

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 254**

51 Int. Cl.:

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007 E 07843369 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2099446**

54 Título: **Método de tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria**

30 Prioridad:

17.11.2006 US 866401 P

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

14.03.2013

73 Titular/es:

**SHIRE DEVELOPMENT INC. (100.0%)
725 CHESTER BROOK BLVD.
WAYNE, PA PENNSYLVANIA 19087, US**

72 Inventor/es:

**KARISTADT MEYEROFF, ROBYN GAIL;
DIEBOLD, RONALD JOSEPH;
PIERCE, DAVID MONTAGUE y
MARTIN, PATRICK T.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 254 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

Método de tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria.

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. Nº 60/866401, presentada el 17 de noviembre de 2006.

5 **Antecedentes**

La enfermedad intestinal inflamatoria (abreviadamente en lo sucesivo IBD por la expresión inglesa *Inflammatory Bowel Disease*) es una expresión usada en la técnica para abarcar genéricamente enfermedades intestinales, tales como colitis ulcerosa (abreviadamente UC por la expresión inglesa *Ulcerative Colitis*), síndrome del intestino irritable, síndrome del colon irritable y enfermedad de Crohn (abreviadamente CD por la expresión *Crohn's Disease*). Para muchas de estas enfermedades, en particular la CD, la etiología de la enfermedad (bacteriana, viral, genética o auto-inmunitaria) es desconocida. Las enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la CD o la UC, han sido tratadas en el pasado con derivados del ácido salicílico (tales como el ácido 5-aminosalicílico, también conocido como 5-ASA, mesalamina o mesalazina; sales o ésteres de 5-ASA; y profármacos de 5-ASA, tal como sulfasalazina). El 5-ASA se usa como tratamiento de primera elección para colitis ulcerosas de suaves a moderadas.

Se sabe que dosis de 5-ASA > 2 g/día no son más eficaces que dosis inferiores para mantener la remisión en pacientes con UC (Travis S, *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* (2005) 2, 564-565). El 5-ASA administrado por vía oral actúa localmente desde el lado luminal del intestino inflamado después de la absorción por la mucosa del colon y del íleon, y es principalmente acetilado a su primer metabolito N-acetil-5-ASA (Ac-5-ASA) en la pared intestinal y en el hígado. Las directrices actuales para el tratamiento de la UC de suave a moderada activa sugieren que el tratamiento con 5-ASA por vía oral, ya sea como monoterapia o en combinación con una formulación tópica, debe ser prescrito durante aproximadamente 4 a 6 semanas para la inducción de la remisión (Carter MJ, et al., *Gut* 2004; 53: V1-16. y Kornbluth A, et al., *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1371-85).

Sin embargo, si los pacientes no logran la remisión en esta fase de inducción, no hay sugerencias de que la terapia continuada con 5-ASA en estas condiciones de como resultado la inducción de la remisión. Por tanto, el profesional clínico debe decidir la siguiente etapa apropiada en el modelo del tratamiento, que se conoce generalmente como la terapia "ascendente" o "escalada de terapia". La "etapa" de este modelo es generalmente terapia con corticosteroides, que es una terapia frecuentemente no tolerada por los pacientes debido a sus efectos secundarios.

Los pacientes que logran la remisión de la UC de suave a moderada activa, se mantienen generalmente en remisión usando una terapia continuada con 5-ASA (aminosalicilato) (Kornbluth A, et al., *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1371-85).

De D'Haens et al., es el trabajo "Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study", *Alimentary Pharmacology Therapy*, vol 24, 1 de enero de 2006, páginas 1087-1097. Este documento describe que mesalazina MMX (*Multi Matrix System*[™]) administrada como 2,4 o 4,8 g/día una vez al día es bien tolerada y eficaz para el tratamiento de colitis ulcerosa de suave a moderadamente activa.

35 **Compendio de la invención.**

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se facilita 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, que comprende administrar un dosis diaria inicial de (i) 2,4 g de 5-ASA en forma de liberación controlada, administrada como: una dosificación de 1,2 g dos veces al día; una dosificación de 2,4 g una vez al día; o una dosis de 0,8 g tres veces al día, o (ii) 4,8 g de 5-ASA en forma de liberación controlada, administrada como una dosificación de 4,8 g una vez al día, y, cuando no se logra la remisión después de dicho tratamiento durante 4-8 semanas, se cambia la dosis inicial a una dosis diaria modificada de 4,8 g de 5-ASA en forma de liberación controlada administrada como 2,4 g dos veces al día durante hasta 8 semanas.

Las formulaciones útiles en el método de tratamiento de la presente invención exhiben un perfil de concentración en plasma *in vivo* con una sola dosis sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 1, suministrando el 5-ASA en modo de liberación controlada.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa la media aritmética [\pm desviación típica (DT)] de los perfiles de la concentración en plasma de 5-ASA después de administración de un sola dosis (día 1, período 1) y múltiples dosis (día 14, período 2) de 2,4 g/día una vez al día de mesalamina MMX® en sujetos sanos normales. Los cuadrados en negro son los datos del día 1 (período 1); los cuadrados en blanco son los datos del día 14 (período 2). La línea de trazo discontinuo representa el límite inferior de cuantificación (5,00 ng/mL). En el eje X se representa el tiempo después de la dosis en horas y en el eje Y la concentración en plasma en ng/mL.

La Figura 2 ilustra las concentraciones en plasma para formulaciones de liberación controlada de 5-ASA. Los círculos en blanco representan Asacol® (Norwich Eaton and Procter & Gamble), 800 mg de 5-ASA; los cua-

5 drados en blanco representan Asacol® (Norwich Eaton and Procter & Gamble), 800 mg de 5-ASA; los rectángulos en blanco representan Colazol, balsalazida 2250 mg (Salix) (800 mg de 5-ASA); los triángulos en blanco representan Pentasa®, 1000 mg (Shire Pharmaceuticals) de 5-ASA; los triángulos invertidos en blanco representan 2000 mg de Salazopirina-EN, sulfasalazina (Watson Laboratories) (800 mg de 5-ASA); los círculos en negro representan 5-ASA MMX® (Lialda®, 2400 mg de 5-ASA) (Cosmo S.p.A. de Milán); y los cuadrados en negro representan MMX® (Lialda®, 4800 mg de 5-ASA) (Cosmo S.p.A. de Milán). En el eje X se representa el tiempo después de la dosificación en horas y en el eje Y se representa la concentración en plasma de 5-ASA en ng/mL. Todos los niveles de concentración mostrados corresponden a tiempos posteriores a la administración de únicamente una sola dosis de medicación (es decir, después del día 1 de administración).

10 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usan en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados dados a continuación:

Sujetos o pacientes se refiere a animales mamíferos que padecen la enfermedad intestinal inflamatoria, incluyendo los seres humanos pero sin limitarse a ellos.

15 Enfermedad intestinal inflamatoria se refiere a enfermedades intestinales incluyendo colitis ulcerosa (UC) (que a su vez incluye colitis ulcerosa de suave a moderada que tiene una puntuación de 4-10 en el índice de actividad de la enfermedad colitis ulcerosa (abreviadamente UC-DAI por la expresión inglesa *UC-disease activity index*), con una puntuación sigmoidoscópica ≥ 4 y una evaluación global del médico [*Physician's Global Assessment-(PGA)*] ≥ 2), síndrome de colon irritable y enfermedad de Crohn.

20 Las formas de liberación controlada de 5-ASA incluyen cualquier forma farmacéutica administrable por vía oral que exhiba un perfil de concentración en plasma *in vivo* para una sola dosis sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1 y suministra el 5-ASA en un modo de liberación controlada. Se conocen en la técnica diversas formas de liberación controlada de 5-ASA, que incluyen Asacol® (Norwich Eaton and Procter & Gamble), Colazol (Salix), Balsalazida (Salix), Pentasa® (Shire Pharmaceuticals), salazopirina-EN, sulfasalazina (Watson Laboratories) y MMX® Lialda® (Cosmo S.p.A. de Milán)

25 Una forma de liberación controlada ilustrativa de mesalamina es mesalamina MMX (Multi Matrix System® (Lialda™, también conocida como Mezavant™ XL en el Reino Unido e Irlanda, y Mezavant™ en todas partes), descrita en la patente de EE.UU. N° 6.773.720 de Villa et al. Aunque no se requiere una dosis específica de mesalamina MMX®, una mesalamina MMX® ilustrativa es una composición farmacéutica para vía oral de liberación controlada con 1,2
30 gramos de 5-ASA como ingrediente activo, que comprende un núcleo multi-matriz que consiste en una matriz lipófila y una matriz hidrófila en donde está dispersado el ingrediente activo. En la formulación ilustrativa, el ingrediente activo está presente en una cantidad mayor del 80%, generalmente 80-95%, en peso de la composición total.

35 La formulación de liberación controlada ilustrativa comprende: a) una matriz lipófila interna de ácido graso insaturado y/o hidrogenado, sus sales, ésteres o amidas, mono-, di- o tri-glicéridos de ácidos grasos, ceras, ceramidas y derivados de colesterol con puntos de fusión inferiores a 90°C, en donde el ingrediente 5-ASA activo está dispersado tanto en la matriz lipófila como en la matriz hidrófila; b) una matriz hidrófila externa en donde está dispersada la matriz lipófila, y en donde la matriz hidrófila externa es un polímero de ácido acrílico o ácido metacrílico, un polímero de alquil-vinilo, una hidroxialquil-celulosa, carboxialquil-celulosa, polisacárido, dextrina, pectina, almidón o derivado de almidón, ácido algínico o una goma natural o sintética; y c) opcionalmente otros 10 excipientes.

40 Los tratamientos aprobados de la enfermedad intestinal inflamatoria con 5-ASA utilizan dosis diarias de 2,4 o 4,8 g de formas farmacéuticas de liberación controlada. Como se ha indicado antes, cuando dichos tratamientos no logran la remisión, de acuerdo con la presente invención se administra una forma de liberación controlada de 5-ASA en una dosis diaria igual o mayor de aproximadamente 4 g, preferiblemente alrededor de 4-5 g, generalmente durante aproximadamente 4 a 8 semanas, para lograr la remisión. El tratamiento aprobado se emplea con los regímenes del medicamento de liberación controlada aprobados actualmente para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, a saber, una dosis diaria de 2,4 g (administrada en cantidades iguales una vez, dos veces o tres veces al día) o una dosis diaria de 4,8 g (administrada una vez al día) cuando no se logra la remisión después de aproximadamente 4-8 semanas de dichos tratamientos.

50 Como se usa además en la presente memoria, remisión se refiere a la aplicación de los marcadores usuales utilizados en la práctica clínica para determinar la IBD. Por ejemplo, se considera que un paciente está en remisión de la UC si se obtiene una puntuación en UC-DAI ≤ 1 , con puntuación de hemorragia rectal y frecuencias de deposiciones 0, y al menos una reducción de 1 punto en la puntuación de sigmoidoscopia respecto a la línea base. La remisión también implica una evaluación global del médico (PGA) ≤ 1 y ausencia de friabilidad de mucosas. En algunos casos, se considera una respuesta significativa del paciente una respuesta clínica en la que se satisfacen uno o más de los
55 criterios de remisión anteriores. Dichas respuestas, aunque no indicativas de la remisión total, son indicadoras de una respuesta favorable al tratamiento.

Se entenderá que el tratamiento de la presente invención no puede lograr la remisión total en cualquiera o en todos los pacientes tratados con dicho tratamiento, dependiendo el grado de remisión de la naturaleza y grado de la enfermedad en cada paciente particular.

5 También se describe además en la presente memoria que el tratamiento para la inducción de la remisión en pacientes que padecen UC que no han respondido a 5-ASA da como resultado un valor de la C_{max} en 5-ASA mayores que aproximadamente 2800 ng/mL y un área bajo la curva (AUC) mayor que aproximadamente 21.000 ng.h/mL durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 6 y aproximadamente 18 semanas o hasta que el paciente tratado obtenga una puntuación del UC-DAI ≤ 1 .

10 Las formulaciones útiles en el tratamiento de la presente invención exhiben un perfil de concentración en plasma *in vivo* para una sola dosis sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 1. Dicha Figura 1 muestra la media aritmética (\pm desviación típica) (en más de alrededor de 100 pacientes) del perfil de concentración en plasma conseguido con 5-ASA en sujetos sanos normales tratados con mesalamina MMX®. Las formulaciones de la presente invención deben conseguir sustancialmente las mismas curvas de concentración media en plasma que las mostradas en la Figura 1 y en la Tabla 2 que consta más adelante. Por sustancialmente el mismo "perfil" se entiende en la
15 presente memoria que dos curvas tienen sustancialmente las mismas área bajo la curva (AUC) y C_{max} , por ejemplo, estos parámetros de cada curva varían en $\pm 20\%$ uno respecto al otro, o incluso menos, por ejemplo $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, etc., siendo dichos parámetros determinados de la manea usual. Véase, por ejemplo, *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. J. G. Wagner, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Ill., 1975; *Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations*, FDA, CDER
20 October 2000.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 Se evaluó la inducción de la remisión de UC de suave a moderada durante la terapia con 2,4 g/día de mesalamina MMX® una vez o dos veces al día (abreviadamente en lo sucesivo QD o BID por las expresiones latinas *quaque die* y *bis in die*, respectivamente) (4,8 g/día QD) en dos estudios aleatorizados controlados por placebo en fase III (SPD476-301 y -302). El estudio 302 incluyó también un grupo de referencia interna activo (Asacol® 2,4 g/día administrado tres veces al día).

30 La remisión se definió en los estudios usando criterios rigurosos como la puntuación UC-DAI modificada ≤ 1 calculada como puntuación 0 para hemorragia rectal y frecuencia de deposiciones, una puntuación de evaluación global del médico y sigmoidoscopia ≤ 1 , ausencia de friabilidad de mucosas y al menos una reducción de 1 punto en la puntuación de sigmoidoscopia respecto a línea base. Los pacientes que no lograron la remisión en los estudios 301 o 302 pudieron optar a recibir una terapia adicional de 8 semanas (a una dosis de 4,8 g/día administrada como 2,4 g BID) como parte de un estudio de carácter abierto (SPD476-303). Esta parte del estudio fue etiquetada la Fase Aguda o Extensión.

35 El UC-DAI consistía en las puntuaciones de hemorragia rectal, frecuencia de deposiciones, sigmoidoscopia y PGA. Cada uno de estos parámetros se evaluó en una escala de 0 a 3, siendo 3 la puntuación más grave. La suma de las puntuaciones de los cuatro parámetros determinó la puntuación UC-DAI. La evaluación del aspecto sigmoidoscópico se realizó en la zona más inflamada del recto o del intestino sigmoide si no estuviera inflamado el recto. En todo el estudio se evaluó la misma zona. La sigmoidoscopia y la PGA fueron realizadas por el mismo investigador
40 /endoscopista.

Los pacientes fueron reclutados en la Fase Aguda (Extensión) (Estudio 303) si no estaban en remisión (no se cumplieron los criterios de remisión de UC-DAI) al final de los estudios 301 o 302. Los pacientes en la Fase Aguda (Extensión) recibieron 4,8 g/día de mesalamina MMX® (2,4 g dosificado BID) durante 8 semanas. Estos pacientes visitaron el ambulatorio en tres ocasiones en 2 meses.

45 En la semana 8 de los estudios 301 y 302, significativamente más pacientes lograron la remisión en el grupo tratado con 2,4 g/día de mesalamina MMX® en comparación con el grupo placebo (37,2% vs. 17,5% [$P < 0,001$]). Significativamente más pacientes del grupo tratado con 4,8 g/día de mesalamina MMX® también lograron la remisión en comparación con el grupo placebo (35,1% vs. 17,5% [$P < 0,001$]). Sin embargo, un número de pacientes no logró la remisión. Empleando el tratamiento adicional de la presente invención, más del 50% de los pacientes que no habían
50 logrado la remisión después de 8 semanas de tratamiento con 2,4 g/día (1,2 g BID o 0,8 g TID) o 4,8 g/día (4,8 g QD) lograron la remisión por el tratamiento adicional de 8 semanas con 4,8 g/día de 5-ASA (2,4 g BID). [TID = tres veces al día por la expresión latina *ter in die*; QID = cuatro veces al día por la expresión latina *quater in die*].

55 Específicamente, como se muestra en la Tabla 1 más adelante, 61,9% de los pacientes del estudio 301 que no lograron la remisión después de 8 semanas de terapia con 2,4 g de 5-ASA (administrados como 1,2 g BID de mesalamina MMX) que luego recibieron una terapia adicional de 8 semanas con 5-ASA (4,8 g/día, administrados como 2,4 g BID de mesalamina MMX) lograron la remisión.

Adicionalmente como se muestra además en la Tabla 1, el 69,6% de los pacientes del estudio 301 que no lograron la remisión después de 8 semanas de terapia con 4,8 g de mesalamina (administrados como 4,8 g QD de mesalamina MMX) pero luego recibieron una terapia adicional de 8 semanas con 5-ASA (4,8 g/día, administrados como 2,4 g BID de mesalamina MMX) lograron la remisión.

5 Similarmente, como también se muestra en la Tabla 1, el 66,7% de los pacientes del estudio 302 que no lograron la remisión después de 8 semanas de terapia con 5-ASA (administrados como 4,8 QD de mesalamina MMX), que luego recibieron una terapia adicional de 8 semanas con 5-ASA (4,8 g/día, administrados como 2,4 g BID de mesalamina MMX) lograron la remisión.

10 Además, como se muestra en la Tabla 1, el 71,4% de los pacientes del estudio 302 que no lograron la remisión después de una terapia de 8 semanas con 5-ASA (administrados como 2,4 g QD de mesalamina MMX) y que luego recibieron una terapia adicional de 8 semanas con 5-ASA (4,8 g/día, administrados como 2,4 g BID de mesalamina MMX) lograron la remisión.

15 Como se muestra además en la Tabla 1, el 68,2% de los pacientes del estudio 302 que no recibieron la remisión después de una terapia de 8 semanas con 5-ASA (administrados como 0,8 g TID Asacol®), pero que luego recibieron una terapia adicional de 8 semanas de mesalamina (4,8 g/día, administrados como 2,4 g BID de mesalamina MMX) lograron la remisión.

Tabla 1

Porcentaje de pacientes en remisión después del tratamiento en la fase aguda con mesalamina MMX®						
	Tratamiento original (del estudio 301)			Tratamiento original (del estudio 302)		
	2,4 g/d de MMX (1,2 BID)	4,8 g/d de MMX (4,8 QD)		2,4 g/d de MMX (2,4 QD)	4,8 g/d de MMX (4,8 QD)	2,4 g/d de Asacol (0,8 TID)
Estudio 303, 4,8 g/d (2,4 g BID)	61,9%	69,6%		71,4%	66,7%	68,2%
N=	21	23		21	15	22

20 Los resultados de la Tabla 1 muestran que el porcentaje de pacientes que, no habiendo logrado la remisión en las pruebas iniciales, esenciales de los estudios 301 y 302 (es decir, las pruebas que establecieron la inocuidad y eficacia), lograron la remisión después de completarse un tratamiento adicional de 8 semanas (la Fase Aguda del estudio 303). Durante la Fase Aguda (Extensión), a los pacientes se les dio la terapia usando una dosis alta de mesalamina MMX® (4,8 g/día, administrada como 2,4 g BID) durante un periodo adicional de 8 semanas, que es 8 semanas más largo que el curso típico del tratamiento con 5-ASA. Estas altas tasas de remisión se producían en pacientes que inicialmente no la lograban y a los que normalmente se les hubiera dado esteroides u otras terapias escalonadas, tales como corticosteroides u otros tratamientos inmunológicos. También se descubrió que las altas dosis de 5-ASA administradas en los estudios no dieron lugar a efectos secundarios importantes como cabría esperar al aumentar la dosificación del agente activo 5-ASA.

30 Los datos presentados muestran que el tiempo adicional en terapia con una dosis más elevada de mesalamina MMX® (4,8 g/día administrados 2,4 g BID) puede inducir la remisión en una mayoría de pacientes, incluyendo aquellos cuyo tratamiento original con 5-ASA habría sido considerado fracasado. Los presentes resultados demuestran que una terapia más "agresiva" con 5-ASA puede inducir la remisión en pacientes que de otro modo no la lograrían y requerirían terapias alternativas.

Ejemplo 2

35 La administración de dosis únicas y múltiples de mesalamina MMX® a pacientes humanos sanos normales dio lugar a los perfiles de concentración en plasma frente al tiempo mostrados en la Figura 1. Los perfiles observados para 5-ASA después de dosis de 2,4 g/día o 4,8 g/día del producto, son similares en su forma con la única diferencia esperada de magnitud debido a la diferencia de dosis (Véanse las Figures 1 y 2).

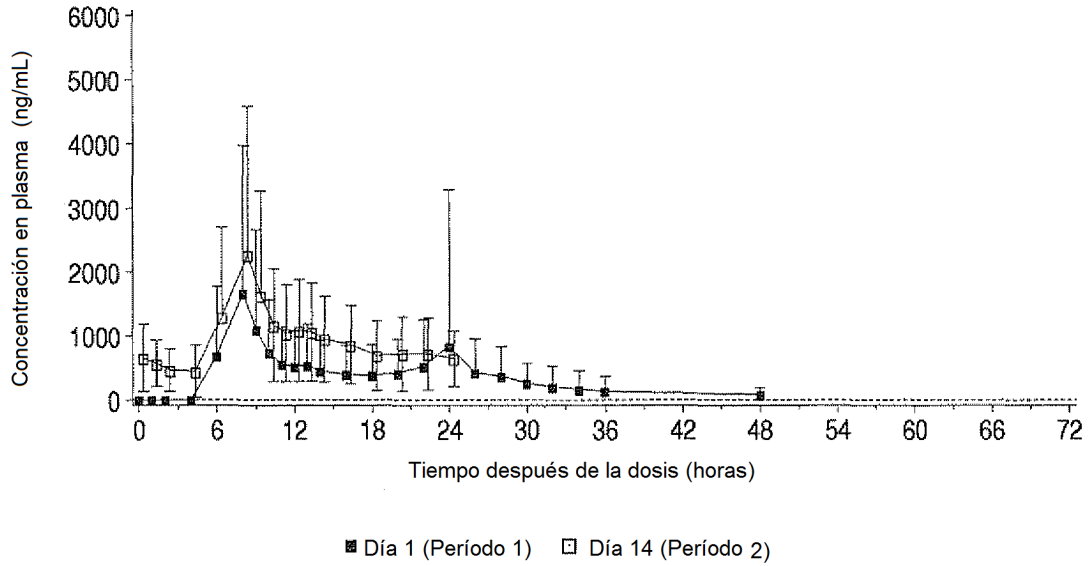
Tabla 2

a) Valor medio ± DT de los parámetros farmacocinéticos con 5-ASA para dosis únicas de mesalamina MMX®						
Dosis	t_{lag}	t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-∞}	t_{1/2}
g QD	h	h	ng/mL	ng.h/mL	ng.h/mL	h
2,4	4,00 (1,99 -18,0)	8,04 (4,00 - 48,0)	2932 ± 2957	18573 ± 10969	19852 ± 11740	7,41 ± 4,65
4,8	4,00 (2,00 -16,0)	8,04 (6,00-32,1)	4385 ± 3033	47785 ± 22421	48141 ± 25627	6,28 ± 5,31
b) Valor medio ± DT de los parámetros farmacocinéticos con 5-ASA en estado estacionario para dosis múltiples de mesalamina MMX®						
Dosis	t_{lag}	t_{max}	C_{ssmax}	C_{ssmin}	AUC_{ss}	
g QD	h	h	ng/mL	ng/mL	ng.h/mL	
2,4	0 (0-0)	8,00 (0-22,0)	2918 ± 2164	660 ± 528	22319 ± 13697	
4,8	0 (0-4,0)	8,50	5280 ± 3146	1424 ± 1261	49559 ± 23780	
Mediana (intervalo); DT = desviación típica; C _{ssmax} = Concentración máxima en estado estacionario. C _{ssmin} = Concentración mínima en estado estacionario.						

REIVINDICACIONES

- 5 1. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria que comprende administrar una dosis diaria inicial de (i) 2,4 g of 5-ASA en forma de liberación controlada, administrada como: una dosis de 1,2 g dos veces al día; una dosis de 2,4 g una vez al día; o una dosis de 0,8 g tres veces al día, o (ii) 4,8 g de 5-ASA en forma de liberación controlada, administrada como una dosis diaria una vez al día de 4,8 g, y, en donde cuando no se logra la remisión después de dicho tratamiento durante 4-8 semanas, se cambia la dosis inicial a una dosis diaria modificada de 4,8 g de 5-ASA en forma de liberación controlada administrada como 2,4 g dos veces al día (BID) hasta 8 semanas.
- 10 2. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa.
3. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la colitis ulcerosa es colitis ulcerosa de suave a moderada.
4. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de liberación controlada de 5-ASA es mesalamina *Multi Matrix System*.
- 15 5. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis diaria modificada se administra durante 8 semanas.
6. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis diaria modificada se continúa hasta que se obtiene en el sujeto un índice de actividad de la enfermedad colitis ulcerosa (UC-DAI) de 1 o menos.
- 20 7. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis diaria modificada se continúa hasta que se obtiene en el sujeto una puntuación de sigmoidoscopia de 1 o menos.
8. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis diaria modificada se continúa hasta que se obtiene en el sujeto una evaluación global del médico (PGA) de 1 o menos.
- 25 9. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis diaria modificada se continúa hasta que se obtiene en un sujeto una UC- DAI de 1 o menos, una puntuación de hemorragia rectal y de frecuencia de deposiciones de 0 y hay al menos una reducción de 1 punto en la puntuación de la sigmoidoscopia.
- 30 10. 5-ASA para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la dosis diaria modificada es 2,4 g de 5-ASA administrada dos veces al día y se continúa hasta que se obtiene en el sujeto una puntuación combinada de evaluación global del médico y de sigmoidoscopia de 1 o menos y no se detecta en friabilidad de las mucosas.

Figura 1: Media aritmética (\pm desviación típica) de los perfiles de la concentración en plasma de 5-ASA después de la administración de una sola dosis (Día 1, Período 1) y múltiples dosis (Día 14, período 2) de 2,4 g/día una vez al día



--- Límite inferior de cuantificación (5,00 ng/mL)

Nota: No se muestra la mitad inferior de la barra de error si corta al eje X

