



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 575**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01995903 .0**  
86 Fecha de presentación : **23.11.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1453487**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2004**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica con múltiples revestimientos.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**

73 Titular/es: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**  
**One Procter & Gamble Plaza**  
**Cincinnati, Ohio 45202, US**

72 Inventor/es: **Dittmar, Gregory, Paul;**  
**Amante, Joseph, Michael;**  
**Cronk, Tony Ryan y**  
**Newby, Daniel, Gary**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 301 575 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**

Forma de dosificación farmacéutica con múltiples revestimientos.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a novedosas formas farmacéuticas unitarias que comprenden agentes terapéuticos con mejor resistencia a la fractura del recubrimiento durante el procesamiento, la fabricación o el envasado.

**10 Antecedentes de la invención**

Varias referencias del estado de la técnica describen las ventajas de la administración de agentes terapéuticos a la parte inferior del tracto gastrointestinal, especialmente al intestino grueso o al colon. Estas referencias ilustran la dificultad de formular formas farmacéuticas que alcancen esta ventaja de administración. Por ejemplo, en US-5.541.170 y US-5.541.171, concedidas ambas a Rhodes y col. el 30 de julio de 1996, se discute la administración de agentes farmacológicamente activos, especialmente ácido 5-aminosalicílico, al intestino grueso para tratar trastornos del colon o del recto. En US-5.686.105, concedida a Kelm y col. el 11 de noviembre de 1997, se describe la administración al colon de agentes terapéuticos en donde la forma farmacéutica comprende un sistema de recubrimiento con al menos una capa de recubrimiento interior y una capa de recubrimiento exterior. La capa de recubrimiento interior es un polímero entérico que comienza a disolverse en medio acuoso a un pH de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 6,3, y la capa de recubrimiento exterior es un polímero entérico que comienza a disolverse en medio acuoso a un pH de entre aproximadamente 6,8 a 7,2. En US-5.171.580, concedida a Lamartino y col. el 15 de diciembre de 1992, se describen preparaciones farmacéuticas que contienen un ingrediente activo que debe ser liberado en la parte inferior del tracto gastrointestinal, el intestino grueso y especialmente el colon, que consiste en un núcleo con la sustancia activa, estando el núcleo recubierto con tres capas protectoras de diferentes solubilidades. Esta referencia está dirigida a proporcionar tanto una liberación más específica y fiable de un principio terapéuticamente activo en la parte inferior del tracto gastrointestinal, especialmente el colon, que se consigue con las tres capas protectoras, como las ventajas de presentar un efecto selectivo en el colon. Otras referencias del estado de la técnica también están dirigidas a las ventajas de suministrar agentes terapéuticos al colon. Estas referencias incluyen US-5.686.106, concedida a Kelm y col. el 11 de noviembre de 1997; US-5.914.132, concedida a Kelm y col. el 22 de junio de 1999; US-4.910.021, concedida a Davis y col. el 20 de marzo de 1990; US-4.432.966, concedida a Zeitoun y col. el 21 de febrero de 1984; US-5.654.004, concedida a Okayama y col. el 5 de agosto de 1997; US-5.900.252, concedida a Calcanchi y col. el 4 de mayo de 1999; US-5.482.718, concedida a Shah y col. el 9 de enero de 1996; US-5.316.772, concedida a Jurgens y col. el 31 de mayo de 1994; EP 225.189, Davies y col., publicada el 10 de junio de 1987; y Khan y col., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(5), 549-554 (2000).

En EP-A-0366621, EP-A-0453001 y WO-A-9827967 se describen formas farmacéuticas que comprenden múltiples recubrimientos.

Ninguna de las anteriores referencias del estado de la técnica, sin embargo, analiza el problema o la posibilidad de que puedan producirse fracturas del recubrimiento durante el proceso, la fabricación o el envasado de la forma de dosificación unitaria para vía oral. Las fracturas del recubrimiento pueden causar una administración o liberación no fiable o no homogénea del agente terapéutico en la región deseada del tracto gastrointestinal. Estas fracturas pueden estar asociadas a una ruptura o liberación precoz de la forma de dosificación unitaria. De hecho, las fracturas del recubrimiento pueden resultar especialmente problemáticas para las formas farmacéuticas unitarias con un tamaño superior a la media o formas farmacéuticas unitarias más pesadas debido al uso de mayores dosis/niveles de la sustancia terapéuticamente activa.

La presente invención, por tanto, se refiere a formas farmacéuticas unitarias sólidas para su administración oral a humanos o animales inferiores que minimizan el impacto o los efectos negativos de las fracturas del recubrimiento, especialmente en el caso de formas farmacéuticas unitarias mayores o más pesadas. Al reducir estos efectos negativos, estas composiciones conservan el sitio de administración deseado de los agentes terapéuticos en el tracto gastrointestinal.

**55 Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria sólida para administración oral a un ser humano o animal inferior que comprende:

- a. una cantidad segura y eficaz de un principio terapéuticamente activo que comprende compuestos 5-aminosalicílicos, compuestos 4-aminosalicílicos, sulfalazina o mezclas de los mismos;
- b. una capa de recubrimiento interior seleccionada del grupo que consiste en poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1, y mezclas de los mismos; y
- c. una capa de recubrimiento exterior que comprende un polímero entérico aplicado sobre la capa de recubrimiento interior;

en donde la capa de recubrimiento interior no es igual que la capa de recubrimiento exterior; en donde si la capa de recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1 entonces la capa de recubrimiento exterior no es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 o no es una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2; y en donde la capa de recubrimiento interior y la capa de recubrimiento exterior no contienen principio terapéuticamente activo.

### Descripción detallada de la invención

La expresión “cantidad segura y eficaz”, en la presente memoria, significa una cantidad de principio terapéuticamente activo o de otro componente de las presentes composiciones suficientemente alta como para producir una modificación positiva significativa de la enfermedad que debe ser tratada, pero suficientemente baja como para evitar efectos adversos graves (con una relación ventaja/riesgo razonable), dentro del ámbito del juicio médico razonable. La cantidad segura y eficaz de un principio terapéuticamente activo o de otro componente de las presentes composiciones variará en función de la enfermedad particular tratada, la edad y la condición física del paciente que es tratado, la gravedad de la enfermedad, la duración del tratamiento, el tipo de la terapia concomitante, el agente seleccionado y factores similares.

#### *Principio terapéuticamente activo*

Los métodos y composiciones de la presente invención comprenden una cantidad segura y eficaz del principio terapéuticamente activo. En una realización, los agentes terapéuticos adecuados para su incorporación en las formas farmacéuticas de la presente invención son aquellos terapéuticamente ventajosos para el tratamiento del colon. Estos incluyen agentes terapéuticos útiles para tratar enfermedades del colon tales como estreñimiento, diarrea, síndrome del colon irritable (IBS), enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, carcinomas, proctitis idiopática, infección en la que la absorción sistémica del agente terapéutico no es necesaria ni deseada, y otras enfermedades o trastornos del colon o del recto. Estos incluyen los compuestos 5-aminosalicílicos, los compuestos 4-aminosalicílicos y la sulfasalazina.

Los agentes terapéuticamente activos están presentes en las formas farmacéuticas sólidas en cantidades unitarias adecuadas. Estas cantidades son conocidas para el experto en la técnica. En una realización, el principio activo es el ácido 5-amino salicílico o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos en un intervalo de dosificación de 400 mg a 1,5 gramos por pastilla y en otra realización es de 700 mg a 900 mg por pastilla.

El principio terapéuticamente activo puede ser incorporado en uno de los diferentes sustratos descritos en la presente memoria de una manera coherente con las propiedades físico-químicas del fármaco y su farmacodinamia utilizando técnicas conocidas por el experto en la técnica.

#### *Las capas de recubrimiento interior y exterior*

Las capas de recubrimiento de la presente invención no contienen ningún principio terapéuticamente activo de la presente invención. Además, las “capas de recubrimiento” descritas en la presente memoria se refieren a un confinamiento o recubrimiento total de la forma de dosificación unitaria sólida (no incluyen esferas de microcristal recubiertas, microgránulos recubiertos, perlas recubiertas, micropartículas o partícula recubiertas ni gránulos recubiertos, del principio terapéuticamente activo).

#### *Capa de recubrimiento interior*

La capa de recubrimiento interior se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1, y mezclas de los mismos. Generalmente la capa de recubrimiento interior se selecciona teniendo en cuenta el sitio de administración deseado preferido y se aplica al núcleo de la forma de dosificación unitaria para conseguir un espesor de recubrimiento mínimo de 20  $\mu\text{m}$  a 120  $\mu\text{m}$ . El espesor del recubrimiento depende del tamaño real de la forma de dosificación unitaria, pero en una realización el espesor del recubrimiento mínimo de la capa de recubrimiento interior es de 20  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ .

En una realización, la capa de recubrimiento interior comprende poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit<sup>®</sup> S) u otro material de polímero entérico que tenga las mismas características de pH de liberación en medio acuoso que Eudragit<sup>®</sup> S. Eudragit<sup>®</sup> S, un copolímero aniónico derivado del ácido metacrílico y del metacrilato de metilometacrilato de metilo, con una relación entre grupos carboxilo libres y los grupos éster de aproximadamente 1:2, y un peso molecular medio de aproximadamente 135.000, de Rohm Tech. En una realización, la capa de recubrimiento interior es cualquier otro polímero con las mismas características de pH de liberación en medio acuoso que Eudragit<sup>®</sup> S.

#### *Capa de recubrimiento exterior*

La capa de recubrimiento exterior comprende un polímero entérico aplicado sobre la capa de recubrimiento interior, en donde la capa de recubrimiento interior no es igual que la capa de recubrimiento exterior. Generalmente, si la capa de recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1 (Eudragit<sup>®</sup>L)

## ES 2 301 575 T3

entonces la capa de recubrimiento exterior no es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) o no es una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2. El material del recubrimiento exterior puede ser cualquier material de recubrimiento que proteja la capa de recubrimiento interior frente a las fracturas durante la manipulación y que se disuelva o sea eliminada en el tracto gastrointestinal antes que la capa de recubrimiento interior. La capa de recubrimiento exterior es un recubrimiento único o un recubrimiento múltiple de un material de polímero entérico. En otra realización, la forma de dosificación unitaria tiene una única capa de recubrimiento exterior. En otra realización, la capa de recubrimiento exterior es un copolímero aniónico. En una realización, el recubrimiento exterior no puede comprender un polímero entérico o mezclas del mismo con el mismo pH de liberación en medio acuoso que el Eudragit® S. Si el recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2, entonces la capa de recubrimiento exterior sólo puede comprender poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) si está mezclado con otro polímero entérico o material de recubrimiento pelicular de manera que el pH de liberación, en medio acuoso, de la mezcla sea inferior al pH de liberación (en medio acuoso) del poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) solo.

Generalmente la capa de recubrimiento exterior se aplica al núcleo de la forma de dosificación unitaria para conseguir un espesor mínimo de 10  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$  y en otra realización es de 30  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ .

En una realización, la capa de recubrimiento exterior se selecciona del grupo que consiste en polimetacrilatos, polimetacrilatos aniónicos, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1, mezclas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimeliato de celulosa, poli(ácido metacrílico, etil acrilato) 1:1, y mezclas compatibles de los mismos.

En otra realización, la capa de recubrimiento exterior es una única capa de una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:1 (Eudragit® L) y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilometacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) en una relación de 1:10 a 1:10, preferiblemente de 1:5 a 1:3 y más preferiblemente de 2:3. El espesor del recubrimiento depende del tamaño real de la forma de dosificación unitaria, pero en una realización el espesor del recubrimiento mínimo de la capa de recubrimiento exterior es de 10  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ , y en otra realización es de 20  $\mu\text{m}$  a 40  $\mu\text{m}$ .

En una realización, la función de la capa de recubrimiento exterior es evitar o minimizar las fracturas de la capa de recubrimiento interior durante el proceso de formulación, la fabricación y el envasado, y la función de la capa de recubrimiento interior es conservar el punto de liberación del principio terapéuticamente activo deseado en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo si el recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S), la presente invención conserva el punto de liberación deseado, como se describe, por ejemplo, en US-5.541.170 y US-5.541.171, concedidas a Rhodes y col.

En una realización, el espesor total del recubrimiento (de ambas capas de recubrimiento interior y exterior juntas) es de 5  $\text{mg}/\text{cm}^2$  a 40  $\text{mg}/\text{cm}^2$  y en otra realización es de 10  $\text{mg}/\text{cm}^2$  a 15  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

A continuación se presentan ejemplos específicos de la capa de recubrimiento exterior.

Eudragit® L es un copolímero aniónico derivado del ácido metacrílico y del metacrilato de metilo, con una relación entre los grupos carboxilo libres y los grupos éster de aproximadamente 1:1 y un peso molecular medio de aproximadamente 135.000, de Rohm Tech;

Eudragit® L 30 D es una dispersión de resina acrílica acuosa, un copolímero aniónico derivado del ácido metacrílico y el etil acrilato con una relación entre grupos carboxilo libres y grupos éster de aproximadamente 1:1 y un peso molecular medio de aproximadamente 250.000 (se suministra como una dispersión acuosa que contiene 30% p/p de sustancia de barniz seco);

Eudragit® L 100-55 es un copolímero aniónico derivado del ácido metacrílico y del etil acrilato, con una relación entre grupos carboxilo libres y grupos éster de aproximadamente 1:1 y un peso molecular medio mayor que aproximadamente 100.000;

Para mejorar la elasticidad de los materiales de recubrimiento, preferiblemente el material de recubrimiento de la presente invención también comprende un plastificante. Los plastificantes apropiados incluyen polietilenglicoles, propilenglicoles, 1, 2-propilenglicol, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de tributilo, tributirina, glicolato de butilftalil butilo (Santicizer® B-16, de Monsanto, St. Louis, Missouri), triacetina, aceite de ricino y ésteres del ácido cítrico; en otra realización el plastificante es ftalato de dibutilo, citrato de tributilo o citrato de trietilo. Estos plastificantes están presente en una cantidad que facilita el proceso de recubrimiento y permite obtener una película de recubrimiento homogénea con mejor estabilidad física. Generalmente el material de recubrimiento comprende de 0% a 50% de un plastificante, preferiblemente de 2% a 25% en peso, más preferiblemente de 10% a 20%, en peso del polímero entérico.

Además, para facilitar el proceso de recubrimiento, el material de recubrimiento también puede comprender partículas sólidas inertes. Las partículas sólidas inertes preferidas incluyen talco y dióxido de titanio.

## ES 2 301 575 T3

La selección de los plastificantes opcionales y de las partículas sólidas inertes opcionales, y los niveles de los mismos, del tipo de formulación del recubrimiento (disolvente, solución acuosa amoniacal o dispersión acuosa) y del proceso está basada en el polímero entérico específico o los recubrimientos pelliculares utilizados y el tipo de forma farmacéutica utilizada según criterios conocidos por el experto en la técnica. El disolvente para las capas de recubrimiento puede ser orgánico o acuoso. En una realización, la capa de recubrimiento se obtiene mediante el uso de una dispersión acuosa del material de recubrimiento.

### *La forma farmacéutica y el método para fabricar la forma farmacéutica*

Una cantidad segura y eficaz de principio terapéuticamente activo se incorpora a una forma de dosificación unitaria sólida. El término “forma de dosificación unitaria sólida” significa cualquier forma farmacéutica, preferiblemente no líquida, prevista para ser ingerida y que tiene una forma suficientemente definida como para ser recubierta. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden seleccionarse del grupo que consiste en una cápsula dura o blanda o una pastilla comprimida. En una realización, las formas farmacéuticas sólidas de la presente invención son seleccionadas del grupo que consiste en cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura y pastillas comprimidas de cualquier tamaño o forma. En una realización, la forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende una forma de dosificación unitaria de 550 mg a 1,5 gramos de peso total, en otra realización de 600 mg a 1,2 gramos de peso total y en incluso otra realización de 750 mg a 1 gramo de peso total.

En una realización, la forma de dosificación unitaria es una cápsula de gelatina elástica blanda esférica o elíptica. La cápsula de gelatina elástica blanda se llena con principio terapéuticamente activo suspendido en un vehículo adecuado compatible con la cápsula de gelatina blanda.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria es una cápsula dura (es decir una cápsula dura de almidón o gelatina), por ejemplo una cápsula de almidón tal como Capill® de Capsugel (Greenwood, SC) en donde la longitud del eje longitudinal de la cápsula es inferior a 10 mm y no más de 1,5 veces mayor que el diámetro del eje corto de la cápsula. La cápsula puede llenarse con una forma sólida de principio terapéuticamente activo como se ha descrito anteriormente o, de forma alternativa, con principio terapéuticamente activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado compatible con la pared de la cápsula.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria es una pastilla esférica o elíptica comprimida. La pastilla comprende una forma sólida de principio terapéuticamente activo y es comprimida utilizando equipos y procesos convencionales.

Además del principio terapéuticamente activo, las composiciones de esta invención también generalmente comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables. En la presente memoria, “excipiente” significa uno o más diluyentes o sustancias encapsulantes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para ser administrados a un sujeto. El término “compatible”, en la presente memoria, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el principio activo y entre sí de forma que no se produzcan interacciones que puedan prácticamente reducir la eficacia farmacéutica de la composición en las condiciones de uso habituales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables deben, lógicamente, tener una pureza suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente baja de forma que resulten adecuados para ser administrados al sujeto tratado. Los excipientes pueden actuar facilitando la incorporación del principio terapéuticamente activo en la forma farmacéutica, modificando la liberación del principio terapéuticamente activo de la forma farmacéutica, estabilizando el principio terapéuticamente activo o mejorando la absorción del principio terapéuticamente activo. Los excipientes deberían ser seguros para su uso previsto a los niveles utilizados en la formulación. La formulación del principio terapéuticamente activo y de los excipientes se selecciona según criterios bien conocidos por el experto en la técnica para conseguir los niveles deseados de velocidad de liberación, estabilidad y absorción y para facilitar la fabricación de la forma farmacéutica.

Algunos ejemplos de excipientes o componentes farmacéuticamente aceptables de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón glicolato sódico a un nivel de 1% a 8% en peso, en otra realización de 2% a 4% en peso; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio; o sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; emulsionantes, tales como los Tweens®; agentes humectantes tales como lauril sulfato sódico; agentes colorantes; agentes saborizantes; excipientes; agentes de compresión; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica y solución tampón fosfato. Se describen excipientes en *Pharmaceutical Sciences de Remington Mack Publishing Co.* (19ª ed. 1995); *Modern Pharmaceuticals*, vol. 7, caps. 9 y 10, Banker & Rhodes (1979); Lieberman y col., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 2ª ed. (1976). Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc. que no son críticas para los fines de la presente invención y pueden ser realizadas sin dificultad por el experto en la técnica.

En una realización, todas las formas farmacéuticas de la presente invención tienen un tamaño uniforme antes del recubrimiento con las capas de recubrimiento. El tamaño uniforme permite obtener un espesor uniforme del recubrimiento y una disolución más uniforme de las capas de recubrimiento.

## ES 2 301 575 T3

Los polímeros entéricos son generalmente aplicados sobre las formas farmacéuticas unitarias como soluciones en disolventes orgánicos o acuosos. Los disolventes habitualmente utilizados como vehículos son agua, cloruro de metileno, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo y combinaciones de los mismos. La elección del disolvente está basada principalmente en la solubilidad del polímero, la facilidad de evaporación y la viscosidad de la solución.

Algunos polímeros también están disponibles como sistemas acuosos. A diferencia de las soluciones orgánicas, estos sistemas basados en agua pueden prepararse a alta concentración sin que se produzca una elevada viscosidad. Asimismo, estos sistemas acuosos no presentan los problemas asociados a los sistemas orgánicos tales como inflamabilidad, toxicidad del disolvente residual en la forma farmacéutica, etc.

El recubrimiento puede realizarse mediante métodos conocidos por el experto en la técnica tales como utilizando un equipo de lecho fluido, paneles perforados, una bandeja farmacéutica normal, recubrimiento por compresión, métodos de pulverización continuos o cortos o mediante purgado. Por ejemplo, puede aplicarse una dispersión plastificada de polímero de recubrimiento sobre el núcleo de la pastilla que comprende el principio terapéuticamente activo pulverizando con cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. En una realización, las formas farmacéuticas unitarias sólidas son recubiertas con métodos de pulverización continuos. En una realización, la capa de recubrimiento exterior se aplica después de la capa de recubrimiento interior pero antes de que la capa de recubrimiento interior se haya secado y/o curado. En otra realización, la capa de recubrimiento exterior se aplica inmediatamente, p. ej. al cabo de algunos segundos, después de aplicar la capa de recubrimiento interior. Si se desea un recubrimiento de acabado brillante sobre la forma farmacéutica sólida de la presente invención, puede aplicarse una pequeña cantidad de polietilenglicol a la forma farmacéutica acabada.

Los siguientes ejemplos no limitativos proporcionan formulaciones típicas para las composiciones de la presente invención.

### Ejemplo 1

Un granulado húmedo de 5-ASA (ingrediente activo), lactosa y povidona se mezcla con talco, estearato de magnesio, almidón glicolato sódico y dióxido de silicio coloidal. La mezcla es comprimida en pastillas de aproximadamente 1034 mg que contienen 800 mg del ingrediente activo en una prensa para pastillas giratoria farmacéutica convencional.

Se aplica una capa interior de un recubrimiento de EUDRAGIT® S de recubrimiento seco de 9,2 mg/cm<sup>2</sup> (es decir aproximadamente 62 micrómetros) a los núcleos de pastilla vertiendo primero una parte de la fórmula de recubrimiento sin pigmentos y después pulverizando el recubrimiento sobre las pastillas. La suspensión de recubrimiento pulverizada sobre las pastillas contiene aproximadamente 62% en peso con respecto a la sustancia seca de Eudragit® S y está basada en alcohol isopropílico y acetona con dibutilftalato como plastificante activo.

El recubrimiento exterior se aplica inmediatamente después de aplicar el recubrimiento interior o una vez que el recubrimiento interior ha curado. La capa de recubrimiento exterior es pulverizada sobre las pastillas para conseguir un recubrimiento seco de 4,1 mg/cm<sup>2</sup> (es decir, de aproximadamente 28 micrómetros). Esta suspensión de recubrimiento contiene aproximadamente 61% en peso con respecto a la sustancia seca de EUDRAGIT® S y L en una relación de 3:2. Está basada en alcohol isopropílico y acetona con dibutilftalato como plastificante activo.

### Ejemplo 2

Un granulado húmedo de 5-ASA (ingrediente activo), lactosa y povidona se mezcla con talco, estearato de magnesio, almidón glicolato sódico y dióxido de silicio coloidal. La mezcla es comprimida en pastillas de aproximadamente 1570 mg que contienen 1200 mg del ingrediente activo en una prensa para pastillas giratoria farmacéutica convencional.

Una capa interior de una mezcla de EUDRAGIT® S y L de recubrimiento seco de 8,8 mg/cm<sup>2</sup> (es decir de aproximadamente 60 micrómetros) se aplica en primer lugar a los núcleos de pastilla vertiendo una parte de la fórmula de recubrimiento sin pigmentos y después pulverizando el recubrimiento sobre las pastillas. La suspensión de recubrimiento pulverizada sobre las pastillas contiene aproximadamente 61% en peso con respecto a la sustancia seca de Eudragit® S y L en una relación de 3:2 y está basada en alcohol isopropílico y acetona con dibutilftalato como el plastificante activo.

El recubrimiento exterior se aplica inmediatamente después de aplicar el recubrimiento interior o una vez que el recubrimiento interior ha curado. La capa de recubrimiento exterior es pulverizada sobre la pastilla para conseguir un recubrimiento seco de 11,9 mg/cm<sup>2</sup> (es decir de aproximadamente 80 micrómetros). Esta suspensión de recubrimiento contiene aproximadamente 38% en peso con respecto a la sustancia seca de EUDRAGIT® L y está basada en alcohol isopropílico y acetona con citrato de trietilo como el plastificante activo.

# ES 2 301 575 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral a un ser humano o animal inferior que comprende:

- 10 a. una cantidad segura y eficaz de un principio terapéuticamente activo que comprende compuestos 5-aminosalicílicos, compuestos 4-aminosalicílicos, sulfalazina o mezclas de los mismos;
- 15 b. una capa de recubrimiento interior seleccionada del grupo que consiste en poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, y mezclas de los mismos, preferiblemente el recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2; y
- 20 c. una capa de recubrimiento exterior que comprende un polímero entérico aplicado sobre la capa de recubrimiento interior, en donde la capa de recubrimiento interior no es igual que la capa de recubrimiento exterior; en donde si la capa de recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 entonces la capa de recubrimiento exterior no es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 o no es una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2; y en donde la capa de recubrimiento interior y la capa de recubrimiento exterior no contienen principio terapéuticamente activo.

25 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la capa de recubrimiento interior es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2.

30 3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de recubrimiento exterior se selecciona del grupo que consiste en polimetacrilatos aniónicos, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 y mezclas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 y mezclas compatibles de los mismos, preferiblemente una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1.

35 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el espesor total del recubrimiento de las capas de los recubrimientos interior y exterior combinadas es de 5 mg/cm<sup>2</sup> a 40 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 10 mg/cm<sup>2</sup> a 15 mg/cm<sup>2</sup>.

40 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación sólida se recubre mediante métodos de pulverización continuos en donde la capa de recubrimiento exterior se aplica después de la capa de recubrimiento interior pero antes de que la capa de recubrimiento interior se haya secado o curado.

45 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el principio terapéuticamente activo es ácido 5-aminosalicílico.

50 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación sólida es una pastilla comprimida.