se encuadran dentro de una o más de estas ventanas de disolución: 1 hora (en ácido), del 0 al 10% liberado; 2 horas (en ácido), del 0 al 10% liberado; 1 hora (en 35 tampón), del 10 al 35% liberado; 2 horas (en tampón), del 20 al 65% liberado; 4 horas

(en tampón), del 55 al 95% liberado; 6 horas (en tampón), mayor o igual al 90% liberado; y 12 horas (en tampón), el 90% o más liberado. También se describen formulaciones que pueden mostrar perfiles de disolución que se encuadran dentro de una o más de estas ventanas de disolución: 1 hora (en ácido), del 0 al 5% liberado; 2 horas (en ácido), del 0 al 5% liberado; 1 hora (en tampón), del 15 al 30% liberado; 2 horas (en tampón), del 25 al 60% liberado; 4 horas (en tampón), del 60 al 90% liberado; 6 horas (en tampón), mayor o igual al 90% liberado; y 12 horas (en tampón), el 95% o más liberado.

**[0107]** La presente invención supera las deficiencias y problemas de la técnica anterior al proporcionar formulaciones y usos nuevos y eficaces para reducir, prevenir y/o tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, y los síntomas de la misma. Los usos para reducir, prevenir y/o tratar la enfermedad inflamatoria intestinal usan un fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, según se define en las reivindicaciones, para efectuar dicha reducción, prevención y/o tratamiento. La enfermedad inflamatoria intestinal puede estar asociada a una o más dolencias intestinales. Así, la presente invención puede usarse también para reducir, prevenir y/o tratar directa o indirectamente dichas dolencias intestinales mediante el uso de estos fármacos o profármacos. Entre los ejemplos de dolencias intestinales que pueden tratarse, prevenirse y/o abordarse según la presente invención se incluyen enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa, enteritis granulomatosa, enfermedad de Crohn, enfermedades infecciosas del intestino delgado y grueso, espasmo pilórico, calambres abdominales, trastornos gastrointestinales funcionales, disenterías leves, diverticulitis, enterocolitis aguda, trastornos del intestino neurógeno, que incluyen el síndrome de flexura esplénica y colon neurógeno, colitis espástica, quistes, pólipos y carcinoma, y/o síntomas de cualquier de los anteriores.

**[0108]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que son toleradas fisiológicamente por un sujeto. Dichas sales pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico y/u orgánico. Entre los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados se incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos pueden ser ácidos alifáticos, aromáticos, carboxílicos y/o sulfónicos. Entre los ácidos orgánicos adecuados se incluyen los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, alcanforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, láctico, málico, mágico, tartárico, paratoluensulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, pamoico, metanosulfónico,

etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico y galacturónico.

[0109] De acuerdo con la invención, el fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formula y/o dosifica de una manera 5 que eleva al máximo sus efectos terapéuticos, mientras reduce al mínimo al menos un efecto secundario sistémico, según se define en las reivindicaciones.

[0110] La presente invención también proporciona usos y formulaciones para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, que comprenden la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz del fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente 10 aceptable de los mismos según se define en las reivindicaciones, en combinación con al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional. Entre los ejemplos de otros compuestos farmacéuticamente activos que pueden usarse en combinación con el fármaco o profármaco se incluyen esteroides (por ejemplo, budesonida y otros corticoesteroides, y esteroides suprarrenales como prednisona e hidrocortisona), 15 citocinas como interleucina-10, antibióticos, agentes inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, y agentes de factor de necrosis antitumoral (TNF) como receptor TNF soluble y anticuerpos estimulados contra TNF, y también agentes antiinflamatorios como cinc.

[0111] El fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los 20 mismos según se define en las reivindicaciones, puede administrarse con uno o más de dichos compuestos farmacéuticamente activos. Pueden administrarse combinaciones tales que el fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional estén contenidos en la misma forma de dosificación. Alternativamente, las combinaciones 25 pueden administrarse de manera que el fármaco o profármaco y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional estén contenidos en formas de dosificación separadas y se administren de forma simultánea o sucesiva.

[0112] El fármaco o profármaco usado de acuerdo con la presente invención puede obtenerse por cualquier procedimiento. Se describen ejemplos de dichos 30 procedimientos, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 4.591.584, 4.559.330 y 6.602.915. Las modificaciones de los protocolos descritos en estas patentes, así como otras rutas de síntesis, son bien conocidos para el experto en la materia y pueden emplearse de acuerdo con la presente invención.

[0113] Las formulaciones farmacéuticamente aceptables descritas en la 35 presente memoria descriptiva pueden proporcionarse en la forma de una formulación

farmacéutica para su uso según la presente invención. Dichas formulaciones incluyen opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos aceptables. Los expertos en la materia conocen ejemplos de excipientes adecuados y se describen, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Kibbe (ed.), 3<sup>a</sup> Edición (2000), American 5 Pharmaceutical Association, Washington, D.C.), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro (ed.), 20<sup>a</sup> edición (2000), Mack Publishing, Inc., Easton, PA) (en lo sucesivo referido como "Remington"). Entre los excipientes adecuados se incluyen almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración, agentes de 10 humectación, emulsionantes, agentes de coloración, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes, plastificantes, agentes de gelificación, espesantes, endurecedores, agentes de fijación, agentes de suspensión, tensioactivos, humectantes, vehículos, estabilizadores, antioxidantes, y combinaciones de los mismos.

15 **[0114]** También se describen formulaciones adecuadas para administración oral, que incluyen cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, tabletas (que usan una base edulcorante, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, soluciones, suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso, emulsiones de líquido de aceite en agua o agua en aceite, elixires, jarabes, pastillas (que usan una base inerte, como 20 gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), colutorios y pastas que contienen, cada una, una cantidad de fármaco o profármaco predeterminada, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para proporcionar una cantidad terapéutica del fármaco en una o más dosis.

**[0115]** El fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los 25 mismos según se define en las reivindicaciones puede mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables en la preparación de formas de dosificación para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos). Entre los excipientes adecuados se incluyen vehículos, como citrato de sodio o difosfato de calcio; cargas o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o 30 ácido silícico; aglutinantes, como hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o acacia; humectantes, como glicerol; agentes de desintegración, como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, o carbonato de sodio; agentes retardadores de la solución, como parafina; aceleradores de absorción, como compuestos de amonio cuaternario; 35 agentes de humectación, como alcohol cetílico o monoestearato de glicerol;

absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y laurilsulfato de sodio; agentes de coloración; agentes de tamponamiento; agentes de dispersión; conservantes; y diluyentes.

5 [0116] Los excipientes mencionados anteriormente se dan sólo como ejemplos y no pretenden incluir todas las opciones posibles. Las formulaciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras que usan excipientes como lactosa o azúcares lácteos, polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Cualquiera de estas formas de dosificación puede valorarse o 10 prepararse opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y recubrimientos para modificar la velocidad de liberación, cuyos ejemplos son bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

[0117] Dichos recubrimientos pueden comprender carboximetilcelulosa sódica, acetato de celulosa, acetato de ftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, vidrio 15 farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, ftalato de poliacetato de vinilo, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera o zeína. En una forma de realización, el material de recubrimiento comprende hidroxipropilmetylcelulosa. El material de recubrimiento puede comprender 20 además antiadhesivos, como talco; plastificantes (dependiendo del tipo de material de recubrimiento seleccionado), como aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo; opacificantes, como dióxido de titanio; y/o agentes de coloración y/o pigmentos. El procedimiento de recubrimiento puede efectuarse por 25 cualquier medio adecuado, por ejemplo, usando un sistema de bombo perforado como los aparatos GLATT<sup>TM</sup>, ACCELACOTA<sup>TM</sup> y/o HICOATER<sup>TM</sup>.

[0118] Los comprimidos pueden formarse mediante cualquier procedimiento adecuado, ejemplos de los cuales son conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, los ingredientes pueden granularse en seco o granularse en húmedo 30 mezclándolos en un aparato adecuado antes de someterlos a compresión. Los gránulos de los ingredientes que se someterán a compresión también pueden prepararse usando técnicas adecuadas de pulverización/fluidización o extrusión/esferonización.

[0119] Los comprimidos pueden formularse con excipientes adecuados para actuar como un comprimido de disolución rápida y/o fusión rápida en la cavidad oral. 35 Además, el comprimido puede estar en la forma de una forma de dosificación

masticable o efervescente. Con formas de dosificación efervescentes, el comprimido puede añadirse a un líquido adecuado que hace que se desintegre, se disuelva y/o se disperse.

**[0120]** Los comprimidos pueden diseñarse para tener una dureza y una friabilidad adecuadas para facilitar la fabricación en una escala industrial que usa el equipo para producir comprimidos a alta velocidad. Además, los comprimidos pueden empaquetarse o llenarse en cualquier clase de recipiente. Debe observarse que en la dureza de los comprimidos, entre otras propiedades, puede influir la forma de los comprimidos. Pueden usarse diferentes formas de comprimidos según la presente invención. Los comprimidos pueden ser circulares, esferoidales, alargados o de cualquier otra forma. La forma de los comprimidos también puede influir en la velocidad de desintegración.

**[0121]** Cualquiera de las formulaciones puede encapsularse en cápsulas de gelatina blanda y dura, que pueden incluir también cualquiera de los excipientes descritos anteriormente. Por ejemplo, la forma de dosificación encapsulada puede incluir cargas, como lactosa y celulosa microcristalina; agentes de deslizamiento, como dióxido de silicio coloidal y talco; lubricantes, como estearato de magnesio; y agentes de desintegración, como almidón (por ejemplo, almidón de maíz). Usando un equipo de relleno de las cápsulas, los ingredientes que se encapsularán pueden molturarse conjuntamente, cribarse, mezclarse, envasarse conjuntamente, y a continuación suministrarse en cápsulas. Los lubricantes pueden estar presentes en una cantidad del 0,5% (p/p) al 2,0% (p/p).

**[0122]** También se describen formulaciones que comprenden fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden formularse en una forma de dosificación líquida para administración oral. Las formulaciones adecuadas pueden incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. El fármaco o profármaco puede formularse como un complejo de resina de intercambio iónico, una partícula microencapsulada, una partícula liposómica, o una partícula o gránulo recubiertos con polímero. Estas formulaciones incluyen opcionalmente diluyentes usados comúnmente en la técnica, como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes. Entre los emulsionantes se incluyen alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites, glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además, las formulaciones pueden incluir adyuvantes como agentes de humectación, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes. Entre los agentes de suspensión adecuados se incluyen alcoholes isoesterílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de 5 sorbitano; celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos. Las formulaciones líquidas pueden suministrarse tal cual, o pueden proporcionarse en cápsulas duras o blandas, por ejemplo.

**[0123]** La cantidad de agente de suspensión presente variará según el agente de suspensión en particular que se use, y la presencia o ausencia de otros ingredientes que 10 tengan capacidad para actuar como agente de suspensión o de contribuir significativamente a la viscosidad de la formulación. La suspensión puede contener también ingredientes que mejoren su gusto como, por ejemplo, edulcorantes; enmascaradores del sabor amargo, como cloruro de sodio; aromatizantes de enmascaramiento del gusto, como contramarum; potenciadores del sabor, como 15 glutamato de monosodio; y agentes aromatizantes. Entre los ejemplos de edulcorantes se incluyen edulcorantes de volumen, como sacarosa, sirope de glucosa hidrogenado, los alcoholes de azúcares sorbitol y xilitol; y agentes edulcorantes como ciclamato de sodio, sacarina sódica, aspartamo y glicirrizinato de amonio. Las formulaciones líquidas pueden comprender además uno o más agentes de tamponamiento, según se 20 necesite, para mantener un pH deseado.

**[0124]** Las formulaciones líquidas también pueden llenarse en cápsulas de gelatina blanda. El líquido puede incluir una solución, suspensión, emulsión, microemulsión, precipitado o cualquier otro medio líquido deseado que contenga el compuesto farmacéuticamente activo. El líquido puede diseñarse para mejorar la 25 solubilidad del compuesto farmacéuticamente activo al liberarse, o puede diseñarse para formar una emulsión o fase dispersa que contenga el fármaco al liberarse. Los ejemplos de dichas técnicas son bien conocidos en la técnica. Las cápsulas de gelatina blanda puede estar recubiertas, según se deseé, con un recubrimiento funcional. Dichos recubrimientos funcionales sirven generalmente para el propósito de retardar la 30 liberación del fármaco durante un periodo predeterminado. Por ejemplo, dichos recubrimientos pueden permitir que la forma de dosificación pase a través del estómago sin someterse al ácido estomacal o a los jugos digestivos. Así, dichos recubrimientos pueden disolverse o erosionarse al alcanzar un punto deseado en el tracto gastrointestinal, como el intestino superior.

35 **[0125]** Para administración rectal, las formulaciones pueden proporcionarse

como un suppositorio. Los supositorios pueden comprender uno o más excipientes no irritantes como, por ejemplo, polietilenglicol, una cera de suppositorio o un salicilato. Dichos excipientes pueden seleccionarse basándose en las propiedades físicas deseables. Por ejemplo, un compuesto que sea sólido a temperatura ambiente pero 5 líquido a la temperatura corporal se fundirá en el recto y liberará el principio activo. La formulación puede proporcionarse alternativamente como un enema para suministro rectal.

**[0126]** La cantidad de la dosis administrada, así como la frecuencia de la dosis, variará dependiendo de la forma de dosificación usada en particular y de la ruta de 10 administración. La cantidad y la frecuencia de la administración también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del sujeto individual. Un médico competente puede determinar fácilmente regímenes de dosificación típicos sin una experimentación innecesaria. Debe observarse también que el clínico o el médico encargado del tratamiento sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la 15 terapia en conjunción con la respuesta del sujeto individual.

**[0127]** En general, la dosificación diaria total para reducir, prevenir y/o tratar la enfermedad inflamatoria intestinal y/o las dolencias intestinales que causan la misma, con cualquiera de las formulaciones según la presente invención, está entre 250 mg y 8.000 mg, o entre 500 mg y 8.000 mg, o entre 1.000 mg y 6.000 mg, o entre 2.000 mg 20 y 4.000 mg. Los profármacos deben formularse para suministrar una dosis equivalente. Puede formularse una dosis oral única que contenga aproximadamente 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1.000 mg, 1.500 mg, 2.000 mg o 3.000 mg, o cualquier cantidad intermedia.

**[0128]** Las formulaciones farmacéuticas que contienen fármaco y/o 25 profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse en dosis únicas o divididas, 1, 2, 3, 4, 5, o más veces al día. Alternativamente, la dosis puede suministrarse una o más veces cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, o más días. En una forma de realización, las formulaciones farmacéuticas se administran una vez al día.

30 **[0129] EJEMPLOS**

**[0130]** Ejemplo 1: Efecto de 4,4'-azo-bis salicilato de disodio en enfermedad inflamatoria intestinal

**[0131]** A un sujeto se le diagnostica colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn leve o moderada. El sujeto recibe una administración diaria de 2 gramos al día de 4,4'-35 azo-bis salicilato de disodio. El sujeto se trata durante 12 semanas. El sujeto lleva

diarios y registros del número y la naturaleza de los movimientos intestinales. Se evalúa el efecto de los tratamientos clasificando los síntomas clínicos de sangre fecal, moco y urgencia. Además, se realiza valoración sigmoidoscópica y biopsias, y se evalúa la eficacia del tratamiento, basándose en la clasificación del resultado 5 sigmoidoscópico y el grado de inflamación histológica en muestras de biopsia rectal. Se valora la seguridad basándose en la comunicación espontánea de efectos secundarios.

10 [0132] EJEMPLO 2: FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE MATRICES DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE 4-AMINOSALICILATO DE SODIO QUE USAN METHOCEL PREMIUM. (PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN EN HÚMEDO)

[0133] El 4-aminosalicilato de sodio se formula en un comprimido de matriz que consigue los siguientes perfiles de disolución objeto.

[0134] Perfiles de disolución objeto

15 [0135] Comprimido de matriz sin recubrimiento funcional. (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	20
2	35
3	55
4	60
6	72
12	100

[0136] Comprimido de matriz con recubrimiento funcional (Tipo A independiente del pH).

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	22
3	30
4	55
6	68
12	95

[0137] Comprimido de matriz con recubrimiento funcional (Tipo B independiente del pH). (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón pH 6,8	
1	0
2	0
3	14
4	22
6	41
12	76

5 [0138] Comprimido de matriz con recubrimiento funcional (dependiente del pH). (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Ácido	
1	0
2	0
Tampón pH 6,8	
1	12
2	27
4	63
6	91

[0139] Comprimido de formulación de matriz

[0140] A continuación se indica el comprimido de formulación de matriz sin recubrimiento (referencia) y los detalles del procesamiento.

## [0141] Composición

Ingrediente	FUNCIÓN	Mg/comp	Mg/comp	Mg/comp
4-aminosalicilato de sodio	Activo	571,76	571,76	571,76
LACTOSA	Diluyente	78,12	28,12	12,12
AVICEL PH101	Diluyente aglutinante	78,12	28,12	12,12
METHOCEL *PREMIUM CR	Polímero de liberación controlada	200,00	300,00	400,00
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	Agente de deslizamiento	2,00	2,00	2,00
ÁCIDO ESTEÁRICO	Lubricante	20,0	20,00	20,0
PVP	Aglutinante	50,0	50,0	50,0
*ALCOHOL ISOPROPÍLICO	Disolvente	N/D	N/D	N/D
TOTAL (mg)	N/D	1.000	1.000	1.068

[0142] \* El grado de Methocel puede cambiarse o alternativamente puede existir un polímero de liberación controlada adecuado a partir de la lista del ejemplo.

[0143] PROCEDIMIENTO -- PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN EN HÚMEDO (usando la composición anterior)

[0144] 1. Se pesan los ingredientes.

[0145] 2. Se coloca el principio activo, el 50% de Avicel y el 50% de la Lactosa, en una mezcladora adecuada. (Por ejemplo, planetaria (Hobart), de alta cizalla (Diosna/Fielder)).

10 [0146] 3. Se mezclan los ingredientes durante 15 minutos para producir una mezcla homogénea.

[0147] 4. Se continúa el mezclado, mientras se añade a la mezcla el líquido de granulación (Solución sodio/PVP).

15 [0148] 5. Se mezclan los ingredientes hasta que se alcanza un punto final de granulación adecuado (se añade más IPA si es necesario para producir un gránulo adecuado).

[0149] 6. Se secan los gránulos (usando un horno o un equipo de fluidización) hasta que se alcanza un nivel aceptable de humedad (<1% aproximadamente) e IPA

(<0,5% aproximadamente). Puede usarse una balanza de humedad de infrarrojo para determinar el contenido de agua, y puede usarse un cromatógrafo de gases para disolventes orgánicos.

[0150] 7. Se hace pasar el granulado en seco a través de un equipo de desmenuzamiento adecuado (por ejemplo, Co-Mill o Fitzpatrick) al que se ajusta un tamiz de tamaño adecuado (100-500 micrómetros).

[0151] 8. Se coloca el granulado en una mezcladora, y se añade el dióxido de silicio coloidal y el resto de lactosa y Avicel.

[0152] 9. Se combina la mezcla durante 15 minutos.

10 [0153] 10. Se añade el ácido esteárico y se mezcla durante 5 minutos más.

[0154] 11. Se comprime la mezcla en comprimidos de forma ovalada (peso objeto, 1.000 mg) en una máquina de compresión adecuada.

15 [0155] Alternativamente, el 4-aminosalicilato de sodio puede disolverse en el IPA (o disolvente alternativo), y el PVP puede mezclarse en la mezcla en seco (antes de la granulación).

[0156] Recubrimiento funcional del comprimido de matriz

20 [0157] El comprimido de formulación de matriz descrito anteriormente puede recubrirse con un recubrimiento funcional. Puede ser dependiente del pH (referencia) o independiente del pH. A continuación se ofrecen ejemplos de ambos tipos de recubrimiento.

[0158] Recubrimiento independiente del pH

25 [0159] Se describen dos tipos de sistemas de polímeros independientes del pH, que pueden usarse para recubrir los comprimidos de matriz descritos anteriormente. (Obsérvese que aunque se describen como usados en un sistema de matriz, estos recubrimientos pueden usarse en sistemas que no sean de matriz, incluyendo los sistemas de recubrimiento de liberación inmediata.)

[0160] Composición – Sistema de polímero A

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
METHOCEL	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>750,00</b>
ETHOCEL	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>250,0</b>
CITRATO DE TRIETILO	<b>Plastificante</b>	<b>12,00</b>
IPA	<b>Disolvente</b>	<b>2.000</b>
TOTAL		<b>3.012</b>

[0161] Procedimiento

**[0162]** 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

**[0163]** 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

5 **[0164]** 3. Cuando se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, se secan los comprimidos en la máquina de recubrimiento.

**[0165] Composición -- Sistema de polímero B**

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
EUDRAGIT RS 12.5	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>900,00</b>
EUDRAGIT RL 12.5	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>300,00</b>
TALCO	<b>Antiadherente</b>	<b>105,00</b>
SEBACATO DE DIBUTILO	<b>Plastificante</b>	<b>15,00</b>
ESTEARATO DE MAGNESIO	<b>Antiadherente</b>	<b>30,00</b>
ACETONA	<b>Disolvente</b>	<b>825,00</b>
ALCOHOL ISOPROPÍLICO	<b>Disolvente</b>	<b>825</b>
<b>TOTAL</b>		<b>3.000,00</b>

**[0166] Procedimiento**

[0167] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0168] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero sobre los comprimidos.

[0169] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, se secan los comprimidos en la máquina de recubrimiento.

10 [0170] Recubrimiento dependiente del pH (referencia)

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd% (p/p)	Lote 1 mg/comp
EUDRAGIT L 100	<b>Polímero</b>	<b>6,39</b>	<b>6,00</b>
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	<b>Plastificante</b>	<b>1,60</b>	<b>1,50</b>
AGUA*	<b>Disolvente</b>	<b>3,26</b>	<b>N/D</b>
ETANOL*	<b>Disolvente</b>	<b>88,75</b>	<b>N/D</b>
<b>TOTAL</b>		<b>100,00</b>	

[0171] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0172] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

15 [0173] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de

recubrimiento de polímero, se secan los comprimidos en una máquina de recubrimiento.

EJEMPLO 3: FORMULACIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE 4-AMINOSALICILATO DE SODIO QUE USAN UN COMPRIMIDO MODIFICADO POR MEMBRANA

[0174] Se formula el 4-aminosalicilato de sodio en un comprimido modificado por membrana para conseguir los siguientes perfiles de disolución.

[0175] Perfiles de disolución objeto

[0176] Comprimido modificado por membrana sin recubrimiento funcional.

10 (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	45
2	80
3	100

[0177] Comprimido modificado por membrana con recubrimiento funcional (Tipo A independiente del pH).

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	13
3	24
4	37
6	61
12	90

**[0178]** Comprimido modificado por membrana con recubrimiento funcional (Tipo B independiente del pH).

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	0
3	21
4	44
6	80
12	100

**[0179]** Comprimido modificado por membrana con recubrimiento funcional (dependiente del pH). (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Ácido	
1	0
2	0
Tampón de pH 6,8	
1	30
2	58
4	91
6	100

**[0180]** En cada uno de estos ejemplos, el producto comprende un núcleo de comprimido de liberación instantánea recubierto con la membrana controlada por difusión. A continuación se ofrecen las formulaciones y el procedimiento de fabricación para ellos.

**[0181] Formulación de núcleos de liberación instantánea**

**[0182] Composición**

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd mg/comp	Ctd Lote g
4-AMINOSALICILATO DE SODIO	Activo	571,76	571,76
LACTOSA ANHIDRA	Diluyente	86,12	86,12
CELULOSA MICROCRISTALINA	Diluyente	86,12	86,12
PVP K30	Aglutinante	40,0	40,0
ÁCIDO ESTEÁRICO	Lubricante	16,0	16,0
<b>TOTAL</b>		<b>800,00</b>	<b>800,00</b>

**[0183] Procedimiento**

**[0184] Opción 1:**

- 5 **[0185]** 1. Se pesan los ingredientes usando una balanza adecuada.
- [0186]** 2. Se colocan el 4-aminosalicilato de sodio, el Avicel y la Lactosa en una granuladora adecuada (por ejemplo, mezcladora de alta cizalla - Diosna/Fielder).
- [0187]** 3. Se mezcla hasta que se produce una mezcla homogénea.
- [0188]** 4. Se disuelve el PVP en agua y se añade lentamente a la mezcla en 10 polvo.
- [0189]** 5. Una vez que se ha añadido toda la solución de aglutinante a la mezcla en polvo, se continúa con el mezclado hasta que se haya conseguido una granulación adecuada.
- [0190]** 6. Se secan los gránulos en una máquina de secado fluidizado o una secadora de bandeja hasta que consigue la sequedad adecuada. Puede usarse una balanza de humedad de infrarrojo para determinar el contenido de agua, y puede usarse un cromatógrafo de gases para disolventes orgánicos.

**[0191]** 7. A continuación se tritura el granulado en seco.

**[0192]** 8. Se coloca el granulado en seco en una mezcladora adecuada 20 (mezcladora de tipo V o Y), y se añade el lubricante y se mezcla durante 5 minutos.

**[0193]** 9. Se comprime la mezcla en comprimidos (800 mg peso) en una máquina de comprimidos adecuada.

**[0194] Opción 2:**

**[0195]** Alternativamente, puede usarse el 50% de la Lactosa y Avicel en la Etapa 2 del procedimiento. Una vez que se produce el granulado en seco, puede añadirse el 50% restante de Lactosa y Avicel a la mezcladora, y mezclarse durante 10 minutos. A continuación se prosigue con la etapa 9 del procedimiento descrito para la 5 Opción 1.

**[0196]** Opción 3:

**[0197]** En otra alternativa, el principio activo, la Lactosa, el Avicel y el PVP pueden granularse en seco, es decir, comprimirse en una granuladora en seco que usa un compactador de rodillo. El material compactado con rodillo puede hacerse pasar a 10 continuación a través de un tamiz adecuado para producir gránulos. A continuación estos gránulos pueden mezclarse con el lubricante (es decir, ácido esteárico) como en la etapa 9 del procedimiento.

**[0198] Formulación de recubrimiento de membrana controlada por difusión**

**[0199] Composición**

	Opción A	Opción B	Opción C
Ingrediente	mg/comp	mg/comp	mg/comp
POLÍMERO	11,00	9,20	11,00
SACAROSA	29,00	17,00	21,00
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	2,00	1,60	1,90
ACEITE DE RICINO POLIMERIZADO	1,00	1,2	1,4
HIDROGENOCARBONATO DE SODIO	1,00	1,00	1,00
ACETONA*	N/D	N/D	N/D
<b>TOTAL</b>			

**[0200]** Polímero = terc-polímero de policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo  
5 y alcohol polivinílico (terc-polímero PVC/PVAc/PVOH)

**[0201]** \* El disolvente se extrae durante el procesamiento.

**[0202] Procedimiento**

**[0203]** 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

10 **[0204]** 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

**[0205]** 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

15 **[0206] Recubrimiento funcional del comprimido modificado por membrana**

**[0207]** La formulación de comprimido de membrana permeable selectivamente anterior (es decir, el comprimido recubierto con membrana controlado por difusión) puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento funcional. Este puede ser dependiente del pH (referencia) o independiente del pH. A continuación se ofrecen 20 ejemplos de ambos tipos de recubrimiento.

**[0208] Recubrimiento dependiente del pH (referencia)**

**[0209] Composición**

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd % (p/p)

EUDRAGIT L 100	Polímero	6,39
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	Plastificante	1,60
AGUA*	Disolvente	3,26
ETANOL*	Disolvente	88,75
<b>TOTAL</b>		<b>100,00</b>

**[0210] Procedimiento**

[0211] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0212] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los 5 comprimidos.

[0213] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

**[0214] Sistema de recubrimiento independiente del pH**

[0215] Se describen dos tipos de sistemas de polímeros independientes del pH 10 para su uso en recubrimiento de los comprimidos descritos anteriormente.

**[0216] Composición - Sistema de polímero A**

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
ETHOCEL	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>760,00</b>
METHOCEL	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>330,0</b>
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	<b>Plastificante</b>	<b>220,00</b>
ETANOL	<b>Disolvente</b>	<b>2.680</b>
AGUA	<b>Disolvente</b>	<b>451</b>
<b>TOTAL</b>		<b>4.441</b>

[0217] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0218] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los 15 comprimidos.

[0219] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

**[0220] Composición - Sistema de polímero B**

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
EUDRAGIT RS 12.5	Polímero de liberación controlada	900,00

EUDRAGIT RL 12.5	Polímero de liberación controlada	300,00
TALCO	Antiadherente	105,00
SEBACATO DE DIBUTILO	Plastificante	15,00
ESTEARATO DE MAGNESIO	Antiadherente	30,00
ACETONA	Disolvente	825,00
ALCOHOL ISOPROPÍLICO	Disolvente	825
TOTAL		3.000,0

[0221] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0222] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

5 [0223] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0224] EJEMPLO 4: FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE 4,4'-AZO-BIS-SALICILATO DE DISODIO

10 [0225] El 4,4'-azo-bis-4-aminosalicilato sódico se formula como un comprimido de liberación modificada que usa una membrana controlada por difusión, con los siguientes perfiles de disolución objeto.

[0226] Perfiles de disolución objeto

[0227] Comprimido modificado por membrana sin recubrimiento funcional. (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	45
2	80
3	100

15 [0228] Comprimido modificado por membrana con recubrimiento funcional (Tipo A independiente del pH).

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	13

3	24
4	37
6	61
12	90

**[0229]** Comprimido modificado por membrana con recubrimiento funcional (Tipo B independiente del pH).

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	0
3	21
4	44
6	80
12	100

[0230] Comprimido modificado por membrana con recubrimiento funcional (dependiente del pH). (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Ácido	
1	0
2	0
Tampón de pH 6,8	
1	30
2	58
4	91
6	100

[0231] Formulación de núcleo de liberación instantánea

5 [0232] Composición

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd mg/comp	Ctd Lote g
Azo-bis-4-aminosalicilato de sodio	Activo	571,76	571,76
LACTOSA ANHIDRA	Diluyente	86,12	86,12
CELULOSA MICROCRISTALINA	Diluyente	86,12	86,12
PVP K30	Aglutinante	40,0	40,0
ÁCIDO ESTEÁRICO	Lubricante	16,0	16,0
TOTAL		800,00	800,00

[0233] Procedimiento

[0234] Opción 1:

[0235] 1. Se pesan los ingredientes usando una balanza adecuada.

[0236] 2. Se coloca el 4-aminosalicilato de sodio, el Avicel y la Lactosa en una 10 granuladora adecuada (por ejemplo, mezcladora de alta cizalla - Diosna/Fielder).

[0237] 3. Se mezcla hasta que se produce una mezcla homogénea.

[0238] 4. Se disuelve el PVP en agua y se añade lentamente a la mezcla en polvo.

[0239] 5. Una vez que se ha añadido la solución de aglutinante a la mezcla en

polvo, se continúa con la mezcla hasta que se ha conseguido una granulación adecuada.

[0240] 6. Se secan los gránulos en una máquina de secado fluidizado o una secadora de bandeja hasta que se consigue una sequedad adecuada.

5 [0241] 7. A continuación se tritura el granulado en seco.

[0242] 8. Se coloca el granulado en seco en una mezcladora adecuada (mezcladora de tipo V o Y), y se añade el lubricante y se mezcla durante 5 minutos.

[0243] 9. Se comprime la mezcla en comprimidos (800 mg peso) en una máquina de comprimidos adecuada.

10 [0244] Opción 2:

[0245] Alternativamente, puede usarse el 50% de la Lactosa y el Avicel en la Etapa 2 del procedimiento. Una vez que se produce el granulado en seco, puede añadirse el 50% restante de la Lactosa y Avicel a la mezcladora, y mezclarse durante 10 minutos. A continuación se continúa con la etapa 9 del procedimiento.

15 [0246] Opción 3:

[0247] En otra alternativa, el principio activo, la Lactosa, el Avicel y el PVP pueden granularse en seco, es decir, comprimirse en una granuladora en seco que usa un compactador de rodillo. El material compactado por rodillo puede hacerse pasar a continuación a través de un tamiz adecuado para producir gránulos. Estos gránulos 20 pueden mezclarse a continuación con el lubricante (es decir, ácido esteárico) como en la etapa 9 del procedimiento.

[0248] **Formulación de recubrimiento de membrana controlada por difusión**

25 [0249] Composición

	Opción A	Opción B	Opción C
Ingrediente	mg/comp	mg/comp	mg/comp
POLÍMERO	11,00	9,20	11,00
SACAROSA	29,00	17,00	21,00
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	2,00	1,60	1,90
ACEITE DE RICINO POLIMERIZADO	1,00	1,2	1,4
HIDROGENOCARBONATO DE SODIO	1,00	1,00	1,00

ACETONA*	N/D	N/D	N/D
TOTAL	44,00	30,00	36,30

[0250] Polímero = terc-polímero de policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo y alcohol polivinílico (terc-polímero PVC/PVAc/PVOH)

[0251] \* El disolvente se elimina durante el procesamiento.

[0252] Procedimiento

5 [0253] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0254] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

10 [0255] 3. Una vez aplicada la cantidad deseada de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0256] **Recubrimiento funcional del comprimido modificado por membrana**

15 [0257] La formulación de comprimidos de membrana permeable selectivamente anterior (es decir, el comprimido modificado por membrana) puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento funcional. Este puede ser dependiente del pH (referencia) o independiente del pH. A continuación se ofrecen ejemplos de los dos tipos de recubrimiento.

[0258] Recubrimiento dependiente del pH (referencia)

[0259] Composición

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd % (p/p)
EUDRAGIT L 100	Polímero	6,39
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	Plastificante	1,60
AGUA*	Disolvente	3,26
ETANOL*	Disolvente	88,75
TOTAL		100,00

20 [0260] Procedimiento

[0261] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0262] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

25 [0263] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0264] Sistema de recubrimiento independiente del pH

[0265] Se describen dos tipos de sistemas de polímeros independientes del pH para su uso en el recubrimiento de los comprimidos descritos anteriormente.

[0266] Composición - Sistema de polímero A

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
ETHOCEL	Polímero de liberación controlada	760,00
METHOCEL	Polímero de liberación controlada	330,0
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	Plastificante	220,00
ETANOL	Disolvente	2.680
AGUA	Disolvente	451
TOTAL		4.441

5 [0267] Procedimiento

[0268] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0269] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

10 [0270] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0271] Composición - Sistema de polímero B

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
EUDRAGIT RS 12.5	Polímero de liberación controlada	900,00
EUDRAGIT RL 12.5	Polímero de liberación controlada	300,00
TALCO	Antiadherente	105,00
SEBACATO DE DIBUTILO	Plastificante	15,00
ESTEARATO DE MAGNESIO	Antiadherente	30,00
ACETONA	Disolvente	825,00
ALCOHOL ISOPROPÍLICO	Disolvente	825
TOTAL		3.000,0

[0272] Procedimiento

[0273] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento

adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0274] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

[0275] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0276] EJEMPLO 5: FORMULACIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE 4,4'-AZO-BIS-SALICILATO DE DISODIO QUE USAN METHOCEL PREMIUM EN DIVERSOS NIVELES (PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN EN HÚMEDO)

10 [0277] El 4,4'-azo-bis-salicilato se formula en un comprimido de matriz para conseguir los siguientes perfiles de disolución objeto.

[0278] Perfiles de disolución objeto

[0279] Comprimido de matriz sin recubrimiento funcional. (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	20
2	35
3	55
4	60
6	72
12	100

[0280] Comprimido de matriz con recubrimiento funcional (Tipo A independiente del pH).

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	22
3	30
4	55
6	68
12	95

[0281] Comprimido de matriz con recubrimiento funcional (Tipo B independiente del pH). (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Tampón de pH 6,8	
1	0
2	0
3	14
4	22
6	41
12	76

[0282] Comprimido de matriz con recubrimiento funcional (dependiente del pH) (referencia)

Tiempo (Horas)	% Liberado
Ácido	
1	0
2	0
Tampón de pH 6,8	
1	12
2	27
4	63
6	91

5 [0283] **Comprimido de formulación de matriz**

[0284] A continuación se ofrecen el comprimido de formulación de matriz sin comprimir y detalles del procesamiento.

**[0285]** Composición

Ingrediente	FUNCIÓN	Mg/comp	Mg/comp	Mg/comp
Azo-bis-4-aminosalicilato de sodio	Activo	571,76	571,76	571,76
LACTOSA	Diluyente	78,12	28,12	12,12
AVICEL PH101	Diluyente aglutinante	78,12	28,12	12,12
METHOCEL *PREMIUM CR	Polímero de liberación controlada	200,00	300,00	400,00
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	Agente de deslizamiento	2,00	2,00	2,00
ÁCIDO ESTEÁRICO	Lubricante	20,0	20,00	20,0
PVP	Aglutinante	50,0	50,0	50,0
*ALCOHOL ISOPROPÍLICO	Disolvente	N/D	N/D	N/D
TOTAL (mg)	N/D	1.000	1.000	1.068

**[0286]** La calidad Methocel puede cambiarse o alternativamente puede ser un polímero de liberación controlada adecuado de la lista de ejemplos.

**[0287]** PROCEDIMIENTO - PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN EN HÚMEDO (usando la formulación anterior)

**[0288]** 1. Se pesan los ingredientes.

**[0289]** 2. Se colocan el principio activo, el 50% de Avicel y el 50% de la Lactosa en una mezcladora adecuada. (Por ejemplo, Planetaria (Hobart), Alta Cizalla (Diosna/Fielder)).

**[0290]** 3. Se mezclan los ingredientes durante 15 minutos para producir una mezcla homogénea.

**[0291]** 4. Se prosigue con el mezclado, mientras se añade a la mezcla el líquido de granulación (Solución de Sodio/PVP).

**[0292]** 5. Se mezclan los ingredientes hasta que se alcanza un punto final de granulación adecuado (se añade más IPA si es necesario para producir un gránulo

adecuado).

- [0293] 6. Se secan los gránulos (usando un horno o un equipo de fluidización) hasta que se alcanza un nivel aceptable de humedad (<1% aproximadamente) e IPA (<0,5% aproximadamente).
- 5 [0294] 7. Se hace pasar el granulado en seco a través de un equipo de desmenuzamiento adecuado (por ejemplo, Co-Mill o Fitzpatrick) provisto de un tamiz de tamaño adecuado (100-500 micrómetros).
- [0295] 8. Se coloca el granulado en una mezcladora, y se añaden dióxido de silicio coloidal y el resto de la Lactosa y el Avicel.
- 10 [0296] 9. Se combina la mezcla durante 15 minutos.
- [0297] 10. Se añade el ácido esteárico y se mezcla durante 5 minutos más.
- [0298] 11. Se comprime la mezcla en comprimidos (peso objeto 1.000 mg) en una máquina de comprimidos adecuada.
- [0299] Alternativamente, el 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio puede disolverse en el IPA (o disolvente alternativo), y el PVP puede mezclarse en la mezcla en seco (antes de granulación).
- 15 [0300] Recubrimiento funcional del comprimido de matriz
- [0301] El comprimido de formulación de matriz descrito anteriormente puede estar recubierto con un recubrimiento funcional. Este puede ser dependiente del pH (referencia) o independiente del pH. A continuación se ofrecen ejemplos de ambos tipos de recubrimiento.
- 20 [0302] Recubrimiento independiente del pH
- [0303] Se describen dos tipos de sistemas de polímeros independientes del pH, para su uso en el recubrimiento de los comprimidos de matriz descritos anteriormente.
- 25 [0304] Composición - Sistema de polímero A

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
ETHOCEL	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>760,00</b>
METHOCEL	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>330,0</b>
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	<b>Plastificante</b>	<b>220,00</b>
ETANOL	<b>Disolvente</b>	<b>2.680</b>
AGUA	<b>Disolvente</b>	<b>451</b>
<b>TOTAL</b>		<b>4.441</b>

- [0305] Procedimiento

[0306] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0307] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

5 [0308] 3. Cuando se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0309] Composición - Sistema de polímero B

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
EUDRAGIT RS 12.5	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>900,00</b>
EUDRAGIT RL 12.5	<b>Polímero de liberación controlada</b>	<b>300,00</b>
TALCO	<b>Antiadherente</b>	<b>105,00</b>
SEBACATO DE DIBUTILO	<b>Plastificante</b>	<b>15,00</b>
ESTEARATO DE MAGNESIO	<b>Antiadherente</b>	<b>30,00</b>
ACETONA	<b>Disolvente</b>	<b>825,00</b>
ALCOHOL ISOPROPÍLICO	<b>Disolvente</b>	<b>825</b>
<b>TOTAL</b>		<b>3.000,00</b>

[0310] Procedimiento

[0311] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0312] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

[0313] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

15 [0314] Composición - recubrimiento dependiente del pH (referencia)

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd % (p/p)	Lote 1 mg/comp
EUDRAGIT L 100	<b>Polímero</b>	<b>6,39</b>	<b>6,00</b>
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	<b>Plastificante</b>	<b>1,60</b>	<b>1,50</b>
AGUA*	<b>Disolvente</b>	<b>3,26</b>	<b>N/D</b>
ETANOL*	<b>Disolvente</b>	<b>88,75</b>	<b>N/D</b>
<b>TOTAL</b>		<b>100,00</b>	

[0315] Procedimiento

[0316] 1. Se cargan los comprimidos en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

[0317] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos.

5 [0318] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, se secan los comprimidos en una máquina de recubrimiento.

[0319] EJEMPLO 6: FORMULACIONES DE 4,4'-AZO-BIS-SALICILATO DE DISODIO

10 [0320] El 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio se incorpora también en las siguientes formulaciones

[0321] Formulaciones de comprimidos de liberación instantánea:

[0322] 1. Formulación de comprimidos de liberación instantánea sin recubrimiento funcional. (referencia)

15 [0323] 2. Formulación de comprimidos de liberación instantánea con recubrimiento funcional - dependiente del pH. (referencia)

[0324] 3. Formulación de comprimidos de liberación instantánea con recubrimiento funcional - independiente del pH.

[0325] Formulaciones multipartícula

20 [0326] 1. Formulación multipartícula de liberación instantánea (sin recubrimiento funcional). (referencia)

[0327] 2. Formulación multipartícula de liberación retardada con recubrimiento funcional - dependiente del pH. (referencia)

[0328] 3. Formulación multipartícula de liberación retardada con recubrimiento 25 funcional - independiente del pH.

[0329] 4. Formulación multipartícula de liberación controlada.

[0330] 5. Formulación multipartícula de liberación retardada/modificada.

[0331] Formulación de comprimidos de liberación instantánea sin recubrimiento funcional:

30 [0332] A continuación se describe una formulación de comprimidos de liberación instantánea y un procedimiento de fabricación.

**[0333] Composición (formulación de comprimidos de liberación inmediata)**

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd% (p/p)
SAL DE SODIO 4-ASA-4-ASA-AZO	Activo	571,76
LACTOSA	Diluyente	128,12
AVICEL PH101	Aglutinante/diluyente en seco	128,12
GLICOLATO DE ALMIDÓN SÓDICO (EXPLOTAB)	Agente de desintegración	100.00
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	Agente de deslizamiento	2,0
ÁCIDO ESTEÁRICO	Lubricante	20,00
PVP	Aglutinante	50,00
*ALCOHOL ISOPROPÍLICO	Disolvente	N/D
TOTAL		1.000

[0334] \*Extraído durante el procesamiento.

[0335] PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN EN HÚMEDO (usando la formulación anterior)

[0336] 1. Se pesan los ingredientes.

[0337] 2. Se disuelve el PVP en el IPA.

[0338] 3. Se combinan la sal sólida de 4-ASA-4-ASA-azo, el 50% del Avicel y el 50% de la Lactosa en una mezcladora adecuada. (Planetaria (Hobart), Alta Cizalla (Diosna/Fielder)).

[0339] 4. Se mezclan los ingredientes durante 15 minutos para producir una mezcla homogénea.

[0340] 5. Se prosigue con el mezclado y se añade líquido de granulación (solución de PVP) a la mezcla.

[0341] 6. Se continúa con el mezclado hasta que se alcanza un punto final de granulación adecuado (se añade más IPA si es necesario para producir un gránulo adecuado).

[0342] 7. Se secan los gránulos (horno o equipo de fluidización) hasta que se alcanza un nivel aceptable de humedad (<1% aproximadamente) e IPA (<0,5% aproximadamente).

[0343] 8. Se hace pasar el granulado en seco a través de un equipo de

desmenuzamiento adecuado (Co-Mill, Fitzpatrick) provisto de un tamiz de tamaño adecuado (100-500 micrómetros).

[0344] 9. Se coloca el granulado en una mezcladora y se añaden dióxido de silicio coloidal, glicolato de almidón sódico y el resto de la Lactosa y el Avicel.

5 [0345] 10. Se mezcla la combinación durante 15 minutos.

[0346] 11. Se añade el ácido esteárico y se mezcla la combinación durante 5 minutos más.

[0347] 12. Se comprime la mezcla en comprimidos (peso objeto 500/1.000 mg) en una máquina de comprimido adecuada.

10 [0348] Formulación multipartícula de liberación modificada de 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio

[0349] A. Multipartículas cargadas con fármaco de liberación instantánea sin recubrimiento funcional

15 [0350] A continuación se ofrece una forma de dosificación multipartícula para la formulación de liberación instantánea y el procedimiento de fabricación.

**[0351] Composición (multipartículas de liberación inmediata)**

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd (mg/g)
SAL SÓDICA DE 4-ASA-4-ASA-AZO	Activo	571,76
SEMILLAS	Vehículo inerte	228,24
PVP	Aglutinante	50,00
TALCO	Antiadherente	125,0
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	Agente de deslizamiento	25,00
DISOLVENTE ADECUADO	Disolvente	N/D
TOTAL		1.000

**[0352]** 1. El 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio, el aglutinante, agente de deslizamiento y el antiadherente se disuelven/suspenden en un disolvente adecuado.

5 **[0353]** 2. A continuación se pulveriza la solución/suspensión en esferas de azúcar usando una máquina de recubrimiento fluidizado apropiada (por ejemplo, Glatt).

**[0354]** 3. Una vez que se ha aplicado toda la suspensión en solución a las semillas, se secan las multipartículas de liberación instantánea cargadas con el fármaco 10 en la máquina de recubrimiento fluidizado.

**[0355]** Las multipartículas de liberación instantánea y los comprimidos descritos anteriormente están recubiertos con una combinación de diferentes polímeros de liberación modificada para producir una serie de diferentes tipos de multipartículas de liberación modificada, que se describen a continuación.

15 **[0356]** B. Formulación de comprimidos de liberación modificada y/o multipartículas de 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio usando el sistema de polímero A.

**[0357] Composición - Sistema de polímero A**

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
EUDRAGIT RS 30D	Polímero de liberación controlada	200,00
TALCO	Antiadherente	60,00
CITRATO DE TRIETILO	Plastificante	12,00
EMULSIÓN DE SIMETICONA	Dispersante	1,00
AGUA	Disolvente	392,00

TOTAL	665,00
-------	--------

**[0358] Procedimiento**

[0359] 1. Las multipartículas o comprimidos de liberación instantánea cargados con fármaco se cargan en una máquina de recubrimiento fluidizado adecuada (por ejemplo, Glatt, Acelacota).

5 [0360] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en las multipartículas de liberación instantánea cargadas con fármaco.

[0361] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, se seca el producto en la máquina de recubrimiento fluidizado.

10 [0362] 4. Para productos de multipartículas, se cargan las multipartículas recubiertas en una cápsula de gelatina dura que usa una máquina de encapsulación automatizada, suficiente para obtener una dosis de 250 mg de 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio por cápsula.

[0363] Un comprimido de liberación instantánea puede recubrirse con este sistema, con el resultado de una formulación de comprimidos de liberación instantánea con recubrimiento funcional independiente del pH, que produce un comprimido de liberación retardada. Además, una multipartícula de liberación instantánea puede recubrirse con este sistema, produciendo una formulación de multipartículas de liberación retardada con recubrimiento funcional, independiente del pH.

20 [0364] Formulación de comprimido y/o multipartículas de liberación modificada de sal 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio que usa el sistema de polímero B

**[0365] Composición - Sistema de polímero B**

Ingrediente	FUNCIÓN	(Lote g)
EUDRAGIT RS 12.5	Polímero de liberación controlada	900,00
EUDRAGIT RL 12.5	Polímero de liberación controlada	300,00
TALCO	Antiadherente	105,00
SEBACATO DE DIBUTILO	Plastificante	15,00
ÁCIDO ESTEÁRICO	Antiadherente	30,00
ACETONA	Disolvente	825,00
ALCOHOL ISOPROPÍLICO	Disolvente	825
TOTAL		3.000,00

**[0366] PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN – FORMULACIÓN DE 4,4'-AZO-BIS-SALICILATO DE SODIO DE MULTIPARTÍCULAS Y/O COMPRIMIDO**

DE LIBERACIÓN MODIFICADA**[0367]** Procedimiento

[0368] 1. Se cargan las multipartículas y/o comprimidos de liberación instantánea cargados con fármaco en una máquina de recubrimiento fluidizado 5 adecuada (por ejemplo, Glatt).

[0369] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en las multipartículas y/o comprimidos de liberación instantánea cargados con fármaco.

[0370] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, se seca el producto en la máquina de recubrimiento 10 fluidizado.

[0371] 4. Si se trata de multipartículas, se encapsula el producto en una cápsula de gelatina dura que usa una máquina de encapsulación automatizada, suficiente para obtener una dosis de 250 mg de 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio por cápsula.

[0372] Cuando se prepara de esta manera, representa una formulación de 15 multipartículas de liberación controlada.

[0373] Formulación de comprimidos y/o multipartículas de liberación modificada de 4,4'-azo-bis-salicilato de disodio que usa solución de polímero C

**[0374]** Composición – Formulación de polímero C (dependiente del pH)

Ingrediente	FUNCIÓN	Ctd % (p/p)	Lote 1 mg/comp
EUDRAGIT L 100	Polímero	6,39	6,00
CITRATO DE ACETILTRIBUTILO	Plastificante	1,60	1,50
AGUA*	Disolvente	3,26	N/D
ETANOL*	Disolvente	88,75	N/D
TOTAL		100,00	

**[0375]** Procedimiento

[0376] 1. Se cargan los comprimidos o multipartículas de liberación instantánea en una máquina de recubrimiento adecuada (por ejemplo, Glatt o Acelacota).

[0377] 2. Se pulveriza la solución de recubrimiento de polímero en los comprimidos o multipartículas.

[0378] 3. Una vez que se ha aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento de polímero, se seca el producto en la máquina de recubrimiento.

[0379] Cuando se prepara de esta manera, representa una formulación de

multipartículas de liberación retardada con recubrimiento funcional, dependiente del pH, o una formulación de comprimidos de liberación retardada con recubrimiento funcional, dependiente del pH. (ambos de referencia)

[0380] Formulación de multipartículas de liberación retardada/liberación modificada

[0381] La opción final de formulación es una formulación de comprimidos y/o multipartículas de liberación retardada/liberación modificada. Se produce recubriendo las multipartículas y/o comprimidos de liberación inmediata con la formulación del Polímero A, seguido por recubrimiento con la formulación de Polímero B independiente del pH o la formulación del Polímero C dependiente del pH (referencia).

[0382] EJEMPLO 7: BIOESTUDIO

[0383] Se diseña un estudio cruzado aleatorizado, equilibrado, de cuatro periodos, de cuatro tratamientos, monodosis y de etiqueta abierta para comparar y evaluar la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación modificada con una forma de referencia de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación modificada se preparan del modo siguiente: a) formulación modificada por membrana de 4-ASA con recubrimiento funcional de Tipo A (véase Ejemplo 3), b) formulación modificada por membrana de 4-ASA con recubrimiento funcional de Tipo B (véase Ejemplo 3), y c) ácido 5,5-azo-bis-salicílico formulado en una formulación modificada por membrana (véase Ejemplo 3, recubrimiento de Tipo A).

[0384] Se aplica una dosis a dieciséis voluntarios sanos en cada una de las cuatro ocasiones con al menos un periodo de reposo de siete días entre cada dosis. Los voluntarios se abstienen de comer y beber, aparte de agua, durante al menos 4 horas antes de la dosis en cada periodo de tratamiento. El agua se prohíbe durante una hora antes y una hora después de la dosis excepto los 150 mL de agua en el momento de la dosis. Se obtienen muestras de sangre venosa en intervalos de tiempo regulares inmediatamente antes de cada dosis durante un periodo de hasta 48 horas. Además, se recoge orina durante el periodo posterior a la dosis de 48 horas. Se miden las concentraciones de 4-ASA y 4-ASA n-acetilado (N-Ac-4-ASA) en plasma y orina mediante HPLC usando un sistema isocrático y detección UV a 300 nm. Se construyen curvas de concentración de plasma individuales y se estiman parámetros farmacocinéticos individuales, medios y relativos que incluyen Tmax, Cmax y AUC. Se estima la recuperación urinaria total del metabolito de 4-ASA y 4-ASA n-acetilado.

[0385] EJEMPLO 8: TRATAMIENTO DE COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN CON 4-ASA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

**[0386]** Se preparan formulaciones de liberación modificada según el Ejemplo 3. A un sujeto se le diagnostica colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn leve o moderada. El sujeto recibe una administración diaria de 4 gramos al día 4-ASA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una forma de liberación modificada. Alternativamente, pueden suministrarse al sujeto 2 gramos al día de ácido 4,4'-azo-bis-salicílico. Los sujetos reciben tratamiento durante 12 semanas. Los sujetos mantienen diarios y registran el número y la naturaleza de los movimientos intestinales. El efecto del tratamiento se evalúa clasificando los síntomas clínicos de sangre fecal, moco y urgencia. Además, se realiza valoración sigmoidoscópica y 10 biopsias, y se evalúa la eficacia del tratamiento, basándose en la clasificación sigmoidoscópica y el grado de inflamación histológica en muestras de biopsia rectal. Se evalúa la seguridad basándose en la comunicación espontánea de los efectos secundarios.

**[0387]** Las formulaciones de este ejemplo muestran eficacia en colitis ulcerosa 15 y en enfermedad de Crohn en términos de tratamiento de la dolencia y de mantenimiento de la remisión de los síntomas de la enfermedad.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende: un salicilato y/o ácido salicílico elegidos entre ácido 4-aminosalicílico, ácido 5-aminosalicílico, sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, y profármacos de los mismos seleccionados entre sulfasalazina, olsalazina, ácido 4,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, ácido 5,4'-azo-bis-salicílico y balsalazida; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un recubrimiento de polímero elegidos entre (a) al menos una entre 10 metilcelulosa e hidroxipropilmelcelulosa, o (b) dos copolímeros de metacrilato de amonio, y opcionalmente al menos un copolímero de ácido metacrílico, en la que la composición muestra un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante, y en la que la composición muestra el siguiente perfil de disolución, cuando se somete a ensayo en un Aparato U.S.P. de Tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, 15 en tampón de pH 6,8 para la prueba:

- 1 hora: menor o igual al 5% de fármaco liberado;  
2 horas: del 0 al 25% de fármaco liberado;  
3 horas: del 15 al 30% de fármaco liberado;  
4 horas: del 40 al 50% de fármaco liberado;  
20 6 horas: del 60 al 75% de fármaco liberado; y  
12 horas: del 90 al 100% de fármaco liberado.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende un núcleo que comprende el salicilato y/o ácido salicílico 25 elegidos entre ácido 4-aminosalicílico, ácido 5-aminosalicílico, sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, y profármacos de los mismos seleccionados entre sulfasalazina, olsalazina, ácido 4,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, ácido 5,4'-azo-bis-salicílico y balsalazida y el recubrimiento de polímero comprende una membrana semipermeable.

30 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el recubrimiento de polímero de (a) comprende además etilcelulosa.

4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 3, en la que el salicilato y/o ácido salicílico se elige entre ácido 4-aminosalicílico o

ácido 5-aminosalicílico, o sales farmacéuticamente aceptables y o ésteres de los mismos.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende 5 ácido 4-aminosalicílico o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, y ácido 5-aminosalicílico, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 3, en la que el salicilato y/o ácido salicílico se elige entre ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,5'-azo-bis-salicílico, ácido 4,4'-azo-bis-salicílico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las 15 reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedad inflamatoria intestinal.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el recubrimiento de polímero comprende hidroxipropilmetylcelulosa o metilcelulosa, y 20 etilcelulosa.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende una matriz polimérica que comprende hidroxipropilmetylcelulosa o metilcelulosa, y se formula como un comprimido de 25 matriz de liberación modificada.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el recubrimiento de polímero comprende dos copolímeros de metacrilato de amonio.

30 11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 10, que comprende además un compuesto de estanqueidad, en la que el compuesto de estanqueidad se aplica a (a) el recubrimiento del polímero, o (b) el núcleo o núcleo comprimido de matriz antes de su aplicación al material polimérico.

35 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el

compuesto de estanqueidad comprende hidroxipropilmethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa o goma de xantano.

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el 5 máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

### Documentos de patente citados en la descripción

- 10 • US 4496553 A [0009]
- US 4880794 A [0009]
- US 4980173 A [0009]
- US 5041431 A [0009]
- US 5840332 A [0010]
- 15 • US 6004581 A [0010]
- US 5541170 A [0011]
- US 5541171 A [0011]
- US 5716648 A [0014] [0020]
- US 5866619 A [0014]
- 20 • US 6506407 B [0014]
- US 20020098235 A [0015]
- US 20010055616 A [0015]
- US 20010036473 A [0015]
- US 20010026807 A [0015]
- 25 • US 20020192282 A [0023]
- US 4374932 A [0024]
- EP 0140848 A [0025]
- WO 0217887 A [0025]
- WO 0076481 A [0025]
- EP 0453001 A [0025]
- WO 9516451 A [0025]
- EP 1101490 A [0025]
- US 4591584 A [0038] [0112]
- US 6602915 B [0039] [0112]
- US 6458776 B [0040]
- US 4088864 A [0064]
- US 4200098 A [0064]
- US 5573776 A [0064]
- US 3845770 A [0070]
- US 3916899 A [0070]
- US 4557925 A [0088]
- US 4559330 A [0112]

### Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- 30 • Nugent et al. Gut, 2001, vol. 48, 571-577 [0013]
- Ginsberg et al. Gastroenterology, 1998, vol. 102, 448-452 [0018]
- Khan M. Z. I. et al. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, vol. 26 (5), 549-554 [0025]
- The Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Marcel Decker, 35 Inc, 2000 [0049]
- Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, and Applications. Marcel Decker, Inc, 1992 [0049]
- chemistry and Application properties of Polymethacrylate Coating Systems. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Marcel Dekker Inc, 109-114 40 [0085]
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association, 2000 [0113]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing, Inc, 2000 [0113]