

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 964**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/436** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008 E 08719896 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2079456**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de ciclosporina**

30 Prioridad:

**04.04.2007 US 907490 P**

**16.01.2008 US 6498 P**

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

**15.04.2013**

73 Titular/es:

**SIGMOID PHARMA LIMITED (100.0%)  
INVENT CENTRE DUBLIN CITY UNIVERSITY  
DUBLIN 9, IE**

72 Inventor/es:

**COULTER, IVAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 400 964 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de ciclosporina

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de ciclosporina

## Introducción

5 Las ciclosporinas forman una clase de polipéptidos que presentan generalmente actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. La ciclosporina más conocida generalmente es la ciclosporina A. Otras formas de ciclosporina incluyen la ciclosporina B, C, D y G, y sus derivados. Se debería comprender que en la presente memoria, los términos "ciclosporina" o "ciclosporinas" se refieren, como se usan en la presente memoria, a cualquiera de los diferentes derivados de las ciclosporinas o sus profármacos, o a cualquier mezcla de los anteriores.

10 La ciclosporina A es un material hidrofóbico que presenta una biodisponibilidad pequeña. Para mejorar la solubilidad acuosa de la ciclosporina A hidrofóbica, las formulaciones líquidas orales actualmente en el mercado se emulsionan usando una mezcla de aceites, etanol, un triglicérido y un tensioactivo (patente estadounidense N° 4.388.307). Aunque resuelven el problema de la solubilidad, estas formulaciones presentan varias dificultades, tales como un sabor desagradable que no es aceptable para la terapia a largo plazo. Por lo tanto, el uso de formas de dosificación en cápsulas de gelatina blanda enmascara el sabor de la disolución y además permite unificar la dosis.

15 La biodisponibilidad de estas formulaciones líquidas o de la formulación en cápsulas de gelatina blanda que contienen etanol, aceites y el tensioactivo Labrafil, es pequeña y variable, y se ha informado de que es de aproximadamente 30%. La patente estadounidense N° 5.342.625 reivindica una formulación mejorada de ciclosporina en forma de un preconcentrado en microemulsión. Además de la ciclosporina, esta formulación precisa una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un tensioactivo. Se reivindica que el preconcentrado en emulsión proporciona una biodisponibilidad mejorada. Como la ciclosporina tiene un índice terapéutico estrecho y una vida media pequeña, para proporcionar una protección adecuada durante 24 horas debe administrarse dos veces al día.

20 La ciclosporina A, disponible en forma de cápsulas de gelatina blanda o de suspensión oral, está indicada para la prevención del rechazo de órganos en el caso de trasplantes de riñón, hígado y corazón, para el tratamiento de artritis reumatoide (AR) activa grave y psoriasis en placas recalcitrante grave. Otras indicaciones potenciales incluyen la enfermedad de Bechet, anemia, síndrome nefrótico y enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), incluyendo la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal (GI-GVHD). Además, varias otras enfermedades se pueden beneficiar del tratamiento con ciclosporina A (Landford *et al.* (1998) *Ann. Intern. Med.* 128: 1021-1028).

25 En función de su variabilidad intra-sujetos pequeña y la necesidad de una administración de dos veces al día, la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad importantes, relacionadas con la dosis, son efectos secundarios asociados con la utilización a largo plazo de la ciclosporina A. Se sabe que cuando la ciclosporina A se administra por vía intravenosa es eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerativa refractaria (D'Haens *et al.*, *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329). En un estudio por Sandborn *et al.* (*J. Clin. Pharmacol.* 1991; 31: 76-80) se determinó la absorción sistémica relativa de la ciclosporina después de la administración oral e intravenosa, así como en enemas con base oleosa y acuosa. En función de las concentraciones despreciables de ciclosporina en plasma encontradas después de la administración del enema, se sugirió que la ciclosporina, incluso aunque esté disuelta, se absorbe muy poco en el colon. Sin embargo, los enemas demostraron una eficacia considerable en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino (Ranzi *et al.*, *Lancet* 1989; 2: 97). La ciclosporina administrada oralmente presentó una eficacia muy limitada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

30 El documento WO 98/050033 describe el tratamiento o prevención de procesos y enfermedades inflamatorias en perros asociados con la actividad de la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) inducible, reduciendo o eliminando al mismo tiempo los efectos secundarios no deseables asociados con la inhibición simultánea de la actividad de la ciclo-oxigenasa 1 (COX-1) inhibiendo selectivamente la actividad COX-2 con respecto a la actividad COX-1, donde la relación de selectividad o la inhibición de la actividad COX-2:COX-1 es al menos 3:1 en función de los niveles de inhibición *ex vivo* medidos en la sangre completa; el inhibidor es un miembro elegido entre el grupo de compuestos anti-inflamatorios que consisten esencialmente en los derivados del ácido salicílico, derivados del p-aminofenol, ácidos indol- e inden-acético, ácidos heteroarilacéticos, ácidos arilpropiónicos, ácidos antranílicos, ácidos enólicos y alcanonas; en particular, el inhibidor comprende el enantiómero (+)-(S) del ácido 6-cloro- $\alpha$ -metil-9H-carbazol-2-acético.

35 El documento EP 0650721 describe un concentrado en microemulsión que contiene ciclosporina como un ingrediente activo, dimetilisorbida como co-tensioactivo, aceite y un tensioactivo que es adecuado para la formulación de una cápsula blanda para la administración oral. En el concentrado en microemulsión según la presente invención, la ciclosporina, la dimetilisorbida, el aceite y el tensioactivo están presentes en la relación de 1:1-5:1-5:2-10, y preferiblemente en la relación 1:2-4:2-5:2-7 en peso. Como la dimetilisorbida no presenta esencialmente ninguna propiedad de permeación de membrana, la preparación de cápsulas blandas según la presente invención es excepcionalmente estable en comparación con las cápsulas blandas que contienen etanol, propilenglicol, transcutol, glicofurol, etc. como co-tensioactivo según la técnica anterior, y proporciona además una

ventaja en cuanto a que el efecto farmacéutico, la apariencia y el contenido de la composición en la cápsula blanda según la presente invención no cambian.

El documento EP 0760237 describe sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua, tal como ciclosporina, formuladas para la administración en forma de una microemulsión de aceite en agua en la que la sustancia activa está totalmente disuelta en las partículas de aceite dispersas. El aceite son glicéridos de ácidos grasos de C<sub>8</sub> a C<sub>20</sub> de aceites vegetales, y lecitina y se incluyen otros tensioactivos para formar y estabilizar la microemulsión en la que la fase hidrofílica comprende propilenglicol. Se puede usar un preconcentrado que comprende los componentes anteriores pero sin ninguna fase hidrofílica para elaborar las composiciones, que son más adecuadamente cápsulas de gelatina blanda o fluidos para la administración oral. Los glicéridos son preferiblemente de aceite de ricino, aceite de coco o aceite de cacahuete.

El documento EP 0789561 describe formulaciones orales mejoradas de ciclosporina que tienen una biodisponibilidad elevada, siendo las minicápsulas capaces de administrarse en cápsulas duras o nanopartículas. En las formulaciones expuestas, la ciclosporina se administra en un vehículo oralmente aceptable que comprende al menos un disolvente de alcohol de 2 a 3 átomos de carbono combinado con al menos un tensioactivo no iónico. Las formulaciones expuestas pueden comprender adicionalmente al menos un codisolvente, donde los codisolventes de interés incluyen ácidos grasos y dioles. Las formulaciones expuestas encuentran su uso en la terapia inmunosupresora.

El documento GB 2222770 describe composiciones farmacéuticas que comprenden ciclosporina, por ejemplo ciclosporina o [Nva]<sup>2</sup>-ciclosporina, en forma de "preconcentrado en microemulsión" y microemulsión. Las composiciones comprenden generalmente (1.1) un diéter o éter parcial de alquilo C<sub>1-5</sub> o tetrahidrofurfurilo con un mono- o poli-oxialcanodiol de bajo peso molecular como componente hidrofílico. También se proporcionan composiciones que comprenden una ciclosporina y (1.1) y, de forma adecuada, también un monoéster de sacarido, por ejemplo monolaurato de rafinosa o sacarosa. Las formas de dosificación incluyen formulaciones tópicas y, en particular, formas de dosificación oral.

## Resumen de la invención

Según la invención, se proporciona una composición oral de ciclosporina que comprende minicápsulas que tienen un núcleo que contiene ciclosporina en forma líquida solubilizada, teniendo las minicápsulas un perfil de liberación para liberar la ciclosporina presolubilizada al menos en el colon, para usarla en: el tratamiento de enfermedades del colon especialmente en las enfermedades inducidas por inflamación o isquemia, enfermedades isquémicas del intestino, enterocolitis necrotizante, enfermedades celíacas o proctitis, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn; y/o el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del injerto contra el huésped tal como la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal y/o el síndrome del intestino irritable.

En otro aspecto de la invención, la ciclosporina se usa en la elaboración de un medicamento para usarlo en: el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del injerto contra el huésped tal como la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal, y/o el síndrome del intestino irritable; y/o en el tratamiento de la colitis ulcerativa y/o la enfermedad de Crohn, elaborándose el medicamento encapsulando la ciclosporina, sola o en cualquier combinación, en minicápsulas o miniesferas que dirigen la liberación hasta al menos el colon.

En un aspecto posterior de la invención, una formulación oral de ciclosporina que comprende una dosis de una ciclosporina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y la liberación de la ciclosporina en el íleon y/o en el colon, para usarla en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal, estando la formulación en forma de minicápsulas, rellenas de un sólido, un semisólido o un líquido, que comprenden una o más capas, teniendo las minicápsulas un perfil de liberación para liberar la ciclosporina presolubilizada en el íleon y/o en el colon.

En un modo de realización las minicápsulas tienen un perfil de liberación para liberar también la ciclosporina presolubilizada en el íleon.

Las minicápsulas pueden tener un perfil de liberación para liberar también la ciclosporina presolubilizada en el intestino delgado.

En un modo de realización, la ciclosporina es ciclosporina A. La ciclosporina A puede estar presente en el núcleo en una cantidad de 2,5 a 25% p/p, preferiblemente en una cantidad de 2,5 a 10% p/p.

En un modo de realización, cuando se expone a un medio de utilización, menos de 20% de la ciclosporina A se libera en 4 horas, preferiblemente cuando se expone a un medio de utilización menos de 10% de la ciclosporina A se libera en 4 horas.

En un modo de realización, cuando se expone a un medio de utilización, menos de 50% de la ciclosporina A se libera en 12 horas, preferiblemente cuando se expone a un medio de utilización menos de 35% de la ciclosporina A se libera en 12 horas.

En un modo de realización, cuando se expone a un medio de utilización, menos de 100% de la ciclosporina A se libera en 24 horas.

5 En un modo de realización, cuando se expone a un medio de utilización, menos de 10% de la ciclosporina A se libera en 4 horas, menos de 35% de la ciclosporina A se libera en 12 horas y esencialmente toda la ciclosporina A restante se libera entre 12 y 24 horas.

En otro modo de realización, cuando se expone a un medio de utilización, menos de 20% de la ciclosporina A se libera en 4 horas, menos de 50% de la ciclosporina A se libera en 12 horas y esencialmente toda la ciclosporina A restante se libera entre 12 y 24 horas.

10 En otro modo de realización adicional, cuando se expone a un medio de utilización, menos de 10% de la ciclosporina A se libera en 6 horas, menos de 30% de la ciclosporina A se libera en 12 horas, menos de 70% de la ciclosporina A se libera en 18 horas y hasta 100% de la ciclosporina A se libera en 24 horas.

Las minicápsulas comprenden preferentemente una envoltura sólida que contiene la ciclosporina A solubilizada. Generalmente las minicápsulas están modificadas para proporcionar el perfil de liberación.

15 En un caso, se aplica un revestimiento de liberación modificada a la envoltura exterior de las minicápsulas. Preferiblemente se usa un material polimérico para obtener la liberación modificada.

El material polimérico puede ser metacrilato y/o etilcelulosa.

20 En un modo de realización, el revestimiento incluye un agente mejorador de la disolución. Preferiblemente el agente mejorador de la disolución es degradado por las bacterias que normalmente están presentes en el tracto gastrointestinal. El agente mejorador de la disolución se puede elegir entre uno o más entre pectina, amilosa o alginato o sus derivados. En un caso, el agente mejorador de la disolución está presente en una cantidad de 0,5 a 2% p/p de etilcelulosa.

25 En un modo de realización, el núcleo comprende ciclosporina A, un agente de solubilización, un coemulsionante, un tensioactivo, un mejorador de la permeabilidad y un vehículo. En un caso, el agente de solubilización puede comprender triglicéridos. El agente coemulsionante puede comprender complejos de éster de ácido graso. El agente tensioactivo puede comprender complejos de éster de ácido graso. En un caso, el vehículo comprende un líquido hidrofóbico, tal como un aceite, por ejemplo aceite de oliva.

En un modo de realización, se modifica una capa de envoltura exterior de las minicápsulas para obtener la liberación modificada. En un caso, se modifica el núcleo líquido de las minicápsulas para obtener la liberación modificada. Se pueden usar materiales poliméricos para obtener la liberación modificada.

30 La ciclosporina se libera preferiblemente a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximiza la absorción mucosa presistémica. La ciclosporina puede ser liberada a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la actividad gastrointestinal local. La ciclosporina puede ser liberada a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la actividad del lumen gastrointestinal. La ciclosporina puede ser liberada a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la cronoterapia.

35 En modo de liberación la formulación contiene una sustancia adhesiva, tal como un muco- o bio-adhesivo.

En un modo de realización, la composición comprende una cápsula de gelatina dura, una pulverización o un comprimido que contienen las minicápsulas.

40 En un caso, las minicápsulas comprenden además excipientes para maximizar la solubilidad de la ciclosporina. La composición puede comprender además excipientes para maximizar la permeabilidad de la ciclosporina al menos a lo largo del recubrimiento gastrointestinal o del recubrimiento mucoso. La composición también puede comprender excipientes para aumentar el potencial terapéutico de la ciclosporina en el íleon y en el colon. Los excipientes pueden ser elegidos entre uno o más limitadores de la absorción, mejoradores de la absorción, tensioactivos, cotensioactivos, codisolventes, aceites esenciales tales como aceites omega 3, extractos naturales de plantas tales como neem, resinas de intercambio iónico, antioxidantes, poliéteres, estabilizantes, conservantes, grupos de unión  
45 de conjugación degradables por bacterias tales como enlaces azo, polisacáridos tales como amilosa, goma guar, pectina, quitosán, inulina y ciclodextrinas.

Preferiblemente, la composición facilita la absorción en la mucosa durante 24 horas.

50 La composición se puede usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria del intestino; en el tratamiento de la colitis ulcerativa; en el tratamiento de la enfermedad de Crohn; para el tratamiento o la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped tal como la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal; y/o en el tratamiento o en la prevención del síndrome del intestino irritable.

La composición puede presentarse para la administración en formatos pediátricos.

La invención también proporciona una composición de la invención combinada con otro compuesto farmacéutico activo en una forma de dosificación oral única.

### Breve descripción de los dibujos

5 La invención se comprenderá más claramente a partir de la siguiente descripción de algunos de sus modos de realización, dada únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la Figura 1 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de las minicápsulas revestidas con una ganancia de 12,8% y 22,5% en peso de Surelease™;

10 la Figura 2 es un gráfico de barras que muestra la longitud del colon en ratones con colitis inducida por DSS tratados con Cápsula A (0,25 mg de C-A/día; liberación inmediata), Cápsula B (0,25 mg de C-A; liberación en el íleon) y Cápsula C (0,25 mg de C-A/día; liberación en el colon) durante 7 días con 6 ratones en cada grupo;

la Figura 3 es un gráfico que muestra el peso medio de ratones con colitis inducida por DSS tratados con Cápsula A (0,25 mg de C-A/día; liberación inmediata), Cápsula B (0,25 mg de C-A; liberación en el íleon) y Cápsula C (0,25 mg de C-A/día; liberación en el colon);

15 la Figura 4 es un gráfico que muestra el Índice de Actividad de la Enfermedad (DAI) en ratones con colitis inducida por DSS tratados con Cápsula A (0,25 mg de C-A/día; liberación inmediata), Cápsula B (0,25 mg de C-A; liberación en el íleon) y Cápsula C (0,25 mg de C-A/día; liberación en el colon) durante 7 días con 6 ratones en cada grupo;

20 la Figura 5 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de minicápsulas no revestidas (sin revestimiento), minicápsulas revestidas con 22% de ganancia de peso de Eudragit™ RS (076/2007) y minicápsulas revestidas con 22% de ganancia de peso de Eudragit™ RS más 14% de ganancia de peso de Eudragit™ FS30D (077/2007), en 0,75% de SDS (99);

la Figura 6 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de minicápsulas no revestidas (sin revestimiento), minicápsulas revestidas con 22% (069/2007) y 37% (072/2007) de ganancia de peso de Surelease® así como con 22% de ganancia de peso de Surelease® más 14% de ganancia de peso de Eudragit™ FS30D (075/2007), en 0,75% de SDS (99);

25 la Figura 7 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de minicápsulas revestidas con 20% de ganancia de peso de Surelease®/1% de pectina (020/2008) y 20% de ganancia de peso de Surelease®/1% de pectina más 9% de ganancia de peso de Eudragit FS30D (021/2008), en 0,75% de SDS (99);

30 la Figura 8 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de minicápsulas revestidas con 20% de ganancia de peso de Surelease®/1% de pectina (020/2008) más 11% de ganancia de peso de Eudragit FS30D después de 2 horas en una disolución tampón de fosfato a pH 7,4 seguido por 22 horas en un medio de disolución con 0,75% de SDS;

la Figura 9 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de minicápsulas revestidas con 13% de ganancia de peso de Surelease® (013/2008) y 13% de ganancia de peso de Surelease®/1% de alginato de sodio (005/2008) y 13% de ganancia de peso de Surelease®/0,5% de alginato de sodio (011/2008), en 0,75% de SDS;

35 la Figura 10 es un gráfico que muestra la tasa de disolución de la ciclosporina A de minicápsulas revestidas con 22% de Eudragit RS30D; y

la Figura 11 es una ilustración esquemática de la forma de minicápsula usada en los procedimientos de la invención.

### Descripción detallada

40 Por lo tanto, hay una necesidad de una composición farmacéutica mejorada de ciclosporinas. La invención permite el aprovechamiento de la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la colitis ulcerativa. En la invención la ciclosporina permanece en una forma soluble en el colon y se reducen los efectos secundarios sistémicos asociados con dosis elevadas orales o intravenosas de ciclosporina A durante un tiempo largo. Se proporciona una forma específica que libera la ciclosporina en el colon en una forma soluble.

45 La invención permite un método de prevención o tratamiento de un trastorno inflamatorio o inmune, particularmente relacionado con enfermedades inflamatorias o inmunes que afectan al tracto gastrointestinal, en un sujeto, eliminando o reduciendo al mismo tiempo la toxicidad asociada con la administración de ciclosporina, mediante la liberación específica en el colon de una cantidad terapéuticamente eficaz, administrada oralmente, de ciclosporina en combinación con vehículo(s) o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

50 La liberación controlada de agentes farmacéuticos activos es solo verdaderamente útil si el agente está disponible para interactuar con su receptor o su lugar de acción de forma activa. A menos que el agente esté en una forma totalmente soluble, no es probable que interactúe con su receptor previsto o ejerza la acción deseada. La

invención es un formato de liberación de fármacos que permite la liberación de la ciclosporina del formato en una forma soluble o fácilmente soluble.

5 La invención proporciona una tecnología de liberación oral de un fármaco que permite la liberación específica en el colon de fármacos pre-solubilizados o fácilmente solubilizados en tándem con una formulación de liberación controlada que permite la liberación y absorción en el revestimiento del intestino delgado, el íleon y/o el colon para asegurar una formulación verdadera en una dosis única diaria.

10 Esta tecnología en dosis única diaria que permite la liberación en el colon es ventajosa como un mecanismo de liberación de fármacos eficaz para el tratamiento mejorado de enfermedades del colon, especialmente enfermedades inducidas por inflamación o isquemia, (colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal (GI-GVHD) y otras infecciones) con la que se puede obtener una elevada concentración local del fármaco soluble minimizando a la vez los efectos secundarios que se producen debido a la liberación de fármacos en el TGI superior o a la absorción sistémica innecesaria.

Las ciclosporinas son bien conocidas por su limitada absorción en el colon.

15 Adicionalmente, para estados que pueden afectar a tracto gastrointestinal en su totalidad, incluyendo el intestino delgado, tales como la enfermedad de Crohn y la GI-GVHD, se proporciona un formato de liberación prolongada de ciclosporina presolubilizada que presente una absorción sistémica limitada.

20 La invención permite la disponibilidad de ciclosporina en un líquido soluble. Además de la ciclosporina activa, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, de pescado, de neem y de sésamo), poliéteres (en particular sustancias como la dimetil isosorbida, dimetil isoidida, dimetil isomanida y mezclas de gliceril monoésteres de ácidos grasos de C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> y de hexagliceril- a pentadecagliceril monoésteres de ácidos grasos de C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> en varias relaciones de 1:3 a 1:8), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos con sorbitán, y sus mezclas. Además de estos disolventes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión y agentes endulzantes, saborizantes y/o perfumes.

30 La invención permite la liberación eficaz en el colon. En la invención, la ciclosporina está protegida de la absorción y/o del medio del tracto gastrointestinal (TGI) superior, pero se permite su liberación brusca y/o prolongada en el colon proximal, que es el sitio óptimo para la liberación dirigida en el colon de la ciclosporina. Dicho direccionamiento en el colon es particularmente valioso para el tratamiento de enfermedades de colon, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa y la GVHD, incluyendo la GI-GVHD.

35 La invención puede ser aplicada a una amplia gama de revestimientos poliméricos de liberación controlada. Los materiales de revestimiento pueden incluir cualquier combinación de los polímeros disponibles comercialmente con base acrílica, metacrílica o de etilcelulosa (tales como, pero sin limitarse a ellas, las series Eudragit™ y Surelease®), así como otros polímeros con polisacáridos naturales incluyendo, pero sin limitarse a ellos, amilosa, pectina, alginato, amilopectina, quitosán, galactomanán, goma de guar y cualquiera de sus derivados, tienen la capacidad de personalizar como, donde y cuando se liberan los fármacos en las formas sólidas, semisólidas o líquidas subyacentes o integradas. En todos los ejemplos citados en esta memoria descriptiva, cualquier polímero específico puede ser intercambiado o combinado con cualquier otro polímero para permitir el perfil de liberación requerido según el resultado terapéutico óptimo preferido previsto.

45 La invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende la composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas de la presente invención, teniendo dichas minicápsulas una sola capa o varias capas. Si es una minicápsula de dos capas, tiene una envoltura que comprende un agente gelificante con un polímero de liberación controlada u otro revestimiento o comprende un polímero de liberación controlada u otros materiales.

50 En varios modos de realización que comprenden una forma de dosificación controlada por membrana, el material polimérico comprende copolímeros del ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio o sus mezclas. Los copolímeros del ácido metacrílico, tales como Eudragit™ S y Eudragit™ L (Evonik), son adecuados para usarlos en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención. Estos polímeros son polímeros gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas de polímero son insolubles en agua pura y en ácidos diluidos. Se disuelven a pH mayores, dependiendo de su contenido en ácido carboxílico. Eudragit™ S y Eudragit™ L pueden usarse como componentes únicos del revestimiento polimérico o combinados en cualquier relación. Usando una combinación de los polímeros, el material polimérico puede presentar una solubilidad a un pH entre los valores de pH a los que Eudragit™ L y Eudragit™ S son solubles de forma separada.

55 El revestimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una mayor proporción (es decir, más de 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una menor proporción (es decir, menos de 50% del contenido polimérico total) de al

menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el revestimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una mayor proporción (es decir, más de 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una menor proporción (es decir, menos de 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

Los copolímeros de metacrilato de amonio, tales como Eudragit™ RS y Eudragit™ RL (Evonik), son adecuados para el uso en las formulaciones de liberación modificada de la presente invención. Estos polímeros son insolubles en agua pura, en ácidos diluidos, en disoluciones tampón o en fluidos digestivos a lo largo del intervalo de pH fisiológico completo. Los polímeros se hinchan en el agua y en los fluidos digestivos independientemente del pH. En estado hinchado son, por lo tanto, permeables al agua y a los agentes activos disueltos. La permeabilidad de los polímeros depende de la relación entre los grupos etilacrilato (EA), metacrilato de metilo (MMA) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAMCI) en el polímero. Los polímeros que tienen relaciones EA:MMA:TAMCI de 1:2:0,2 (Eudragit™ RL) son más permeables que los que tienen relaciones 1:2:0,1 (Eudragit™ RS). Los polímeros de Eudragit™ RL son polímeros insolubles con alta permeabilidad. Los polímeros de Eudragit™ RS son películas insolubles de baja permeabilidad.

Los copolímeros de amino-metacrilato pueden combinarse en cualquier relación adecuada y la relación puede ser modificada para modificar la tasa de liberación del fármaco. Por ejemplo, se puede usar una relación de Eudragit™ RS:Eudragit™ RL de 90:10. Alternativamente, la relación de Eudragit™ RS:Eudragit™ RL puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 80:20, o de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 90:10 o de cualquier relación entre ellas. En dichas formulaciones, el polímero menos permeable, Eudragit™ RS, comprendería generalmente la mayoría del material polimérico con el más soluble, RL cuando se disuelve, permitiendo crear aberturas a través de las que los solutos pueden entrar en el núcleo y los compuestos farmacéuticos activos disueltos pueden escapar de forma controlada.

Los copolímeros de amino-metacrilato se pueden combinar con los copolímeros de ácido metacrílico en el material polimérico con el fin de obtener el retraso deseado en la liberación del fármaco. Se pueden usar relaciones entre el copolímero de metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit™ RS) y el copolímero de ácido metacrílico en el intervalo de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 20:80. Los dos tipos de polímeros también pueden combinarse en el mismo material polimérico o ser proporcionados como revestimientos separados que se aplican al núcleo.

El Eudragit™ FS 30 D es una dispersión polimérica acrílica aniónica con base acuosa que consiste en ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo y es sensible al pH. Este polímero contiene menos grupos carboxilo y, por lo tanto, se disuelve a un pH mayor (> 6,5). La ventaja de dicho sistema es que puede ser fácilmente elaborado a gran escala con un tiempo de procesamiento razonable usando técnicas de recubrimiento en polvo y de revestimiento en lecho fluidizado. En un estudio realizado por Grupta *et al.* (*Int. J. Pharm.*, 213: 83-91, 2001), se demostró que el Eudragit FS 30 D tiene potencial para la liberación en el colon mediante el retraso de la liberación del fármaco hasta un valor de pH de 6,5 y se probó que la combinación de Eudragit™ RL y RS fue eficaz para la liberación prolongada del 5-ASA al pH del colon. Por lo tanto, el Eudragit™ FS 30 D solo o con otros polímeros de liberación controlada tiene un gran potencial para permitir la liberación de formulaciones en minicápsulas específicamente en el colon.

Además de los polímeros Eudragit™ descritos anteriormente, se pueden usar otros de dichos copolímeros para la liberación controlada de fármacos. Estos incluyen los copolímeros de éster de metacrilato, tales como las series Eudragit™ NE y Eudragit™ NM. Información adicional sobre los polímeros Eudragit™ se puede encontrar en "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems" en *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, Ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., Nueva York, páginas 109-114.

Varios derivados de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también presentan una solubilidad dependiente del pH. Shin-Etsu Chemical Co Ltd. han esterificado la HPMC con anhídrido ftálico para producir ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) que se disuelve rápidamente en el tracto intestinal superior. Debido a la compatibilidad limitada del HPMCP con algunos tipos de plastificantes, se ha desarrollado el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). La presencia de grupos carboxilo ionizables en la estructura del HPMCAS hace que el polímero se disuelva a pH elevado (> 5,5 para el grado LF y > 6,8 para el grado HF). Este polímero presenta una buena compatibilidad con varios agentes plastificantes y está disponible comercialmente en Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. con la marca patentada AQOAT® en forma pulverulenta con el que puede volver a formarse una dispersión en agua.

La dispersión Surelease® es una combinación única de un polímero formador de película, un plastificante y estabilizadores. Diseñado para aplicaciones de liberación prolongada y de enmascaramiento del gusto, el Surelease® es un sistema de revestimiento totalmente acuoso, fácil de usar, que utiliza la etilcelulosa como polímero controlador de la tasa de liberación. La dispersión proporciona flexibilidad para ajustar las tasas de liberación del fármaco con perfiles reproducibles que son relativamente independientes del pH. El principal medio de liberación del fármaco es la difusión a través de la membrana de dispersión Surelease® y está directamente controlado por el grosor de la película. Aumentando o disminuyendo la cantidad de Surelease® aplicada, se puede modificar

fácilmente la tasa de liberación. Con la dispersión Surelease® los perfiles de liberación del fármaco reproducibles son consistentes desde el desarrollo hasta el ajuste de escala y los procedimientos de producción.

Además de los polímeros Eudragit™ y Surelease® presentados anteriormente, se pueden usar otros polímeros entéricos o dependientes del pH. Dichos polímeros pueden incluir los grupos ftalato, butirato, succinato y/o melitato.

5 Dichos polímeros incluyen, pero sin limitarse a ellos, el acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, hidrógeno-ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de almidón, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de polivinilo y butirato ftalato de polivinilo. Adicionalmente, si son compatibles, cualquier combinación de polímeros puede mezclarse para proporcionar perfiles de liberación adicionalmente controlados o dirigidos.

10 La membrana de revestimiento puede comprender además al menos un excipiente soluble para aumentar la permeabilidad del material polimérico. De forma adecuada, al menos un excipiente soluble se elige entre un polímero soluble, un tensioactivo, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar. Dichos excipientes solubles incluyen, pero sin limitarse a ellos, la polivinilpirrolidona, polietilenglicol, cloruro de sodio, tensioactivos tales como laurilsulfato y polisorbatos de sodio, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico; azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa; alcoholes de azúcar tales como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, goma de xantano, dextrinas y maltodextrinas. En algunos modos de realización se pueden usar polivinilpirrolidona, manitol y/o polietilenglicol como excipientes solubles. El al menos un excipiente soluble puede ser usado en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso seco total del polímero. El procedimiento de revestimiento se puede realizar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, usando un sistema de cubeta perforada tal como GLATT, ACCELACOTA, Vector, Diosna, O'Hara, HICOATER u otros de dichos equipos de procedimiento de revestimiento.

25 Las modificaciones en las tasas de liberación, tales como para crear un retraso o una extensión de la liberación, se pueden obtener por varias vías. Los mecanismos pueden ser dependientes o independientes del pH local en el intestino y también pueden basarse en la actividad enzimática local para lograr el efecto deseado. Los ejemplos de formulaciones de liberación modificada son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N° 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123, 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566.

30 Con las formas de dosificación de liberación prolongada modificada por membranas, una membrana semipermeable puede rodear la formulación que contiene la sustancia activa de interés. Las membranas semipermeables incluyen las que son permeables en mayor o menor grado tanto al agua como al soluto. Esta membrana puede incluir polímeros insolubles en agua y/o polímeros solubles en agua, y pueden presentar características de solubilidad dependientes del pH y/o independientes del pH. A continuación se describen detalladamente los polímeros de estos tipos. Generalmente, las características de la membrana polimérica, que pueden determinarse, por ejemplo, por la composición de la membrana, determinarán la naturaleza de la liberación de la forma de dosificación.

35 En particular, la presente invención proporciona formulaciones de minicápsulas o miniesferas en las que la liberación modificada depende de, según sea apropiado, uno cualquiera de los constituyentes de la formulación del núcleo, la composición de la envoltura o el revestimiento de la envoltura. Las minicápsulas o miniesferas se pueden producir mediante la utilización de la tensión superficial de una o más disoluciones diferentes que cuando se eyectan a través de un orificio o boquilla de cierto diámetro y se someten a frecuencias específicas y flujo gravitacional, toman una forma esférica y entran en un flujo de aire de enfriamiento o en una disolución de enfriamiento o de endurecimiento y la disolución de la envoltura donde se gelifica o se solidifica. Esto describe brevemente la formación de miniesferas sin juntura. Según la técnica anterior, la disolución del núcleo es principalmente una suspensión o disolución hidrofóbica. La disolución de la capa exterior puede ser cualquier agente formador de gel pero normalmente tiene una base de gelatina o alginato aunque también puede incluir polímeros u otros materiales que permiten la liberación controlada. Si la boquilla tiene dos orificios (central y exterior), se puede encapsular una disolución hidrofóbica. Si es apropiado, puede ser posible que tanto el núcleo como la envoltura puedan comprender un material o materiales compuestos que hayan sido procesados por mecanismos de extrusión húmeda o seca, en estado fundido o en cualquier otra forma fluidizada antes del mezclado o la extrusión. Idealmente, para permitir el contenido en fármaco y la consistencia de la liberación, se prefiere que todos los procedimientos produzcan morfologías bastante uniformes con una superficie relativamente suave para facilitar que las capas de revestimiento bastante regulares puedan añadirse de forma uniforme. Si la boquilla tiene uno o más orificios, se pueden procesar minicápsulas sin juntura para varias aplicaciones usando equipo de procesamiento de minicápsulas facilitado por, pero sin limitarse a ellos, los equipos de procesamiento de Freund Spherex, ITAS/Lambo Globex o Inotex. Como se ha indicado anteriormente, los procedimientos de revestimiento se pueden realizar por cualquier medio adecuado, por ejemplo usando un sistema de cubeta perforada o de lecho fluidizado tal como los sistemas de procesamiento GLATT, Vector, ACCELACOTA, Diosna, O'Hara y/o HICOATER. Se pueden elaborar minicápsulas sin juntura usando el método descrito en la patente estadounidense N° 5.882.680 (Freund).

60 La invención se refiere a la liberación de fármacos en el colon, la cual ha sido ampliamente pasada por alto desde la perspectiva de la liberación de fármacos. Habiendo evolucionado principalmente para regular el equilibrio electrolítico y la ruptura posterior de las estructuras de hidrocarburos complejos, hay un importante flujo de agua del



lumen del colon hacia el cuerpo. Además, el colon aloja una flora bacteriana natural que degrada los hidrocarburos complejos para asegurar una excreción eficaz, lo que proporciona una gran necesidad de fibra y cierta absorción de nutrientes. Con una concentración mucho menor de enzimas proteolíticas y otras enzimas que pueblan el colon, es un medio mucho más benigno para las proteínas y péptidos así como para otras sustancias biológicas tales como hidrocarburos y ácidos nucleicos. Desde la perspectiva de la liberación de fármacos, el colon presenta varias posibilidades interesantes: las bacterias pueden ser aprovechadas para romper los revestimientos de liberación controlada que son resistentes a la ruptura ácida así como a las diferencias de pH; el medio más benigno asegura que sea menos probable que los compuestos activos farmacéuticos, incluyendo los biofarmacéuticos, se degraden si se liberan localmente en el colon; el flujo casi continuo de fluidos del lumen del colon a la corriente sanguínea puede ser aprovechado para transportar las sustancias hidrofílicas del intestino al lumen. Finalmente, el largo tiempo de tránsito en el colon, que va de 10-20 horas, proporciona una mayor permanencia y un potencial de interacción con la mucosa del colon y las células epiteliales lo que lleva a una absorción aumentada en las células que revisten el lumen del colon y más allá.

Una barrera para la liberación eficaz en el colon de fármacos hidrofóbicos o lipofílicos es que el colon no evolucionó para solubilizar alimentos y otras sustancias, sino más bien para asegurar el equilibrio electrolítico y para maximizar la ruptura y fermentación de la fibra. El colon sigue siendo muy poroso para las sustancias hidrofílicas. Administrando los fármacos hidrofóbicos o lipofílicos en el colon en un formato presolubilizado o fácilmente soluble y liberándolos en el colon, se aumenta significativamente el potencial de absorción. La presente invención permite la encapsulación de fármacos presolubilizados o fácilmente solubles como líquidos o sólidos o semisólidos hidrolizables en el núcleo de la minicápsula y a continuación la modulación de la envoltura para incluir polímeros de liberación controlada en el intestino o en el colon, o el recubrimiento de la envoltura con ellos. El resultado es la liberación de formulaciones optimizadas en lugares específicos a lo largo del tracto intestinal para una eficacia terapéutica o absorción sistémica máximas.

De forma similar, la administración de formulaciones que se rompen fácilmente en un medio acuoso o un medio rico en bacterias cuando se recubren con polímeros de liberación controlada específica en el colon o se incluyen sustancias que son degradadas por bacterias, tiene la capacidad de proteger las sustancias susceptibles del medio gástrico o intestinal, asegurando al mismo tiempo que se liberan intactas en el colon donde, una vez liberadas, se absorberán fácilmente. Las matrices, revestimientos y otras formulaciones de liberación prolongada con base sensible a la oxidación-reducción, a la pectina, el alginato, el quitosán u otros polímeros susceptibles a bacterias, en estado líquido, semisólido o sólido, pueden ser encapsuladas o aplicadas como revestimiento sobre las minicápsulas con una o varias capas.

Las formulaciones de la presente invención pueden existir en varias unidades o como minicápsulas de varias unidades en un formato de una sola unidad. La expresión "en varias unidades" tal como se usa en la presente memoria significa varias minicápsulas, miniesferas discretas o agregadas. Las formulaciones de una sola unidad incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de gelatina dura, comprimidos recubiertos y píldoras.

Las formulaciones de la presente invención están previstas para incluir todas las combinaciones de componentes posibles que presenten propiedades de liberación inmediata y liberación modificada. Por ejemplo, una formulación de la invención puede contener componentes que presenten propiedades de liberación inmediata o de liberación prolongada, o tanto de liberación inmediata como de liberación retardada, o una combinación de las tres propiedades. Por ejemplo, una formulación en multi-minicápsulas o multi-miniesferas que incluye tanto componentes de liberación inmediata como de liberación prolongada, se puede combinar en una cápsula que a continuación se recubre con un revestimiento entérico para proporcionar un efecto de liberación retardada. O, por ejemplo, un comprimido recubierto de liberación retardada y prolongada puede comprender varias partículas discretas de liberación prolongada mantenidas juntas con un aglomerante en el comprimido recubierto que está revestido con un revestimiento entérico para producir un retraso en la disolución.

Como se usa en la presente memoria, la expresión formulación o forma de dosificación de "liberación modificada" incluye las preparaciones farmacéuticas con las que se obtiene una liberación deseada del fármaco a partir de la formulación. Una formulación de liberación modificada puede estar diseñada para modificar la forma en la que el ingrediente activo es expuesto a la diana deseada. Por ejemplo, una formulación de liberación modificada puede estar diseñada para centrar la liberación del agente activo completamente en el intestino grueso distal, comenzando en el ciego y continuando a través del colon ascendente, transversal y descendente para finalizar en el colon sigmoideo. Alternativamente, por ejemplo, una composición de liberación modificada puede estar diseñada para centrar la liberación del agente activo completamente en el intestino delgado proximal, comenzando en el duodeno y finalizando en el íleon. En aún otros ejemplos, las formulaciones de liberación modificada se pueden diseñar para comenzar a liberar el agente activo en el yeyuno y finalizar su liberación en el colon transversal. Las posibilidades y combinaciones son numerosas y evidentemente no se limitan a estos ejemplos.

La expresión "liberación modificada" incluye las formulaciones de "liberación prolongada" y de "liberación retardada" así como las formulaciones que tienen tanto características de liberación prolongada como de liberación retardada. Una formulación de "liberación prolongada" puede prolongar el periodo en el que el fármaco es liberado o dirigido al sitio deseado. Una formulación de "liberación retardada" puede ser diseñada para retrasar la liberación del compuesto farmacéuticamente activo durante un periodo especificado. Dichas formulaciones se denominan en la

5 presente memoria como formulaciones o formas de dosificación de “liberación retardada” o “de inicio retardado”. Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención incluyen las que presentan tanto liberación retardada como liberación prolongada, por ejemplo formulaciones que solo comienzan a liberarse después de un periodo fijo de tiempo o después de que se haya producido un cambio fisicoquímico, por ejemplo, continuando liberándose a continuación durante un periodo prolongado.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “formulación de liberación inmediata” pretende describir las formulaciones en las que más de aproximadamente 50% del ingrediente activo es liberado de la forma de dosificación en menos de aproximadamente 2 horas. Dichas formulaciones también se denominan en la presente memoria “formulaciones convencionales”.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión “perfil de liberación del fármaco que es independiente del pH del medio” significa efectivamente una composición de fármaco que comprende un sistema polimérico que no es entérico o cuyas propiedades de permeabilidad y solubilidad no cambian con el pH del medio, es decir externo. Esto significa una composición de fármaco que tiene características de liberación tales como la disolución que esencialmente no son afectadas por el pH o que son independientes de los cambios de pH en el medio. Esto es en  
15 comparación con un perfil de liberación que es dependiente del pH en el que las características de liberación varían según el pH del medio.

### Enfermedades intestinales

20 Los estados gastrointestinales presentan un problema de salud importante a nivel mundial. Las enfermedades inflamatorias del intestino, cuyo género incluye una serie de enfermedades que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, afectan a cerca de 1 millón de personas en los Estados Unidos cada año. Los dos estados inflamatorios del intestino más comunes, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) se denominan colectivamente enfermedades inflamatorias del intestino (EII). Estos estados son enfermedades del intestino distal (intestino delgado inferior, intestino grueso y recto) más que del intestino proximal (estómago e intestino delgado superior). Entre los dos, la colitis ulcerativa afecta principalmente al colon, mientras que la enfermedad de Crohn  
25 afecta también al intestino delgado distal.

#### Enfermedad inflamatoria del intestino (EII)

Aunque hay diferentes estados de EII, generalmente se usan los mismos fármacos para tratar la CU y la EC. Los fármacos usados generalmente en su tratamiento incluyen los esteroides (por ejemplo, la budesonida y otros corticosteroides, y esteroides adrenales tales como la prednisona y la hidrocortisona); las citocinas, tales como la interleucina-10; los antibióticos; los agentes inmunomoduladores tales como la azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina y agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF) tales como el receptor de TNF soluble y los anticuerpos obtenidos a partir del TNF; y también agentes antiinflamatorios tales como el zinc. Los agentes más generalmente prescritos para el tratamiento de la EII incluyen la sulfasalazina (salicil-azo-sulfapiridina o SASP) y productos relacionados con el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), incluyendo la mesalazina. En los casos resistentes,  
30 dosis elevadas de ciclosporina administradas por vía intravenosa han demostrado una eficacia considerable y rápida.

La inflamación del íleon (el segmento más alejado del intestino delgado) debido a la enfermedad de Crohn se denomina ileitis. Cuando están implicados tanto el intestino grueso como el intestino delgado, el estado se denomina enterocolitis (o ileocolitis) de Crohn. También se pueden usar otros términos descriptivos. La diagnosis se hace generalmente por rayos X o colonoscopia. El tratamiento incluye medicamentos que son antiinflamatorios, inmunosupresores o antibióticos. En los casos graves puede ser necesaria la cirugía. La enfermedad de Crohn es un área de investigación activa en todo el mundo y se están investigando nuevos enfoques de tratamiento que son prometedores para mejorar la vida de los pacientes afectados.

#### Enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal (GI-GVHD)

45 La GI-GVHD es un estado con peligro para la vida y una de las causas más comunes de fracaso de los trasplantes de células madre y de médula ósea. Estos procedimientos están siendo utilizados de forma creciente para el tratamiento de pacientes con leucemia y otros cánceres para eliminar la enfermedad residual y reducir el riesgo de recaídas. A diferencia de los trasplantes de órganos sólidos en los que el cuerpo de los pacientes puede rechazar el órgano, en la GVHD son las células del donante las que comienzan a atacar el cuerpo del paciente – lo más frecuentemente el intestino, el hígado y la piel. Los pacientes con GI-GVHD leve a moderada desarrollan generalmente síntomas de anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Si permanece sin tratamiento, la GI-GVHD puede progresar hacia ulceraciones en el revestimiento interior del tracto GI y en su forma más grave puede ser mortal. Los agentes inmunosupresores sistémicos, tales como la prednisona, que son los tratamientos convencionales actuales para la GI-GVHD se asocian con elevadas tasas de mortalidad debido a las infecciones y el debilitamiento. Además,  
50 estos fármacos no han sido aprobados para el tratamiento de la GI-GVHD en Estados Unidos ni en la Unión Europea sino que se usan más bien fuera de las indicaciones del prospecto, como terapias de investigación para este caso.

La presente invención permite la liberación de ciclosporina A en el colon en una nueva terapia activa oral que actúa localmente lo que reducirá la necesidad de fármacos inmunosupresores sistémicos, tales como prednisona, que actualmente se usa para prevenir y controlar la GI-GVHD. Los fármacos tales como la prednisona tienen los efectos secundarios no deseados y potencialmente peligrosos del debilitamiento del sistema inmune de los pacientes, dejándoles susceptibles a infecciones oportunistas, así como esencialmente la inhibición del efecto anticanceroso buscado con los trasplantes de células madre y médula ósea. La invención inmunosupresora dirigida al colon está diseñada para reducir la necesidad de fármacos inmunosupresores sistémicos y mejorar con ello el resultado del trasplante de médula ósea y de células madre.

La ciclosporina está reconocida como un tratamiento habitual, dentro y fuera de las indicaciones del prospecto, para la EII y se usa ampliamente con este propósito. Sin embargo, dosis elevadas de ciclosporina presentan problemas significativos, incluyendo los efectos secundarios que van a ser mencionados a continuación. Adicionalmente, presenta tanto una semivida como un perfil de eficacia que es menor que el máximo, reflejado en la necesidad de dosis diarias múltiples y elevadas, respuesta y tasas de remisión bajas, y tasas de recaída mayores, relacionadas con el lugar y mecanismo de acción y con la eficacia de la administración de las células del intestino distal. La absorción extensa de ciclosporina en el intestino delgado reduce su disponibilidad en los sitios distales del intestino, que son los lugares con efecto terapéutico y los lugares preferidos de administración, necesitando por ello que se administren dosis elevadas. Idealmente, la ciclosporina debería alcanzar el intestino distal (íleon y/o colon) de forma inalterada, pero no ser absorbida desde allí en la circulación sistémica como el compuesto precursor. La absorción del compuesto precursor en la circulación sistémica en los lugares proximales y/o distales produce efectos secundarios asociados con el fármaco absorbido y sus efectos sistémicos. Las formas de dosificación oral de ciclosporina existentes, principalmente cápsulas de gelatina blanda o suspensión oral, son inadecuadas para la liberación controlada o dirigida al íleon/colon. Adicionalmente, los supositorios o enemas administrados rectalmente son inconvenientes y dolorosos.

Para evitar los efectos sistémicos y la necesidad de administrar dosis elevadas frecuentemente, la presente invención propone en primer lugar formular la ciclosporina como una formulación solubilizada, encapsulándola con un agente gelificante para producir minicápsulas. El agente de encapsulado puede contener polímeros de liberación controlada que permitan la liberación solo en el íleon o en el colon o puede estar revestido con un polímero o con otro revestimiento que produzca el mismo resultado. Las ventajas son múltiples, incluyendo: absorción sistémica reducida de la ciclosporina activa, que se sabe que produce toxicidad relacionada con la dosis, incluyendo nefrotoxicidad, liberación de suficiente dosis de ciclosporina en forma soluble así como una amplia distribución de la ciclosporina a lo largo del colon. Además, la incorporación de un agente mucoadhesivo en el envoltura de encapsulamiento o el revestimiento de la envoltura de encapsulamiento con un agente mucoadhesivo puede garantizar que las minicápsulas están en contacto con la capa mucosa del colon antes de la liberación del compuesto activo en un lugar próximo al tejido enfermo. Para algunos subgrupos de pacientes de la enfermedad de Crohn puede ser necesario facilitar la liberación a lo largo del tracto gastrointestinal, incluyendo el intestino delgado. De forma similar, para pacientes con GI-GVHD puede ser beneficioso tener una liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal completo, desde el intestino delgado al colon.

Algunos extractos naturales, incluyendo aceite de neem, aloe vera, tripala, cúrcuma y otros aceites esenciales, incluyendo los aceites poliinsaturados con omega, tales como EPA, DHA, ácido linoleico conjugado (CLA) y otros de sus derivados, tienen potencial como tratamientos para mejorar o prevenir la enfermedad inflamatoria del intestino así como otros trastornos intestinales, incluyendo úlceras gástricas, duodenales e intestinales. Adicionalmente, algunos extractos vegetales, incluyendo extractos de bayas tales como arándano, aquí, lípidos resorcinólicos/fenólicos, resveratrol, flavanoides y sus derivados, solos o en combinación, tienen una aplicación potencial para los estados de EII y SII y otros estados intestinales o sistémicos. El modo de acción de los extractos de bayas, tal como el extracto de arándanos, sigue sin ser conocido, pero tiene efectos sobre la motilidad intestinal, la formación de heces y la flora del colon. Otros compuestos terapéuticos adicionales potenciales incluyen, pero sin limitarse a ellos, proteínas, péptidos terapéuticos, vacunas, anticuerpos o sus fragmentos. La administración local en la mucosa evitará la degradación y garantizará que una concentración local elevada esté disponible para aumentar la eficacia terapéutica. La encapsulación de cualquiera de los compuestos anteriores, solos o en combinación, en minicápsulas o miniesferas y dirigir la liberación a las áreas del intestino que están enfermas permite un control mejorado de la enfermedad así como, quizá, la reducción de cualquier efecto secundario sistémico. Además, se sabe que algunos aceites, incluyendo los aceites esenciales, DHA y EPA, aumentan la absorción de algunas sustancias a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon.

Esta invención es ventajosa para proporcionar formulaciones para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria del intestino. La invención propone administrar concentraciones eficaces de ciclosporina presolubilizada en las áreas afectadas del tracto gastrointestinal, con una absorción sistémica del fármaco precursor minimizada. La invención se refiere a, entre otras cosas, una composición farmacéutica para la administración a un sujeto que lo necesita que comprende una dosis de un compuesto farmacéutico activo y sus sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición presenta liberación localizada y presenta:

Para la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn - un perfil de disolución, cuando se ensaya con un dispositivo U.S.P. de tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en una disolución tampón de pH 6,8 para el ensayo: hasta 4 horas:

menos de o igual a aproximadamente 20% del fármaco liberado; 6 horas: menos de o igual a aproximadamente 35% del fármaco liberado; 8 horas: menos de o igual a aproximadamente 50% del fármaco liberado; 12 horas: menos de o igual a aproximadamente 60% del fármaco liberado; 18 horas: menos de o igual a aproximadamente 75% del fármaco liberado; y 24 horas: de aproximadamente 25% a aproximadamente 100% del fármaco liberado.

- 5 Para la GI-GVHD – un perfil de disolución, cuando se ensaya con un dispositivo U.S.P. de tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en una disolución tampón de pH 6,8 para el ensayo: 1 hora: menos de o igual a aproximadamente 20% del fármaco liberado; 4 horas: menos de o igual a aproximadamente 35% del fármaco liberado; 6 horas: menos de o igual a aproximadamente 50% del fármaco liberado; 12 horas: menos de o igual a aproximadamente 60% del fármaco liberado; 16 horas: menos de o igual a aproximadamente 75% del fármaco liberado; y 24 horas: de aproximadamente 25% a aproximadamente 100% del fármaco liberado.

15 Esta invención se refiere a formulaciones y métodos para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria del intestino. La expresión “enfermedad inflamatoria del intestino” incluye, pero sin limitarse a ellas, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn y la GI-GVHD. Otros estados que pueden ser tratados incluyen, pero sin limitarse a ellas, las enfermedades isquémicas del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas y enfermedades mediadas por el leucotrieno B<sub>4</sub>; inflamaciones/alergias intestinales tales como las enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis; y enfermedades alérgicas relacionadas con los alimentos que tienen manifestaciones sintomáticas alejadas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, migrañas, rinitis y eczema).

20 Esta invención se refiere a formulaciones y métodos para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria del intestino. La expresión “enfermedad inflamatoria del intestino” incluye, pero sin limitarse a ellas, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn y la GI-GVHD. Otros estados que pueden ser tratados incluyen, pero sin limitarse a ellos, las enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas y enfermedades mediadas por el leucotrieno B<sub>4</sub>; inflamaciones/alergias intestinales tales como las enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; y enfermedades alérgicas relacionadas con los alimentos que tienen manifestaciones sintomáticas alejadas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, migrañas, rinitis y eczema).

25 En la presente memoria se describe una composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas que comprende al menos una población de minicápsulas que contienen ciclosporina que, al ser administradas a un paciente, presenta un perfil de liberación sencillo, bimodal o multimodal a través del tracto gastrointestinal completo o en regiones especificadas previamente a lo largo del tracto gastrointestinal.

30 La composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas puede comprender al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen ciclosporina que, al ser administradas a un paciente, presentan un perfil de liberación bimodal o multimodal que produce un perfil en plasma en los parámetros farmacocinéticos terapéuticamente eficaces, según sea conveniente.

35 También se describe una composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen un ingrediente activo que, al ser administradas a un paciente, presentan un perfil de liberación pulsátil.

40 También se describe una composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas en la que el ingrediente o ingredientes activos se liberan en el íleon o en el colon, donde el ingrediente activo no se absorbe pero puede ser todavía localmente activo.

45 El excipiente farmacéuticamente aceptable puede elegirse entre vehículos, agentes de relleno, aditivos, aglomerantes, humectantes, agentes disgregantes, agentes retardadores de la disolución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, absorbentes, lubricantes, estabilizantes, tensioactivos, agentes solubilizantes, mejoradores de la permeabilidad, aceites, extractos vegetales, extractos de pescado, agentes colorantes, agentes reguladores del pH, agentes dispersantes, conservantes, ácidos orgánicos y bases orgánicas.

La invención también proporciona un formato de sobre que comprende la composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas de la presente invención para su fácil administración en poblaciones pediátricas, geriátricas o a otros pacientes con dificultades para tragar.

La invención se entenderá más claramente a partir de los siguientes ejemplos.

## 50 Ejemplos

55 La Figura 11 ilustra esquemáticamente minicápsulas rellenas de líquido con revestimientos de polímero de liberación controlada. Este formato comprende ciclosporina solubilizada encapsulada en un núcleo C usando un agente de gelificación adecuado que posteriormente se recubre para permitir una liberación controlada o dirigida a lo largo del tracto gastrointestinal. La ciclosporina está en una forma solubilizada mejorada como un líquido L. La línea discontinua representa la liberación de la molécula de fármaco M en el medio gastrointestinal, en el que es totalmente soluble cuando se libera.

*Ejemplo 1: Ciclosporina A específica para el íleon y el colon*

La formulación del núcleo se preparó como se indica a continuación. Se disolvió ciclosporina A en un volumen adecuado de etanol. Después de disuelta, la disolución se mezcló con una mezcla adecuada de Labrafil y aceite de oliva. La disolución para la envoltura se preparó como se indica a continuación. Se añadieron en agua cantidades apropiadas de gelatina y de sorbitol y se calentó a 70°C hasta su disolución. Las minicápsulas se prepararon usando un dispositivo Spherex Labo para elaborar minicápsulas de 2 capas, cuyo núcleo comprende ciclosporina A en una formulación solubilizada y permeabilizada mejorada. Además, la formulación del núcleo permite un grado de liberación sostenida.

**Tabla 1: Ciclosporina A específica para el íleon y el colon**

<b>Ingredientes</b>	<b>% p/p</b>
<b>Composición del núcleo</b>	
Ciclosporina A	16,70
Labrafil M 1944 CS	18,2
Aceite de oliva	65
Etanol	0,1
<b>Composición de la envoltura</b>	
Gelatina	90,0
Sorbitol	10,0

10 Para obtener un producto específico para el íleon y el colon, las minicápsulas pueden ser revestidas bien con un polímero de liberación sostenida o bien con una combinación de un polímero específico para el colon y polímeros de liberación sostenida. Se han desarrollado y analizado las siguientes opciones.

*Ejemplo 2*

15 La Figura 1 ilustra la liberación de la ciclosporina A de las minicápsulas del ejemplo 1 revestidas con 12% y 22,5% de ganancia de peso de Surelease®.

*Ejemplo 3*

20 Minicápsulas del ejemplo 1 que contenían Eudragit™ TS-Ciclosporina A se revistieron con Eudragit™ RS con o sin revestimiento adicional con Eudragit™ FS30D. Los perfiles de disolución resultantes demostraron la posibilidad de retrasar la liberación del compuesto activo durante varias horas y a continuación liberarlo de forma sostenida. Los resultados se muestran en la Figura 5.

*Ejemplo 4*

25 Minicápsulas del ejemplo 1 que contenían Surelease®-TS-ciclosporina A se revistieron con Surelease® con o sin revestimiento adicional con Eudragit™ FS30D. Los perfiles de disolución resultantes demostraron la posibilidad de retrasar la liberación del compuesto activo durante varias horas y a continuación liberarlo de forma sostenida. Los resultados se muestran en la Figura 6.

*Ejemplo 5*

30 Minicápsulas del ejemplo 1 que contenían Surelease® y pectina-ciclosporina A se revistieron con Surelease®, con o sin inclusión de pectina de elevado o bajo peso molecular en la disolución de revestimiento y con sin revestir adicionalmente las minicápsulas con Eudragit™ FS30D sensible al pH. Los perfiles de disolución resultantes demostraron la posibilidad de retrasar la liberación del compuesto activo durante varias horas y a continuación liberarlo de forma sostenida. Los resultados se muestran en la Figura 7 y en la Figura 8.

*Ejemplo 6*

35 Minicápsulas del ejemplo 1 que contenían Surelease® y alginato-ciclosporina A se revistieron con Surelease®, con o sin inclusión de alginato en la disolución de revestimiento y con o sin revestir adicionalmente las minicápsulas con Eudragit™ FS30D sensible al pH. Los perfiles de disolución resultantes demostraron la posibilidad de retrasar la liberación del compuesto activo durante varias horas y a continuación liberarlo de forma sostenida. Los resultados se muestran en la Figura 9.

*Ejemplo 7*

Una formulación de una dosis diaria comprende minicápsulas del ejemplo 1 que contienen ciclosporina A revestidas con 22% de ganancia de peso de Eudragit™ RS30D para proporcionar menos de 10% de liberación hasta 6 horas, menos de 30% hasta 12 horas, menos de 70% hasta 18 horas y hasta 100% a las 24 horas. Los resultados se muestran en la Figura 11.

*Ejemplo 8: Ciclosporina A específica para el íleon y el colon*

La formulación del núcleo se preparó como se indica a continuación. Se disolvió ciclosporina A en un volumen adecuado de etanol. Después de disuelta, la disolución se mezcló con una mezcla adecuada de Labrafil y aceite de oliva. La disolución para la envoltura se preparó como se indica a continuación. Se añadieron en agua cantidades apropiadas de gelatina y de sorbitol y se calentó a 70°C hasta su disolución. Las minicápsulas se prepararon usando un dispositivo Spherex Labo para elaborar minicápsulas de 2 capas, cuyo núcleo comprendía ciclosporina A en una formulación solubilizada y permeabilizada mejorada. Además, la formulación del núcleo permite un grado de liberación sostenida.

**Tabla 2: Ciclosporina A específica para el íleon y el colon**

Ingredientes	% p/p
<b>Composición del núcleo</b>	
Ciclosporina A	2,5-25
Labrafil M 1944 CS	15-35
Aceite esencial	0-80
Aceite de oliva	0-80
Etanol	0-20
<b>Composición de la envoltura</b>	
Gelatina	90,0
Sorbitol	10,0

Para obtener un producto específico para el íleon y el colon, las minicápsulas pueden ser revestidas bien con un polímero de liberación sostenida o bien con una combinación de un polímero específico para el colon y polímeros de liberación sostenida.

*Ejemplo 9: Ciclosporina A específica para el íleon y el colon y neem*

La formulación del núcleo se preparó como se indica a continuación. Se disolvió ciclosporina A en un volumen adecuado de etanol. Después de disuelta, la disolución se mezcló con una mezcla que comprendía Labrafil, aceite de oliva, aceite de neem y otros aceites esenciales, incluyendo aceites de pescado ricos en omega-3. La disolución para la envoltura se preparó como se indica a continuación. Se añadieron en agua cantidades apropiadas de gelatina y de sorbitol y se calentó a 70°C hasta su disolución. Las minicápsulas se prepararon usando un dispositivo Spherex Labo para elaborar minicápsulas de 2 capas, cuyo núcleo comprendía ciclosporina A en una formulación solubilizada y permeabilizada mejorada. Además, la formulación del núcleo permite un grado de liberación sostenida.

**Tabla 3: Ciclosporina A específica para el íleon y el colon y neem**

Ingredientes	% p/p
<b>Composición del núcleo</b>	
Ciclosporina	0-20
Labrafil	0-35
Neon	0-75
Aceite de oliva	0-75
Etanol	0-20
<b>Composición de la envoltura</b>	
Gelatina	90,0
Sorbitol	10,0

5 Para obtener un producto específico para el íleon y el colon, las minicápsulas se revistieron bien con un polímero de liberación sostenida o bien con una combinación de un polímero específico para el colon y polímeros de liberación sostenida. El revestimiento de liberación sostenida comprendía una relación 95:5 de Eudragit™ RS:Eudragit™ RL. La combinación comprende 95:5 de Eudragit™ RS:RL, revestida adicionalmente con Eudragit FS30D.

*Ejemplo 10: Ciclosporina presolubilizada específica para el colon para el tratamiento de la EII*

10 Se indujo colitis en ratones usando DSS al 2,5% en agua potable. Para determinar la eficacia de la ciclosporina presolubilizada en la prevención o el tratamiento de la colitis inducida por DSS se administraron diariamente a ratones varias formulaciones de minicápsulas de ciclosporina presolubilizada con diferentes perfiles de liberación. Las minicápsulas se prepararon usando el método descrito en el ejemplo 1 anterior. Con respecto a la Figura 2, en total se usaron tres miniformulaciones de ciclosporina (0,25 mg/ratón/día) en el estudio, a saber A (liberación inmediata – intestino delgado: minicápsulas sin revestimiento que contienen ciclosporina como en el ejemplo 1); B (liberación en el íleon – liberación sostenida: minicapsulas que contienen ciclosporina A como en el ejemplo 1, revestidas con un 12,5% de ganancia de peso del polímero de revestimiento Eudragit™ RS30D) y C (liberación específica en el colon- liberación sostenida: minicápsulas que contienen ciclosporina A como en el ejemplo 1 revestidas con un 22% de ganancia de peso del polímero de revestimiento Eudragit™ RS30D).

15 Después de la remoción del colon de los ratones el 7º día, se observó que mientras que el DSS todavía ejercía un efecto reductor de la longitud del colon, la administración de los formatos de C-A, particularmente la C-A específica para el colon redujo significativamente el acortamiento del colon, sugiriendo con ello que la C-A está ejerciendo un efecto protector frente a la colitis inducida por DSS.

20 Uno de los síntomas principales de la colitis inducida por DSS es pérdida de peso. De la figura 3 es evidente que, cuando se administran directamente en el colon, 0,25 mg de C-A (cápsula C) administrados diariamente tienen un efecto protector significativo en comparación con los ratones tratados con C-A de liberación inmediata (cápsula A) o de liberación en el íleon (cápsula B). Estos datos sugieren que cuando se administra específicamente en el colon diariamente a baja concentración, la C-A tiene un efecto protector importante sobre la colitis inducida por DSS.

25 Con respecto a la figura 4, el índice de actividad de la enfermedad (DAI) se calcula como la suma de valores de pérdida de peso, consistencia de la deposición y sangre en las heces. Deposición normal = porciones compactas formadas; deposición suelta = deposiciones semiformadas y pastosas que no se pegan en el ano; diarrea = deposiciones líquidas que se pegan en el ano. Este sistema de puntuación compuesto demuestra claramente que la administración diaria de 0,25 mg de C-A específicamente en el colon (perlas DSS-COAT) produce un marcado efecto protector frente a la inducción de la colitis en ratones tratados con DSS.

30 Anteriormente se han descrito formulaciones y usos basados en la ciclosporina A. Sin embargo, se podrá apreciar que la invención también puede ser aplicada a otras ciclosporinas, incluyendo las ciclosporinas B, C, D, G, sus derivados, profármacos, ésteres y/o sales, así como mezclas que contienen más de uno de los anteriores.

35 Además, la invención se refiere al uso de la ciclosporina en combinación con otra sustancia terapéutica o profilácticamente activa.

La composición puede, por ejemplo, combinarse con otro compuesto farmacéutico activo en una forma de dosificación oral sencilla.

40 Se podrían considerar otros inmunosupresores en combinación con la ciclosporina o sus derivados. Estos incluyen, pero sin limitarse a ellos, abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, glucocorticosteroides; citostáticos, tales como anakinra, azatioprina, eflunomida, metotrexato, ácido

micofenólico, talidomida; anticuerpos, tales como el anti-CD3 OKT3 dirigido a los receptores de linfocitos T; el agente de unión al receptor de inmunofilina, sirolimus; interferones; opioides; proteínas de enlace al TNF- $\alpha$  incluyendo, pero sin limitarse a ellas, infliximab, etanercept, adalimumab, curcumina y catequinas; y ácido de micofenolato mofetilo que actúa como un inhibidor no competitivo, selectivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa. La lista anterior incluye sus derivados, incluyendo aquellos modificados para incluir un donante de NO conjugado.

Algunos extractos naturales, incluyendo aceite de neem, aloe vera, tripala, cúrcuma y otros aceites esenciales, incluyendo los aceite poliinsaturados con omega, tales como EPA, DHA, ácido linoleico conjugado (CLA) y otros de sus derivados, tienen potencial como tratamientos para mejorar o prevenir la enfermedad inflamatoria del intestino así como otros trastornos intestinales, incluyendo úlceras gástricas, duodenales e intestinales. Adicionalmente, algunos extractos vegetales, incluyendo extractos de bayas tales como arándano, aquí, lípidos resorcinólicos/fenólicos, resveratrol, flavonoides y sus derivados, solos o en combinación, tienen una aplicación potencial para los estados de EII y SII y otros estados intestinales o sistémicos. El modo de acción de los extractos de bayas, tales como el extracto de arándanos, sigue sin ser conocido, pero tiene efectos sobre la motilidad intestinal, la formación de heces y la flora del colon. Otros compuestos terapéuticos adicionales potenciales incluyen, pero sin limitarse a ellos, proteínas, péptidos terapéuticos, vacunas, anticuerpos o sus fragmentos. La administración local en la mucosa evitará la degradación y garantizará que una concentración local elevada esté disponible para aumentar la eficacia terapéutica. La encapsulación de cualquiera de los compuestos anteriores, solos o en combinación, en minicápsulas o miniesferas y dirigir la liberación a las áreas del intestino que están enfermas permite un control mejorado de la enfermedad así como, quizá, la reducción de cualquier efecto secundario sistémico.

La memoria descriptiva también se refiere a métodos de tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una dosis de una ciclosporina o una de sus sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables, incluyendo varias de sus sales y enantiómeros o sustancias activas o inactivas modificadas covalentes o no covalentes, incluyendo donantes de óxido nítrico (donantes de NO) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas formulaciones se desarrollan preferentemente para asegurar la liberación en el íleon o en el colon.

La memoria descriptiva también se refiere a métodos de tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende ciclosporina y un curcuminóide tal como la curcumina, pero sin limitarse a ella, con liberación de la misma dirigida hacia el íleon o el colon. La presente memoria se refiere también a la formación de complejos no covalentes de una ciclosporina con un vehículo tal como ciclodextrinas, maltodextrinas, dextrinas o sus modificaciones y dirigir su liberación a sitios específicos a lo largo del tracto gastrointestinal.

En la invención, en el desarrollo de tratamientos para la enfermedad inflamatoria del intestino mediante una combinación basada en la ciclosporina, el ingrediente farmacéutico activo no basado en ciclosporina es intercambiable, incluyendo uno cualquiera o una combinación de tacrolimus, sirolimus, hidralazina, DMOG, inhibidores de la propil- y/o asparaginil hidroxilasa, EPA, DHA, extractos vegetales naturales, extractos marinos naturales u otras sustancias biológicas y activas que pueden incluir constructos de siRNA.

En la invención, en el desarrollo de tratamientos para la enfermedad del injerto contra el huésped mediante una combinación basada en la ciclosporina, el ingrediente farmacéutico activo no basado en ciclosporina es intercambiable, incluyendo uno cualquiera o una combinación de tacrolimus, sirolimus, EPA, DHA, extractos vegetales naturales, extractos marinos naturales u otras sustancias biológicas y activas que pueden incluir constructos de siRNA.

En la invención, las entidades moduladoras inmunológicas, incluyendo antígenos, adyuvantes, emulsiones, aceites y moléculas pequeñas, son intercambiables y pueden ser utilizados para el desarrollo de vacunas, moduladores de la tolerancia oral y moduladores de alérgenos, los cuales pueden incluir constructos de siRNA.

La invención permite el desarrollo de minicápsulas rellenas con un sólido, semisólido o líquido, que comprenden una o más capas y producidas usando procedimientos convencionales para la fabricación de minicápsulas sin juntas, extrusión en estado fundido modificado, revestimiento de *Nonpareil* (sacarosa granulada), recubrimiento de fármacos con *Nonpareil* y otros procedimientos que permiten la producción de la forma de dosificación deseada.

El resultado son composiciones de liberación modificada que en operación liberan uno o más ingredientes activos de forma única, bimodal o multimodal. La presente invención se refiere además a formas sólidas de dosificación oral, sobres o supositorios que contienen dichas composiciones de liberación controlada en minicápsulas o miniesferas, así como los métodos para suministrar uno o más ingredientes activos a un paciente de forma bimodal o multimodal. Además, la invención permite la liberación dirigida de las formulaciones administradas oralmente en regiones específicas del tracto gastrointestinal para maximizar la absorción, conferir protección frente a la carga dañina, optimizar el tratamiento del tejido intestinal enfermo o mejorar la biodisponibilidad oral. Adicionalmente, la invención permite que uno o más compuestos farmacéuticos activos se administren secuencial o simultáneamente para mejorar el tratamiento y el control de la enfermedad y beneficiarse de los ritmos circadianos naturales corporales. La



invención también permite la liberación de compuestos farmacéuticos activos en el íleon y el colon para mejorar el tratamiento de enfermedades intestinales locales o para facilitar la absorción de los agentes farmacéuticos activos, incluyendo compuestos biofarmacéuticos tales como péptidos y proteínas.

- 5 Las formulaciones pueden incluir los siguientes compuestos terapéuticos: esteroides (por ejemplo, budesonida y otros corticosteroides y esteroides adrenales tales como prednisona e hidrocortisona, administrados solos o en combinación con un compuesto de xantina o metilxantina tal como la teofilina); citocinas tales como interleucina-10; antibióticos; agentes inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato y agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF) tal como el receptor de TNF soluble y anticuerpos obtenidos a partir del TNF; y también se prescriben ampliamente agentes antiinflamatorios tales como el zinc. Los agentes más prescritos
- 10 generalmente para la EII, incluyendo la sulfasalazina (salicil-azo-sulfapiridina o "SASP") y los productos relacionados con el ácido 5-aminosalicílico ("5-ASA"), se prescriben generalmente y, debido a los importantes efectos secundarios de algunos de estos compuestos así como de las terapias mencionadas anteriormente, se beneficiarían de la administración dirigida al colon y, en algunos casos, de la formulación previa para aumentar la solubilidad y la permeabilidad.
- 15 La memoria descriptiva se refiere además a una composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen diferentes ingredientes activos en las que los dos o más ingredientes activos se liberan simultáneamente.
- 20 Alternativamente, la composición de liberación modificada en múltiples minicápsulas puede comprender al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen diferentes ingredientes activos en las que los dos o más ingredientes activos se liberan secuencialmente.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición oral de ciclosporina que comprende minicápsulas que tienen un núcleo que comprende ciclosporina en una forma líquida solubilizada, teniendo las minicápsulas un perfil de liberación para liberar la ciclosporina presolubilizada al menos en el colon, para usarla en: el tratamiento de enfermedades del colon especialmente de las enfermedades inducidas por inflamación o isquemia, enfermedades isquémicas del intestino, enterocolitis necrotizante, enfermedades celíacas o proctitis, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn; y/o el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del injerto contra el huésped tal como la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal, y/o el síndrome del intestino irritable.
- 2.- Una composición según la reivindicación 1, en la que la minicápsula tiene una o varias capas.
- 3.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las minicápsulas tienen un perfil de liberación para liberar también la ciclosporina presolubilizada en el íleon y/o en el intestino delgado.
- 4.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la ciclosporina es ciclosporina A, en la que opcionalmente la ciclosporina A está presente en el núcleo en una cantidad de 2,5 a 25% p/p, preferiblemente en una cantidad de 2,5 a 10% p/p.
- 5.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para usarla en el tratamiento de la colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn que tiene un perfil de disolución, cuando se ensaya con un dispositivo U.S.P. de tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en una disolución tampón de pH 6,8, como sigue: hasta 4 horas: menos de o igual a aproximadamente 20% del fármaco liberado; 6 horas: menos de o igual a aproximadamente 35% del fármaco liberado; 8 horas: menos de o igual a aproximadamente 50% del fármaco liberado; 12 horas: menos de o igual a aproximadamente 60% del fármaco liberado; 18 horas: menos de o igual a aproximadamente 75% del fármaco liberado; y 24 horas: de aproximadamente 25% a aproximadamente 100% del fármaco liberado.
- 6.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usarla en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal que tiene un perfil de disolución, cuando se ensaya con un dispositivo U.S.P. de tipo II (paletas) a 37°C y 50 rpm, en una disolución tampón de pH 6,8, como sigue: 1 hora: menos de o igual a 20% del fármaco liberado; 4 horas: menos de o igual a aproximadamente 35% del fármaco liberado; 6 horas: menos de o igual a aproximadamente 50% del fármaco liberado; 12 horas: menos de o igual a aproximadamente 60% del fármaco liberado; 16 horas: menos de o igual a aproximadamente 75% del fármaco liberado; y 24 horas: de aproximadamente 25% a aproximadamente 100% del fármaco liberado.
- 7.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el revestimiento de liberación modificada se aplica a una envoltura de las minicápsulas, donde se usa opcionalmente un material polimérico para obtener la liberación modificada, por ejemplo cualquier combinación de los polímeros con base acrílica, metacrílica y de etilcelulosa disponibles comercialmente (tales como las series Eudragit y Surelease®) así como otros polímeros con polisacáridos naturales.
- 8.- Una composición según la reivindicación 7 en la que el material polimérico es un metacrilato, etilcelulosa o un compuesto de metacrilato y etilcelulosa.
- 9.- Una composición según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que el revestimiento incluye un agente mejorador de la disolución que es degradado por las bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal inferior, por ejemplo en la que el agente mejorador de la disolución se elige entre uno o más entre pectina, amilosa y alginato o sus derivados.
- 10.- Una composición según la reivindicación 7, la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el núcleo comprende ciclosporina A, un disolvente, un agente de solubilización y un emulsionante.
- 11.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la minicápsula se puede obtener mediante la utilización de la tensión superficial de disoluciones diferentes en un procedimiento en el que se eyectan una disolución del núcleo y una disolución de la envoltura a través de un orificio o de una boquilla que tiene uno o más orificios, de cierto diámetro, y se someten a frecuencias específicas y flujo gravitacional, toman una forma esférica y entran en un flujo de aire de enfriamiento o en una disolución de enfriamiento o de endurecimiento y la disolución de la envoltura exterior se gelifica o se solidifica.
- 12.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende una cápsula de gelatina dura, una pulverización o un comprimido que contienen las minicápsulas, en la que opcionalmente las minicápsulas comprenden además excipientes para aumentar el potencial terapéutico de la ciclosporina en el íleon y en el colon, en la que opcionalmente los excipientes son para aumentar el potencial terapéutico de la ciclosporina en el íleon y en el colon y se eligen entre uno o más limitadores de la absorción, tensioactivos, cotensioactivos, codisolventes, aceites esenciales tales como aceites omega 3, extractos vegetales naturales tales como neem, resinas de intercambio iónico, antioxidantes, polímeros, estabilizantes, conservantes, grupos de unión de conjugación degradables por bacterias tales como los enlaces azo, polisacáridos tales como la amilosa, goma guar, pectina, quitosán, inulina y ciclodextrinas.

- 5 13.- El uso de una ciclosporina en la elaboración de un medicamento para usarlo en: el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del injerto contra el huésped tal como la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal, y/o el síndrome del intestino irritable; y/o en el tratamiento de la colitis ulcerativa y/o la enfermedad de Crohn, elaborándose el medicamento encapsulando la ciclosporina, sola o en cualquier combinación, en minicápsulas o miniesferas que dirigen la liberación hasta al menos el colon.
- 10 14.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la ciclosporina es para usarla en combinación con otra sustancia terapéutica o profilácticamente activa, en la que opcionalmente el otro compuesto farmacéutico activo se elige entre los inhibidores de la calcineurina, por ejemplo abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, glucocorticosteroides; citostáticos, por ejemplo anakinra, azatioprina, eflunomida, metotrexato, ácido micofenólico, talidomida; anticuerpos, por ejemplo anti-CD3 OKT3 dirigido a los receptores de linfocitos T; sirolimus; interferones; opioides; proteínas de enlace al TNF- $\alpha$ , por ejemplo infliximab, etanercept, adalimumab, curcumina y catequinas; y el ácido de micofenolato mofetilo; en la que opcionalmente el otro compuesto farmacéutico activo se elige entre algunos extractos naturales, por ejemplo aceite de neem, aloe vera, tripala, cúrcuma y otros aceites esenciales, por ejemplo EPA, DHA, ácido linoleico conjugado
- 15 (CLA) y otros de sus derivados; extractos vegetales, por ejemplo extractos de bayas por ejemplo arándano, aquí, lípidos resorcinólicos/fenólicos, resveratrol, flavanoides y sus derivados, solos o en combinación; proteínas, péptidos terapéuticos, vacunas, anticuerpos o sus fragmentos; y opcionalmente además el otro compuesto farmacéutico activo se elige entre uno cualquiera o una combinación de tacrolimus, sirolimus, hidralazina, DMOG, inhibidores de
- 20 la propil- y/o asparaginil hidroxilasa, EPA, DHA, extractos vegetales naturales, extractos marinos naturales u otras sustancias biológicas y activas, por ejemplo constructos de siRNA.
- 15.- Una composición según la reivindicación 14, en la que la sustancia terapéutica o profilácticamente activa se elige entre la hidralazina, DMOG y otros inhibidores de la propil- y/o asparaginil hidroxilasa.
- 16.- Una composición según la reivindicación 14 ó 15, en la que la ciclosporina y la sustancia terapéutica o profilácticamente activa están encapsuladas en combinación en minicápsulas o miniesferas.
- 25 17.- Una composición según la reivindicación 14, en la que el otro compuesto farmacéutico activo es una sustancia moduladora inmunológica, por ejemplo un antígeno, adyuvante, emulsión, aceite o molécula pequeña y que es para usarla como una vacuna, modulador de la tolerancia oral o modulador de alérgenos.
- 30 18.- Una formulación oral de ciclosporina que comprende una dosis de una ciclosporina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y la liberación de la ciclosporina en el íleon y/o en el colon, para usarla en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal, estando la formulación en forma de minicápsulas, rellenas de un sólido, un semisólido o un líquido, que comprenden una o más capas, teniendo las minicápsulas un perfil de liberación para liberar la ciclosporina presolubilizada en el íleon y/o en el colon.
- 35 19.- Una formulación según la reivindicación 18 que es para usarla en el tratamiento o la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal y proporciona una liberación sustancial a lo largo de todo el tracto gastrointestinal completo desde el intestino delgado hasta el colon.

### Tasa de disolución de la ciclosporina en Surelease

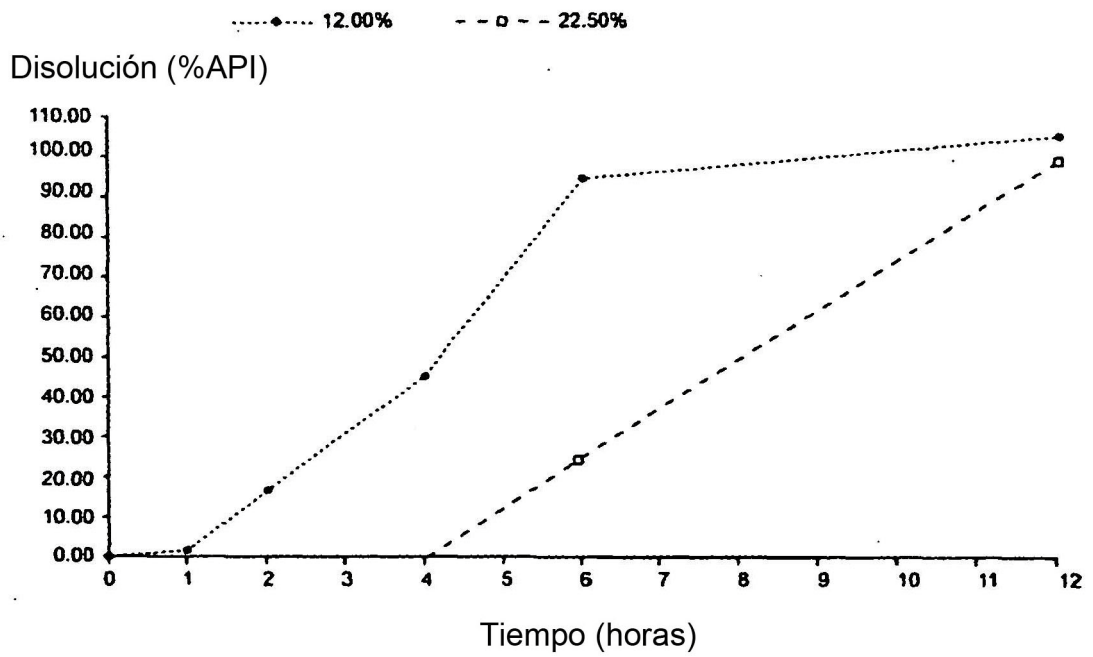
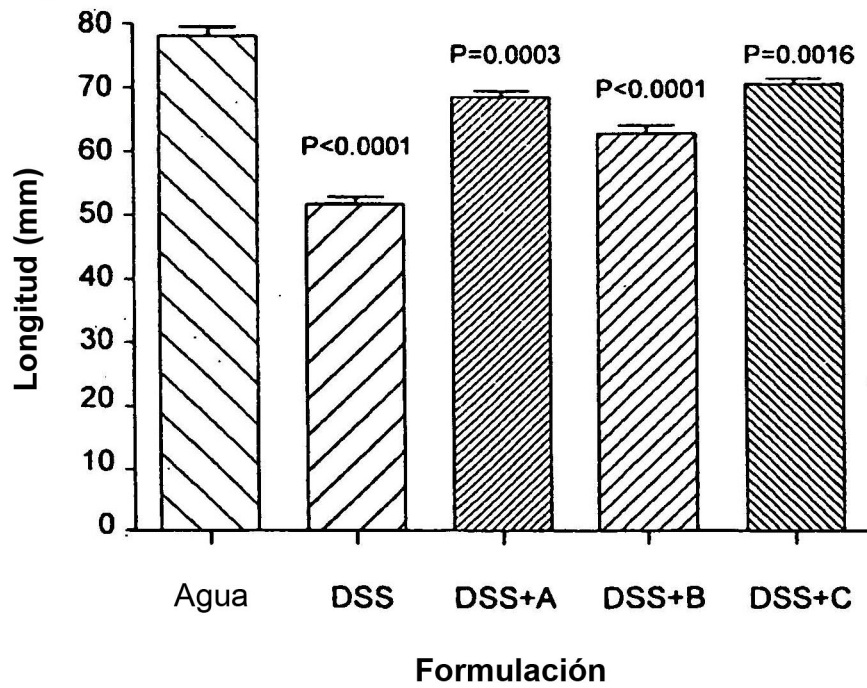
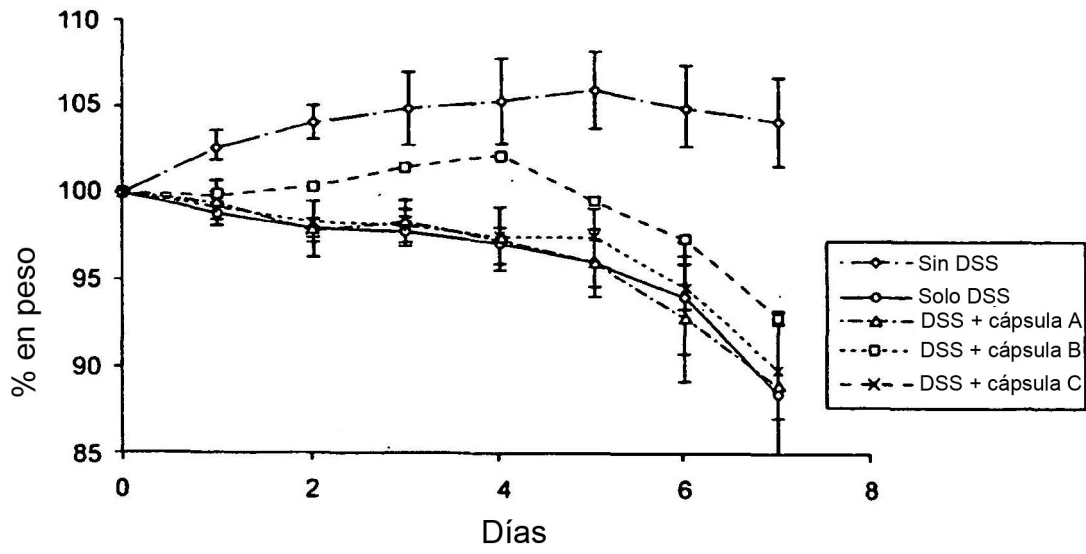


Fig. 1

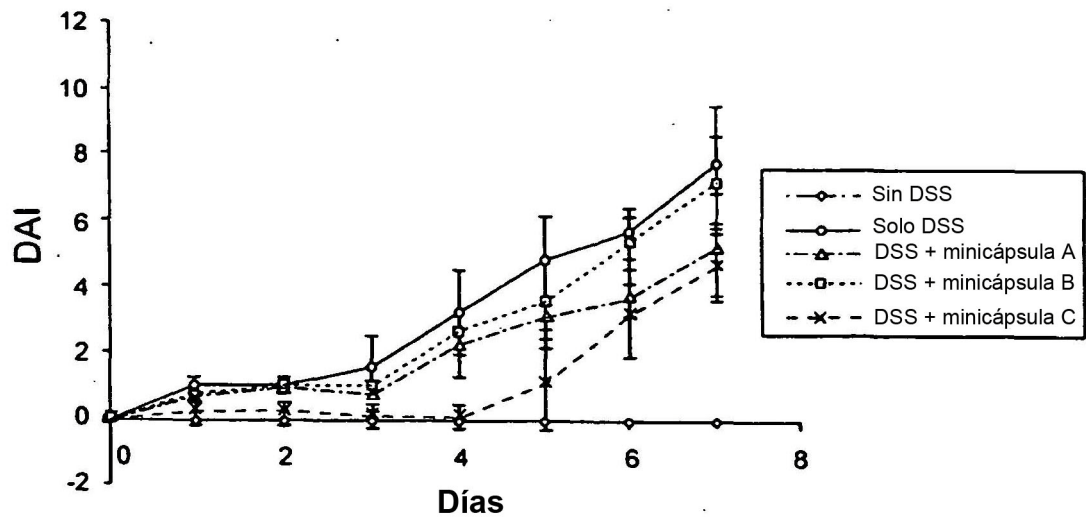
**Longitud del colon para ratones tratados con 2,5% de DSS y formulación A, B y C de ciclosporina**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**

Disolución en 0,75% de SDS (ac.) de C-A sin revestimiento, con 22% de Eudragit RS (076) y con 22% de Eudragit RS + 14% de Eudragit (077)

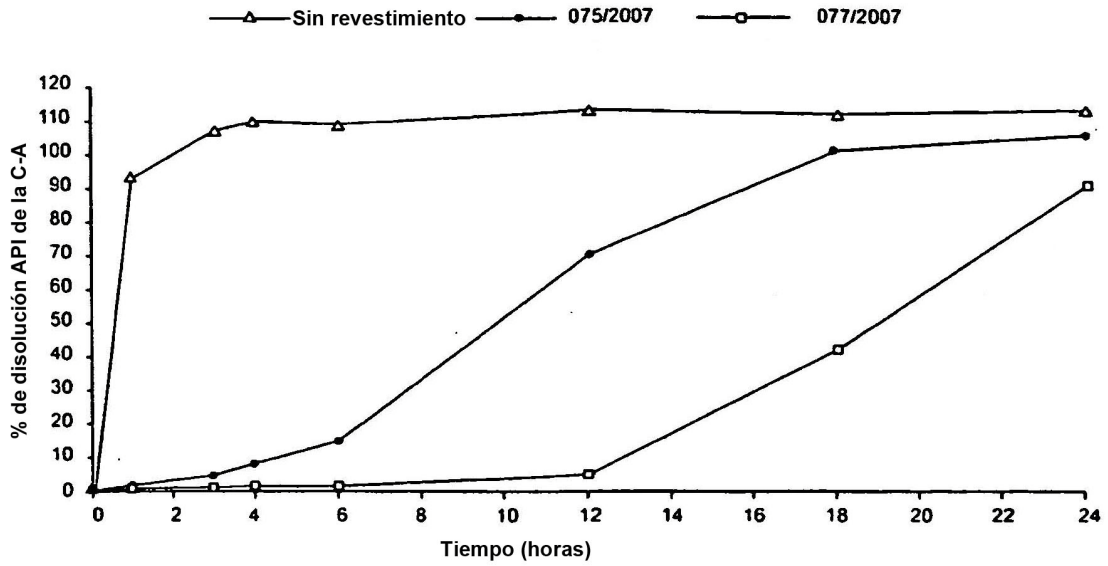


Fig. 5

C-A sin revest, 22% Surelease (069/2007), 37% Sureleaseb (072/2007), 22% Surelease + 14% Eudragit FS30D

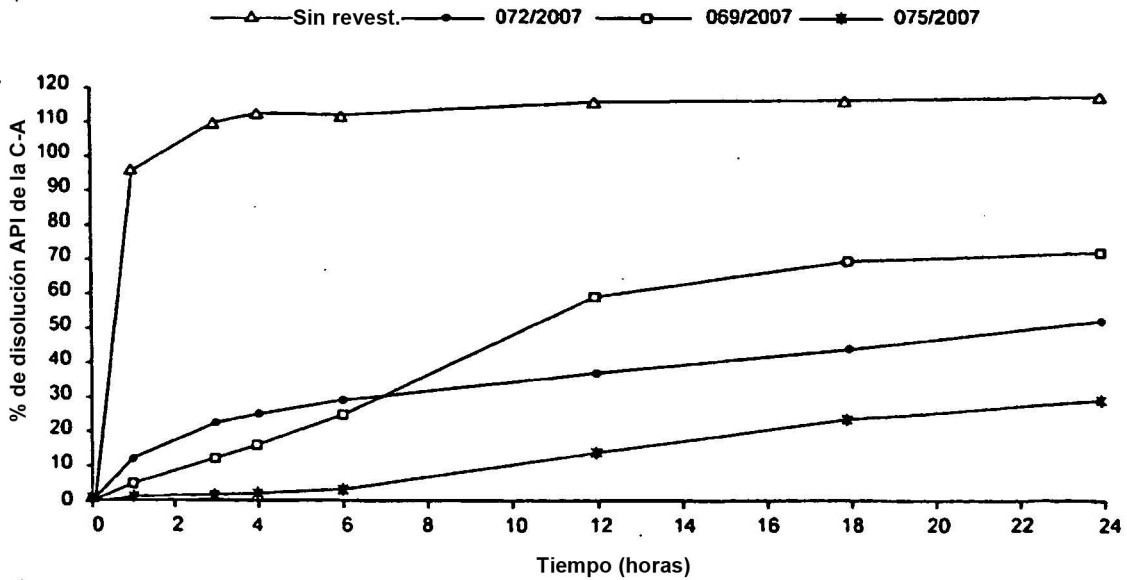


Fig. 6

Disolución en 0,75% de SDS (ac.) de C-A con 20% de Surelease/1% de Pectina (020)  
y con 20% de Surelease/1% de Pectina + 9% de Eudragit FS 30D (021)

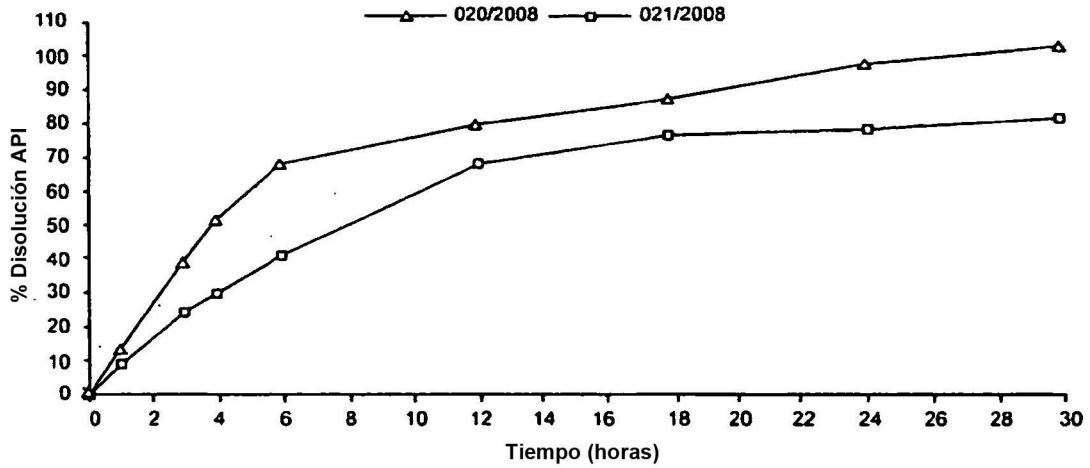


Fig. 7

C-A con 20% de Surelease/1% de Pectina + 11% de Eudragit PS300  
en disolución tampón de fosfato de pH = 7,6 (2 h) : 0,75% de SDS (22 h)

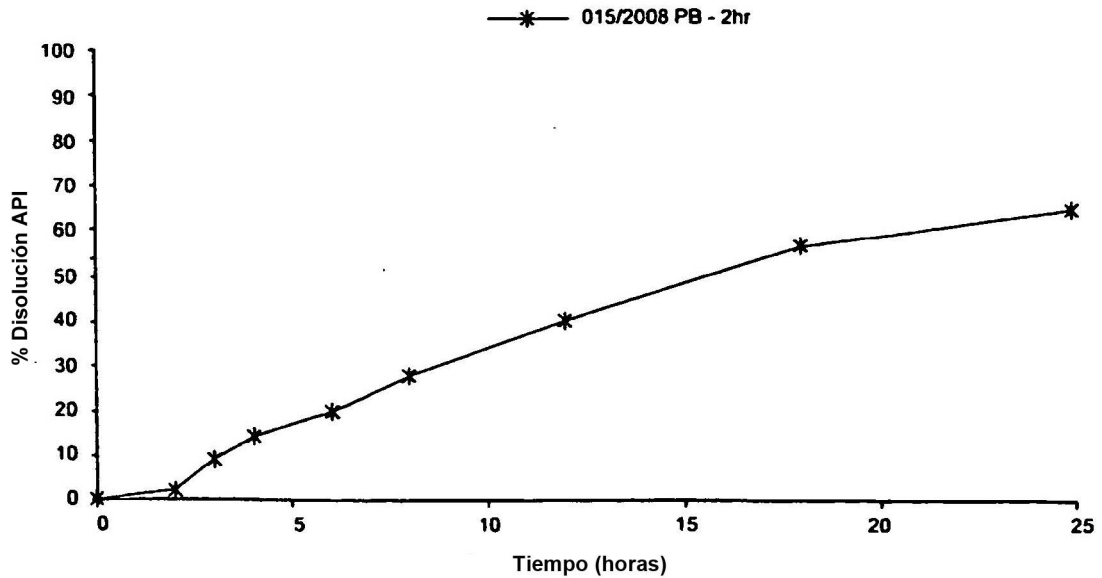


Fig. 8



**Estudio de viabilidad de la disolución con SDS  
Ciclosporina con revestimiento de 13,5% de Sureleas  
con 1% de alginato (005), 0,5% de alginato (011) o sin alginato (013)**

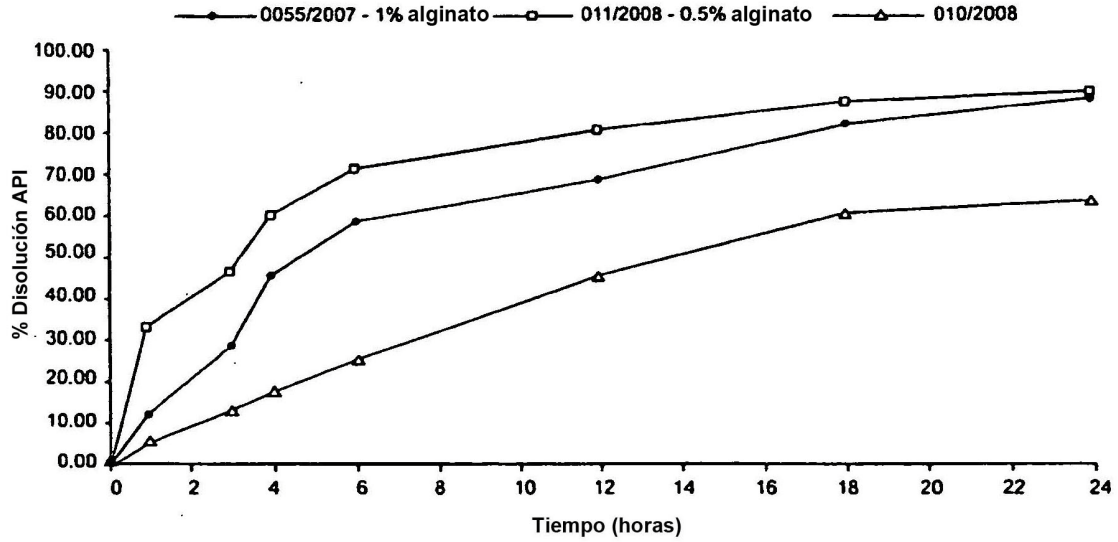


Fig. 9

**Disolución de ciclosporina A de minicápsulas revestidas con 22% de Eudragit RS30D**

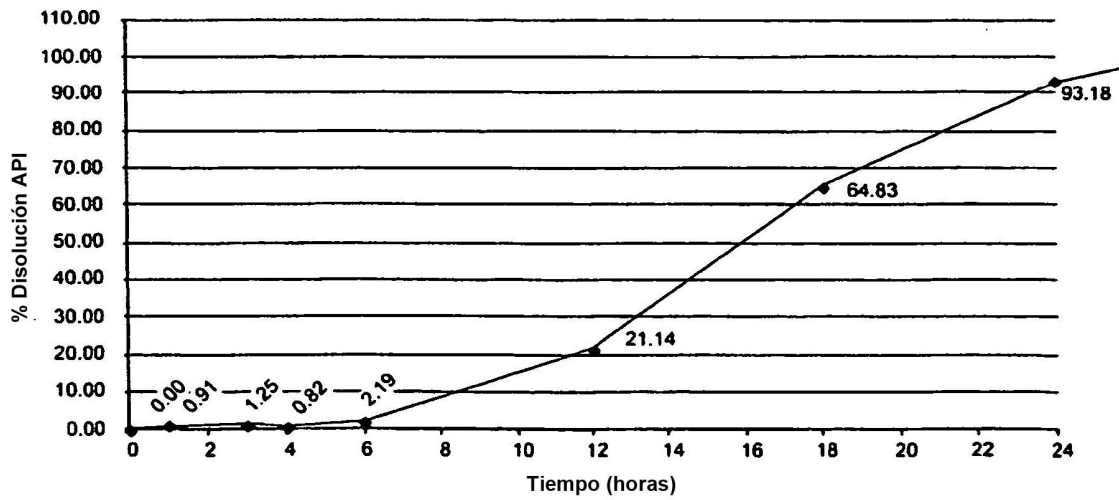


Fig. 10

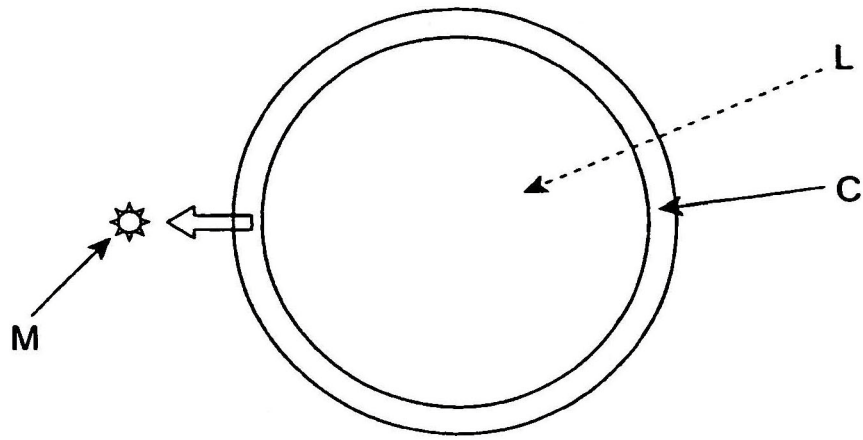


Fig. 11