

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 922**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08160486 .0**

96 Fecha de presentación: **03.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1992338**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para la administración oral de la heparina o de los derivados de la misma**

30 Prioridad:
11.12.2001 IT MI20012599

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.09.2012

73 Titular/es:
**Cosmo Technologies Ltd
Connolly Building42-43, Amiens Street
Dublin 1 , IE**

72 Inventor/es:
**Ajani, Mauro;
Moro, Luigi y
Villa, Roberto**

74 Agente/Representante:
Morales Durán, Carmen

ES 2 386 922 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

Composiciones farmacéuticas para la administración oral de la heparina o de los derivados de la misma

5 La presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral de la heparina o de los derivados de la misma para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino.

Más particularmente, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada que contienen heparina (heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular) capaces de la liberación de manera selectiva del principio activo en el intestino.

10 Las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD), tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, implican problemas terapéuticos que todavía se tienen que resolver de manera satisfactoria. El uso de los medicamentos disponibles hasta la fecha, tales como los aminosalicilatos y los profármacos de los mismos, los esteroides, los agentes inmunosupresores, a menudo se limita debido a los importantes efectos secundarios implicados así como por la eficacia insuficiente en algunas ocasiones.

15 Se necesitan por lo tanto, de manera particular, medicamentos más seguros, más eficaces que aquéllos que están disponibles actualmente.

20 Recientemente, se ha propuesto el uso de la heparina en el tratamiento de la IBD por vía parenteral: de hecho, aunque la etiología de las IBD se tiene que clarificar todavía, su patogénesis está un tanto clara y ésto puede explicar el uso de la heparina en esta enfermedad.

25 En particular, la patología trombofílica que se ha observado de manera frecuente en la colitis ulcerosa favorece la coagulación de la zona intravascular, lo que se confirma por la presencia de microtrombosis submucosal y por los fenómenos de vasculitis en las venas mesentéricas; además, las importantes afecciones inflamatorias siempre están presentes, las cuales se pueden relacionar con una alteración tanto del sistema inmune como del balance Th1/Th2, que está mediado por las interleuquinas (IL-1), TNF y otras numerosas citoquinas proinflamatorias.

30 Todas estas consideraciones sugieren la presencia de un daño vascular asociado con, o como consecuencia de, las afecciones inflamatorias en una base inmune, en la patogénesis de la colitis ulcerosa.

35 Los estudios clínicos han confirmado la actividad terapéutica de la heparina administrada por vía parenteral, normalmente a través de la inyección subcutánea, en el tratamiento de las IBD (Aliment. Pharmacol. Ther. 1997;11: 1037-1040; Inflammatory Bowel Diseases, 1997;3(2): 87-94; Gastroenterology, 1996;110: A872; Gastroenterology, 1996; 110, A 900; Gastroenterology, 1996; 110, A908, Gut, 1995;137 (S2): F194; Am. J. Gastroenterol. 1995; 90: 220-223).

40 En estos estudios clínicos, la heparina siempre se administró de manera intravenosa o de manera subcutánea, concretamente a través de las vías de administración convencionales de elección para las heparinas y para otros derivados de los glicosaminoglicanos, que normalmente no se absorben por vía oral. Se han llevado a cabo estudios para tener vías de administración alternativas a la inyectiva, tales como la administración por vía oral, que de lejos es adecuada para la automedicación para su uso en la terapia antitrombótica. Sin embargo, la heparina y los derivados de la misma de bajo peso molecular, cuando se administran por vía oral, se absorben en cantidades insuficientes para conseguir una concentración eficaz y normalmente sólo en el primer tracto del intestino.

45 Por otro lado, considerando la naturaleza crónica de las IBD, sería más preferente la administración por vía oral, ya que el tratamiento normalmente es a largo plazo.

50 Las formulaciones que se han estudiado para aumentar la absorción de la heparina en el tracto gastrointestinal se describen en el documento WO-A-01/34114 y en el documento WO-A-00/48589.

55 De acuerdo con la presente invención, se han descubierto actualmente las formulaciones de liberación controlada que contienen parnaparina y/o sus sales, las cuales se pueden administrar a través de la vía oral y son particularmente adecuadas para el tratamiento de las IBD, ya que proporcionan la liberación gradual de la parnaparina en el tracto intestinal en correspondencia con la mucosa intestinal inflamada y por lo tanto tiene una respuesta rápida, eficaz y terapéutica.

60 Las formulaciones de la presente invención también tienen la ventaja de prevenir o de reducir cualquier degradación y despolimerización de la molécula por los jugos digestivos, en el primer tracto del tránsito de los medicamentos para alcanzar el trato intestinal, en el que se tiene que ejercer su acción terapéutica.

65 Las composiciones de liberación controlada de la presente invención consisten en una estructura de matriz múltiple que comprende:

- a) una matriz que consiste en los compuestos anfífilicos y en los compuestos lipofílicos, con un punto de fusión inferior a 90 °C, en la que se engloba el principio activo al menos de manera parcial;
- b) una matriz hidrofílica externa, en la que se dispersa la matriz anfífilica/lipofílica;
- c) de manera opcional, otros excipientes.

5 Las composiciones de la presente invención, que contienen parnaparina se pueden preparar con un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

10 a) Primero, la parnaparina se integra en la composición por amasado o por mezclado o se recubre con los compuestos anfífilicos, que se precisarán a continuación. La mezcla se puede llevar a cabo usando disolventes o con pequeñas cantidades de disolventes de agua-alcohol.

15 b) La matriz de a) se añade en un excipiente lipofílico de bajo punto de fusión o en una mezcla de excipientes, con calentamiento para ablandar y/o fundir el excipiente en el que dispersa de esta manera el principio activo. La matriz inerte resultante del enfriamiento a temperatura ambiente se puede reducir en tamaño para obtener los gránulos de matriz inerte que contienen las partículas del principio activo.

20 c) Los gránulos de la matriz inerte + la matriz anfífilica se mezclan después con uno o más excipientes hidrofílicos que se hinchan en presencia de agua, aumentando de esta manera su volumen para formar una capa hidratada, altamente viscosa en la que se disminuye la velocidad de avance del disolvente. La mezcla de los polvos y de los gránulos de la matriz se somete después a la compresión o a la compactación de manera que cuando el comprimido se pone en contacto con los fluidos biológicos, se forma una capa hinchada, altamente viscosa, que coordina las moléculas del disolvente y que actúa como una barrera contra la penetración del fluido acuoso dentro de la nueva estructura. Dicha barrera antagoniza el "efecto estallido" de partida que se deriva de la disolución del medicamento presente dentro de la matriz inerte, que a su vez está dentro de la matriz hidrofílica.

25 Los compuestos anfífilicos para su uso de acuerdo con la presente invención comprenden los lípidos polares de tipo I ó II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), ceramidas, alquilglicol éteres tales como dietilenglicol monometil éter (Transcutol®), aceite de ricino polioxietilado, polisorbatos, fosfoacetilcolina, laurilsulfato sódico, sucroésteres de ácidos grasos, polietilenglicoles.

30 La matriz lipofílica consiste en los compuestos que se seleccionan entre ácidos grasos insaturados y/o hidrogenados y sales, ésteres o amidas de los mismos; ácidos grasos mono-, di- o triglicéridos de los derivados polioxietilados de los mismos, ceras, derivados del colesterol, alcoholes de cadena larga o las mezclas de los mismos, cuyos puntos de fusión oscilan de 40 ° a 90 °C.

35 Si se desea, una sal cálcica de un ácido graso disperso en una matriz hidrofílica preparada con ácido algínico se puede englobar dentro de la matriz lipofílica, para aumentar de manera acusada la viscosidad de la matriz hidrofílica, debido a la penetración del disolvente hasta que contacta con los gránulos de la matriz lipofílica dispersos en ella.

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, se obtiene una composición farmacéutica para la administración por vía oral de la parnaparina, mediante la preparación primero de una matriz inerte, anfífilica con alto contenido en heparina, que oscila típicamente del 5 al 95% p/p, a través de la dispersión de la heparina en los compuestos anfífilicos, tales como la lecitina, otros lípidos polares de tipo II, tensioactivos o monoetileno dietilenglicol; la mezcla resultante se mezcla después o se amasa, normalmente con calor, con los compuestos lipofílicos adecuados para formar una matriz inerte, por ejemplo los ácidos grasos saturados o insaturados, tales como los ácidos palmítico, esteárico, mirístico u oleico, alcohol etílico, behenato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo o las mezclas de los mismos con otros ácidos grasos de cadena corta o con las sales o con los derivados de los ácidos grasos mencionados, de manera individual o junto con ceras, ceramidas, derivados de colesterol u otros lípidos apolares en diversas relaciones, que se seleccionan de manera que los puntos de fusión o de ablandamiento de las mezclas de los compuestos lipofílicos oscilen de 40 ° a 90 °C.

50 La matriz lipofílica/anfífilica resultante se reduce después a gránulos mediante el procedimiento de extrusión y/o de granulado o mediante otros procedimientos conocidos que mantienen la estructura de la matriz de dispersión macro homogénea de la mezcla de partida.

55 La matriz hidrofílica que se añade posteriormente consiste en hidrogeles, es decir, sustancias que, cuando pasan del estado anhidro al estado hidratado, se someten a una así llamada relajación molecular, que se caracteriza por un aumento acusado en el volumen y en el peso seguido de la coordinación de un gran número de moléculas de agua por los grupos polares presentes en las cadenas poliméricas de los hidrogeles.

60 Los ejemplos de los hidrogeles para su uso de acuerdo con la presente invención son los compuestos que se seleccionan entre los polímeros o los copolímeros de los ácidos acrílico o metacrílico, polímeros de alquil vinilo, celulosas de hidroxialquilo, celulosas de carboxialquilo, polisacáridos, dextrinas, pectinas, almidones y sus derivados, gomas naturales o sintéticas, ácido algínico.

65 Los compuestos hidrofílicos que tienen propiedades bioadhesivas se pueden usar adicionalmente de manera ventajosa.

5 Los gránulos de la matriz lipofílica/anfifílica que contienen el principio activo se mezclan con los compuestos hidrofílicos que se han mencionado anteriormente en relaciones de peso que típicamente oscilan de 100:0,5 a 100:24 (matriz lipofílica:matriz hidrofílica). Parte de la heparina se puede mezclar opcionalmente con los compuestos hidrofílicos para obtener las composiciones en las que se dispersa el principio activo tanto en la matriz lipofílica como en la matriz hidrofílica, estando dichas composiciones preferentemente en forma de comprimidos, cápsulas y/o mini-matrices.

10 La compresión de la mezcla que consiste en la matriz lipofílica/anfifílica, el compuesto que forma un hidrogel y un principio activo opcional que no se integra en la matriz lipofílica, así como cualquier excipiente funcional, produce una estructura macroscópicamente homogénea en todo su volumen, concretamente una matriz que contiene una dispersión de los gránulos lipofílicos y anfifílicos en una matriz hidrofílica.

15 Las formas sólidas orales tales como los comprimidos, cápsulas, gránulos de matriz o mini-matrices que se pueden obtener de acuerdo con la presente invención se pueden someter opcionalmente a los procedimientos de recubrimiento convencionales con las películas gastroresistentes, tales como los polímeros de los ácidos metacrílicos (Eudragit®) o los derivados de la celulosa, tales como acetofalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

20 Las composiciones de la presente invención aseguran la liberación controlada de la parnaparina en la última parte del intestino delgado y del colon, en la que las actividades de la heparina, antitrombótica, antiinflamatoria, inmunomoduladora y reguladora del endotelio en la mucosa intestinal mucosa y en la submucosa, proporcionan un tratamiento eficaz tanto de las fases activas como de las recaídas de la colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, sigmoiditis, proctitis y las enfermedades inflamatorias específicas del intestino.

25 Para los usos terapéuticos previstos, las dosis adecuadas de parnaparina pueden oscilar de 5 a 1000 mg por cada administración única, de una a tres veces al día, con una dosificación diaria que oscila preferentemente de 5 a 1000 mg.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle.

Ejemplos 1-7 de Referencia

35 Comprimidos de heparina para la liberación controlada en el colon. Composición cualitativa-cuantitativa para cada comprimido

Componentes	Um	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Principio activo								
Heparina no fraccionada	mg	50	150	250	500	700	85	1000
Componente lipofílico								
Alcohol cetílico	mg	15				20		
Ácido esteárico	mg		65					140
Behenato de glicerilo	mg			100				
Aceite de ricino hidrogenado	mg				54			
Palmitostearato de glicerilo	mg						12	
Cera blanca	mg							10
Cera de carnauba	mg					20	1	

ES 2 386 922 T3

(continuación)

Componente anfílico								
Lecitina de soja	mg	10						
Fosfoacetilcolina			10					
Laurilsulfato sódico				25				10
Polisorbato					10		1	10
Aceite de ricino Poe.						15	1	
Polímero hidrofílico								
Carboximetil celulosa sódica	mg	50				10		
Hidroxipropil metilcelulosa	mg		150				20	
Hidroxipropil celulosa	mg			200				200
Hidroxietil celulosa	mg				168			
Hidroximetil celulosa	mg					200		
Sustancia de deslizamiento								
Talco	mg	10	12	10	15	15	1,5	20
Sílice coloidal anhidra	mg	20	28	10	5	5	0,5	10
Lubricante								
Estearato de magnesio	mg	10	10	10			1	15
Aceite de ricino hidrogenado	mg				30	30	2	
Diluyente								
Manitol	mg	550						
Celulosa microcristalina	mg		225		200			
Lactosa monohidrato	mg			345				
Fosfato cálcico dibásico	mg		200		218			
Carbonato cálcico	mg					150		
Recubrimiento								
Polímeros acrílicos	mg	32	32	32	32	32	3,2	32
Talco	mg	15	15	15	15	15	1,5	15
Citrato de dietilo	mg	3,2	3,2	3,2			0,3	3,2

(continuación)

Ftalato de dibutilo	mg				3,2	3,2		
Dióxido de titanio	mg	6	6	6	6	6	0,6	6
Óxido de hierro	mg	3	3	3	3	3	0,3	3
Polietilenglicol 600	mg	1	1	1	1	1	0,1	1

Ejemplos 8-14 de Referencia

5 Comprimidos de heparina para la liberación controlada en el colon

Ejemplos 8-14

Composición cualitativa-cuantitativa para cada comprimido

10

Componentes	Um	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14
Principio activo								
Heparina BPM (intervalo PM 2000-10000)	mg	100	15	250	500	700	8,5	1000
Componentes lipofílico								
Alcohol cetílico	mg	50				20		
Ácido esteárico	mg		6,5					140
Behenato de glicerilo	mg			100				
Aceite de ricino hidrogenado	mg				54			
Palmitostearato de glicerilo	mg						1,2	
Cera blanca	mg							10
Cera de carnauba	mg					20	0,1	
Componente anfifílico								
Lecitina de soja	mg	10						
Fosfoacetilcolina			1					
Laurilsulfato sódico				25				10
Polisorbato					10		0,1	10
Aceite de ricino Poe.						15	0,1	
Polímero hidrofílico								
Carboximetil celulosa sódica	mg	50				10		
Hidroxipropil metilcelulosa	mg		15				2	
Hidroxipropil celulosa	mg			200				200
Hidroxietil celulosa	mg				168			
Hidroximetil celulosa	mg					200		
Sustancia de deslizamiento								
Talco	mg	10	1,2	10	15	15	0,15	20
Sílice coloidal anhidra	mg	20	2,8	10	5	5	0,05	10
Lubricante								
Estearato de magnesio	mg	10	1	10			0,05	15

(continuación)

Aceite de ricino hidrogenado					30	30	2	
Diluyente								
Manitol	mg	550						
Celulosa microcristalina	mg		22,5		200			
Lactosa monohidrato	mg			345				
Fosfato cálcico dibásico	mg		20		218			
Carbonato cálcico	mg					150		
Recubrimiento								
Polímeros acrílicos	mg	32	3,2	32	32	32	0,32	32
Talco	mg	15	1,5	15	15	15	0,15	15
Citrato de dietilo	mg	3,2	0,3	3,2			0,05	3,2
Ftalato de dibutilo	mg				3,2	3,2		
Dióxido de titanio	mg	6	0,6	6	6	6	0,06	6
Óxido de hierro	mg	3	0,3	3	3	3	0,03	3
Polietilenglicol 600	mg	1	0,1	1	1	1	0,02	1

Ejemplo 15

- 5 Se mezclan 2 Kg de Parnaparina sódica con 100 g de ácido esteárico, 150 g de laurilsulfato sódico y 40 g de estearato de magnesio antes de su compactación por compresión. Los fragmentos resultantes se fuerzan a través de un granulador equipado con un tamiz de malla adecuado para romper los gránulos compactados hasta un tamaño máximo de 2 mm; después se añaden 500 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1000 g de celulosa microcristalina, 1000 g de lactosa, 130 g de sílice coloidal y 80 g de estearato de magnesio. Después de una mezcla minuciosa, los polvos se hacen comprimidos con una herramienta biconvexa hasta un peso unitario de aproximadamente 500 mg. Los núcleos resultantes se colocan después en un recipiente de cobertura y se recubren con una película gastroprotectora que contiene los polímeros metacrílicos de tipo A y B, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, óxidos de hierro y polietilenglicol. Los comprimidos resultantes mostraron el perfil de disolución lento característico, liberando el principio activo de manera lineal y de manera progresiva en aproximadamente 8 horas.

Ejemplo 16

- 20 Se mezclan 1,2 Kg de Parnaparina sódica con 50 g de ácido esteárico, 100 g de colato sódico y se amasa con una disolución que contiene un polímero acrílico. Después de la granulación a través de un tamiz de 3 mm y posterior secado, se añaden 200 g de hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad, 50 g polímero de carboxivinilo, 500 g de lactosa, 500 g de celulosa microcristalina, 80 g de sílice coloidal y 70 g de estearato de magnesio. Después de la mezcla minuciosa, se hacen comprimidos con los polvos hasta un peso unitario de aproximadamente 250 mg usando una máquina rotatoria para hacer comprimidos. Los núcleos resultantes, después del recubrimiento con una película gastrorresistente con los copolímeros acrílicos de tipo A y B, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, óxidos de hierro y polietilenglicol, mostraron una curva de disolución progresiva en el jugo entérico simulado con aproximadamente el 30% del principio activo liberado en las primeras 2 horas y al menos el 80% en las primeras 8 horas.

Ejemplo 17

- 30 Se mezclan 600 g de Parnaparina sódica con 20 g de ácido esteárico, 10 g de cera, 25 g de lecitina de soja y se amasa con una disolución que contiene un derivado de celulosa de viscosidad media. Después de la granulación a través de un tamiz de 2 mm y posterior secado, se añaden 200 g de carboximetilcelulosa sódica, 400 g de lactosa, 550 g de celulosa microcristalina, 50 g de sílice coloidal y 30 g de estearato de magnesio. Después de una mezcla minuciosa, se hacen comprimidos con los polvos hasta un peso unitario de aproximadamente 200 mg usando a una máquina rotatoria para hacer comprimidos. Los núcleos resultantes, después del recubrimiento con una película gastrorresistente con los copolímeros acrílicos de tipo A y B, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, óxidos de hierro y polietilenglicol, mostraron una curva de disolución progresiva en el jugo entérico simulado con menos del 40% del principio activo liberado en las primeras 2 horas y al menos el 80% en las primeras 8 horas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral para la liberación controlada de la parnaparina y/o de sus sales, que comprende:
 - 5 a) una matriz que consiste en los compuestos anfífilicos y los compuestos lipofílicos con puntos de fusión inferiores a 90 °C en los que el principio activo se dispersa al menos de manera parcial siendo dichos compuestos anfífilicos seleccionados entre lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ceramidas, alquil glicol éteres, aceite de ricino polioxietilado, polisorbatos, fosfoacetilcolina, laurilsulfato sódico, sucroésteres de ácidos grasos, polietilenglicoles y dichos compuestos lipofílicos compuestos seleccionados entre ácidos grasos y sales insaturados y/o hidrogenados,
 - 10 ésteres o amidas de los mismos, ácidos grasos mono-, di- o triglicéridos de los derivados polioxietilados de los mismos, ceras, derivados del colesterol, alcoholes de cadena larga o las mezclas de los mismos;
 - b) una matriz hidrofílica externa en la que la matriz lipofílica/anfífilica se dispersa, siendo dicha matriz hidrofílica seleccionada entre hidroxialquil celulosas, carboxialquil celulosas; y
 - 15 c) opcionalmente otros excipientes.
 2. Composición como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en la que la sal de parnaparina es la parnaparina sódica.
 3. Composición como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en la que la parnaparina y/o sus sales están en una
 - 20 cantidad que oscila de 5 a 1000 mg por cada administración individual.
 4. Composición como se ha reivindicado en la reivindicación 1 en forma de comprimidos, cápsulas o mini-matrices.
 5. Composición como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que contiene un recubrimiento gastrorresistente.
 - 25 6. Composición como se ha reivindicado en la reivindicación 5, en la que dicho recubrimiento gastrorresistente se selecciona entre los polímeros de ácido metacrílico o los derivados de la celulosa.
 7. Procedimiento para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende las etapas siguientes:
 - a) la parnaparina y/o sus sales se integran en la composición mediante la mezcla con los compuestos anfífilicos,
 - 35 b) se añade la matriz de a) en el excipiente lipofílico o en una mezcla de excipientes y se reduce a gránulos,
 - c) se mezclan los gránulos con uno o más excipientes hidrofílicos para obtener una mezcla de polvos y gránulos de matriz, sometiéndolos después a compresión o a compactación.
 8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la parnaparina y/o sus sales se mezclan con los compuestos hidrofílicos para obtener una composición en la que dicho principio activo se
 - 40 dispersa tanto en la matriz lipofílica como en la matriz hidrofílica.
 9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente una etapa de recubrimiento con películas gastrorresistentes.
 - 45 10. Composición farmacéutica oral como se ha reivindicado en las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como antiinflamatorio, inmunomodulador y regulador del endotelio de la mucosa intestinal mucosa y de la sub-mucosa.
 11. Composición farmacéutica oral como se ha reivindicado en la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de las Enfermedades Intestinales Inflamatorias, Colitis Ulcerosa, enfermedad de Chron, sigmoiditis y/o proctitis.