

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 844**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/136** (2006.01)

**A61K 31/606** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2018** **E 18211154 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024** **EP 3662902**

54 Título: **Formulación de administración de fármacos en el colon**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.02.2025**

73 Titular/es:

**TILLOTTS PHARMA AG (100.00%)**  
**Baslerstrasse 15**  
**4310 Rheinfelden, CH**

72 Inventor/es:

**VARUM, FELIPE y**  
**BRAVO GONZÁLEZ, ROBERTO CARLOS**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 994 844 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación de administración de fármacos en el colon

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

El direccionamiento de fármacos al intestino es bien conocido y hace más de cientos de años que se sabe sobre el mismo. Comúnmente, la diana de los fármacos es el intestino delgado, aunque el colon se puede utilizar como un medio para lograr una terapia local o un tratamiento sistémico. Los requisitos para los recubrimientos en los fármacos son diferentes dependiendo del sitio diana. Con el fin de llegar al colon, es necesario que los fármacos pasen a través del intestino delgado y, por lo tanto, es un requisito que un recubrimiento de liberación retardada destinado a liberar el fármaco en el colon no libere el fármaco en el intestino delgado.

15 Los productos recubiertos para su liberación en el intestino delgado comúnmente usan recubrimientos poliméricos que se disuelven o desintegran de una manera dependiente del pH. En el entorno de pH bajo del estómago, el recubrimiento de polímero es insoluble. Sin embargo, al llegar al intestino delgado, el pH se eleva a 5 o más y el recubrimiento polimérico se disuelve o desintegra. Un recubrimiento comúnmente utilizado es uno que contiene grupos carboxílicos ionizables. A niveles de pH más altos, los grupos carboxílicos se ionizan, permitiendo que los recubrimientos poliméricos se desintegren o disuelvan. Los polímeros comunes de este tipo que se utilizan incluyen Eudragit® L y Eudragit® S.

Se conocen varios procedimientos para mejorar la liberación en el intestino delgado asegurando una liberación más temprana del fármaco. El documento US2008/0200482 es una de varias referencias que describe la neutralización parcial de los grupos carboxílicos con el fin de reducir el pH al que se produce la desintegración. El documento W02008/135090 describe un comprimido con una capa interna de material parcialmente neutralizado y una capa externa con menos o ninguna neutralización. Se dice que esto da como resultado la desintegración en un punto de tiempo anterior cuando se transfiere desde el estómago.

30 La liberación de fármacos en el colon generalmente requiere una estrategia alternativa. El colon es susceptible a una serie de estados de enfermedad, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, el estreñimiento, la diarrea, la infección y el carcinoma. En tales condiciones, el fármaco dirigido al colon maximizaría la efectividad terapéutica del tratamiento. El colon también se puede utilizar como un portal para la entrada de fármacos en la circulación sistémica. Se desarrollaron varias formulaciones para la administración de fármacos en el colon, incluidos los profármacos, así como las formas de dosificación formuladas, siendo esta última más popular ya que el concepto, una vez probado, se puede aplicar a otros fármacos.

40 La mayor población bacteriana en el colon también se ha explotado en el desarrollo de formas de dosificación de administración de fármacos en el colon mediante el uso, como materiales portadores digeribles, de polisacáridos de origen natural que constituyen sustratos para las numerosas enzimas producidas por las bacterias residentes del colon. Estos materiales generalmente pueden pasar intactos a través de las regiones gastrointestinales superiores, pero se digieren al entrar en el colon. Los ejemplos incluyen almidón, amilosa, amilopectina, pectina, quitosano, galactomanano y goma guar.

45 Una atracción importante del uso de polisacáridos en esta estrategia enzimática bacteriana para la administración de fármacos en el colon es que los materiales utilizados son de calidad alimentaria y, por lo tanto, serían seguros para su uso en humanos. Por lo general, se aplican como recubrimientos o se incorporan en el material del núcleo como un portador de matriz, y su digestión a la entrada en el colon por las enzimas bacterianas del colon conduce a la liberación de la carga de fármaco. Un ejemplo de una formulación de este tipo, que emplea un recubrimiento de amilosa, se describe en el documento EP0343993A (BTG International Limited).

Sin embargo, una limitación importante con estos materiales de origen natural es que se hinchan excesivamente en medios acuosos, lo que conduce a la lixiviación de la carga de fármaco en las regiones gastrointestinales superiores.

55 Para impedir este problema, los materiales naturales se utilizaron en una mezcla con varios materiales impermeables.

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

60 Un artículo en el Journal of Controlled Release (Milojevic y col.; 38; (1996); 75-84) informa los resultados de las investigaciones relacionadas con la incorporación de una gama de polímeros insolubles en un recubrimiento de amilosa para controlar el hinchamiento de la amilosa. Se evalúa una gama de copolímeros a base de celulosa y acrilato, y se descubrió que una etilcelulosa disponible en el mercado (Ethocel®) controla la hinchazón de la manera

más efectiva. Se emplea un recubrimiento soluble dependiente del pH de Eudragit® L 100, pero solo en un sistema multicapa que comprende un recubrimiento bioactivo con un recubrimiento interno de amilosa y, a continuación, un recubrimiento externo de Eudragit® L 100.

- 5 En el documento WO99/21536A (BTG International Limited) también se describe una composición de recubrimiento a base de amilosa. La composición de recubrimiento comprende una mezcla de amilosa y un polímero formador de película independiente del pH insoluble en agua que se forma a partir de un material polimérico celulósico o de acrilato insoluble en agua.
- 10 El documento WO99/25325A (BTG International Limited) también describe un recubrimiento de liberación retardada que comprende amilosa y (preferiblemente) etilcelulosa o alternativamente un polímero de acrilato insoluble. La composición de recubrimiento también incluye un plastificante y el procedimiento tiene una aplicación particular en la preparación de formas de dosificación que comprenden materiales activos que son inestables a temperaturas superiores a 60 °C, ya que la composición se forma a temperaturas más bajas que esta.
- 15 El documento WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) describe un recubrimiento de liberación retardada específico para el metasulfobenzato de sodio de prednisolona bioactivo que comprende amilosa vítrea, etilcelulosa y sebacato de dibutilo.
- 20 El uso de polisacáridos distintos de la amilosa amorfa en un recubrimiento de liberación retardada se describe en el documento GB2367002 (British Sugar PLC). Los ejemplos incluyen goma guar, goma karaya, goma tragacanto y goma xantana. Las micropartículas de estos polisacáridos se dispersan en una matriz polimérica formadora de película insoluble en agua formada, por ejemplo, a partir de un derivado de celulosa, un polímero acrílico o una lignina.
- 25 El documento WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) describe una formulación farmacéutica peroral que contiene un fármaco y un quitosano (un polisacárido obtenido a partir de quitina) para controlar su liberación. El fármaco y el quitosano se mezclan para obtener una mezcla de polvo mecánica homogénea que se granula y, a continuación, opcionalmente se convierte en comprimidos. La granulación se puede realizar con un polímero entérico (tal como un copolímero de ácido metacrílico) o los gránulos pueden estar provistos de un recubrimiento entérico poroso.
- 30 El documento WO2004/052339A (Salvona LLC) describe un sistema de liberación de fármaco dependiente del pH que es un polvo de flujo libre de nanoesferas hidrófobas sólidas que comprende un fármaco encapsulado en una microesfera sensible al pH. Las nanoesferas se forman a partir del fármaco en combinación con un material de cera,
- 35 y la microesfera sensible al pH se forma a partir de un polímero sensible al pH (tal como un polímero Eudragit®) en combinación con un material sensible al agua tal como un polisacárido.
- Un artículo en el European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari y col.; 28; de marzo de 2006; 307-314) informa los resultados de las investigaciones sobre el uso de ciertos polímeros de polimetacrilato para, entre otras cosas,
- 40 controlar la hinchazón de la inulina. Los polímeros de polimetacrilato probados fueron Eudragit® RS; Eudragit® RL; mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® RL; Eudragit® FS; y mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® S.
- El documento US5422121 (Rohm GmbH) describe una forma de dosificación oral que tiene un núcleo que contiene al menos un ingrediente activo encerrado dentro de un material de cubierta que comprende un polisacárido que se
- 45 descompone en el colon mezclado con un polímero formador de película. La relación en peso de polisacárido a polímero formador de película es de 1:2 a 5:1, preferiblemente de 1:1 a 4:1. La difusión prematura del ingrediente activo desde el núcleo se puede suprimir utilizando una capa aislante resistente gástrica. La referencia ejemplifica, entre otros, comprimidos que tienen una capa aislante interna de Eudragit® L30D con una capa externa que comprende Eudragit® L30D y goma guar (Ejemplo 2).
- 50 El documento WO96/36321A describe una forma de dosificación oral que comprende un núcleo que contiene bisacodilo y un recubrimiento de polímero entérico para el núcleo, donde el recubrimiento comprende al menos una capa de recubrimiento interna y una capa de recubrimiento externa. La única o cada una de las capas de recubrimiento internas es un polímero entérico que comienza a disolverse en un medio acuoso a un pH de alrededor de 5 a alrededor
- 55 de 6,3, y la capa de recubrimiento externa es un polímero entérico que comienza a disolverse en un medio acuoso a un pH de alrededor de 6,8 a alrededor de 7,2. Los materiales de recubrimiento de polímero entérico para la o las capas internas se seleccionan de entre el grupo que consiste en ftalato de acetato de celulosa; trimelitato de acetato de celulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo; poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1; y mezclas
- 60 compatibles de los mismos.

El documento WO2007/122374A describe una formulación de administración de fármacos en el colon donde se usa una mezcla de un material polimérico formador de película dependiente del pH y un polisacárido tal como almidón. Aunque se sabe que esta formulación muestra liberación retardada seguida de una liberación rápida del fármaco, se preferiría

si la liberación del fármaco fuera más rápida en el colon.

Tanto el documento WO2013/164315A como el documento WO2013/164316A describen formulaciones de administración de fármacos en el colon donde se utiliza una mezcla de un material polimérico formador de película dependiente del pH y un polisacárido como el almidón como capa externa. Se utiliza una capa interna que es soluble en fluido intestinal o fluido gastrointestinal, que se selecciona de entre un polímero de ácido policarboxílico que está parcialmente neutralizado y un polímero no iónico. La capa interna que comprende el polímero no iónico comprende adicionalmente un agente amortiguador y/o una base.

- 10 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para administrar un fármaco al colon de un sujeto, donde dicha formulación comprende:

un núcleo, un recubrimiento para el núcleo y una capa de aislamiento entre el núcleo y el recubrimiento, el núcleo comprende un fármaco y el recubrimiento comprende una capa externa y una capa interna,

- 15 donde la capa externa comprende un polímero entérico formador de película que tiene un umbral de pH a un pH 6 o superior, y  
donde la capa interna comprende un polímero no iónico formador de película que es soluble en fluido intestinal o gastrointestinal, y un agente amortiguador en una cantidad de más del 20 al 60 % en peso, según el peso en seco del  
20 polímero no iónico.

- Se descubrió sorprendentemente que las formulaciones de fármaco de liberación retardada de la presente invención muestran ventajosamente un perfil de liberación inalterado en tampón de Krebs (pH 7,4) no solo cuando la formulación se expuso previamente a fluidos gástricos simulados en estado de ayuno (Fasted State Simulated Gastric Fluids, FaSSGF) sino también cuando la formulación se expuso a fluidos gástricos simulados en estado de alimentación (Fed State Simulated Gastric Fluids, FSSGF). Esto es ventajoso ya que la liberación del fármaco usando las formulaciones de la presente invención es relativamente constante independientemente del momento de tomar la formulación del fármaco o la dieta del usuario. Además, el mecanismo de liberación de aceleración del fármaco es independiente del estado del estómago, es decir, si el estómago está en el estado "alimentado" o en el estado "en ayunas".

- 30 Una ventaja adicional es que las formulaciones de la presente invención no contienen una capa intermedia que contenga un material entérico. Los materiales entéricos son relativamente caros y, por lo tanto, la ausencia de una capa intermedia que contenga dicho material, mientras se mantiene el rendimiento, reducirá el costo de producción de la formulación de liberación retardada. Además, los polímeros entéricos cuando se neutralizan para permitir la  
35 formación de una composición de recubrimiento acuosa requieren una gran cantidad de plastificante para permitir una buena formación de película e impedir la fragilidad.

- Una ventaja técnica adicional de la presente invención (en comparación, por ejemplo, con la formulación descrita en el documento WO01/76562A) es que sustancialmente no se libera ningún fármaco durante un período prolongado (es decir, mientras se disuelve el recubrimiento), después de lo cual el fármaco se libera relativamente rápido. Esto contrasta con los comprimidos de matriz de liberación sostenida descritos en el documento WO01/76562A a partir de los cuales el perfil de liberación del fármaco es gradual desde el principio en lugar de retardado y, a continuación, pulsátil.

#### 45 Capa Externa

La capa externa comprende un polímero entérico formador de película que tiene un umbral de pH a alrededor de un pH 6 o superior. En realizaciones preferidas, la capa externa comprende una mezcla del polímero entérico y un polímero enzimáticamente degradable que se degrada por enzimas colónicas.

- 50 Se descubrió una mezcla de dos polímeros adecuados en una proporción adecuada, aplicada como un recubrimiento de película sobre un núcleo, al menos minimiza, y puede eliminar sustancialmente, la liberación de fármaco en el estómago y el intestino delgado. Se cree que la liberación posterior del fármaco en el colon ocurre por los desencadenantes fisiológicos activos combinados: es decir, mediante la disolución del segundo material, particularmente Eudragit® S, y la digestión del primer material, por ejemplo, almidón o amilosa.

- La proporción del polímero enzimáticamente degradable al polímero entérico formador de película es típicamente al menos 1:99, por ejemplo, al menos 10:90 y preferiblemente al menos 25:75. La proporción es típicamente no más de 99:1, por ejemplo, no más de 75:25 y preferiblemente no más de 60:40. En algunas realizaciones, la proporción puede ser de no más de 35:65. En algunas realizaciones preferidas, la proporción es de 10:90 a 75:25, por ejemplo, de 10:90 a 60:40 y preferiblemente de 25:75 a 60:40. En algunas realizaciones particularmente preferidas, la proporción es de 15:85 a 35:65, por ejemplo, de 25:75 a 35:65 y preferiblemente de alrededor de 30:70. En otras realizaciones particularmente preferidas de la invención, la proporción es de 40:60 a alrededor de 60:40, por ejemplo, de alrededor de 50:50.

El espesor del recubrimiento de la capa externa del núcleo es típicamente de alrededor de 10 µm a alrededor de 300 µm. Sin embargo, el espesor de un recubrimiento específico dependerá de la composición del recubrimiento y del tamaño del núcleo. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento es directamente proporcional a la cantidad de polisacárido en el recubrimiento.

Por consiguiente, en realizaciones donde el recubrimiento de la capa externa comprende almidón con alto contenido de amilosa y Eudragit® S en una relación de alrededor de 30:70, el espesor del recubrimiento puede ser de alrededor de 70 µm a alrededor de 300 µm, y preferiblemente de alrededor de 150 µm a alrededor de 250 µm. El espesor (en µm) para una composición de recubrimiento dada depende del tamaño del núcleo.

La cantidad de polímero entérico en la capa exterior no está relacionada con el tamaño del núcleo. El recubrimiento externo típicamente tiene una cantidad de recubrimiento de polímero entérico de alrededor de 2 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 10 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de alrededor de 2 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 3 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 4 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 5 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 6 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 7 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, alrededor de 7,5 mg/cm<sup>2</sup>. Esto se aplica cuando el recubrimiento externo comprende solo el polímero entérico formador de película y cuando la capa externa comprende una mezcla del polímero entérico formador de película y un polímero enzimáticamente degradable. Un núcleo típico tiene un diámetro de alrededor de  $5 \times 10^{-4}$  m a alrededor de 25 mm.

Al decir que el recubrimiento externo comprende una mezcla del polisacárido y el polímero entérico, se pretende excluir la forma de dosificación multicapa conocida (descrita, por ejemplo, en Milojevic y col. descrito anteriormente) donde un núcleo activo se recubre primero con un recubrimiento interno de amilosa y, a continuación, con un recubrimiento externo de Eudragit® L 100. En el contexto de la presente invención, dicha forma de dosificación multicapa no comprende una mezcla de almidón y Eudragit® L 100.

El recubrimiento externo es preferiblemente una sola capa de una mezcla del polisacárido y el polímero entérico, preferiblemente una mezcla homogénea.

La capa externa puede comprender opcionalmente uno o más excipientes convencionales para películas de polímero, tales como plastificantes para la formación de película (por ejemplo, citrato de trietilo (TEC)), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 80), agentes antiadherentes (por ejemplo, monoestearato de glicerilo) y pigmentos (por ejemplo, óxido de hierro rojo u óxido de hierro amarillo). Estos excipientes opcionales se pueden incluir en cantidades de hasta el 30 % en peso de la composición final de la preparación de recubrimiento polimérico.

#### Polímero entérico formador de película

La capa externa comprende un polímero entérico formador de película que tiene un umbral de pH a alrededor de un pH 6 o superior. El polímero entérico formador de película es sensible al pH y tiene un umbral de pH de alrededor de un pH 6 o superior. El "umbral de pH" es el pH por debajo del cual es insoluble y en o por encima del cual es soluble. Por lo tanto, el pH del medio circundante desencadena la disolución del material polimérico. Por consiguiente, ninguno (o esencialmente ninguno) del polímero entérico se disuelve por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circundante alcanza (o excede) el umbral de pH, el segundo material se vuelve soluble.

Por "insoluble" se entiende que 1 g del segundo material requiere más de 10.000 ml de disolvente (medio circundante) para disolverse a un pH dado.

Por "soluble", se entiende que 1 g del segundo material requiere menos de 10.000 ml, preferiblemente menos de 5.000 ml, más preferiblemente menos de 1000 ml, incluso más preferiblemente menos de 100 ml o 10 ml de disolvente para disolverse a un pH dado.

"Medio circundante" preferiblemente significa el medio en el tracto gastrointestinal, tal como el jugo gástrico o el jugo intestinal. Alternativamente, el medio circundante puede ser el equivalente *in vitro* del medio en el tracto gastrointestinal.

El pH normal del jugo gástrico suele estar en el intervalo de 1 a 3. El polímero entérico es insoluble por debajo de pH 6 y soluble a alrededor de pH 6 o superior y, por consiguiente, generalmente es insoluble en el jugo gástrico.

El pH del jugo intestinal aumenta gradualmente de alrededor de 6 en el duodeno a alrededor de 7 a 8 en el intestino delgado distal. El polímero entérico es preferiblemente insoluble por debajo de pH 6,5 (y soluble a alrededor de pH 6,5 o superior) y, más preferiblemente, es insoluble por debajo de pH 7 (y soluble a alrededor de un pH 7 o superior).

El umbral de pH al que un material se vuelve soluble se puede determinar mediante una técnica de titulación simple

que sería parte del conocimiento general común para el experto en la materia.

Los ejemplos de polímeros entéricos formadores de película adecuados incluyen un polímero de acrilato, un polímero de celulosa o un polímero a base de polivinilo. Los ejemplos de polímeros de celulosa adecuados incluyen acetato 5 ftalato de celulosa (CAP) y acetato succinato de hidropropilmetilcelulosa.

El polímero entérico formador de película es preferiblemente un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico C<sub>1-4</sub> del ácido (met)acrílico, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Dicho polímero se conoce como copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Los ejemplos 10 adecuados de dichos copolímeros son generalmente polimetacrilatos aniónicos y de liberación no sostenida. La relación de grupos ácido carboxílico a grupos éster metílico (la "relación ácido:éster") en estos copolímeros determina el pH al que el copolímero es soluble. La relación ácido:éster puede ser de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:3, por ejemplo, alrededor de 1:1 o, preferiblemente, alrededor de 1:2. El peso molecular (Molecular Weight, MW) de los copolímeros aniónicos preferidos es generalmente de alrededor de 120.000 a 150.000, preferiblemente alrededor de 15 135.000.

Los copolímeros de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) aniónicos preferidos incluyen Eudragit® L (relación ácido:éster de alrededor de 1:1; PM de alrededor de 135.000; umbral de pH de alrededor de 6); Eudragit® S 100 (relación ácido:éster de alrededor de 1:2; PM de alrededor de 135.000; umbral de pH de alrededor de 7); y Eudragit® 20 FS (un poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/ácido metacrílico); relación ácido:éster de alrededor de 1:10; PM de alrededor de 220.000; umbral de pH de alrededor de 7).

El polímero entérico formador de película puede ser un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. Eudragit® L 100-55 poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo); relación ácido:éster de alrededor de 1:1; PM de alrededor de 250.000; 25 umbral de pH de alrededor de 6. Los copolímeros Eudragit® son fabricados y/o distribuidos por Evonik, Darmstadt, Alemania.

Se pueden usar mezclas de polímeros entéricos formadores de película según sea apropiado. Un ejemplo de una mezcla adecuada incluiría una mezcla, por ejemplo, una mezcla 1:1, de Eudragit® L y Eudragit® S 100. Sin embargo, 30 se prefiere el uso de un material polimérico formador de película particular, por ejemplo, un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) solo.

Se prefiere particularmente el uso de Eudragit® S 100 solo como polímero entérico formador de película.

35 Preferiblemente, los polímeros de ejemplo se usan como el polímero entérico formador de película en forma al menos parcialmente neutralizada, es decir, que al menos una porción, por ejemplo, al menos el 10 %, preferiblemente entre el 15 % y el 20 % (en una base molar), más preferiblemente al menos el 50 %, e incluso más preferiblemente al menos el 90 %, de los grupos de ácido carboxílico están en forma de aniones carboxilato.

#### 40 Polímero enzimáticamente degradable

Tal como se analizó anteriormente, la capa externa puede comprender una mezcla de polímero entérico formador de película y un polímero enzimáticamente degradable que se degrada por enzimas colónicas. El polímero enzimáticamente degradable se degrada por una o más enzimas bacterianas que se encuentran en el colon de un 45 sujeto (enzimas bacterianas del colon). Dichas enzimas son producidas por bacterias del colon e incluyen amilasas tales como alfa-amilasas, beta-amilasas e iso-amilasas; amilopulunasa, glucoamilasa, alfa-glucosidasa, amilasa maltogénica, glicosiltransferasas y amilomaltasa.

El experto en la materia es capaz de determinar si un material es susceptible de ser atacado por enzimas bacterianas 50 del colon utilizando técnicas que comprenden parte del conocimiento general común. Por ejemplo, una cantidad predeterminada de un material dado podría exponerse a un ensayo que contenga una enzima de una bacteria que se encuentra en el colon y se puede medir el cambio en el peso del material a lo largo del tiempo. Alternativamente, se podría medir la cantidad de un producto de degradación producido como resultado de la acción de las enzimas bacterianas del colon.

55 El polímero enzimáticamente degradable es preferiblemente un polisacárido. Los polisacáridos adecuados se seleccionan de entre el grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenano; escleroglucano; quitina; curculano y levano. El polisacárido es preferiblemente almidón. Los almidones generalmente se extraen de fuentes naturales como cereales, legumbres y 60 tubérculos. Los almidones adecuados para su uso en la presente invención son típicamente almidones de calidad alimentaria e incluyen almidón de arroz; almidón de trigo; almidón de maíz; almidón de guisante; almidón de patata; almidón de batata; almidón de tapioca; almidón de sorgo; almidón de sagú; y almidón de raíz de flecha. El uso de almidón de maíz se ejemplifica a continuación.

El almidón es típicamente una mezcla de dos polisacáridos diferentes, a saber, amilosa y amilopectina. Los diferentes almidones pueden tener diferentes proporciones de estos dos polisacáridos. La mayoría de los almidones de maíz naturales (no modificados) tienen de alrededor de un 20 % en peso a alrededor de un 30 % en peso de amilosa, estando el resto al menos sustancialmente compuesto de amilopectina.

5

Los almidones adecuados incluyen almidones "altos en amilosa" y "bajos en amilosa". Se prefieren particularmente los almidones con alto contenido de amilosa.

10 Los almidones "altos en amilosa" son almidones que tienen al menos un 50 % en peso de amilosa. Los almidones particularmente adecuados tienen de alrededor del 50 % en peso a alrededor del 75 % en peso de amilosa, preferiblemente de alrededor del 50 % en peso a alrededor del 70 % en peso, más preferiblemente de alrededor del 50 % en peso a alrededor del 65 % en peso, incluso más preferiblemente de alrededor del 50 % en peso a alrededor del 60 % en peso, por ejemplo, alrededor del 55 % en peso.

15 Los almidones "bajos en amilosa" son almidones que tienen menos del 50 % en peso de amilosa y al menos el 50 % en peso de amilopectina, por ejemplo, hasta el 75 % en peso de amilopectina e incluso hasta el 99 % en peso de amilopectina.

20 Los almidones adecuados para su uso en la presente invención típicamente tienen al menos un 0,1 % en peso, por ejemplo, al menos un 10 % en peso o un 15 % en peso, preferiblemente al menos un 35 % en peso, de amilosa. Dichos almidones tienen no más del 99,9 % en peso, por ejemplo, no más del 90 % en peso o el 85 % en peso, preferiblemente no más del 65 % en peso, de amilopectina. Dichos almidones pueden tener hasta alrededor del 99 % en peso de amilosa y no menos del 1 % en peso de amilopectina.

25 Los almidones adecuados para su uso en la presente invención pueden tener hasta un 100 % de amilopectina, más típicamente de alrededor de un 0,1 % en peso a alrededor de un 99,9 % en peso de amilopectina. El almidón puede ser, por ejemplo, almidón de maíz ceroso no modificado. Por lo general, esto comprende alrededor del 100 % de amilopectina.

30 Los almidones preferidos no tienen más del 50 % en peso de amilopectina. Los almidones particularmente adecuados tienen de alrededor de un 25 % en peso a alrededor de un 35 % en peso de amilopectina, por ejemplo, alrededor de un 30 % en peso de amilopectina.

35 El experto en la materia es capaz de determinar las proporciones relativas de amilosa y amilopectina en cualquier almidón dado. Por ejemplo, la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) podría usarse para determinar el contenido de amilosa y amilopectina de un almidón usando curvas de calibración obtenidas por NIR usando mezclas producidas en laboratorio de cantidades conocidas de estos dos componentes. Además, el almidón podría hidrolizarse a glucosa usando amiloglucosidasa. Una serie de reacciones de fosforilación y oxidación catalizadas por enzimas dan como resultado la formación de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, NADPH) reducido. La cantidad de NADPH formado es estequiométrica con el contenido de glucosa original. Los kits de prueba adecuados para este procedimiento están disponibles (por ejemplo, R-Biopharm GmbH, Alemania). Otro procedimiento que se podría usar implica someter el recubrimiento a digestión por enzimas bacterianas, por ejemplo,  $\alpha$ -amilasa, para producir ácidos grasos de cadena corta (Short Chain Fatty Acids, SCFA) que se pueden cuantificar mediante cromatografía de gases-líquidos usando una columna capilar.

45

Los almidones preferidos son almidones "listos para usar", es decir, almidones que no requieren procesamiento antes de su uso en el contexto de la presente invención. Los ejemplos de almidones con alto contenido de amilosa particularmente adecuados incluyen Eurylon®6 (o IV) y Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, Francia) o Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, EE. UU.), todos los cuales son ejemplos de un almidón de maíz que tiene alrededor del 50 al 70 % en peso de amilosa.

50

### Capa Interna

55 La capa interna comprende un polímero no iónico formador de película que es soluble en el fluido gastrointestinal (tanto en el fluido gástrico como en el fluido intestinal), y un agente amortiguador en una cantidad de más de alrededor del 20 % en peso a alrededor del 60 % en peso según el peso seco del polímero no iónico.

60 Al igual que con la capa externa, la cantidad de polímero en la capa interna no está relacionada con el tamaño del núcleo. La capa interna típicamente tiene una cantidad de recubrimiento de polímero no iónico de alrededor de 2 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 5 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de alrededor de 3 mg/cm<sup>2</sup>, según el peso seco del polímero no iónico.

La capa interna puede comprender opcionalmente uno o más excipientes convencionales para películas de polímero, tales como plastificantes para la formación de película (por ejemplo, citrato de trietilo), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 80) y agentes antiadherentes (por ejemplo, monoestearato de glicerilo).

Polímero no iónico formador de película

El polímero no iónico formador de película de la capa interna es soluble en líquido intestinal o líquido gastrointestinal (tanto gástrico como intestinal).

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

Por "fluido intestinal", los inventores se refieren al fluido en el lumen del intestino de un mamífero, particularmente un ser humano. El líquido intestinal es un líquido acuoso amarillo pálido secretado por las glándulas que recubren las paredes del intestino. El líquido intestinal incluye líquido que se encuentra en el intestino delgado, es decir, líquido que se encuentra en el duodeno (o "líquido duodenal"), líquido que se encuentra en el yeyuno (o "líquido yeyunal") y líquido que se encuentra en el íleon (o "líquido ileal"), y líquido que se encuentra en el intestino grueso, por ejemplo, "líquido colónico".

El experto puede determinar fácilmente si un polímero es soluble en fluido gástrico y/o fluido intestinal. Si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa), por ejemplo, una solución amortiguadora a un pH de 1 a 3, entonces ese polímero sería típicamente soluble en fluido gástrico. De manera similar, si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa, por ejemplo, una solución amortiguadora) a un pH de 5 a 8, a continuación, ese polímero sería típicamente soluble en fluido intestinal. De manera alternativa, las composiciones de fluido gástrico y fluido intestinal son conocidas y se pueden replicar *in vitro*. Si un polímero es soluble en fluido gástrico artificial o fluido intestinal *in vitro*, a continuación, típicamente sería soluble en fluido gástrico o fluido intestinal respectivamente *in vivo*.

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

Resulta preferido que el polímero no iónico de la capa interna sea un polímero no iónico a base de celulosa. Los ejemplos de polímeros a base de celulosa no iónicos adecuados incluyen metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Un polímero a base de celulosa no iónico particularmente preferido es HPMC. También se prefieren los polímeros no basados en celulosa tales como poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico, polivinilpirrolidina (PVP), polietilenglicol (PEG), PEG injertado con PVP y alcohol polivinílico (PVA). Se pueden utilizar mezclas de polímeros no iónicos. Una mezcla particularmente preferida es la de HPMC y PEG.

Base

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

En principio, se puede usar cualquier base farmacológicamente aceptable. La base es típicamente un compuesto no polimérico. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio, y bases orgánicas tales como trietanolamina, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato trisódico, citrato trisódico o aminas fisiológicamente toleradas tales como trietilamina.

La base se selecciona preferiblemente de entre el grupo que consiste en bases de hidróxido, bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, citratos de metales alcalinos o aminas fisiológicamente toleradas. Más preferiblemente, la base es una base de hidróxido, y se prefiere particularmente el hidróxido de sodio.

La cantidad de base presente en la capa interna dependería al menos en parte del pH final de la preparación de recubrimiento interno antes de recubrir un lote dado de núcleos; la cantidad de núcleos a recubrir en el lote; la cantidad de la preparación de recubrimiento de la capa interna utilizada en el procedimiento de recubrimiento del lote.



Agente amortiguador

La capa interna comprende al menos un agente amortiguador. El propósito del agente amortiguador es proporcionar o aumentar la capacidad amortiguadora en el lado inferior de la capa externa una vez que el fluido intestinal comienza a penetrar en la capa externa. Sin desear limitarse a ninguna teoría particular, los inventores creen que el agente amortiguador aumenta la capacidad amortiguadora en la capa interna de disolución y ayuda a la ionización y disolución del polímero en la capa externa. Para un pH dado, cuanto mayor sea la capacidad amortiguadora, más rápida será la velocidad de disolución del polímero. En realizaciones donde hay una base en la capa interna, el agente amortiguador ayuda a mantener el ambiente alcalino debajo de la capa externa una vez que el fluido intestinal penetra en la capa externa.

El o los agentes amortiguadores están presentes en la capa interna en una cantidad de más del 20 % en peso a alrededor del 60 % en peso. Preferiblemente, el agente amortiguador está presente en la capa interna en una cantidad de más de alrededor del 20 % en peso a alrededor del 50 % en peso, o de alrededor del 25 % en peso a alrededor del 40 % en peso, por ejemplo, alrededor del 30 % en peso, según el peso seco del polímero no iónico en la capa interna.

El agente amortiguador puede ser cualquier agente amortiguador adecuado conocido por el experto en la materia. El agente amortiguador puede ser un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico no polimérico farmacológicamente aceptable, por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene de 1 a 16, preferiblemente de 1 a 3, átomos de carbono. Los ácidos carboxílicos adecuados se describen en el documento W02008/135090A. El ácido cítrico es un ejemplo de un ácido carboxílico de este tipo. Los ácidos carboxílicos se pueden usar en forma de sal de carboxilato, y también se pueden usar mezclas de ácidos carboxílicos, sales de carboxilato o ambos.

El agente amortiguador también puede ser una sal inorgánica, tal como una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio y una sal de metal soluble. Como metales para las sales metálicas solubles, se pueden mencionar manganeso, hierro, cobre, zinc y molibdeno. Más preferiblemente, la sal inorgánica se selecciona de entre cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato y borato. Se prefieren los fosfatos como el dihidrógeno fosfato de potasio sobre otras sales amortiguadoras inorgánicas y amortiguadores de ácidos orgánicos debido a su mayor capacidad amortiguadora al pH de la solución de recubrimiento, por ejemplo, un pH 8.

En otra realización preferida, el agente amortiguador se combina con una base en forma de un complejo de sal. La base se selecciona preferiblemente de entre el grupo que consiste en bases de hidróxido, bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, citratos de metales alcalinos o aminas fisiológicamente toleradas. Más preferiblemente, la base es una base de hidróxido, y se prefiere particularmente el hidróxido de sodio.

Capas adicionales opcionales

La capa interna está en contacto directo con la superficie de un núcleo aislado, es decir, un núcleo recubierto con una capa de aislamiento. Por consiguiente, la formulación de la presente invención tiene una capa de aislamiento adicional como parte del núcleo, es decir, entre la superficie del núcleo activo y la capa interna.

Una capa de aislamiento es particularmente deseable cuando la composición del núcleo es incompatible con el recubrimiento de liberación retardada. Por ejemplo, la presente invención abarca realizaciones donde la capa interna proporciona un entorno alcalino que se cree que ayuda a la disolución y degradación de la capa externa. Sin embargo, si el núcleo contiene un fármaco que tiene grupos ácidos, a continuación, la capa interna puede ser incompatible con el núcleo. Un ejemplo de un fármaco que tiene un grupo ácido sería 5-ASA.

Se puede utilizar cualquier capa de aislamiento adecuada conocida por el experto en la materia. En una realización preferida, la capa de aislamiento comprende un polímero no iónico. Los polímeros no iónicos adecuados incluyen metilcelulosa (MC); hidroxipropilcelulosa (HPC); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico; polivinilpirrolidona (PVP); polietilenglicol (PEG); y alcohol polivinílico (PVA). Se prefiere la HPMC o el PVA. También se pueden usar mezclas de polímeros no iónicos. Una mezcla particularmente preferida es la de HPMC y PEG. La capa de aislamiento puede comprender adicionalmente un plastificante. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, citrato de trietilo (TEC), triacetina y citrato de acetiltriethyl.

También es posible tener una capa intermedia entre las capas externa e interna, siempre que la capa intermedia no afecte negativamente las características de liberación de la formulación. Sin embargo, la capa externa generalmente se proporciona en contacto con la capa interna, es decir, la capa externa generalmente se aplica directamente sobre la capa interna, es decir, generalmente no hay una capa intermedia que separe las capas interna y externa.

La formulación puede tener opcionalmente una capa externa que recubre la capa de composición de liberación retardada de la presente invención. Por ejemplo, si la capa de composición de liberación retardada comprende una mezcla de Eudragit® L y almidón, puede ser preferible la adición de una capa externa de un material de recubrimiento

de liberación dependiente del pH que tenga un umbral de pH de alrededor de 7, por ejemplo, Eudragit® S. El recubrimiento de liberación retardada de la presente invención es preferiblemente el recubrimiento externo de la formulación. De manera ventajosa, se descubrió que no se requiere una capa externa adicional para garantizar que la composición sea una composición de liberación retardada.

5

#### El Núcleo

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

El núcleo comprende el(los) fármaco(s). El o los fármacos pueden estar contenidos dentro del cuerpo del núcleo, por ejemplo, dentro de la matriz de un comprimido o una pastilla, o dentro del contenido encapsulado dentro de una cápsula. Como alternativa, el fármaco puede estar en un recubrimiento aplicado al núcleo, por ejemplo, cuando el  
15 núcleo es una perla de material comestible tal como azúcar, por ejemplo, cuando el núcleo está en forma de una perla o gragea sin par.

El núcleo puede consistir en el(los) fármaco(s) solo(s), o más generalmente puede consistir en el(los) fármaco(s) y al menos un excipiente farmacológicamente aceptable. En este sentido, el núcleo es típicamente un comprimido o pastilla  
20 y, en el caso de un comprimido, generalmente consiste en una mezcla del o los fármacos con uno o más excipientes seleccionados de entre un material de carga o diluyente, por ejemplo, material de lactosa o celulosa tal como celulosa microcristalina; un aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); un desintegrante, por ejemplo, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol®) y glicolato de almidón sódico (por ejemplo, Explotab®); y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y talco. El núcleo puede ser un granulado  
25 comprimido que comprende al menos algunos de estos materiales.

El núcleo puede estar sin recubrimiento o, como se indicó anteriormente, el propio núcleo puede comprender una capa de recubrimiento, tal como una capa de aislamiento sobre la cual se aplican la capa interna y, a continuación, el  
30 recubrimiento de la capa externa.

El diámetro mínimo de cada núcleo es típicamente de al menos alrededor de  $10^{-4}$  m, generalmente al menos alrededor de  $5 \times 10^{-4}$  m y, preferiblemente, al menos alrededor de  $10^{-3}$  m. El diámetro máximo suele ser de no más de 30 mm, normalmente no más de 25 mm y, preferiblemente, no más de 20 mm. En realizaciones preferidas, el núcleo tiene un diámetro de alrededor de 0,2 mm a alrededor de 25 mm, y preferiblemente de alrededor de 0,2 mm a alrededor de 4  
35 mm (por ejemplo, para pastillas o minicompriados) o de alrededor de 5 mm a alrededor de 25 mm (por ejemplo, para determinados comprimidos o cápsulas). El término "diámetro" se refiere a la dimensión lineal más grande a través del núcleo.

La formulación puede comprender una pluralidad de núcleos recubiertos para proporcionar una dosis única del o de los fármacos, particularmente en realizaciones donde el núcleo es "pequeño", por ejemplo, que tiene un diámetro de  
40 menos de 5 mm. Se prefieren las formas de dosificación de múltiples unidades que comprenden partículas que tienen un diámetro de menos de 3 mm.

La presente invención tiene aplicación en una formulación de liberación de fármacos multifásica que comprende al menos dos pluralidades de partículas, por ejemplo, pastillas recubiertas, en la misma forma de dosificación, por  
45 ejemplo, una cápsula, donde las partículas de una pluralidad se diferencian de las partículas de la otra pluralidad por el recubrimiento. Los recubrimientos pueden diferir de una pluralidad a la siguiente en términos de espesor o composición del recubrimiento, por ejemplo, la relación y/o identidad de los componentes. Las formulaciones de liberación de fármacos multifásicas serían particularmente adecuadas para quienes padecen la enfermedad de Crohn  
50 que afecta diferentes regiones a lo largo del intestino.

La liberación de las formulaciones según la presente invención se retrasa hasta el intestino y preferiblemente el colon. La liberación de ciertas formulaciones también puede ser sostenida. Sin embargo, en formulaciones preferidas, la liberación es pulsátil.  
55

El tiempo entre la exposición inicial a condiciones adecuadas para la liberación del fármaco y el inicio de la liberación del fármaco se conoce como el "tiempo de retardo". El "tiempo de retardo" depende de una serie de factores que incluyen el espesor y la composición del recubrimiento. Las formulaciones según la presente invención generalmente muestran un tiempo de retardo en condiciones colónicas de al menos 30 minutos. En la mayoría de las realizaciones  
60 de la presente invención, el tiempo de retardo es de alrededor de 30 minutos a alrededor de 3 horas y, en formulaciones preferidas, el tiempo de retardo es preferiblemente de alrededor de 45 minutos a alrededor de 2 horas.

Una formulación generalmente se define como resistente gástrica si hay menos del 10 % en peso de liberación de fármaco en medios ácidos después de 2 horas. Las formulaciones según la presente invención típicamente muestran

- mucho menos del 10 % en peso de liberación de fármaco en medios ácidos y se pueden considerar resistentes gástricos. Las formulaciones generalmente muestran menos del 1 % en peso de liberación de fármaco en medios ácidos y, de manera típica, no muestran sustancialmente ninguna liberación de fármaco en medios ácidos. Cuando el almidón se combina con un material formador de película de acrilato para formar el recubrimiento para el núcleo, típicamente se produce menos del 5 % de liberación de fármaco durante 6 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado. En la combinación de almidón con un material formador de película celulósica para el recubrimiento del núcleo, típicamente se produce menos del 10 % de liberación de fármaco durante 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado.
- 10 El tiempo entre la exposición inicial a las condiciones adecuadas para la liberación de fármaco y la liberación completa del fármaco también depende de una serie de factores que incluye la composición del recubrimiento y la naturaleza del fármaco. En la mayoría de las realizaciones de la presente invención, este tiempo no suele superar las 5 horas. En realizaciones preferidas, este tiempo no suele ser de más de 4 horas.

#### 15 Procedimiento

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir una formulación de liberación retardada según el primer aspecto, donde dicho procedimiento comprende:

- 20 formar un núcleo que comprende un fármaco;  
recubrir inicialmente el núcleo con una preparación de recubrimiento de capa de aislamiento que comprende un polímero no iónico formador de película en un disolvente destinado a formar un núcleo aislado;  
disolver el polímero no iónico formador de película que es soluble en el fluido intestinal o gastrointestinal en un disolvente acuoso con un agente amortiguador en una cantidad de más del 20 % al 60 % en peso, según el peso  
25 seco del polímero no iónico, a fin de formar una preparación de recubrimiento de capa interna que tenga un pH superior a un pH 7;  
recubrir el núcleo aislado usando la preparación de recubrimiento de capa interna para formar un núcleo recubierto de capa interna; y  
recubrir el núcleo recubierto de capa interna con una preparación de recubrimiento de capa externa que comprende  
30 un polímero entérico formador de película que tiene un umbral de pH de pH 6 o más en un sistema disolvente, a fin de formar un núcleo externo recubierto.

El procedimiento comprende recubrir inicialmente el núcleo con una preparación de recubrimiento de capa de aislamiento que comprende un polímero no iónico formador de película en un disolvente para formar un núcleo aislado  
35 destinado a recubrir con la preparación de recubrimiento de capa interna. Se prefiere que la identidad del polímero no iónico de la preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento sea la misma que la del polímero no iónico de la preparación de recubrimiento de la capa interna. Los polímeros no iónicos formadores de película preferidos son los que se detallaron antes.

- 40 En algunas realizaciones, la cantidad de agente amortiguador presente en el disolvente acuoso no es suficiente para lograr un pH diana de la preparación de la capa de recubrimiento interno. En esas realizaciones, la base se añade a la preparación de la capa de recubrimiento interna en una cantidad suficiente para elevar el pH al nivel requerido. Se prefiere además que la cantidad de base añadida a la preparación de recubrimiento de la capa interna sea suficiente para elevar el pH de la preparación de recubrimiento de la capa interna para que esté en un intervalo de pH de 7,5 a  
45 10, más preferiblemente en un intervalo de pH de 7,5 a 8,5, e incluso más preferiblemente un pH 8.

Las bases preferidas son las que se detallaron antes.

- Se prefiere que el núcleo esté recubierto con la preparación de recubrimiento de la capa interna hasta que el polímero  
50 no iónico recubra el núcleo en una cantidad de 2 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, 3 mg/cm<sup>2</sup>, según el peso seco del polímero no iónico.

- El agente amortiguador está presente preferiblemente en la preparación de recubrimiento de la capa interna en una cantidad de más del 20 % en peso al 50 % en peso, del 25 % en peso al 40 % en peso, por ejemplo, el 30 % en peso,  
55 según el peso seco del polímero no iónico. Los agentes amortiguadores preferidos son los que se detallaron antes.

- Resulta preferido que la preparación de recubrimiento de la capa externa comprenda una mezcla del polímero entérico y un polímero enzimáticamente degradable que sea susceptible al ataque de las enzimas del colon. Se prefiere además que, cuando el polímero enzimáticamente degradable y el polímero entérico están presentes en la preparación  
60 de recubrimiento de la capa externa, estén presentes en una relación de más de 10:90 a 80:20, por ejemplo, de 10:90 a 60:40 y preferiblemente de 25:75 a 60:40. En algunas realizaciones particularmente preferidas, la proporción es de 15:85 a 35:65, por ejemplo, de 25:75 a 35:65 y preferiblemente 30:70. En otras realizaciones particularmente preferidas de la invención, la proporción es de 40:60 a 60:40, por ejemplo, 50:50.

Los polímeros enzimáticamente degradables y los polímeros entéricos preferidos adecuados para su uso en la capa externa son los que se detallaron antes.

Se prefiere que el núcleo recubierto interno se recubra con la preparación de recubrimiento de la capa externa hasta que el polímero entérico se recubra sobre el núcleo recubierto interno en una cantidad de alrededor de 2 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 10 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de alrededor de 2 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 4 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 5 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 6 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, o de alrededor de 7 mg/cm<sup>2</sup> a alrededor de 8 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, alrededor de 7,5 mg/cm<sup>2</sup>.

En realizaciones donde la preparación de recubrimiento de capa externa comprende una mezcla del polímero entérico y un polímero enzimáticamente degradable, el procedimiento de preparación de la preparación de recubrimiento externo comprende típicamente las etapas de:

formar una solución orgánica o una dispersión acuosa que comprende el polímero entérico;  
formar una solución alcohólica o acuosa que comprende el polímero enzimáticamente degradable; y  
añadir, preferiblemente gota a gota, al menos una porción de la solución alcohólica o acuosa que comprende el polímero enzimáticamente degradable a la solución orgánica o la dispersión acuosa que comprende el polímero entérico para formar la preparación de recubrimiento de la capa externa.

En realizaciones donde el polímero enzimáticamente degradable es almidón, se dispersa preferiblemente en al menos un alcohol, preferiblemente un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, por ejemplo, metanol; etanol; propan-1-ol; propan-2-ol; butan-1-ol; butan-2-ol; y mezclas de los mismos, particularmente butan-1-ol solo y, a continuación, generalmente se añade agua posteriormente con buena agitación. La dispersión acuosa resultante generalmente se calienta a ebullición y, a continuación, se enfría con agitación durante la noche. El propósito del(los) alcohol(es) es solvatar el primer material listo para formar la dispersión acuosa. Alternativamente, el material se puede dispersar directamente en agua.

El polímero entérico se disuelve típicamente en al menos un disolvente, por ejemplo, agua o un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser un alcohol, por ejemplo, metanol; etanol; propan-2-ol; metilglicol; butilglicol; acetona; acetato de metilglicol; y mezclas de los mismos, tales como acetona y alcohol isopropílico (por ejemplo, en una relación de alrededor de 2:3). El polímero entérico se disuelve preferiblemente en etanol (preferiblemente del 85 al 98 %), con agitación a alta velocidad.

La preparación de recubrimiento externo se forma preferiblemente añadiendo una cantidad apropiada de la solución o dispersión alcohólica o acuosa que comprende el polímero enzimáticamente degradable a la solución orgánica o la dispersión acuosa que comprende el polímero entérico, gota a gota bajo agitación rápida. Los excipientes adicionales tales como un plastificante (por ejemplo, citrato de trietilo (TEC)) y/o un lubricante (por ejemplo, monoestearato de glicerilo) generalmente se añaden a la preparación mientras se agita.

#### Diferentes Aspectos de la Descripción

En un aspecto adicional, se proporciona una formulación según el primer aspecto para su uso en un procedimiento de tratamiento médico del cuerpo humano o animal mediante terapia.

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

La formulación de la presente invención puede comprender un núcleo de cualquier tamaño. En algunas realizaciones, el fármaco puede estar presente en el núcleo de la formulación en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 1650 mg, o de alrededor de 100 mg a alrededor de 1550 mg, o de alrededor de 150 mg a alrededor de 1500 mg, o de alrededor de 200 mg a alrededor de 1450 mg, o de alrededor de 250 mg a alrededor de 1400 mg, o de alrededor de 300 mg a alrededor de 1350 mg, o de alrededor de 350 mg a alrededor de 1300 mg, o de alrededor de 400 a alrededor de 1250 mg, o de alrededor de 450 mg a alrededor de 1200 mg, o de alrededor de 500 mg a alrededor de 1150 mg, o de alrededor de 550 mg a alrededor de 1100 mg, o de alrededor de 600 mg a alrededor de 1050 mg, o de alrededor de 650 mg a alrededor de 1000 mg, o de alrededor de 700 mg a alrededor de 950 mg, de alrededor de 800 mg a alrededor de 1600 mg, o de alrededor de 850 mg a alrededor de 1600 mg, o de alrededor de 900 mg a alrededor de 1500 mg, o de alrededor de 950 mg a alrededor de 1400 mg o de alrededor de 1000 a alrededor de 1300 mg, o de alrededor de 1150 a alrededor de 1200 mg. Preferiblemente, el fármaco está presente en la cantidad central seleccionada de entre alrededor de 400 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 1200 mg, alrededor de 1500 mg o alrededor de 1600 mg.

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

efecto local o sistémico.

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

La identidad de los fármacos en la formulación obviamente depende de la afección a tratar. En este sentido, la formulación tiene una aplicación particular en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (Inflammatory Bowel Disease, IBD) (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa); síndrome de intestino irritable (Irritable Bowel 10 Syndrome, IBS); estreñimiento; diarrea; infección; y carcinoma, particularmente cáncer de colon o colorrectal).

Para el tratamiento o la prevención de la IBD, que no se reivindica, la formulación puede comprender al menos un fármaco seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, 5-ASA, 4-ASA, sulfasalazina y balsalazida); agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno y diclofenaco); 15 esteroides (por ejemplo, prednisolona; budesonida o fluticasona); inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina; ciclosporina; y metotrexato); antibióticos; y agentes biológicos que incluyen péptidos, proteínas y fragmentos de anticuerpos. Los ejemplos adecuados de agentes biológicos incluyen fosfatasa alcalina y anticuerpos anti-TNF tales como infliximab, adalimumab, certulizumab pegol, golimumab y ustekinumab.

20 Para el tratamiento o prevención del cáncer, que no se reivindica, la formulación puede comprender al menos un agente antineoplásico. Los agentes antineoplásicos adecuados incluyen fluorouracilo; metotrexato; dactinomicina; bleomicina; etopósido; taxol; vincristina; doxorubicina; cisplatino; daunorrubicina; VP-16; raltitrexed; oxaliplatino; y derivados y sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Para la prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal, principalmente en pacientes que padecen colitis, que no se reivindica, la formulación puede comprender 25 los agentes antiinflamatorios 5-ASA, sulindaco, celecoxib y/o eflornitina (DFMO).

Para el tratamiento o prevención de IBS, estreñimiento, diarrea o infección, que no se reivindica, la formulación puede comprender al menos un agente activo adecuado para el tratamiento o prevención de estas afecciones.

30 Los derivados y/o sales farmacológicamente aceptables de los fármacos también se pueden usar en la formulación. Un ejemplo de una sal adecuada de prednisolona es succinato sódico de metil prednisolona. Un ejemplo adicional es propionato de fluticasona.

La presente invención tiene una aplicación particular en el tratamiento de la IBD (particularmente, colitis ulcerosa) o la 35 prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal (principalmente en pacientes con colitis), ambos utilizando 5-ASA. También tiene aplicación como portal de entrada de fármacos en la circulación sistémica a través del colon. Esto es particularmente ventajoso para los fármacos peptídicos y proteicos que son inestables en el tracto gastrointestinal superior. La presente invención también se puede utilizar con el propósito de la cronoterapia.

40 En un tercer aspecto de la descripción, que no se reivindica, se proporciona un procedimiento para dirigir un fármaco al colon que comprende administrar a un paciente una formulación como se definió anteriormente.

En un cuarto aspecto de la descripción, que no se reivindica, se proporciona el uso de una formulación como se definió antes en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de IBD (particularmente colitis ulcerosa); 45 IBS; estreñimiento; diarrea; infección; y cáncer.

También se proporciona el uso de al menos un fármaco seleccionado de agentes antiinflamatorios y esteroides en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento de la IBD. Además, también se proporciona el uso de al menos un agente antineoplásico en la fabricación 50 de un medicamento que comprende una formulación como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento del carcinoma. Además, también se proporciona el uso de 5-ASA en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se definió anteriormente para su uso en la prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal.

Según un quinto aspecto de la presente descripción, que no se reivindica, se proporciona un procedimiento de 55 tratamiento médico o prevención de IBD o carcinoma que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéutica de una formulación tal como se definió anteriormente.

La formulación comprenderá típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva del o de cada fármaco que puede ser de alrededor del 0,01 % en peso a alrededor del 99 % en peso, según el peso total de la formulación. La dosis real 60 sería determinada por el experto en la materia utilizando su conocimiento general común. Sin embargo, a modo de ejemplo, las formulaciones de dosis "bajas" típicamente comprenden no más de alrededor de 20 % en peso del fármaco, y preferiblemente comprenden de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso, por ejemplo, alrededor del 5 % en peso, del fármaco. Las formulaciones de dosis "altas" comprenden típicamente al menos un 40 % en peso del fármaco, y preferiblemente entre alrededor de un 45 % en peso y alrededor de un 85 % en peso, por

ejemplo, alrededor de un 50 % en peso o alrededor de un 80 % en peso.

#### Efecto de los alimentos

- 5 El perfil de liberación del fármaco de una forma de dosificación de liberación retardada convencional a menudo depende del estado del estómago, es decir, si el estómago está en el estado "alimentado" o en el estado "en ayunas". En resumen, el "estado alimentado" conduce a un tiempo de residencia gástrica mejorado que puede influir en  $t_{lag}$ , es decir, el tiempo antes de la liberación inicial del fármaco de la forma de dosificación. Además, la disolución rápida *in vivo* después de salir del estómago puede conducir a un aumento de la  $C_{max}$  o a la concentración plasmática máxima del fármaco.

La dependencia de la liberación del fármaco del estado del estómago se conoce coloquialmente como el "efecto de los alimentos" y es la razón por la cual las formas de dosificación convencionales a menudo se administran con el estómago vacío, o con o justo después de los alimentos. Claramente, un efecto alimentario significativo es indeseable, ya que dicta cuándo se puede administrar una forma de dosificación oral, lo que podría tener un efecto adverso sobre la seguridad y eficacia del paciente debido a la liberación prematura del fármaco.

- Los estados de ayuno y alimentación se pueden simular *in vitro* mediante la exposición inicial de las formas de dosificación a HCl 0,1 N durante 2 horas (estado de ayuno) o al fluido gástrico simulado en estado de alimentación (FeSSGF), por ejemplo, a un pH 5 durante 4 horas. Después de los estados simulados de ayuno o alimentación, los comprimidos se exponen adicionalmente a tampón de Krebs a un pH 7,4 durante al menos 4 horas, lo que simula las condiciones de la región íleo-colónica. La exposición de los comprimidos durante más de 4 horas, por ejemplo, durante 10 horas en un amortiguador de Hanks a un pH 6.8 como en los ejemplos analizados a continuación, puede proporcionar una indicación de la "robustez" de los comprimidos en condiciones simuladas del intestino delgado superior.

Un ejemplo de FeSSGF se describe en Jantratic y col. (2008) "*Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update.*" (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676). En resumen, este ejemplo de FeSSGF está compuesto por una mezcla (50:50) de leche y amortiguador de ácido acético/acetato de sodio y cloruro de sodio.

- A modo de ejemplo, los inventores han observado que los comprimidos recubiertos de 800 mg de 5-ASA (recubiertos con un solo recubrimiento de Eudragit® S) demuestran un  $t_{lag}$  más corto cuando se exponen *in vitro* a estas condiciones simuladas de estado alimentado en comparación con las condiciones simuladas de estado en ayunas. La liberación inicial más temprana de 5-ASA puede resultar en la absorción del fármaco en el intestino delgado, lo que podría conducir a un aumento de los efectos secundarios sistémicos. También se observa un efecto similar tanto *in vitro* como *in vivo* para Lialda®/Mezavant®, una formulación de comprimidos de 5-ASA de 1200 mg de Cosmo Pharmaceuticals/Shire destinada a la liberación colónica específica del sitio de 5-ASA.

#### Ejemplos

- Una serie de realizaciones preferidas de la presente invención se describirán a continuación con referencia a los dibujos, donde:

La FIG. 1 es un gráfico que compara la liberación de fármaco según el tiempo a partir de comprimidos de 5-ASA recubiertos según el Ejemplo comparativo 1, cuando se exponen a (a) FaSSGF durante 2 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas; y (b) FeSSGF durante 4 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas. Solo se representan los datos en tampón de Krebs a un pH 7,4;

La FIG. 2 es un gráfico que compara la liberación de fármaco según el tiempo a partir de comprimidos de 5-ASA recubiertos según los Ejemplos comparativos 2 y 3 y los Ejemplos 1 a 3 cuando se exponen a FaSSGF durante 2 horas y después a un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas. Solo se representan los datos en tampón de Krebs a un pH 7,4;

La FIG. 3 es un gráfico que compara la liberación de fármaco según el tiempo a partir de comprimidos de 5-ASA recubiertos según el Ejemplo comparativo 3, cuando se exponen a (a) FaSSGF durante 2 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas; y (b) FeSSGF durante 4 horas y después a un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas. Solo se representan los datos en tampón de Krebs a un pH 7,4;

La FIG. 4 es un gráfico que compara la liberación de fármaco según el tiempo a partir de comprimidos de 5-ASA recubiertos según el Ejemplo 1, cuando se exponen a (a) FaSSGF durante 2 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas; y (b) FeSSGF durante 4 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas. Solo se representan los datos en tampón de Krebs a un pH 7,4;

La FIG. 5 es un gráfico que compara la liberación de fármaco según el tiempo a partir de comprimidos de 5-ASA

recubiertos según el Ejemplo 2, cuando se exponen a (a) FaSSGF durante 2 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas; y (b) FeSSGF durante 4 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas. Solo se representan los datos en tampón de Krebs a un pH 7,4;

- 5 La FIG. 6 es un gráfico que compara la liberación de fármaco según el tiempo a partir de comprimidos de 5-ASA recubiertos según el Ejemplo 3, cuando se exponen a (a) FaSSGF durante 2 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas; y (b) FeSSGF durante 4 horas y, a continuación, un amortiguador de Krebs (pH 7,4) durante 10 horas. Solo se representan los datos en un amortiguador de Krebs a un pH 7,4;

## 10 Materiales

El Eudragit® S 100, se compró a Evonik GmbH, Darmstadt, Alemania. El almidón de maíz (Eurylon® 6) se compró a Roquette, Lestrem, Francia. El polisorbato 80 (Tween® 80), el butan-1-ol, el citrato de trietilo (TEC), el etanol al 95 %, el butanol, el fosfato de potasio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), el difosfato de sodio dibásico dihidrato ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) y el hidróxido de sodio se adquirieron de Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza. La HPMC (Pharmacoat® 603) se adquirió en Shin-Etsu. El Opadry® AMB se adquirió en Colorcon. El monoestearato de glicerilo (GMS) se adquirió en Cognis. El polietilenglicol (PEG 6000) se adquirió en Aldrich. El óxido de hierro rojo y el óxido de hierro amarillo (Sicovit) se adquirieron en BASF.

## 20 Núcleos de comprimidos

Se proporcionaron núcleos de comprimidos que contenían 800 mg de 5-ASA (Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos comparativos 2 y 3 y 1200 mg de 5-ASA (Ejemplo comparativo 1).

- 25 Los núcleos de comprimido de los Ejemplos comparativos 1 a 3 y el Ejemplo 1 se recubrieron con una capa de aislamiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), mientras que los núcleos de comprimido de los Ejemplos 2 y 3 se recubrieron con una capa de aislamiento de Opadry® AMB, un material de recubrimiento basado en alcohol polivinílico (PVA).

## 30 Preparación de los núcleos de comprimidos recubiertos

EJEMPLOS COMPARATIVOS 1 y 2 (núcleos de comprimidos de 5-ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC/capa interna de Eudragit® S 100 neutralizado con amortiguador y capa base/externa de una mezcla 50:50 (Ejemplo comparativo 1) o 70:30 (Ejemplo comparativo 2) de Eudragit® S 100 y almidón con alto contenido de amilosa)

### 35 *Capa de aislamiento*

La capa de aislamiento se aplicó a partir de una mezcla acuosa de HPMC y PEG 6000 al 20 % en las siguientes cantidades:

40

Tabla 1

Componente	mg/cm <sup>2</sup>
HPMC	3
PEG 6000	0,6

La HPMC se disolvió en agua con agitación magnética y, a continuación, se añadió el PEG 6000 para formar una preparación de recubrimiento de capa de aislamiento.

45

La preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento se pulverizó sobre los núcleos de 5-ASA usando una cubierta recubridor de bandeja que tenía un tambor de 0,8 l en un tamaño de lote de 400 g hasta que la cantidad de recubrimiento de HPMC alcanzó 3 mg de polímero/cm<sup>2</sup> para formar núcleos recubiertos de la capa de aislamiento. Los parámetros del recubrimiento por pulverización fueron los siguientes:

50

Tabla 2

Velocidad del tambor (rpm)	10-15
Diámetro de la boquilla (mm)	0,8
Velocidad de pulverización (g/min)	3-5,2
Presión de pulverización (bar)	0,7
Presión del patrón (bar)	1,0

Flujo de aire (m <sup>3</sup> /h)	30
Temperatura del aire de entrada (°C)	65-70
Temperatura del aire de salida (°C)	40-43
(continuación)	
Temperatura del producto (°C)	33-34

#### Capa interna

- 5 La capa interna se aplicó a partir de una preparación acuosa de Eudragit® S 100, donde el pH se ajustó a un pH 8. La composición de la capa interna también incluyó un 70 % de TEC según el peso seco del polímero), un 1 % de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (según el peso seco del polímero), un 10 % de GMS (según el peso seco del polímero) y un 40 % de polisorbato 80 (según el peso de GMS). El pH se ajustó usando NaOH 1 M hasta que se obtuvo un pH 8.

10

Tabla 3

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
	mg/cm <sup>2</sup>	
Eudragit® S	5	5
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,05	0,05
Monoestearato de glicerilo	0,5	0,5
Polisorbato 80	0,2	0,2
Citrato de trietilo	3,5	3,5
NaOH 1 M	Según sea necesario para alcanzar el pH 8	

La preparación del recubrimiento de la capa interna se preparó disolviendo las cantidades requeridas de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y TEC en agua destilada, seguido de la dispersión del Eudragit® S 100 con agitación mecánica. A continuación, el pH se ajustó a un pH 8 con NaOH 1 M y se mezcló durante 1 h para formar una solución neutralizada de Eudragit® S.

15

Se preparó una emulsión de GMS a una concentración del 10 % de p/p. El polisorbato 80 (el 40 % según el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de la dispersión de GMS. Esta preparación se calentó a continuación a 75 °C durante 15 minutos con agitación magnética fuerte con el fin de formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente con agitación.

20

La emulsión de GMS se añadió a la solución de Eudragit® S neutralizada y el recubrimiento final de la capa interna se pulverizó sobre los comprimidos recubiertos con la capa de aislamiento usando un recubridor de bandeja perforada hasta que la cantidad de recubrimiento de Eudragit® S 100 alcanzó 5 mg de polímero/cm<sup>2</sup> para producir núcleos recubiertos con la capa interna. Los parámetros del recubrimiento por pulverización fueron los siguientes:

25

Tabla 4

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Velocidad del tambor (rpm)	12-16	12
Diámetro de la boquilla (mm)	0,8	0,8
Velocidad de pulverización (g/min)	3,1	6,8-7,2
Presión de pulverización (bar)	0,4	0,7
Presión del patrón (bar)	0,5	1,0
Flujo de aire (m <sup>3</sup> /h)	30	30
Temperatura del aire de entrada (°C)	58-65	70



(continuación)

	<b>Ejemplo comparativo 1</b>	<b>Ejemplo comparativo 2</b>
Temperatura del aire de salida (°C)	37,6-38,0	34,1 -37,8
Temperatura del producto (°C)	24,5-25,5	25,5-31,5

### 5 Capa externa

Los núcleos de comprimido recubiertos con la capa interna se recubrieron con un recubrimiento externo formado por un 50 % de Eudragit® S 100 y un 50 % de almidón con alto contenido de amilosa (Ejemplo comparativo 1) o con una capa externa formada por un 70 % de Eudragit® S 100 y un 30 % de almidón con alto contenido de amilosa (Ejemplo comparativo 2).

El recubrimiento de la capa externa se aplicó a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una solución etanólica de Eudragit® S 100 en las siguientes cantidades (según el peso de polímero seco de Eudragit® S 100):

Tabla 5

	<b>Ejemplo comparativo 1</b>	<b>Ejemplo comparativo 2</b>
	mg/cm <sup>2</sup>	
Almidón (crudo)	5,71	2,45
Monoestearato de glicerilo	0,5	0,36
Polisorbato 80	0,2	0,14
Óxido de hierro amarillo	0,11	0,11
Óxido de hierro rojo	0,66	0,66
Eudragit® S 100	5	5,00
Citrato de trietilo	2	2

La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz con alto contenido de amilosa (Eurylon® 6 también conocido como Amylo N-400) en butan-1-ol, seguido de agua, con agitación magnética. La dispersión resultante se calentó a ebullición y a continuación se enfrió con agitación durante la noche.

La solución de Eudragit® S 100 se preparó dispersando Eudragit® S 100 en etanol al 96 % con agitación a alta velocidad.

La dispersión acuosa de almidón se añadió gota a gota a la solución de Eudragit® S 100 con agitación para obtener una relación de Eudragit® S 100:almidón de 50:50 (Ejemplo comparativo 1) o 70:30 (Ejemplo comparativo 2). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadieron citrato de trietilo y una emulsión de GMS (preparada previamente con polisorbato 80) y se mezclaron durante 30 minutos adicionales. Se añadió una suspensión de óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo y la mezcla se agitó durante 10 minutos más.

La emulsión de GMS se preparó a una concentración del 5 % de p/p. El polisorbato 80 (Tween®, un 40 % según el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de la dispersión del GMS. La dispersión se calentó a 75 °C durante 15 minutos con agitación magnética fuerte para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente con agitación.

La suspensión de pigmento se formó suspendiendo pigmentos de óxido de hierro rojo y amarillo en etanol al 96 % durante 10 minutos bajo homogeneización.

La preparación de recubrimiento de la capa externa final se roció sobre los núcleos recubiertos de la capa interna usando el mismo recubridor de bandeja que se usó para aplicar la capa de aislamiento que tiene un tambor de 0,8 l en un tamaño de lote de 400 g hasta que la cantidad de recubrimiento de Eudragit® S 100 alcanzó 5 mg de polímero/cm<sup>2</sup>. Los parámetros del recubrimiento por pulverización fueron los siguientes:

Tabla 6

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Velocidad del tambor (rpm)	12	12
Diámetro de la boquilla (mm)	1,0	0,8
Velocidad de pulverización (g/min)	2,95	3,2
Presión de pulverización (bar)	0,4	0,4
Presión del patrón (bar)	0,5	0,5
Flujo de aire (m <sup>3</sup> /h)	40	40
Temperatura del aire de entrada (°C)	53-55	52-55
Temperatura del aire de salida (°C)	40,5-41,6	40,9-42,6
Temperatura del producto (°C)	34,5-36,5	34,5-36,5

EJEMPLO COMPARATIVO 3 y EJEMPLO 1 (núcleos de comprimidos de 5-ASA recubiertos con una capa de aislamiento de HPMC/capa interna de HPMC con un 10 % en peso de sal amortiguadora (Ejemplo comparativo 3) o un 30 % en peso de sal amortiguadora (Ejemplo 1) y una capa base/externa de una mezcla 70:30 de Eudragit® S 100 y almidón con alto contenido de amilosa).

La capa de aislamiento se aplicó como se describe para los Ejemplos comparativos 1 y 2.

- 10 La capa interna se aplicó a partir de una mezcla de HPMC, PEG 6000 al 20 % (según el peso seco de HPMC) y un agente amortiguador KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en las siguientes cantidades:

Tabla 7

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1
	mg/cm <sup>2</sup>	
HPMC	3	
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,3	0,9
PEG 6000	0,6	
NaOH 1 M	Según sea necesario para alcanzar el pH 8	

- 15 La preparación del recubrimiento de la capa interna se preparó disolviendo la cantidad requerida de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y PEG 6000 en agua con agitación magnética. La HPMC se añadió lentamente y se agitó hasta que se observó la disolución completa. El pH de la solución se ajustó a un pH 8 mediante la adición de alícuotas de NaOH 1 M.

- La preparación de recubrimiento de la capa interna se pulverizó sobre los núcleos recubiertos de la capa de aislamiento usando el mismo recubridor de bandeja que para la capa de aislamiento hasta que la cantidad de recubrimiento de HPMC alcanzó 3 mg de polímero/cm<sup>2</sup> para formar núcleos recubiertos de la capa interna. Los parámetros del recubrimiento por pulverización fueron los siguientes:

Tabla 8

	Ejemplo comparativo 3 y ejemplo 1
Velocidad del tambor (rpm)	10-12
Diámetro de la boquilla (mm)	0,8
Velocidad de pulverización (g/min)	2,5

(continuación)

	Ejemplo comparativo 3 y ejemplo 1
Presión de pulverización (bar)	0,6

25

Presión del patrón (bar)	0,8
Flujo de aire (m <sup>3</sup> /h)	30
Temperatura del aire de entrada (°C)	62-70
Temperatura del aire de salida (°C)	40,6-40,9
Temperatura del producto (°C)	30,5-31

#### Capa externa

Los núcleos de los comprimidos recubiertos con la capa interna se recubrieron con un recubrimiento externo formado por un 70 % de Eudragit® S 100 y un 30 % de almidón con alto contenido de amilosa.

El recubrimiento externo se aplicó a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una solución etanólica de Eudragit® S 100 en las siguientes cantidades (según el peso del polímero seco de Eudragit® S 100):

10

Tabla 9

	<b>Ejemplo comparativo 3 y ejemplo 1</b>
	mg/cm <sup>2</sup>
Almidón (crudo)	2,45
Monoestearato de glicerilo	0,36
Polisorbato 80	0,14
Óxido de hierro amarillo	0,11
Óxido de hierro rojo	0,66
Eudragit® S 100	5
Citrato de trietilo	1,43

La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz con alto contenido de amilosa (Eurylon® 6 también conocido como Amylo N-400) en butan-1-ol, seguido de agua, con agitación magnética. La dispersión resultante se calentó a ebullición y a continuación se enfrió con agitación durante la noche.

15

La solución de Eudragit® S 100 se preparó dispersando Eudragit® S 100 en etanol al 96 % con agitación a alta velocidad.

La dispersión acuosa de almidón se añadió gota a gota a la solución de Eudragit® S 100 con agitación para obtener una relación de Eudragit® S 100:almidón de 70:30 (Ejemplo 1 y 2) o 50:50 (Ejemplo 3). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadieron citrato de trietilo y una emulsión de GMS (preparada previamente con polisorbato 80) y se mezclaron durante 30 minutos adicionales. Se añadió una suspensión de óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo y la mezcla se agitó durante 10 minutos más.

La emulsión de GMS se preparó a una concentración del 5 % de p/p. El polisorbato 80 (Tween®, un 40 % según el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de la dispersión del GMS. La dispersión se calentó a 75 °C durante 15 minutos con agitación magnética fuerte para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente con agitación.

La suspensión de pigmento se formó suspendiendo pigmentos de óxido de hierro rojo y amarillo en etanol al 96 % durante 10 minutos bajo homogeneización.

La preparación de recubrimiento de la capa externa final se roció sobre los núcleos recubiertos de la capa interna usando el mismo recubridor de bandeja que se usó para aplicar la capa de aislamiento que tiene un tambor de 0,8 l en un tamaño de lote de 400 g hasta que la cantidad de recubrimiento de Eudragit® S 100 alcanzó 5 mg de polímero/cm<sup>2</sup>. Los parámetros del recubrimiento por pulverización fueron los siguientes:

Tabla 10

Velocidad del tambor (rpm)	12
Diámetro de la boquilla (mm)	0,8
Velocidad de pulverización (g/min)	3,8
Presión de pulverización (bar)	0,4
Presión del patrón (bar)	0,5
Flujo de aire (m³/h)	40
Temperatura del aire de entrada (°C)	55-57
Temperatura del aire de salida (°C)	41-43
Temperatura del producto (°C)	32,5-33

EJEMPLO 2 y EJEMPLO 3 (núcleos de comprimidos de 5-ASA recubiertos con una capa de aislamiento basada en PVA/capa interna de HPMC con un amortiguador y una capa base/externa de una mezcla 70:30 de Eudragit® S 100 y almidón con alto contenido de amilosa)

#### Capa de aislamiento

La capa de aislamiento se aplicó a partir de una dispersión acuosa de Opadry® AMB a 3,1 mg/cm² (sólidos totales).

Opadry® AMB es un sistema de recubrimiento completamente formulado a base de alcohol polivinílico (PVA). El Opadry® AMB se diluyó con agua purificada con agitación magnética durante 30 minutos para preparar una preparación de recubrimiento de capa de aislamiento.

La preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento se pulverizó sobre los núcleos de 5-ASA usando un recubridor de bandeja que tenía un tambor de 0,8 l en un tamaño de lote de 400 g hasta que la cantidad de recubrimiento de Opadry® AMB alcanzó la cantidad diana para formar núcleos recubiertos de la capa de aislamiento. Los parámetros de recubrimiento por pulverización fueron los mismos que para el Ejemplo comparativo 3 y el Ejemplo 1.

#### Capa interna

La capa interna se aplicó a partir de una mezcla de HPMC, PEG 6000 al 20 % (basado en el peso seco de HPMC) y un agente amortiguador KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en las siguientes cantidades:

Tabla 11

	Ejemplo 2	Ejemplo 3
	mg/cm²	
HPMC	3	
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,9	1,5
PEG 6000	0,6	
NaOH 1 M	Según sea necesario para alcanzar el pH 8	

La capa interna se preparó y se aplicó a los núcleos recubiertos con la capa de aislamiento según el Ejemplo comparativo 3 y el Ejemplo 1.

#### Capa externa

El recubrimiento externo se preparó y aplicó según el Ejemplo comparativo 3 y el Ejemplo 1.

#### Resultados

Prueba de liberación de fármaco #1 - Estado en ayunas simulado y, a continuación, un amortiguador de Krebs a un pH 7,4

Los estudios de disolución *in vitro* se realizaron en un aparato USP tipo II utilizando una velocidad de paleta de 50 rpm y una temperatura del medio de  $37 \pm 0,5$  °C.

Para simular el estado "en ayunas", los comprimidos se probaron primero en HCl 0,1 M durante 2 horas (FaSSGF) seguido de 10 horas en un amortiguador de Krebs (pH 7,4).

10 Prueba de liberación de fármaco #2 - Estado alimentado simulado y, a continuación, un amortiguador de Krebs a un pH 7,4

Los estudios de disolución *in vitro* se realizaron en un aparato USP tipo II utilizando una velocidad de paleta de 50 rpm y una temperatura del medio de  $37 \pm 0,5$  °C.

15 Para simular el estado "alimentado", los comprimidos se probaron primero en fluido gástrico simulado en estado alimentado (FeSSGF) a un pH 5,0 durante 4 horas, seguido de 10 horas en un amortiguador de Krebs (pH 7,4). El FeSSGF fue como se describe en Jantrid y col. (2008) *supra*.

20 Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 6.

Los comprimidos según el Ejemplo comparativo 1 mostraron un retardo en la liberación en condiciones gástricas simuladas en estado alimentado en comparación con las condiciones gástricas simuladas en ayunas (FIG. 1).

25 Los comprimidos según los Ejemplos 1 a 3 mostraron propiedades similares a los comprimidos del Ejemplo comparativo 2 después de la exposición a HCl 0,1 N durante 2 horas. En particular, no hubo liberación de 5-ASA de ninguno de los comprimidos probados en las 2 horas en que los comprimidos se expusieron a condiciones gástricas simuladas. Sin embargo, debe observarse que, una vez que los comprimidos se expusieron a un pH 7,4 (prueba de liberación de fármaco #2), se observó una liberación rápida de 5-ASA (FIG.2). También debe tenerse en cuenta que una capa interna que contiene solo un 10 % en peso de sal amortiguadora mostró el tiempo de latencia más lento en condiciones gástricas simuladas en ayunas (Ejemplo comparativo 3, FIG. 2). Los datos en la FIG. 2 también demuestran que reemplazar la capa interna de Eudragit® S 100 neutralizada del Ejemplo comparativo 2 con una capa interna de HPMC que contiene más del 10 % en peso de sal amortiguadora (Ejemplos 1 a 3) fue igualmente efectivo para promover una liberación rápida del fármaco.

35 Los comprimidos según los Ejemplos 1 a 3 que tienen una capa interna de HPMC y entre el 30 % en peso y el 50 % en peso de sal amortiguadora de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (según el peso de polímero seco) no mostraron retardo en la liberación de 5-ASA en el amortiguador de Krebs a un pH 7,4 después de la exposición a fluido gástrico alimentado simulado en comparación con la liberación después de la expulsión a fluido gástrico simulado en ayunas (FIG. 4 a FIG. 6).

40 Los comprimidos según el Ejemplo comparativo 3, que tienen una capa intermedia de HPMC que contiene un 10 % en peso de sal amortiguadora (según el peso de polímero seco) mostraron una velocidad de disolución más lenta en un amortiguador de Krebs a un pH 7.4 después de la preexposición a fluido gástrico alimentado simulado (FIG. 3) en comparación con los comprimidos según los Ejemplos 1 a 3 que tienen entre el 30 % en peso y el 50 % en peso de sal amortiguadora en la capa interna (FIG. 4 a FIG. 6).

50 Sin limitarse a la teoría, se cree que cuando la capa externa de la formulación es permeable al fluido gástrico, como en el fluido gástrico simulado en estado alimentado (FeSSGF), permitiendo así el acceso a la capa interna, puede producirse la modificación de la capa interna que puede afectar la liberación del fármaco. El contenido de sal amortiguadora en la capa interna hecha de un polímero neutro, tal como HPMC, puede contribuir a mantener una alta capacidad amortiguadora en la interfaz entre la capa de recubrimiento y el núcleo del comprimido, disminuyendo o impidiendo el impacto del fluido gástrico en estado alimentado en el retardo de la liberación del fármaco en un amortiguador de Krebs de pH 7.4 que se asemeja a la composición de electrolitos lumbinales del intestino delgado distal.

55 Se apreciará que la invención no se limita a los detalles descritos anteriormente con referencia a las realizaciones preferidas, sino que se pueden realizar numerosas modificaciones y variaciones dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

60

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para administrar un fármaco al colon de un sujeto, comprendiendo dicha formulación:  
5       un núcleo, un recubrimiento para el núcleo y una capa de aislamiento entre el núcleo y el recubrimiento, el núcleo comprende un fármaco y el recubrimiento comprende una capa externa y una capa interna,  
donde la capa externa comprende un polímero entérico formador de película que tiene un umbral de pH a un pH 6 o superior, y  
10       donde la capa interna comprende un polímero no iónico formador de película que es soluble en fluido intestinal o gastrointestinal, y un agente amortiguador en una cantidad de más del 20 al 60 % en peso, según el peso en seco del polímero no iónico.
- 15 2. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1, donde el polímero no iónico es un polímero a base de celulosa no iónico, preferiblemente donde el polímero no iónico se selecciona de entre metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
3. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
20       donde el polímero no iónico es HPMC.
4. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1, donde el polímero no iónico es un polímero de acrilato no iónico o un polímero a base de polivinilo.
- 25 5. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero no iónico está presente en la capa interna en una cantidad de 2 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup> según el peso seco del polímero no iónico.
6. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
30       donde el agente amortiguador está presente en la capa interna en una cantidad del 25 % en peso al 60 % en peso con base en el peso seco del polímero no iónico en la capa interna.
7. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente amortiguador se selecciona del grupo que consiste en un ácido carboxílico que tiene de 1 a 16 átomos  
35       de carbono, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio y una sal de metal soluble.
8. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente amortiguador es una sal de fosfato, preferiblemente donde el agente amortiguador es dihidrógeno fosfato de potasio.
- 40 9. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente amortiguador se combina con una base.
10. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 9, donde la base se  
45       selecciona de entre el grupo que consiste en bases de hidróxido, bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, citratos de metales alcalinos o aminas fisiológicamente toleradas.
11. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde la base es una base de hidróxido, preferiblemente donde la base es hidróxido de sodio.
- 50 12. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa externa comprende una mezcla del polímero entérico y un polímero enzimáticamente degradable que es degradado por enzimas del colon.
- 55 13. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 12, donde el polímero enzimáticamente degradable y el polímero entérico están presentes en el recubrimiento externo en una relación de más de 10:90.
14. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 12 o la reivindicación 13,  
60       donde el polímero entérico está presente en la capa externa en una cantidad de 3 a 10 mg/cm<sup>2</sup>, según el peso seco del polímero entérico.
15. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa de aislamiento comprende un polímero no iónico formador de película, preferiblemente el mismo

polímero no iónico formador de película que está presente en la capa interna.

16. Un procedimiento para producir una formulación de fármaco de liberación retardada de administración oral para administrar un fármaco al colon según la reivindicación 1, donde dicho procedimiento comprende:

- 5 formar un núcleo que comprende un fármaco;  
recubrir inicialmente el núcleo con una preparación de recubrimiento de capa de aislamiento que comprende un polímero no iónico formador de película en un disolvente destinado a formar un núcleo aislado;  
10 disolver el polímero no iónico formador de película que es soluble en el fluido intestinal o gastrointestinal en un disolvente acuoso con un agente amortiguador en una cantidad de más del 20 % al 60 % en peso, según el peso seco del polímero no iónico, a fin de formar una preparación de recubrimiento de capa interna que tenga un pH superior a un pH 7;  
recubrir el núcleo aislado usando la preparación de recubrimiento de capa interna para formar un núcleo recubierto de capa interna; y  
15 recubrir el núcleo recubierto de capa interna con una preparación de recubrimiento de capa externa que comprende un polímero entérico formador de película que tiene un umbral de pH de pH 6 o más en un sistema disolvente, a fin de formar un núcleo externo recubierto.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde el procedimiento comprende añadir base a la preparación de la capa de recubrimiento interna en una cantidad suficiente para elevar el pH al nivel requerido.

18. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde la cantidad de base añadida a la preparación de recubrimiento de la capa interna es suficiente para elevar el pH de la preparación de recubrimiento de la capa interna para que esté en un intervalo de pH de 7,5 a 10.

25 19. Un procedimiento según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde la base se selecciona de entre el grupo que consiste en bases de hidróxido, bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, citratos de metales alcalinos o aminas fisiológicamente toleradas.

30 20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde la base es una base de hidróxido, preferiblemente donde la base es hidróxido de sodio.

21. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, donde el polímero no iónico es un polímero no iónico a base de celulosa, preferiblemente donde el polímero no iónico se selecciona de entre metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

22. Un procedimiento según la reivindicación 21, donde el polímero no iónico es HPMC.

40 23. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, donde el núcleo se recubre con la preparación de recubrimiento de la capa interna hasta que el polímero no iónico recubre el núcleo en una cantidad de 2 a 5 mg/cm<sup>2</sup> según el peso seco del polímero no iónico.

45 24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, donde el agente amortiguador está presente en la preparación de recubrimiento de la capa interna en una cantidad del 25 % en peso al 60 % en peso según el peso seco del polímero no iónico.

50 25. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, donde el agente amortiguador se selecciona de entre el grupo que consiste en un ácido carboxílico que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio y una sal de metal soluble.

26. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, donde el agente amortiguador es una sal de fosfato, preferiblemente donde el agente amortiguador es dihidrogenofosfato de potasio.

55 27. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, donde la preparación de recubrimiento de la capa externa comprende una mezcla del polímero entérico y un polímero enzimáticamente degradable que es susceptible de ser atacado por enzimas colónicas.

60 28. Un procedimiento según la reivindicación 27, donde el polímero enzimáticamente degradable y el polímero entérico están presentes en la preparación de recubrimiento de la capa externa en una relación de más de 10:90.

29. Un procedimiento según la reivindicación 27 o la reivindicación 28, donde el núcleo recubierto interno se recubre con la preparación de recubrimiento de la capa externa hasta que el polímero entérico recubre el núcleo recubierto interno en una cantidad de 3 a 10 mg/cm<sup>2</sup> según el peso seco del polímero entérico.

30. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 29, donde la identidad del polímero no iónico de la preparación de recubrimiento de la capa de aislamiento es la misma que la del polímero no iónico de la preparación de recubrimiento de la capa interna.



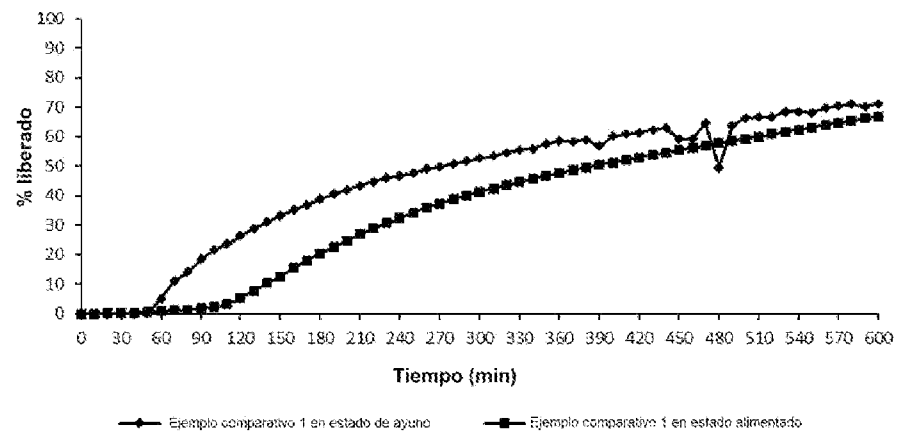


FIG. 1

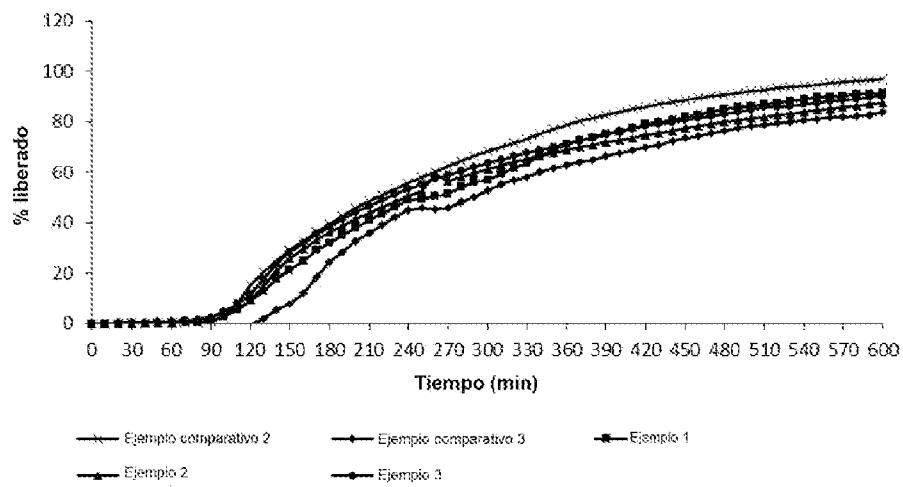


FIG. 2

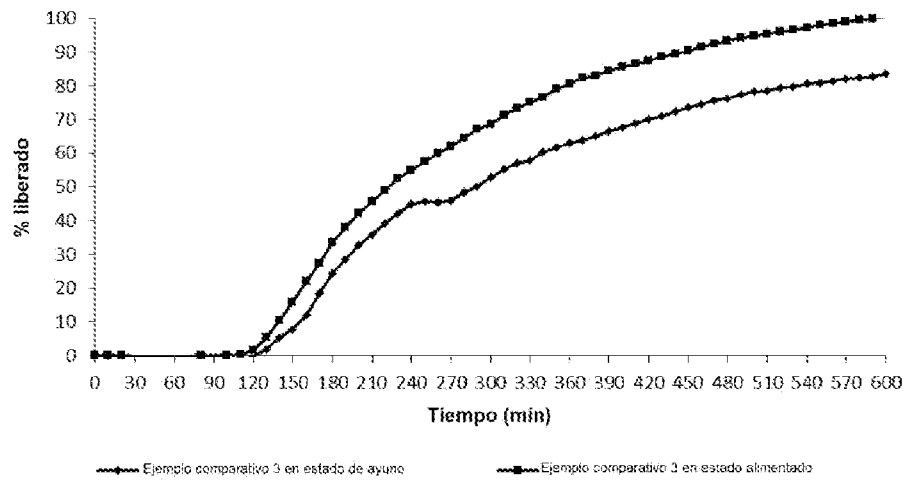


FIG. 3

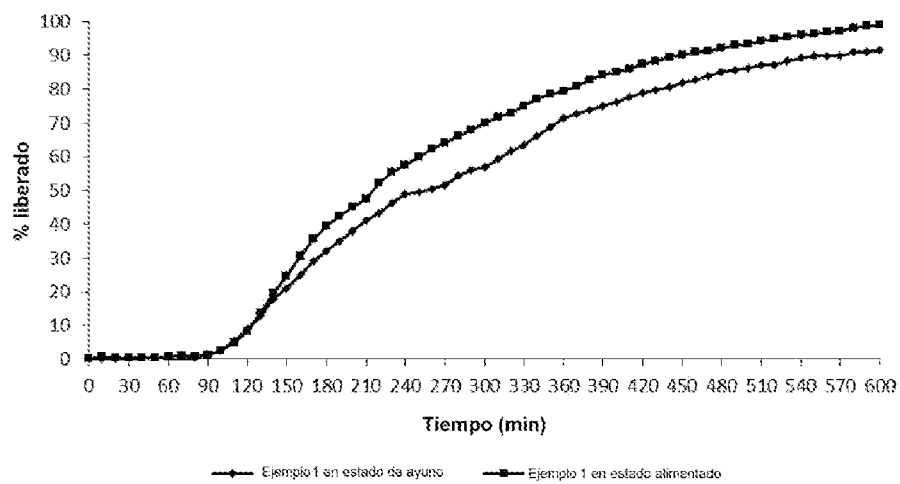


FIG. 4

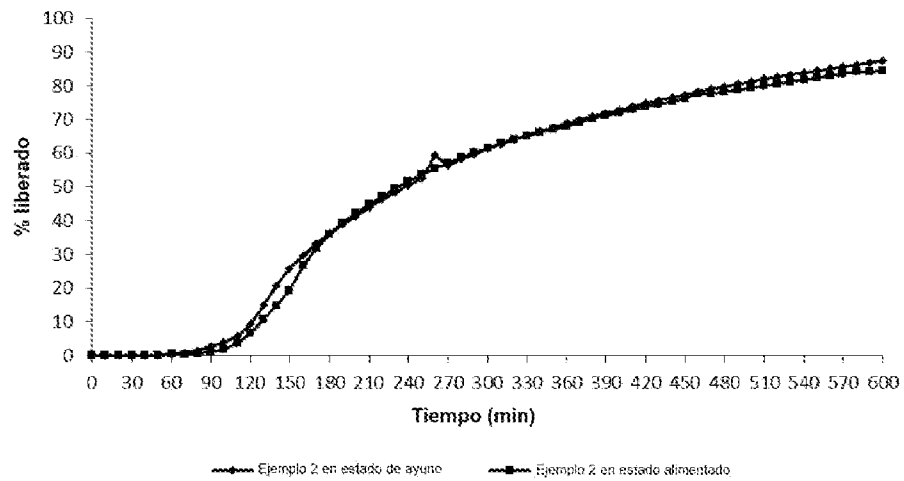


FIG. 5

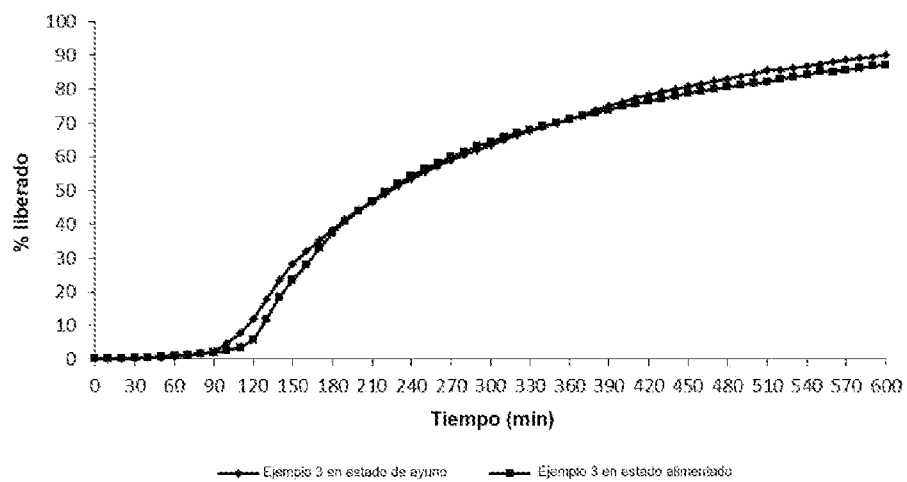


FIG. 6