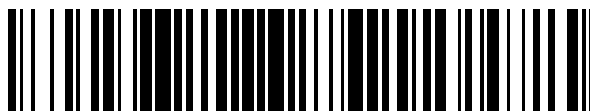


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 106**

51 Int. Cl.:
A61K 9/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07732397 .0**
96 Fecha de presentación: **13.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2018159**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Formulación para aporte colónico de fármacos**

30 Prioridad:
13.04.2006 GB 0607534

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
UNIVERSITY COLLEGE LONDON (100.0%)
Gower Street
London WC1E 6BT , GB

72 Inventor/es:
BASIT, ABDUL, WASEH y
IBEKWE, VALENTINE, CHIDI

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 390 106 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación para aporte colónico de fármacos.

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

La orientación de fármacos al colon puede utilizarse como un medio para alcanzar una terapia total o un tratamiento sistémico. El colon es sensible a un número de estados patológicos, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, constipación, diarrea, infección y carcinoma. En tales afecciones, la orientación de fármacos al colon maximizaría la eficacia terapéutica del tratamiento. El colon también se puede utilizar como un portal para la entrada de fármacos en la circulación sistémica. Se han desarrollado diversas formulaciones para el aporte colónico, incluyendo profármacos así como formas de dosificación formuladas, siendo las últimas más populares ya que el concepto una vez probado puede aplicarse a otros fármacos.

La población bacteriana superior del colon se ha explotado en el desarrollo de formas de dosificación para aporte colónico de fármacos a través del uso, como materiales portadores, de polisacáridos complejos naturales que constituyen sustratos para las numerosas enzimas de las bacterias colónicas residentes. Estos materiales son capaces de traspasar intactas las regiones gastrointestinales superiores pero son digeridas al entrar en el colon. Esos estudios incluyen hasta ahora amilosa amorfa, pectina, quitosano y galactomanano.

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

Una atracción principal del uso de polisacáridos en este enfoque de enzimas bacterianas para el aporte colónico de fármacos es que los materiales usados son de calidad alimentaria y así serán seguros para el uso en seres humanos. Habitualmente se aplican como revestimientos o se incorporan en el material del núcleo como un vehículo matriz, y su digestión al entrar en el colon por las enzimas bacterianas colónicas conduce a la liberación de la carga de fármaco. Un ejemplo de tal formulación, que emplea un revestimiento de amilosa, se divulga en el documento EP-A-0343993 (BTG International Limited).

Sin embargo, una limitación importante con estos materiales naturales es que se hinchan excesivamente en medios acuosos conduciendo a la fuga de la carga de fármaco a las regiones gastrointestinales superiores. Para evitar este problema, se han utilizado en una mezcla con materiales impermeables (p. ej. amilosa amorfa mezclada con el polímero insoluble en agua etilcelulosa). Sin embargo, el problema de tales modificaciones/mezclas está en encontrar el equilibrio correcto entre hidrofobia e hidrofilia que pueda evitar la liberación inoportuna de fármaco en las regiones gastrointestinales superiores, pero que al mismo tiempo también permita el acceso de enzimas al sustrato de polisacárido y asegure la liberación del fármaco a una velocidad adecuada en el colon.

Un intento de resolver el problema del hinchamiento excesivo de la amilosa se divulga en el documento EP-A-0502032 (British Technology Group Ltd). Este emplea un revestimiento externo que comprende un material pelculígeno de polímero de celulosa o acrilato y amilosa amorfa para un comprimido que comprende un compuesto activo. Una realización tiene el compuesto activo revestido en primer lugar con un revestimiento interno de amilosa y a continuación un revestimiento externo separado del material de polímero de celulosa o acrilato. Otra realización tiene un revestimiento externo que es una mezcla de amilosa y un polímero de celulosa o acrilato. Las referencias aclaran que la degradación de los materiales celulósicos in vivo, en general, no es dependiente del pH y se prefiere que esto también sea cierto para los materiales de acrilato. Todos los ejemplos divulgados en la referencia son de un polímero celulósico o de acrilato independiente del pH.

Un artículo de Journal of Controlled Release (Milojevic et ál.; 38; (1996); 75-84) presenta los resultados de investigaciones que tratan de la incorporación de una gama de polímeros insolubles en un revestimiento de amilosa a fin de controlar el hinchamiento de la amilosa. Se evalúa una gama de copolímeros basados en celulosa y acrilato, y se encuentra que una etilcelulosa disponible comercialmente (Ethocel ®) controla el hinchamiento de la forma más eficaz. Otro revestimiento de una sola capa que se investiga es una mezcla de amilosa y dos polímeros acrílicos independientes del pH, a saber Eudragit® RS y RL, pero se encuentra que este revestimiento no da tales resultados eficaces. Se emplea un revestimiento soluble dependiente del pH de Eudragit® L100 pero sólo en un sistema de múltiples capas que comprende un material bioactivo revestido con un revestimiento interno de amilosa y a continuación un revestimiento externo de Eudragit® L100.

Otra composición de revestimiento basada en amilosa se divulga en el documento WO-A-99/21536 (BTG International Limited). La composición de revestimiento comprende una mezcla de amilosa y un polímero pelculígeno insoluble en agua que se forma a partir de una material de polímero celulósico o de acrilato insoluble en agua. Como con EP-A-0502032, se aclara que la degradación de los materiales celulósicos in vivo, en general, no es dependiente del pH y se prefiere que esto también sea cierto para los materiales de acrilato. Parece que la memoria descriptiva de la PCT contenga un error tipográfico, debido a que indica que una forma preferida del material de acrilato es "Eudragit L cuya degradación es independiente del pH". Se cree que esto debe referirse a

"Eudragit® RL" cuya degradación es en efecto independiente del pH. No puede pretender referirse a Eudragit® L, ya que la degradación de este polímero es dependiente del pH.

El documento WO-A-99/25325 (BTG International Limited) también divulga un revestimiento de liberación retardada que comprende amilosa y (preferiblemente) etilcelulosa o alternativamente un polímero de acrilato cuya degradación es independiente del pH. La composición de revestimiento también incluye un plastificante y el método encuentra una aplicación particular en la preparación de formas de dosificación que comprenden materiales activos que son inestables a temperaturas por encima de 60°C, ya que la composición se forma a temperaturas inferiores a esta. Debe apuntarse que esta referencia también incluye el error tipográfico relativo a Eudragit® L descrito anteriormente.

Los inventores apuntan que las formulaciones divulgadas en las referencias de BTG analizadas anteriormente usan en los revestimientos amilosa en lugar de almidón y que la liberación desde las formulaciones es sostenida a lo largo de una porción del intestino.

El documento WO-A-03/068196 (Alizyme Therapeutics, Ltd) divulga un revestimiento de liberación retardada específico para el material bioactivo metasulfobenzato sódico de prednisolona, que comprende amilosa cristalina, etilcelulosa y sebacato de dibutilo.

El uso de polisacáridos distintos a la amilosa amorfa en un revestimiento de liberación retardada se divulga en el documento GBA-2367002 (British Sugar PLC). Ejemplos incluyen goma de guar, goma de karaya, goma de tragacanto y goma de xantano. Micropartículas de estos polisacáridos se dispersan en una matriz de polímero pelculígeno insoluble en agua, formada, por ejemplo, a partir de un derivado de celulosa, un polímero acrílico o una lignina.

El documento WO-A-01/76562 (Tampereen Patenttitoimisto Oy) divulga una formulación farmacéutica peroral que contiene un fármaco y un quitosano (un polisacárido obtenido de la quitina) para controlar su liberación. El fármaco y el quitosano se mezclan en una mezcla de polvo mecánico homogéneo que se granula y a continuación opcionalmente se forma como comprimidos. La granulación se puede realizar con un polímero entérico (tal como un copolímero de ácido metacrílico) o los gránulos se pueden proveer de un revestimiento entérico poroso.

El documento WO-A-2004/052339 (Salvona LLC) divulga un sistema de liberación de fármacos dependiente del pH que es un polvo suelto de nanoesferas hidrófobas sólidas que comprenden un fármaco encapsulado en una microesfera sensible al pH. Las nanoesferas se forman a partir del fármaco en combinación con un material ceroso, 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. Sin embargo, el presente solicitante cree que los tamaños de las partículas muy pequeños implicados en esta referencia no retrasarían en la práctica la liberación del núcleo bioactivo, más allá del estómago o el duodeno.

Un artículo de la European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et ál.; 28; marzo de 2006; 307-314) presenta los resultados de investigaciones sobre el uso de ciertos polímeros de polimetacrilato para, entre otras cosas, controlar el hinchamiento de la inulina. Los polímeros de polimetacrilato probados eran 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. Los resultados indicaban que las composiciones de polímero que comprendían polimetacrilatos de liberación sostenida (Eudragit® RS y Eudragit® RL; polímeros insensibles al pH) con inulina presentaban perfiles de hinchamiento de inulina que indicaban una idoneidad para el uso como revestimientos para la liberación colónica. Sin embargo, otros resultados indicaban que las composiciones de polímero que comprendían inulina bien con Eudragit® FS o bien con mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® S (polímeros dependientes del pH) no serían adecuadas para tal uso debido a los perfiles de hinchamiento no deseables.

El documento US-A-5422121 (Röhm GmbH) divulga una forma de dosificación oral que contiene al menos un ingrediente activo encerrado dentro de un material de envuelta que comprende un polisacárido que se descompone en el colon. El material de envuelta contiene un polímero pelculígeno mezclado con el polisacárido. La relación en peso de polisacárido a polímero pelculígeno es de 1:2 a 5:1, preferiblemente de 1:1 a 4:1. Ejemplos de polisacáridos adecuados incluyen los polisacáridos que son descomponibles por enzimas glicosídicas. Polisacáridos que contienen cantidades considerables, preferiblemente de aproximadamente 20% en peso a 100% en peso, de unidades de galactosa y manosa son particularmente adecuadas, prefiriéndose la goma de algarrobia y la goma de guar. Polímeros pelculígenos preferidos incluyen polímeros de acrilato que son independientes del pH (insolubles en todo el tracto gastrointestinal) y dependientes del pH (insolubles en el jugo gástrico pero solubles en el jugo intestinal a pH 5,5 o superior). La referencia ejemplifica el uso de una mezcla de goma de guar bien con Eudragit® RL 30 D (en una relación de 4:1), bien con Eudragit® L 30 D (en una relación de 3:1) o bien con Eudragit® S 100 (en una relación de 2,5:1) como un revestimiento para comprimidos.

Un artículo de la European Journal of Pharmaceutical Sciences (Krogars et ál.; 17; (2002); 23-30) divulga el uso de Hylon™ VII (un almidón de maíz rico en amilosa (~70% en peso); National Starch, Alemania) como un revestimiento pelcular para comprimidos que contienen un fármaco (teofilina). La disolución de los comprimidos en un medio ácido era rápida, disolviéndose más de 75% del fármaco en menos de 15 minutos. El revestimiento no contenía un segundo polímero pelculígeno.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada que comprende una partícula con un núcleo y un revestimiento para el núcleo, comprendiendo el núcleo un fármaco y comprendiendo el revestimiento una mezcla de un primer material que es sensible a ataque por bacterias colónicas y un segundo material que tiene un umbral de solubilidad a aproximadamente pH 5 o superior, donde el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenina; escleroglucano; quitina; curdulano y levano.

El primer material comprende un polisacárido, que contiene preferiblemente una pluralidad de unidades de glucosa. Preferiblemente, el polisacárido es almidón, amilosa o amilopectina, lo más preferiblemente almidón.

Se ha descubierto sorprendentemente que el hinchamiento perjudicial de materiales sensibles al ataque por bacterias colónicas, p. ej. amilosa, puede controlarse mediante un material dependiente del pH que es soluble a pH 5 o superior. Además, los inventores han descubierto que, inesperadamente, los revestimientos que contienen grandes proporciones de amilopectina también funcionarían para proporcionar la liberación colónica de un fármaco desde una formulación de liberación oral.

Una ventaja técnica adicional de la presente invención (en comparación, por ejemplo, con la formulación divulgada en el documento WO-A-01/76562) es que sustancialmente no se libera fármaco durante un período prolongado (esto es, mientras el revestimiento se está disolviendo), después de lo cual el fármaco se libera de forma relativamente rápida. Esto está en contraste con los comprimidos homogéneos a partir de los cuales el perfil de liberación de fármaco es gradual desde el comienzo en lugar de retardado y a continuación pulsátil.

El experto en la técnica es capaz de determinar si un material es sensible al ataque por bacterias colónicas usando técnicas que comprenden parte del conocimiento general común. Por ejemplo, una cantidad predeterminada de un material dado podría exponerse a un ensayo que contuviera una enzima procedente de una bacteria encontrada en el colon y puede medirse el cambio en el peso de los materiales a lo largo del tiempo.

Preferiblemente, el polisacárido es almidón. Los almidones se extraen habitualmente de fuentes naturales tales como cereales; legumbres y tubérculos. Almidones adecuados para el 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 boniato; almidón de tapioca; almidón de sorgo; almidón de sagú; y almidón de arrurruz. El uso de almidón de maíz se ejemplifica posteriormente.

El almidón es realmente una mezcla de dos polisacáridos diferentes, a saber amilosa y amilopectina. Diferentes almidones pueden tener diferentes proporciones de estos dos polisacáridos. La mayoría de los almidones de maíz naturales (no modificados) tienen de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 30% en peso de amilosa, estando el resto al menos sustancialmente constituido por amilopectina. Los almidones adecuados para el uso en la presente invención tienen típicamente al menos 0,1% en peso, p. ej.: al menos 10% o 15%, preferiblemente al menos 35% en peso, de amilosa. Almidones "de alto contenido de amilosa" son almidones que tienen al menos 50% en peso de amilosa. Almidones particularmente adecuados tienen de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 75% en peso, p. ej. aproximadamente 70% en peso de amilosa.

Los almidones adecuados para el uso en la presente invención pueden tener hasta 100% de amilopectina, más típicamente de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 99,9% en peso de amilopectina. Son adecuados almidones "de bajo contenido de amilosa", es decir almidones que tienen no más de 50% en peso de amilosa y al menos 50% en peso de amilopectina, p. ej. hasta 75% en peso de amilopectina e incluso tanto como hasta 99% en peso de amilopectina. El almidón puede ser, por ejemplo almidón de maíz ceroso no modificado. Este comprende típicamente aproximadamente 100% de amilopectina. No se esperaba que el almidón "de bajo contenido de amilosa" fuera adecuado, puesto que el almidón de bajo contenido de amilosa típicamente es degradado por las enzimas pancreáticas en el intestino delgado. Los almidones preferidos tienen no más de 50% en peso de amilopectina. Los almidones particularmente preferidos tienen de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso de amilopectina, p. ej. aproximadamente 30% en peso de amilopectina.

El experto en la técnica es capaz de determinar las proporciones relativas de amilosa y amilopectina en cualquier almidón dado. Por ejemplo, podría usarse espectroscopía de infrarrojo cercano ("NIR", por sus siglas en inglés) para determinar el contenido de amilosa y amilopectina de un almidón usando curvas de calibración obtenidas mediante NIR usando mezclas producidas en laboratorio de cantidades conocidas de estos dos componentes. Además, el almidón podría hidrolizarse hasta 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 reducido ("NADPH", por sus siglas en inglés). La cantidad de NADPH formada es estequiométrica con el contenido de glucosa original. Están disponibles estuches de prueba adecuados para este procedimiento (p. ej., R-Biopharm GmbH, Alemania). Otro método que podría usarse implica someter al revestimiento a digestión por enzimas bacterianas, p. ej. α -amilasa, para producir ácidos grasos de cadena corta ("SCFA", por sus siglas en inglés) que pueden cuantificarse mediante cromatografía de gases-líquidos usando una columna capilar.

Los almidones preferidos tienen amilosa en su forma cristalina, aunque también puede usarse amilosa en su forma

amorfa junto con la presente invención.

Los almidones preferidos son almidones listos para usar, es decir almidones que no requieren procesamiento antes del uso en el contexto de la presente invención. Ejemplos de almidones "de alto contenido de amilosa" particularmente adecuados incluyen Hylon™ VII (National Starch, Alemania) o Eurylon™ 7 (Roquette, Lestrem, Francia) o Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, EE. UU. de A.), todos los cuales son ejemplos de un almidón de maíz que tiene aproximadamente 70% en peso de amilosa.

La presente invención implica el uso de un segundo material que se disuelve de un modo dependiente del pH. El segundo material tiene un "umbral de pH", que es el pH por debajo del cual es insoluble y al cual o por encima del cual es soluble. El pH del medio circundante desencadena la disolución del segundo material. Así, nada (o esencialmente nada) del segundo material se disuelve por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circundante alcanza (o supera) el umbral de pH, el segundo material se hace 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, aún más preferiblemente menos de 100 ml o 10 ml de disolvente para disolverse a un pH dado. Medio circundante significa preferiblemente el medio del tracto gastrointestinal, tal como el jugo gástrico o el jugo intestinal. Alternativamente, el medio circundante puede ser el equivalente in vitro del medio del tracto gastrointestinal.

El pH normal del jugo gástrico está habitualmente en el intervalo de 1 a 3. El segundo material es insoluble por debajo de pH 5 y soluble a aproximadamente pH 5 o superior y, así, habitualmente es insoluble en el jugo gástrico. Tal material puede denominarse un material "entérico".

El segundo material es soluble a pH 5 o superior, p. ej. en el jugo intestinal. El pH del jugo intestinal se incrementa gradualmente desde aproximadamente 6 en el duodeno hasta aproximadamente de 7 a 8 en el colon. El segundo material es preferiblemente insoluble por debajo de pH 6,5 (y soluble a aproximadamente pH 6,5 o superior) y, más preferiblemente, es insoluble por debajo de pH 7 (y soluble a aproximadamente pH 7 o superior).

El umbral de pH al que un material se hace soluble se puede determinar mediante una técnica de valoración simple que será parte del conocimiento general común del experto en la técnica.

El segundo material es típicamente un material polimérico peliculígeno tal como un polímero de acrilato, un polímero de celulosa o un polímero basado en polivinilo. Ejemplos de polímeros de celulosa adecuados incluyen acetato-ftalato de celulosa ("CAP", por sus siglas en inglés); acetato-trimelitato de celulosa ("CAT", por sus siglas en inglés); y acetato-succinato de hidropropilmetilcelulosa. Ejemplos de polímeros basados en polivinilo adecuados incluyen poli(acetato-ftalato de vinilo) ("PVAP", por sus siglas en inglés).

El segundo material es preferiblemente un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico. Tal polímero se conoce como un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Ejemplos adecuados de tales copolímeros son polimetacrilatos habitualmente 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 aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, p. ej. aproximadamente 1:1 o, preferiblemente, aproximadamente 1:2. El peso molecular ("PM") de los copolímeros aniónicos preferidos es habitualmente de aproximadamente 120.000 a 150.000, preferiblemente aproximadamente 135.000.

Copolímeros de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) aniónicos preferidos incluyen Eudragit® L (relación ácido:éster aproximadamente 1:1; PM aproximadamente 135.000; umbral de pH de aproximadamente 6,0); Eudragit® S (relación ácido:éster aproximadamente 1:2; PM aproximadamente 135.000; umbral de pH de aproximadamente 7); y Eudragit® FS (un poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/ácido metacrílico); relación ácido:éster de aproximadamente 1:10; PM aproximadamente 220.000; umbral de pH de aproximadamente 7).

El segundo material puede ser un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. Es adecuado el poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo) Eudragit® L100-55; relación ácido:éster de aproximadamente 1:1; PM aproximadamente 250.000; umbral de pH de aproximadamente 5,5. Los copolímeros Eudragit® son fabricados y/o distribuidos por Degussa AG, Darmstadt, Alemania.

Pueden usarse mezclas de materiales de polímero peliculígeno, según sea apropiado. Un ejemplo de una mezcla adecuada incluiría una mezcla, p. ej. una mezcla 1:1, de Eudragit® L y Eudragit® S. Sin embargo, se prefiere el uso de un solo material de polímero peliculígeno particular, p. ej. un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo).

Se prefiere particularmente el uso de Eudragit® S solo como el segundo material.

En una realización preferida, se ha encontrado que una mezcla de dos polímeros adecuados en una relación apropiada, aplicados como un revestimiento pelicular a un núcleo, al menos minimiza, y puede eliminar

sustancialmente, la liberación de fármaco en el estómago y el intestino delgado. Se cree que la posterior liberación de fármaco en el colon se produce mediante los desencadenantes fisiológicos activos combinados: es decir, mediante la disolución del segundo material, particularmente Eudragit® S, y la digestión del primer material, p. ej. almidón o amilosa.

- 5 La proporción del primer material al segundo material es típicamente menor de 99:1 y en algunas circunstancias puede ser de hasta 50:50. La proporción es habitualmente hasta 35:65 y es preferiblemente de 15:85 a 35:65, p. ej. 15:85 a 30:70. El inventor ha descubierto que una relación del primer material al segundo material de aproximadamente 25:75 a aproximadamente 35:65, p. ej. aproximadamente 30:70, es particularmente adecuada para orientar la liberación del fármaco al colon, particularmente si el primer material es almidón y el segundo material es Eudragit® S. La mezcla del primer y segundo materiales preferiblemente es sustancialmente homogénea.

Opcionalmente, pueden incluirse excipientes convencionales tales como plastificantes para la formación de películas (por ejemplo, citrato de trietilo) y agentes antiadherentes (tales como monoestearato de glicerilo) en cantidades de hasta 30% en peso de la composición final de la preparación de revestimiento de polímero.

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

- 25 El grosor del revestimiento también puede medirse mediante la "ganancia de peso teórica" ("GPT") de la formulación revestida. La GPT para la presente formulación dependerá de un número de factores incluyendo la composición del revestimiento y el tamaño del núcleo que ha de revestirse. Por ejemplo, en realizaciones en las que el núcleo es un comprimido pequeño (p. ej. que tiene un diámetro de aproximadamente 8 mm) y el revestimiento comprende almidón de alto contenido de amilosa y Eudragit™ S (p. ej. en una relación de aproximadamente 30:70), la GPT es típicamente de aproximadamente 4% a aproximadamente 12%, p. ej. de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 8% a aproximadamente 9%. En realizaciones en las que el núcleo es una pella (p. ej. que tiene un diámetro de aproximadamente 1 mm) que tiene el mismo revestimiento, la GPT puede ser de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, p. ej. de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, preferiblemente aproximadamente 25%.

- 35 Al decir que el revestimiento comprende una mezcla del primer y segundo materiales, se pretende excluir la forma de dosificación de múltiples capas conocida (divulgada, por ejemplo, en Milojevic et ál. descrita anteriormente) en la que un núcleo activo se reviste en primer lugar con un revestimiento interno de amilosa y a continuación con un revestimiento externo de Eudragit® L100. En el contexto de la presente invención, tal forma de dosificación de múltiples capas no comprende una mezcla de almidón y Eudragit® L100. El revestimiento es preferiblemente una sola capa de una mezcla del primer y segundo materiales, preferiblemente una mezcla homogénea.

- 40 Sin embargo, la formulación de la presente invención puede tener una capa adicional entre el núcleo activo y la capa que comprende la composición de liberación retardada de la presente invención y/o una capa externa que reviste la capa de la composición de liberación retardada de la presente invención. Por ejemplo, si la capa de la 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 revestimiento de liberación dependiente del pH que tiene un umbral de pH de aproximadamente 7, p. ej. Eudragit® S. En realizaciones preferidas, el revestimiento de liberación retardada de la presente invención se aplica directamente al núcleo activo, es decir no hay capa adicional entre este revestimiento y el núcleo activo. El revestimiento de liberación retardada de la presente invención es preferiblemente el revestimiento externo de la formulación. Ventajosamente, se ha encontrado que no se requiere una capa externa adicional para asegurar que la composición sea una composición de liberación retardada.

La composición forma preferiblemente un revestimiento alrededor del material bioactivo que es lo más preferiblemente una mezcla de almidón y Eudragit® S. El "material bioactivo" es habitualmente el núcleo que comprende el fármaco.

- 50 La formulación comprende al menos una partícula con un núcleo y un revestimiento para el núcleo. La formulación puede comprender cualquier forma de dosificación oral adecuada incluyendo cápsulas; comprimidos; minicomprimidos; pellas; gránulos; y cristales.

- 55 El diámetro mínimo de cada partícula es típicamente al menos aproximadamente 10^{-4} m, habitualmente al menos aproximadamente 5×10^{-4} m y, preferiblemente, al menos aproximadamente 10^{-3} m. El diámetro máximo es habitualmente no mayor de 30 mm, típicamente no mayor de 20 mm y, preferiblemente, no mayor de 10 mm. En realizaciones preferidas, la partícula tiene un diámetro de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 15 mm, preferiblemente de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 4 mm (p. ej. para pellas o minicomprimidos) o de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 12 mm (p. ej. para ciertos comprimidos o cápsulas). El término

"diámetro" se refiere a la mayor dimensión lineal de toda la partícula.

La formulación puede comprender una pluralidad de partículas a fin de proporcionar una sola dosis del fármaco o los fármacos, particularmente en realizaciones en las que la partícula es "pequeña", p. ej. que tiene un diámetro de menos de 5 mm. Se prefieren múltiples formas de dosificación unitaria que comprenden partículas que tienen un diámetro de menos de 3 mm.

La presente invención tiene aplicación en una formulación de liberación de fármaco multifásica que comprende al menos dos pluralidades de partículas, p. ej. pellas revestidas, en la misma forma de dosificación, p. ej. una cápsula, en la que las partículas de una pluralidad están diferenciadas de las partículas de la otra o cada una de las otras pluralidades por el revestimiento. El revestimiento puede diferir de una pluralidad a la siguiente en cuanto al grosor o la composición del revestimiento, p. ej. la relación y/o la identidad de los componentes. Las formulaciones de liberación de fármaco multifásicas serían particularmente adecuadas para enfermos de enfermedad de Crohn que afecta a diferentes regiones del intestino.

El "núcleo" es habitualmente un solo cuerpo sólido. El núcleo puede consistir en el fármaco o los fármacos solos o puede ser una cuenta de material comestible, p. ej. azúcar, que está revestida con una capa que comprende el fármaco o los fármacos. Sin embargo, más habitualmente, el núcleo consiste en una mezcla del fármaco o los fármacos con un material de relleno o diluyente, p. ej. lactosa o un material celulósico tal como celulosa microcristalina; un aglutinante, p. ej. polivinilpirrolidona ("PVP"); un desintegrante, p. ej. Ac-Di-Sol™ (es decir, croscarmelosa sódica); y/o un lubricante, p. ej. estearato magnésico. El núcleo puede ser un granulado comprimido que comprende al menos alguno de estos materiales.

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

Una formulación se define habitualmente como gastrorresistente si hay menos de 10% en peso de liberación de fármaco en medio ácido después de 2 horas. Las formulaciones según la presente invención presentan típicamente bastante menos de 10% en peso de liberación de fármaco en medio ácido y se puede considerar que son gastrorresistentes. Las formulaciones presentan habitualmente menos de 1% en peso de liberación de fármaco en medio ácido y, típicamente, no presentan liberación de fármaco en medio ácido. Cuando el almidón se combina con un material pelculígeno de acrilato para formar el revestimiento para el núcleo, típicamente se produce menos de 5% de liberación de fármaco a lo largo de 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado. Al combinar almidón con un material pelculígeno celulósico para el revestimiento para el núcleo, típicamente se produce menos de 10% de liberación de fármaco a lo largo de 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado.

El tiempo entre la exposición inicial a las condiciones adecuadas para la liberación de fármaco y el comienzo de la liberación de fármaco se conoce como el "tiempo de espera". El "tiempo de espera" depende de un número de factores incluyendo el grosor y la composición del revestimiento. Las formulaciones según la presente invención presentan habitualmente un tiempo de espera en condiciones colónicas de al menos 30 minutos. En la mayoría de las realizaciones de la presente invención, el tiempo de espera es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas y, en formulaciones preferidas, el tiempo de espera es preferiblemente de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas.

El tiempo entre la exposición inicial a condiciones adecuadas para la liberación de fármaco y la liberación de fármaco completa también depende de un número de factores incluyendo la composición del revestimiento y la naturaleza del fármaco. En la mayoría de las realizaciones de la presente invención, este tiempo habitualmente no es mayor de 5 horas. En realizaciones preferidas, este tiempo habitualmente no es mayor de 4 horas.

A modo de ejemplo, en realizaciones en las que un núcleo de comprimidos se reviste hasta un grosor de 8% a 9% de GPT con un revestimiento que comprende un almidón de alto contenido de amilosa y Eudragit S (30:70); el tiempo entre la liberación inicial y la liberación completa puede ser menor de aproximadamente 2 horas, preferiblemente menor de aproximadamente 1,5 horas.

En una realización preferida, el núcleo es una pella que tiene un diámetro de aproximadamente 1 mm. En otra realización, el núcleo es un comprimido que tiene un diámetro de aproximadamente 8 mm. En ambos casos, el revestimiento es preferiblemente una mezcla 30:70 de almidón de alto contenido de amilosa, p. ej. Eurylon™ 7, y un polímero acrílico, p. ej. Eudragit™ S. En ambas realizaciones preferidas, el núcleo se reviste hasta un grosor de aproximadamente 100 µm, que es de aproximadamente 8% a aproximadamente 9% de GPT para el comprimido y de aproximadamente 27% a aproximadamente 32% en peso para la pella.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación según el primer aspecto para el uso en un método para el tratamiento médico del cuerpo de un ser humano o un animal mediante terapia.

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

sola formulación.

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

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

La identidad del fármaco o los fármacos en la formulación depende obviamente de la afección que vaya a tratarse. En relación con esto, la formulación tiene una aplicación particular en el tratamiento de la IBD (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); IBS; constipación; diarrea; infección; y carcinoma, particularmente cáncer de colon o colorrectal.

Para el tratamiento o la prevención de la IBD, la formulación puede comprender al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (p. ej. 5-ASA); esteroides (p. ej. prednisolona; budesonida o fluticasona); inmunosupresores (p. ej. azatioprina; ciclosporina; y metotrexato); y antibióticos.

Para el tratamiento o la prevención del cáncer, la formulación puede comprender al menos un agente antineoplásico. Agentes antineoplásicos adecuados incluyen fluorouracilo; metotrexato; dactinomicina; bleomicina; etoposido; taxol; vincristina; doxorubicina; cisplatino; daunorrubicina; VP-16; raltitrexed; oxaliplatino; y sus derivados y sales farmacológicamente aceptables. Para la prevención del cáncer de colon o el cáncer colorrectal, principalmente en pacientes que sufren colitis, la formulación puede comprender el agente antiinflamatorio, 5-ASA.

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

También pueden usarse en las formulaciones derivados y/o sales farmacológicamente aceptables de los fármacos. Un ejemplo de una sal adecuada de prednisolona es el succinato sódico de metilprednisolona. Otro ejemplo es el propionato de fluticasona.

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

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

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación como la definida anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la IBD (particularmente colitis ulcerativa); IBS; constipación; 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 la definida anteriormente para el uso en el tratamiento de la IBD. Además, también se proporciona el uso de al menos un agente antineoplásico en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como la definida anteriormente para el uso en el tratamiento del carcinoma. Por otra parte, también se proporciona el uso de 5-ASA en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como la definida anteriormente para el uso en la prevención del cáncer de colon o el cáncer colorrectal.

Según un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento médico o prevención de IBD o carcinoma que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéutica de una formulación como la definida anteriormente.

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

Según un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una formulación de fármaco de liberación retardada según el quinto aspecto, comprendiendo dicho método:

formar un núcleo que comprende al menos un fármaco; y

- 5 revestir el núcleo con una preparación de revestimiento de polímero que comprende una mezcla de un primer material que es sensible al ataque por bacterias colónicas y un segundo material que tiene un umbral de pH a aproximadamente pH 5 o superior,

10 donde el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenina; escleroglucano; quitina; curculano y levano. Polisacáridos preferidos son como los detallados anteriormente. Preferiblemente, el núcleo se reviste por pulverización con dicha preparación de revestimiento de polímero.

En realizaciones en las que el núcleo se forma a partir de un granulado comprimido, el método comprende preferiblemente:

mezclar en seco el fármaco o los fármacos con al menos un excipiente para formar una mezcla seca;

granular en húmedo al menos una porción de dicha mezcla seca para formar un granulado húmedo;

- 15 comprimir al menos una porción de dicho granulado húmedo para formar dicho núcleo; y

revestir por pulverización dicho núcleo con dicha preparación de revestimiento de polímero para formar dicha formulación de fármaco de liberación retardada. Preferiblemente, se usa una máquina de revestimiento por pulverización de lecho fluidizado para revestir el núcleo o los núcleos con la preparación de revestimiento de polímero para formar la partícula o partículas de la formulación.

- 20 En realizaciones preferidas, el método comprende:

formar una dispersión acuosa que comprende dicho primer material;

formar una solución alcohólica o acuosa que comprende dicho segundo material; y

- 25 añadir, preferiblemente gota a gota, al menos una porción de dicha dispersión acuosa de dicho primer material a al menos una porción de dicha solución alcohólica o acuosa de dicho segundo material para formar dicha preparación de revestimiento de polímero.

El primer material se dispersa habitualmente en al menos un alcohol, preferiblemente un alcohol C₁ a C₆, p. ej. metanol; etanol; propan-1-ol; propan-2-ol; butan-1-ol; butan-2-ol; y sus mezclas, particularmente butan-1-ol solo, y a continuación habitualmente se añade agua posteriormente con buena agitación. La dispersión acuosa resultante habitualmente se calienta hasta ebullición y a continuación se enfría con remoción durante la noche. El propósito del alcohol o los alcoholes es solvatar el primer material para disponerlo para formar la dispersión acuosa. Alternativamente, el material puede dispersarse directamente en agua.

El segundo material típicamente se disuelve en al menos un disolvente, por ejemplo agua o un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser un alcohol, p. ej. metanol; etanol; propan-2-ol; metilglicol; butilglicol; acetona; acetato de metilglicol; y sus mezclas, tales como acetona y alcohol isopropílico (p. ej. en una relación de aproximadamente 4:6). El segundo material preferiblemente se disuelve en etanol (preferiblemente de 85 a 98%), bajo remoción a alta velocidad.

La preparación de revestimiento de polímero preferiblemente se forma añadiendo una cantidad apropiada de la dispersión acuosa a la solución alcohólica, gota a gota bajo remoción rápida. El excipiente o los excipientes adicionales tales como un plastificante (p. ej. citrato de trietilo) y/o un lubricante (p. ej. monoestearato de glicerilo) se añaden habitualmente a la preparación mientras se remueve.

Un número de realizaciones preferidas de la presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos, en los que:-

45 la Figura 1 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona revestidos con película mixta con 5% de GPT y comprimidos revestidos con Eudragit® S con 5% de GPT en tampón de pH 7,0;

la Figura 2 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos revestidos con película mixta como para la Figura 1 pero con 6% de GPT;

la Figura 3 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos revestidos con película mixta como para la Figura 1 pero con 7,4% de GPT;

50 la Figura 4 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos revestidos con película

mixta como para la Figura 1 pero con 8,3% de GPT;

la Figura 5 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona revestidos con 30% de almidón:70% de Eudragit S con diversas ganancias de peso de polímero y comprimidos revestidos con Eudragit® S con 5% de GPT;

5 la Figura 6 es una gráfica que representa el perfil de disolución de comprimidos de prednisolona revestidos con 30% de almidón:70% de Eudragit® S en tampón de pH 6,8, con y sin pancreatina;

la Figura 7 es una gráfica que representa la liberación de fármaco desde comprimidos de prednisolona revestidos hasta 8,3% de GPT en tampón de pH 6,8 que contiene 50 U/ml de amilasa;

10 la Figura 8 es una gráfica que representa el perfil de disolución de comprimidos de 5-ASA revestidos con 30% de almidón:70% de Eudragit® S hasta 8,3% de GPT en tampón de pH 6,8;

la Figura 9 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de 5-ASA revestidos con 30% de almidón:70% de Eudragit® S hasta diversas ganancias de peso de polímero en tampón de pH 6,8 que contiene 50 U/ml de amilasa;

15 la Figura 10 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona revestidos con 70% de Eudragit® S:30% en peso de almidón que tiene bien 70% en peso o bien 27% en peso de amilosa en tampón de pH 7;

la Figura 11 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona como para la Figura 10 en tampón de pH 6,8;

20 Figura 12 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona como para la Figura 10 en tampón de pH 6,8 que contiene 50 U/ml de amilasa;

la Figura 13 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona revestidos con 70% de Eudragit® L:30% de almidón hasta 8,3% de GPT en tampón de pH 5,5;

la Figura 14 es una gráfica que representa los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona como para la Figura 13 en tampón de pH 5,5 que contiene 50 U/ml de amilasa;

25 la Figura 15 es una gráfica que representa el perfil de disolución de comprimidos de prednisolona con 70% de HPMCAS-HG:30% de almidón en tampón de pH 6,5;

la Figura 16 es una gráfica que representa el perfil de disolución de comprimidos de prednisolona como para la Figura 15 en tampón de pH 6,5 que contiene 50 U/ml de amilasa; y

30 la Figura 17 es una gráfica que representa el perfil de disolución de comprimidos de prednisolona como para la Figura 15 en tampón de pH 6,8.

Ejemplos

EJEMPLO 1

Preparación de comprimidos de prednisolona

35 Se prepararon comprimidos de prednisolona (peso 200 mg, diámetro 8 mm y bicóncavos estándar) según la siguiente fórmula:

Lactosa	85%
Prednisolona	5%
PVP	5%
Ac-Di-Sol™	4% (2/3 intragranular y 1/3 extragranular)
Estearato magnésico	1% (extragranular)

La prednisolona se mezcló en seco con los excipientes y a continuación se granularon en húmedo. Gránulos de una fracción de tamaños de 500-710 µm se comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (Manesty, Reino Unido).

Formulación para una dispersión acuosa de almidón

Eurylon™ 7	16 g
Butan-1-ol	32 g
Agua	352 g

El almidón Eurylon™ 7 se dispersó bien en el butan-1-ol y posteriormente se añadió agua con buena agitación. A continuación, la dispersión resultante se calentó hasta ebullición y se enfrió con remoción durante la noche. El % de contenido de sólidos de la dispersión enfriada se calculó basándose en el peso final de la dispersión (permitiendo evaporación durante el calentamiento).

Formulación para una solución de Eudragit® S

Se preparó una solución de Eudragit® S mediante la disolución de polímero Eudragit® S 100 en etanol al 96% bajo remoción a alta velocidad. La solución final contenía aproximadamente 6% de sólidos de polímero.

Dispersión de revestimiento mixto de almidón-Eudragit®

Cantidades apropiadas de la dispersión de almidón y la solución de Eudragit® se mezclaron para dar las relaciones requeridas indicadas como la sustancia de polímero seco. El almidón se añadía siempre a la solución de Eudragit® gota a gota bajo remoción rápida. Las dispersiones resultantes se dejaron remover durante dos horas antes de la adición de los excipientes y durante otras dos horas después de añadir los excipientes. Los excipientes añadidos eran:

Citrato de trietilo	10% de sustancia de polímero seco
Monoestearato de glicerilo	5% de sustancia de polímero seco

La preparación de revestimiento de polímero mixta final se revistió con película sobre los comprimidos usando una máquina de revestimiento por pulverización de lecho fluidizado. El grosor del revestimiento se estimó como % de incremento de peso de los comprimidos después del revestimiento (% de GPT)

Los parámetros del revestimiento por pulverización eran como sigue:

Caudal	0,7 ml/minuto
Presión de atomización	0,2 bar
Temperatura de revestimiento	40°C

Pruebas in vitro

Se preparó una dispersión de almidón a partir de Eurylon 7, un almidón de "alto contenido de amilosa", y se mezcló con una solución de Eudragit® S en etanol. La composición y el método de preparación para las dispersiones de revestimiento son como se describen anteriormente. Se prepararon diversas combinaciones de almidón/Eudragit® S que contenían 15%, 20%, 25%, 30% y 35% de almidón. Las dispersiones de revestimiento mixtas de Eudragit®/almidón se revistieron a continuación con película sobre comprimidos de prednisolona preparados según el método descrito anteriormente. Los comprimidos se revistieron hasta grosores variables, calculados como ganancia de peso total sobre el polímero, para determinar además el grosor de revestimiento óptimo. La mezcla de revestimiento daba películas de buena calidad hasta una relación de 30% de almidón.

A continuación, los comprimidos revestidos se probaron in vitro con respecto a la liberación de fármaco en solución tamponadora de pH variable. La relación de almidón/Eudragit® S y la ganancia de peso de revestimiento óptimas se basaban principalmente en la comparación del perfil de disolución con comprimidos revestidos con Eudragit® S convencionales. Los resultados se muestran en las Figuras 1-7.

Muy sorprendentemente, estos comprimidos revestidos con película mixta eran capaces de resistir la liberación de fármaco en HCl de pH 1,2 que simula el medio gástrico (véase el lado izquierdo de las gráficas de las Figuras 1-6).

Tampoco había liberación de fármaco desde ninguno de los comprimidos revestidos durante hasta 12 horas en el pH 6,8 que simula el medio del intestino delgado (véase la Figura 6). Estudios in vitro previos que usan polímeros mixtos de amilosa/acrilato basados en los productos Eudragit® RL y RS insolubles en agua mostraban un

hinchamiento incontrolable y una liberación de fármaco rápida en ácido y tampón (Milojevic et ál., 1996).

Los perfiles de liberación de fármaco desde los comprimidos revestidos en medio de pH 7,0 se muestran en las Figuras 1 a 5. Basándose en un análisis de los perfiles de disolución, se juzgaba que comprimidos revestidos con una mezcla de 30% de almidón/Eudragit® hasta un grosor de película equivalente a una GPT de 8,3% eran óptimos, y se probaron adicionalmente para evaluar la digeribilidad del componente de almidón de la película.

Los comprimidos se probaron con respecto a la disolución en tampón de pH 6,8 que contiene 50 U (unidades)/ml de α -amilasa derivada de *B. licheniformis* (véase la Figura 7). También se llevó a cabo una prueba de disolución en medio de pH 6,8 con pancreatina para probar si el almidón es digerible por α -amilasa pancreática (véase la Figura 6).

Los resultados de las pruebas de disolución en presencia de enzimas muestran que el componente de almidón de la película es indigerible en presencia de pancreatina (sugiriendo resistencia en el intestino delgado), pero se producía liberación de fármaco en tres horas en presencia de α -amilasa de *B. licheniformis*. Estos resultados proporcionan una evidencia de que la película mixta resiste la liberación de fármaco en condiciones simuladas del tracto gastrointestinal superior pero es digerible en presencia de enzimas bacterianas (incluso a un pH menor que el pH umbral del polímero Eudragit® S para la disolución).

Estudio in vivo en voluntarios sanos

Después del éxito sorprendente de los estudios in vitro con los comprimidos revestidos con película mixta de almidón/Eudragit® S; el comportamiento de la forma de dosificación se probó en sujetos humanos sanos. Los comprimidos se radiomarcaron con indio-111 y se administraron a ocho voluntarios varones sanos en tres ocasiones separadas. La zona de tránsito y desintegración del comprimido en el tracto gastrointestinal se siguió usando una gammacámara.

El momento y la zona de desintegración de estos comprimidos de película mixta pueden observarse en la Tabla 1. Los resultados muestran una orientación colónica sorprendentemente excelente, produciéndose la desintegración de los comprimidos principalmente en el colon.

Los resultados procedentes del estudio con voluntarios sanos proporcionan una evidencia de que el almidón y el Eudragit® mezclados en una proporción de 30% de almidón a 70% de Eudragit® S y revestidos sobre comprimidos con aproximadamente 8,3% de GPT son capaces de resistir la desintegración de las tabletas en el estómago y el intestino delgado pero desencadenan la desintegración en el colon.

La Tabla 1 muestra la zona y el momento de la desintegración de comprimidos revestidos con 30% de almidón y 70% de Eudragit® S en ocho voluntarios varones sanos en tres ocasiones separadas.

Claves para la Tabla 1:

"Ayunas"	- comprimido administrado con el estómago vacío;
"Preprandial"	- comprimido administrado con el estómago vacío, pero administración de comida 30 minutos después de la dosis; y
"Prandial"	- comprimido administrado después del desayuno.
"ICJ"	- unión ileocolónica;
"AC"	- colon ascendente;
"HF"	- ángulo hepático; y
"SF"	- ángulo esplénico.

TABLA 1

	Tratamiento 1 (Ayunas)		Tratamiento 2 (Preprandial)		Tratamiento 3 (Prandial)	
Sujeto	Zona	Tiempo	Zona	Tiempo	Zona	Tiempo
1	ICJ	237	ICJ	244	AC	240
2	AC	200	ICJ	339	AC	316
3	AC	201	ICJ	350	AC	510
4	AC	292	HF	390	AC	415
5	TC	465	SF	678	AC	555
6	El sujeto no asistía el día del estudio	-	AC	523	AC	523
7	AC	274	AC	244	SF	465
8	AC	614	El comprimido no se vaciaba desde el estómago		AC	455

EJEMPLO 2

Se prepararon comprimidos (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bicóncavos estándar) que contenían 5% en peso de ácido 5-aminosalicílico en lugar de 5% en peso de prednisolona y se revistieron con una mezcla de polímeros que comprendía 70% de Eudragit® S:30% de almidón (Eurylon™ 7) hasta 5%, 6%, 7% y 8,3% de GPT según el procedimiento dado en el Ejemplo 1.

Los comprimidos de 5-ASA con diferentes ganancias de peso de 5, 6, 7 y 8,3% se probaron a continuación in vitro con respecto a la liberación de fármaco en tampón de pH 6,8 en ausencia de α -amilasa. La Figura 8 indica que para el comprimido de 5-ASA revestido hasta 8,3% de GPT no había liberación de 5-ASA durante aproximadamente 9 horas con una liberación casi completa después de aproximadamente 11 horas.

Los comprimidos de 5-ASA con cada una de las diferentes GPT se probaron a continuación in vitro con respecto a la liberación de fármaco en presencia de 50 U/ml de α -amilasa. La Figura 9 indica que la liberación de fármaco era mucho más rápida para todas las GPT en presencia de α -amilasa.

El comprimido de 5-ASA revestido hasta 7% de GPT daba un tiempo de espera similar en tampón de pH 6,8 (aproximadamente 2 horas) que un comprimido de prednisolona al 5% en peso revestido hasta 8,3% de GPT. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, este resultado puede explicarse porque el 5-ASA exhibe propiedades ácidas ya que se disuelve en el tampón casi neutro, reduciendo así el pH en la capa límite de núcleo de tableta/polímero con relación al medio en bruto y retardando por consiguiente la disolución del revestimiento de polímero.

EJEMPLO 3

Se prepararon comprimidos (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bicóncavos estándar) que contenían 5% en peso de prednisolona y se revistieron con una mezcla de polímeros que comprendía 70% de Eudragit® S:30% de almidón hasta 8,3% de GPT según el procedimiento dado en el Ejemplo 1. El almidón usado era bien un almidón de maíz de "alto" contenido de amilosa (Eurylon™ 7; ~70% en peso de amilosa) o bien un almidón de "bajo" contenido de amilosa (almidón de maíz natural; ~27% en peso de amilosa; Sigma, Poole, Reino Unido).

Los comprimidos se probaron a continuación in vitro con respecto a la liberación de fármaco en tampón de pH 7 sin amilasa y a continuación en tampón de pH 6,8, con y sin 50 U/ml de α -amilasa.

Las Figuras 10 y 11 indican que la liberación de fármaco es más rápida usando almidón de "bajo" contenido de amilosa. La Figura 11 indica que hay un tiempo de espera de aproximadamente 2,5 horas en las condiciones del intestino delgado para los comprimidos de almidón de "bajo" contenido de amilosa que era más corto que el tiempo de espera para los comprimidos de almidón de "alto" contenido de amilosa. Este resultado puede explicarse al apreciar que la amilopectina es más soluble en agua que la amilosa. Así, cuanto mayor sea la proporción de amilopectina, más rápidamente se disuelve el revestimiento en solución acuosa. La Figura 12 indica que la liberación de fármaco es sustancialmente más rápida en presencia de α -amilasa.

También se ha demostrado (usando el mismo procedimiento que para la Figura 6) que los comprimidos que tienen el revestimiento que contiene almidón de "bajo" contenido de amilosa son indigeribles para el páncreas durante varias horas, demostrando además la resistencia del sistema de "bajo" contenido de amilosa en el intestino delgado. Tal resistencia es sorprendente ya que la amilopectina es un sustrato de la amilasa pancreática (presente en la pancreatina) y, por lo tanto, se esperarían la digestión del revestimiento y la liberación de fármaco.

EJEMPLO 4

Se prepararon comprimidos (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bicóncavas estándar) que contenían 5% en peso de prednisolona y se revistieron con una mezcla de polímeros que comprendía 70% de Eudragit® L:30% de almidón (Eurylon™ 7) hasta 8,3% de GPT según el procedimiento dado en el Ejemplo 1.

A continuación, los comprimidos se probaron in vitro con respecto a la liberación de fármaco en tampón de pH 5,5, en primer lugar sin amilasa y a continuación con 50 U/ml de α -amilasa.

La Figura 13 indica un tiempo de espera de solo por debajo de 4 horas en condiciones del intestino delgado. Sin embargo, en presencia de α -amilasa, el tiempo de espera era aproximadamente 3 horas (Figura 14). Los resultados indican que este sistema de revestimiento podría usarse para la liberación de fármaco en el intestino delgado proximal.

EJEMPLO 5

Se prepararon comprimidos (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bicóncavos estándar) que contenían 5% en peso de prednisolona y se revistieron con una mezcla de polímeros que comprendía 70% de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMCAS"):30% de almidón (Eurylon™ 7) hasta 8,3% de GPT generalmente según el procedimiento dado en el Ejemplo 1. El HPMCAS (ShinEtsu, Japón) usado tenía la calidad granular HG con un umbral de pH de 6,8. El HPMCAS-HG se disolvió en etanol al 90% y la dispersión acuosa de almidón se añadió a esto.

A continuación los comprimidos se probaron in vitro con respecto a la liberación de fármaco en tampón de pH 6,5, en primer lugar sin amilasa y a continuación con 50 U/ml de α -amilasa. A continuación, comprimidos adicionales se probaron in vitro con respecto a la liberación de fármaco en tampón de pH 6,8 en ausencia de α -amilasa.

La Figura 15 indica que el revestimiento tenía una tendencia a hincharse por debajo del umbral de pH del HPMCAS-HG, permitiendo la difusión lenta del fármaco fuera de la formulación antes de la disolución del revestimiento y una ráfaga de liberación de fármaco. El tiempo de espera antes de comienzo de la difusión en tampón de pH 6,5 en ausencia de α -amilasa era aproximadamente 2 horas que serían suficientes para retardar la liberación hasta el intestino delgado distal. La difusión continuaba durante aproximadamente 4,5 horas adicionales dando como resultado que casi 40% del fármaco se difunde al exterior antes de la liberación en forma de ráfaga.

En presencia de α -amilasa, no había tiempo de espera en el tampón de pH 6,5 empezando la difusión inmediatamente y liberando 20% del fármaco antes del comienzo de la liberación en forma de ráfaga (Figura 16). Sin embargo, a pH 6,8, este fenómeno de difusión no existe, presumiblemente debido a la disolución más rápida del sistema (Figura 17).

Se apreciará que la invención no se restringe a los detalles descritos anteriormente con referencia a las realizaciones preferidas sino que pueden realizarse numerosas modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención según se define mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármaco de liberación retardada para el aporte de un fármaco al colon, que comprende una partícula con un núcleo y un revestimiento para el núcleo, comprendiendo el núcleo un fármaco y comprendiendo el revestimiento una mezcla de un primer material que es sensible al ataque por bacterias colónicas y un segundo material que tiene un umbral de pH a pH 5 o superior, en la que el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenina; escleroglucano; quitina; curculano y levano, en la que la liberación del fármaco se retarda hasta el colon y en la que el umbral de pH del segundo material es el pH por debajo del cual es insoluble y al cual o por encima del cual es soluble.
2. Una formulación según la reivindicación 1, en la que el polisacárido es almidón que comprende al menos 35% de amilosa.
3. Una formulación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el segundo material es un material polimérico peliculígeno.
4. Una formulación según la reivindicación 3, en la que el segundo material es un polímero de acrilato.
5. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el segundo material es un copolímero aniónico de ácido (met)acrílico y éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico.
6. Una formulación según la reivindicación 5, en la que el segundo material es un copolímero aniónico de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico en el que la relación de ácido metacrílico a éster metílico de ácido metacrílico es 1:2.
7. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el segundo material es un polímero de celulosa o un polímero basado en polivinilo.
8. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción del primer material al segundo material es hasta 50:50.
9. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción del primer material al segundo material es hasta 35:65.
10. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el diámetro mínimo de la partícula es al menos 5×10^{-4} m.
11. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el grosor del revestimiento según se mide mediante la ganancia de peso teórica ("GPT") de la formulación revestida es de 5 a 10%.
12. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el grosor del revestimiento según se mide mediante la ganancia de peso teórica ("GPT") de la formulación revestida es de 15 a 35%.
13. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el revestimiento tiene un grosor de 10 μ m a 150 μ m.
14. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el fármaco comprende al menos un grupo ácido.
15. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el fármaco es un agente antiinflamatorio.
16. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el fármaco es un esteroide.
17. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el fármaco es un agente antineoplástico.
18. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el uso en un método de tratamiento médico del cuerpo de un ser humano o un animal mediante terapia.
19. Uso de una formulación según la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.
20. Uso de una formulación según la reivindicación 17, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un carcinoma.
21. Uso de una formulación según la reivindicación 15, en el que el fármaco antiinflamatorio es ácido 5-aminosalicílico, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de un carcinoma.

22. Un método para preparar una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:

formar un núcleo que comprende un fármaco; y

5 revestir el núcleo con una preparación de revestimiento de polímero que comprende una mezcla de un primer material que es sensible al ataque por bacterias colónicas y un segundo material que tiene un umbral de pH a pH 5 o superior,

en el que el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenina; escleroglucano; quitina; curdulano y levano.

10 23. Un método según la reivindicación 22, en el que el núcleo se reviste por pulverización con dicha preparación de revestimiento de polímero.

24. Un método según la reivindicación 22 o la reivindicación 23, que comprende:

15 formar una dispersión acuosa de dicho primer material; formar una solución alcohólica o acuosa de dicho segundo material; y añadir al menos una porción de dicha dispersión acuosa de dicho primer material a al menos una porción de dicha solución alcohólica o acuosa de dicho segundo material para formar dicha preparación de revestimiento de polímero.

Figura 1

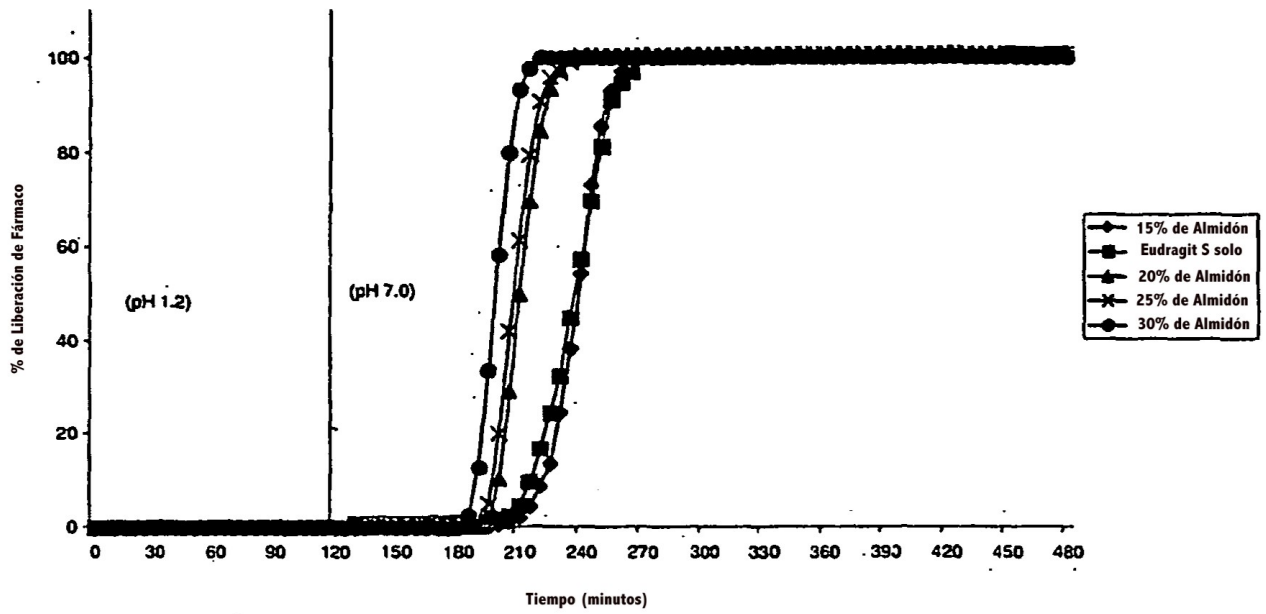


Figura 2

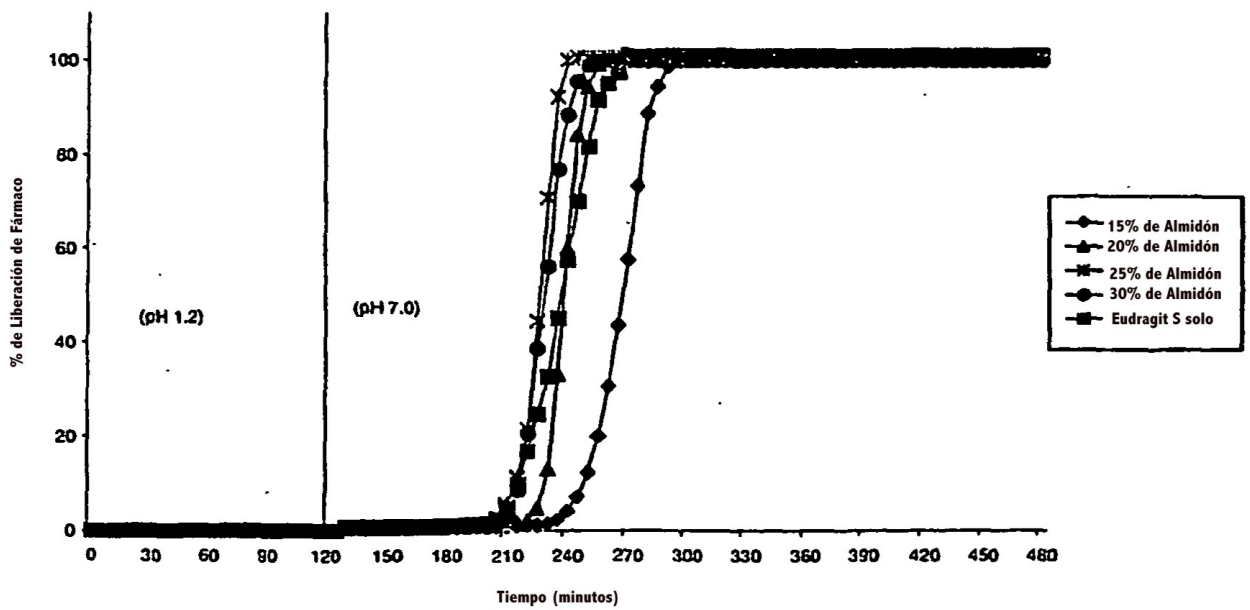


Figura 3

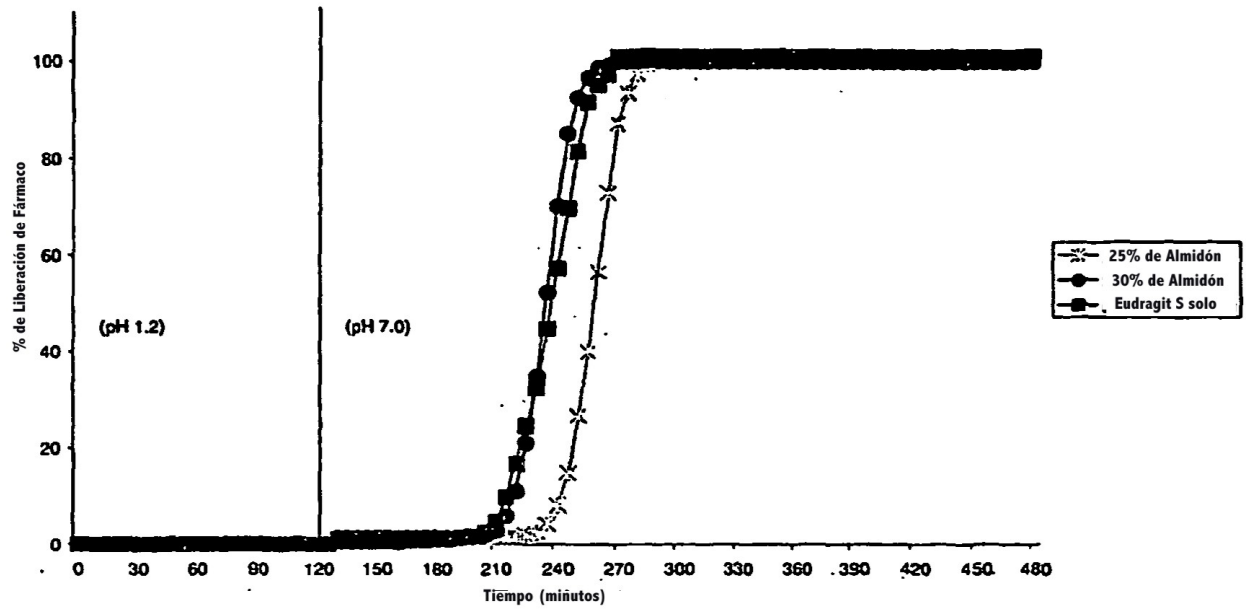


Figura 4

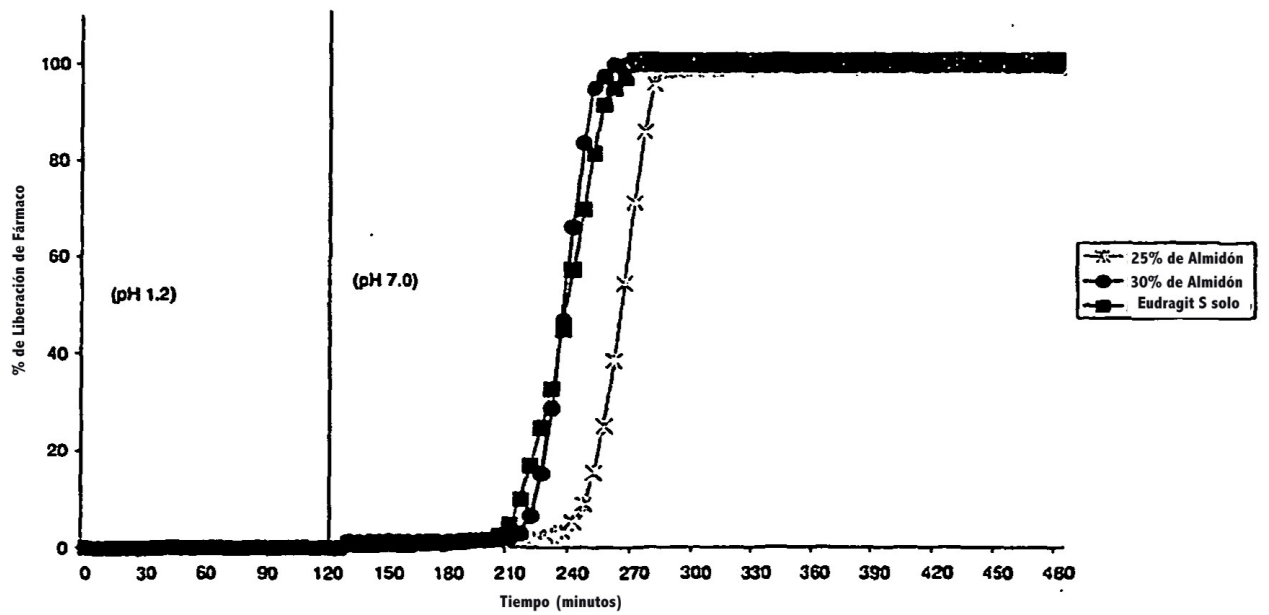


Figura 5

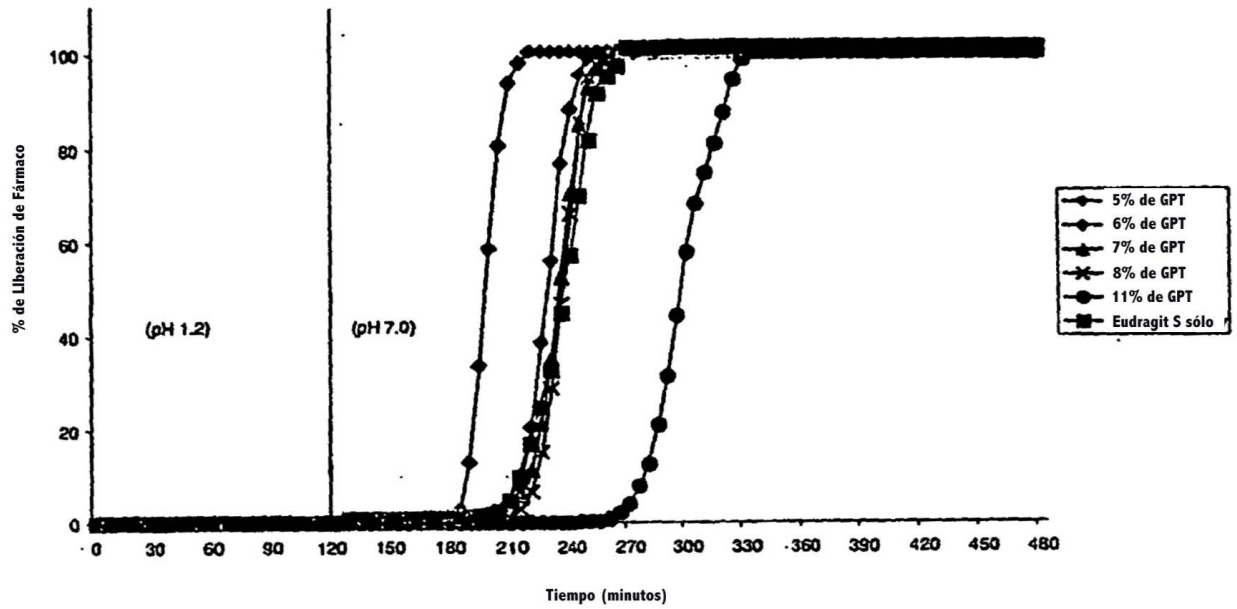


Figura 6

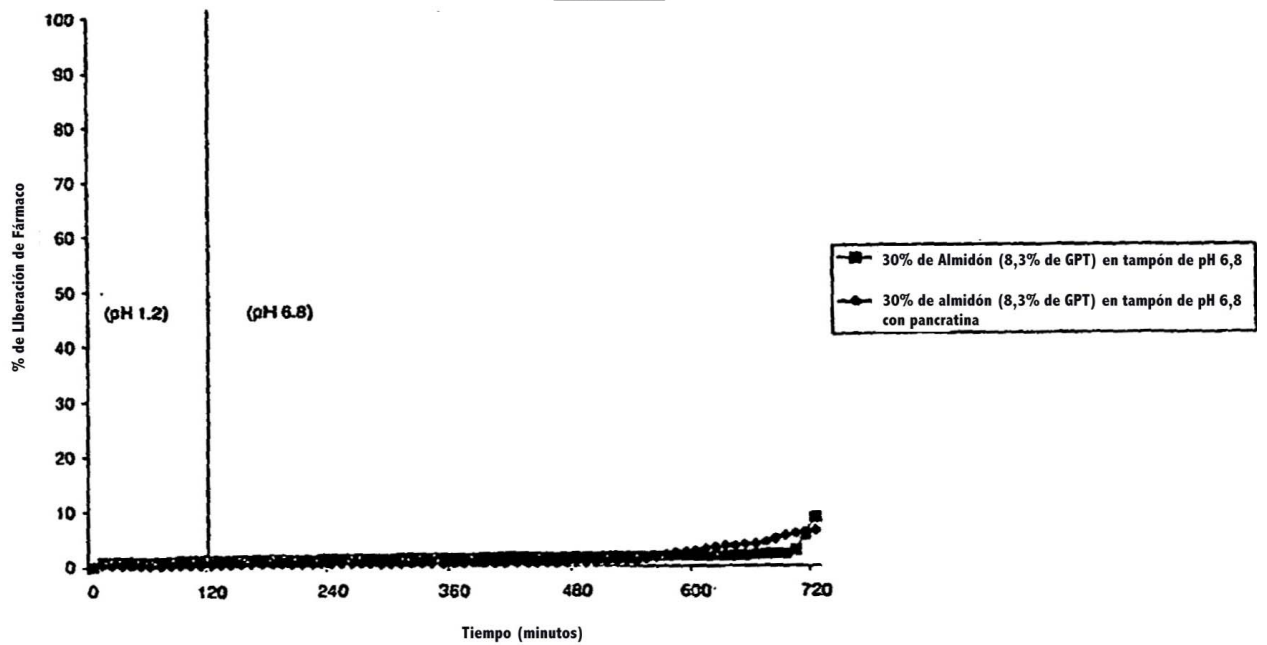


Figura 7

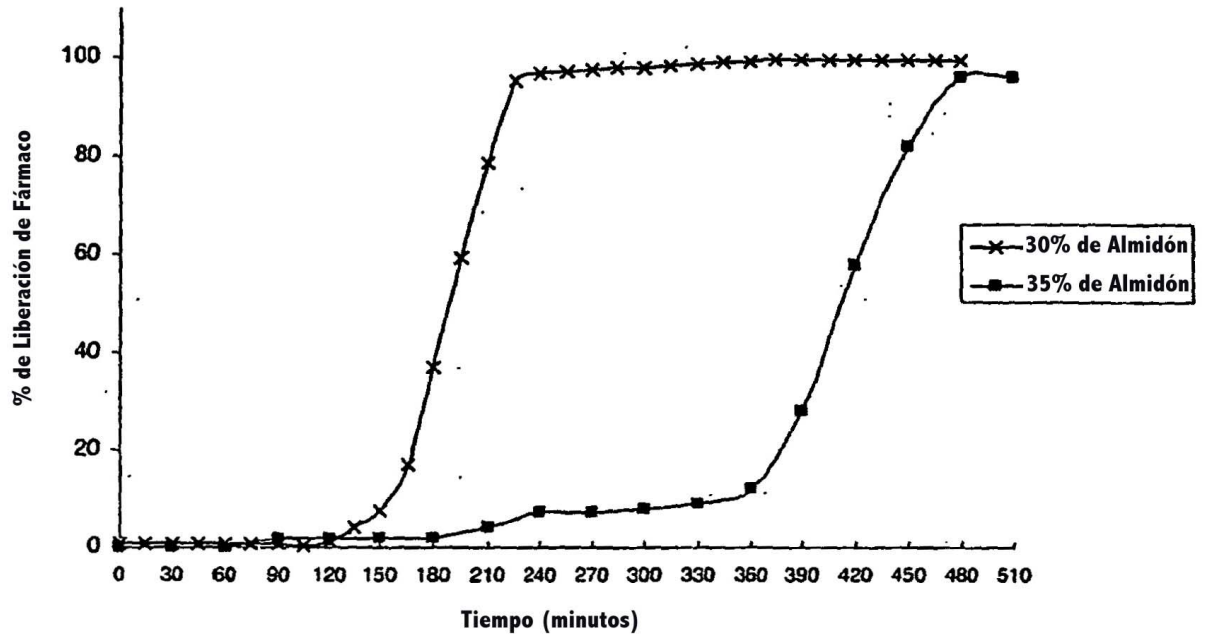


Figura 8

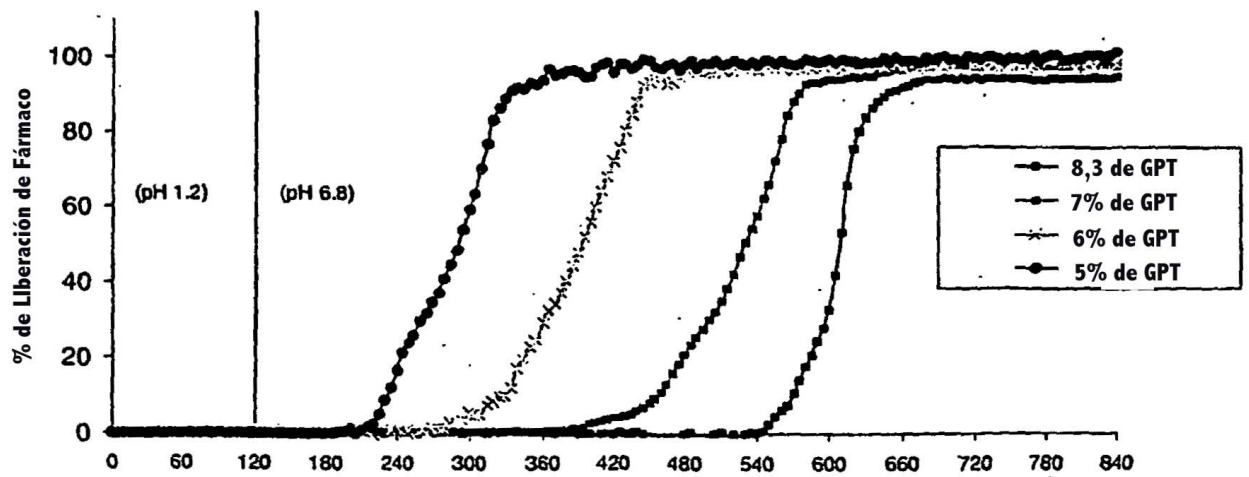


Figura 9

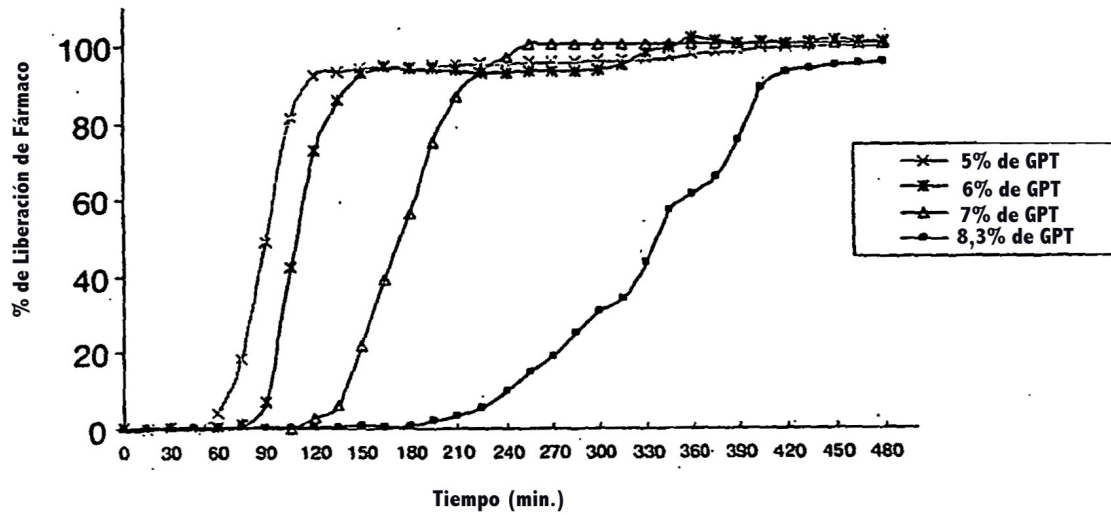


Figura 10

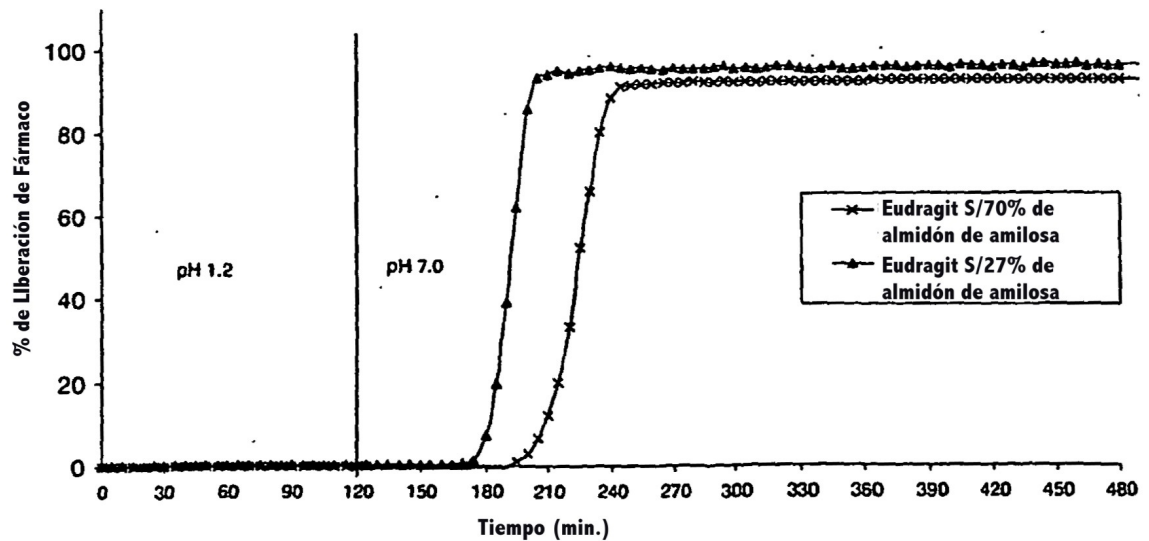


Figura 11

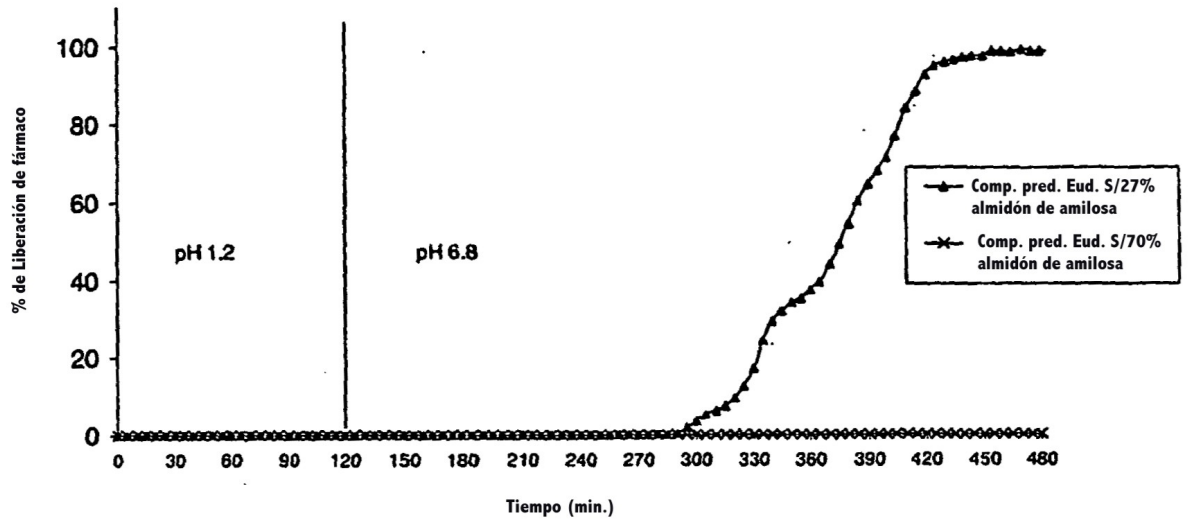


Figura 12

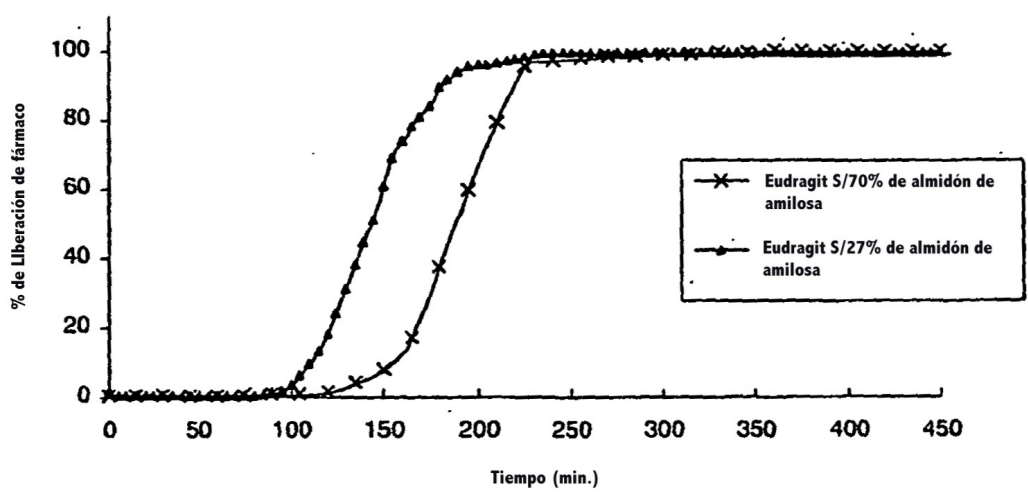


Figura 13

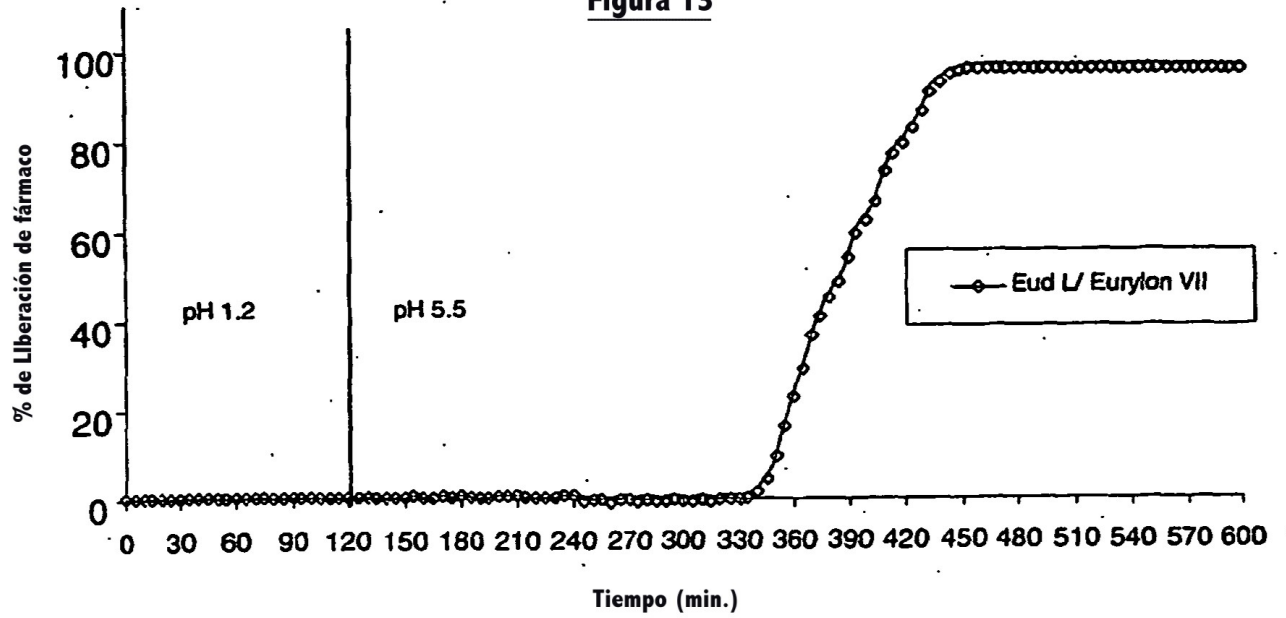


Figura 14

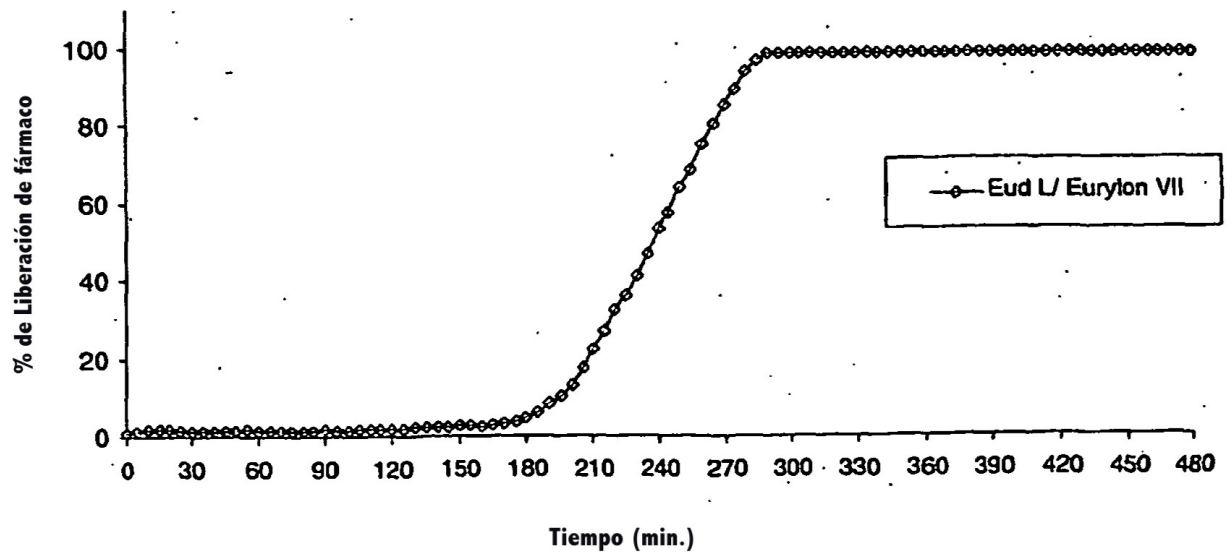


Figura 15

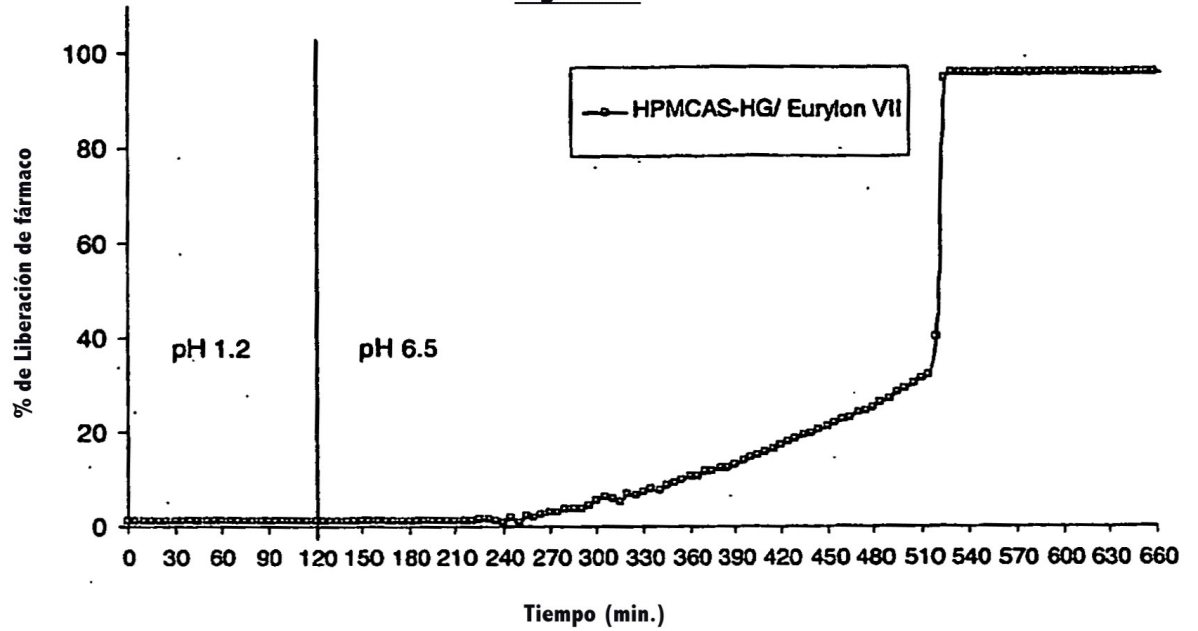


Figura 16

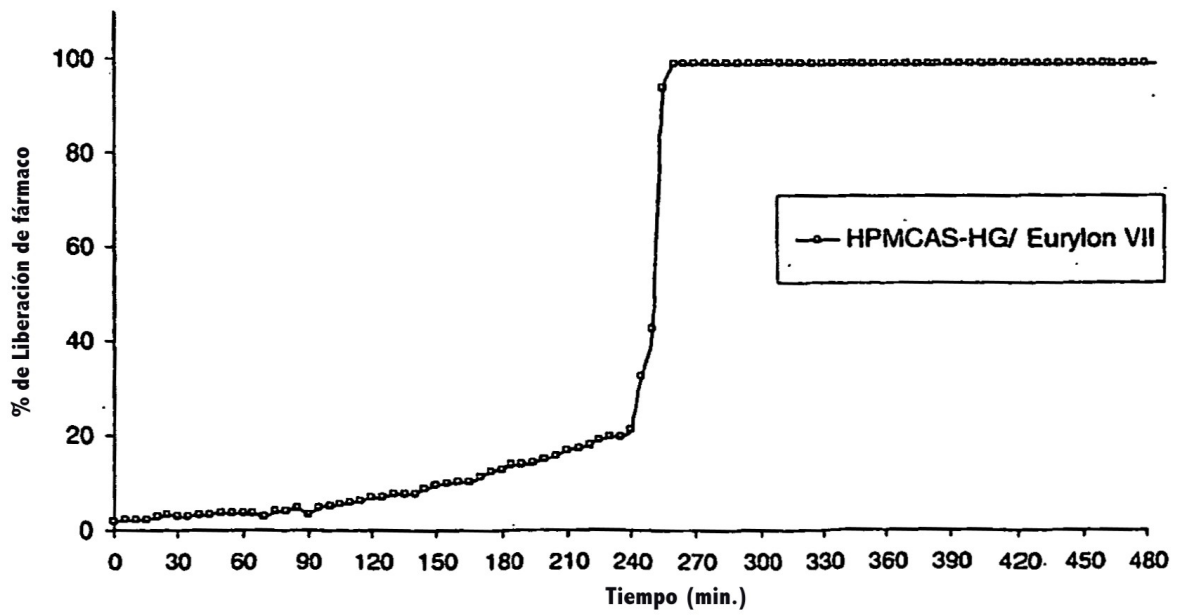


Figura 17

