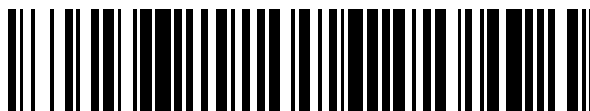


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 265**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 09746033 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2278958**

54 Título: **Composiciones para la administración oral de corticosteroides**

30 Prioridad:

12.05.2008 GB 0808537

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

31.03.2014

73 Titular/es:

**ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
Albert Einstein Centre Nottingham Science &
Technology Park University Boulevard
Nottingham NG7 2TN, GB**

72 Inventor/es:

**WATTS, PETER y
DYER, ANN MARGARET**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 265 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 para la administración oral de corticosteroides

La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones para la administración oral de corticosteroides.

5 Se usan corticosteroides orales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa donde actúan principalmente tópicamente para suprimir la respuesta inflamatoria. Se ha descrito también el uso de corticosteroides orales para el tratamiento de glomerulonefritis por medio de acción intestinal local (documento US 6.239.120).

10 Los corticosteroides pueden causar efectos secundarios no deseados si hay exposición sistémica a largo plazo, tal como síndrome de Cushing y osteoporosis. Por lo tanto, los corticosteroides se usan actual y típicamente para tratar los síntomas agudos de las enfermedades mencionadas anteriormente, pero no se usan generalmente para tratamiento a largo plazo.

15 Es deseable minimizar la exposición sistémica a corticosteroides. Un enfoque es usar formas de dosificación rectal, tales como supositorios y enemas que son efectivos en administrar fármaco en las regiones distales del colon. Se han desarrollado también formulaciones orales que proporcionan administración de fármacos al intestino delgado y al colon. Estas comprenden típicamente comprimidos o píldoras que están revestidos para evitar la liberación de fármacos en las regiones superiores del tracto gastrointestinal. Los revestimientos descritos para este propósito incluyen materiales entéricos (gastroresistentes) que son insolubles en ácido estomacal y se disuelven en fluido intestinal. Los materiales que se biodegradan por la microflora que residen en el colon también se han descrito, tal como en el documento US 6.534.549.

20 El documento EP-A-0754452 describe una preparación farmacéutica que puede liberar contenidos de una cápsula en una parte inferior del tracto digestivo, tal como una cápsula revestida que puede administrar sus contenidos a un sitio deseado por ejemplo el intestino delgado y liberar rápidamente sus contenidos allí.

25 El documento WO 91/07172 describe una composición farmacéutica oral para usar en el tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria y el uso de ciertos glucoesteroides en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento por la vía oral de colitis ulcerosa y de ciertos aspectos de la enfermedad de Crohn.

El listado o discusión de un documento aparentemente publicado anteriormente en la presente memoria descriptiva no debería tomarse necesariamente como un reconocimiento de que tal documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición de administración de fármacos orales que permita a un fármaco corticosteroide alcanzar un área a tratarse, tal como una parte inflamada del intestino en concentración suficiente y durante una duración temporal suficiente para proporcionar un efecto terapéutico local. Por ejemplo, en el caso de enfermedad de Crohn, este efecto terapéutico puede requerirse en el intestino entero o solo en el intestino delgado o en el caso de colitis ulcerosa se puede requerir en el ciego, el colon y el recto. En el caso de glomerulonefritis, se requiere suficiente concentración de fármaco en el tercio inferior del intestino delgado y en el cuarto superior del intestino grueso de tal forma que el fármaco puede ejercer su efecto a través de la pared intestinal de estas partes del intestino. En otras palabras, es un objeto e la invención proporcionar una composición de administración de fármacos oral para administrar un fármaco corticosteroide al intestino o a una parte o partes del intestino.

40 La presente invención proporciona composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 para el desarrollo oral de un fármaco corticosteroide. Las composiciones de la invención están formuladas típicamente de tal forma que en uso, tras la administración oral, el fármaco se administra al intestino y la liberación de fármacos intestinal está controlada para proporcionar liberación sostenida del fármaco.

45 Las composiciones de la invención se proporcionan para liberación retardada y para liberación controlada/sostenida del fármaco. Comprenden un componente de liberación retardada y un componente de liberación sostenida. El componente de liberación retardada evita sustancialmente la liberación del fármaco en el estómago; más bien la liberación se retrasa hasta que la composición alcanza el intestino después de administración oral. Cuando la composición alcanza el intestino el componente de liberación retardada se disuelve o se disgrega para permitir liberarse al componente de liberación sostenida (y por lo tanto al fármaco). El componente de liberación sostenida evita la liberación inmediata de todo el fármaco. El fármaco se libera durante un periodo de tiempo a medida que pasa a través del intestino.

50 La invención proporciona un composición de administración de fármacos orales que comprende un componente de liberación sostenida que comprende un fármaco corticosteroide y que está contenido dentro una cápsula que se ha tratado de tal forma que el componente de liberación sostenida se libera predominantemente a partir de la cápsula en el intestino tras la administración oral.

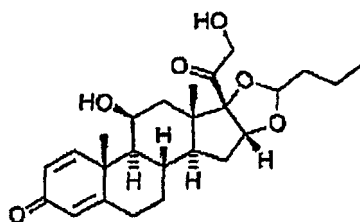
55

Se puede usar cualquier cápsula adecuada. Preferentemente la cápsula es una cápsula dura, por ejemplo una cápsula de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano o almidón. Se prefieren las cápsulas de almidón.

La presente invención también proporciona una composición de administración de fármacos oral que comprende:

- 5 (a) un componente de liberación sostenida que comprende un fármaco corticosteroide, un material de etilcelulosa que contiene base y un ácido; y
- (b) un componente de liberación retardada que evita sustancialmente la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino tras la administración oral.

10 Cualquier fármaco corticosteroide adecuado se puede usar en la presente invención. Los fármacos adecuados incluyen, pero no están limitados a, aclometasona, beclometasona, betametasona, clobetasol, hidrocortisona, dexametasona, flunisolida, metil-prednisolona, mometasona, prednisolona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, ciclesonida y fludrocortisona. Un corticosteroide preferido para uso en esta invención es budesonida, (16 α ,17-[(1RS)-butilidenobis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona).



Budesonida

15 El término "intestino" se usa en el presente documento para hacer referencia al segmento del canal alimentario que se extiende desde el estómago al ano y en seres humanos y otros mamíferos, consta de dos partes, el intestino delgado y el intestino grueso. En seres humanos, el intestino delgado comprende el duodeno, el yeyuno y el íleo y el intestino grueso comprende el ciego y el colon.

20 Por medio del uso de frases tales como "administrar un fármaco corticosteroide al intestino" o "administrar el componente de liberación sostenida al intestino" y "el fármaco se libera predominantemente a partir de la cápsula en el intestino" o "el componente de liberación sostenida se libera predominantemente a partir de la cápsula en el intestino" los autores de la invención quieren decir que tras la administración oral sustancialmente no se libera nada del fármaco en las regiones superiores del tracto gastrointestinal, tales como el estómago. Por ejemplo, no más del 15 %, preferentemente no más del 10 % y lo más preferentemente no más del 5 % del fármaco se libera a partir de la

25 composición de administración de fármacos antes de que ella alcance el intestino. Típicamente, la liberación de fármacos empezará en el intestino delgado. Sin embargo, la liberación de fármacos puede retardarse sustancialmente hasta que la composición de administración de fármacos alcanza el intestino grueso o puede estar dirigida para empezar en una parte particular del intestino tal como el duodeno, el yeyuno, el íleo, el ciego o el colon.

30 El componente de liberación sostenida controla la velocidad a la que el fármaco se libera a partir de la forma de dosificación. Más particularmente, controla la velocidad de liberación de fármacos una vez la forma de dosificación ha alcanzado el intestino después de administración oral.

35 Por el término "liberación sostenida" los autores de la invención quieren decir que no todo el fármaco se libera inmediatamente sobre el componente de liberación retardada que se disuelve o que se disgrega, más bien el fármaco se libera durante un periodo de tiempo. El periodo de tiempo durante el que el fármaco se libera puede controlarse (como se explicará en más detalle más adelante) y la duración deseada del periodo durante el que se libera el fármaco dependerá, al menos en parte, de la afección a tratarse.

Para seres humanos, típicamente las sustancias administradas oralmente tardan desde 3 hasta 5 horas en pasar a través del intestino delgado y desde 25 hasta 50 horas pasar a través del intestino grueso.

40 Se apreciará que el perfil de liberación (*in vitro* e *in vivo*) presentado por las composiciones de la invención dependerá de la indicación morbosa a tratarse. Por ejemplo, un perfil *in vivo* apropiado para tratamiento de la enfermedad de Crohn sería liberación de fármaco mínima (por ejemplo < 5 % de dosis) en el estómago con liberación significativa (> 5 % de dosis) empezando en el intestino delgado superior (duodeno/yeyuno) y continuando durante desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 24 horas. Para colitis ulcerosa, un perfil apropiado podría ser para liberación de fármaco significativa empezar en el intestino delgado inferior (íleo terminal) o el ciego y continuar desde

45 aproximadamente 6 hasta 24 horas. Para glomerulonefritis, un perfil adecuado para la liberación de fármacos significativa sería comenzar en el íleo y continuar durante desde aproximadamente 2 hasta 6 horas o sería tal que esa liberación de fármacos tenga lugar predominantemente en el tercio inferior del intestino delgado y en el cuarto superior del intestino grueso.

Una prueba de disolución *in vitro* apropiada sería usar el aparato de pala o de cesta de la Farmacopea Europea o el aparato 1 o 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos y una metodología de cambio de pH tal como 2 horas en medio ácido seguido por un medio intestinal simulado a 37 °C por ejemplo tampón fosfato de pH 6,8. La tabla a continuación proporciona ejemplos de perfiles de disolución *in vitro* que pueden ser apropiados para tratar afecciones morbosas diferentes:

5

Afección morbosa	Liberación en ácido (% de dosis)	Retardo en liberación de fármacos en medio intestinal simulado	Duración de liberación de fármacos en medio intestinal simulado
Enfermedad de Crohn	< 5 %	≤ 30 minutos	6-24 horas
Colitis ulcerosa	< 5 %	90-150 minutos	6-24 horas
Glomerulonefritis	< 5 %	30-60 minutos	2-6 horas

El componente de liberación sostenida de las composiciones de la invención comprende un fármaco corticosteroide y un material que controla la velocidad, tal como un polímero de control de la velocidad.

Por "material que controla la velocidad", los autores de la invención quieren decir cualquier material que evita la liberación inmediata de todo el fármaco tan pronto como el componente de liberación sostenida se ha liberado del componente de liberación retardada y proporciona liberación del fármaco durante un periodo de tiempo.

10

Si el componente de liberación retardada es una cápsula de almidón que se ha tratado de tal forma que el componente de liberación sostenida se libera predominantemente de la cápsula en el intestino se puede usar cualquier material que controla la velocidad adecuado. Ejemplos de materiales que controlan la velocidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros de vinilo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polividona, acetato de polivinilo, polimetacrilatos, copolímero de etileno-acetato de vinilo y combinaciones de los mismos.

15

Un polímero que controla la velocidad preferido para usar en el elemento de liberación sostenida de las composiciones de esta invención es etilcelulosa. La etilcelulosa es un polímero hidrófobo que forma una barrera excelente para difusión de fármacos. Sin embargo, el material es insoluble en agua y solamente formará soluciones en disolventes orgánicos tales como cloroformo y tetrahidrofurano. Se han desarrollado algunos sistemas de revestimiento de etilcelulosa basados en agua donde el polímero está en forma de un látex que se fusiona para formar una capa continua cuando se seca sobre una superficie. Las preparaciones de etilcelulosa acuosas patentadas incluyen Surelease® (Colorcon, West Point, PA, EE.UU.) y Aquacoat® ECD (FMC Biopolymer, Philadelphia, EE.UU.).

20

Surelease® es un material de etilcelulosa que contiene álcali. Para producir Surelease®, se mezcla etilcelulosa con ácido oleico y sebacato de dibutilo, después se extrude y se funde. La etilcelulosa plastificada fundida se emulsiona después directamente en agua amoniacada. Oleato de amonio se forma *in situ* para estabilizar y formar una dispersión de partículas de etilcelulosa plastificada (documentos US 4.123.403 y US 4.502.888). Como un resultado de la inclusión de amoniaco, Surelease® tiene un pH alcalino.

25

Cuando el componente de liberación retardada es una cápsula de almidón que se ha tratado de tal forma que el componente de liberación sostenida se libera predominantemente de la cápsula en el intestino el material que controla la velocidad comprende preferentemente un material de etilcelulosa que contiene álcali, más preferentemente una etilcelulosa que contiene amoniaco, tal como Surelease®.

30

Para otras composiciones de la invención el material que controla la velocidad comprende un material de etilcelulosa que contiene álcali, preferentemente una etilcelulosa que contiene amoniaco, tal como Surelease®.

35

El material que controla la velocidad puede comprender uno o más ingredientes. Por ejemplo, se puede usar una combinación de ingredientes que controlan la velocidad a la que se libera el fármaco. Por selección apropiada del ingrediente o de cada ingrediente del material que controla la velocidad se puede controlar el periodo de tiempo durante el que el fármaco se libera.

40

El material que controla la velocidad comprende típicamente un material de etilcelulosa que contiene álcali. Sin embargo, se ha encontrado que algunos materiales de etilcelulosa que contienen álcali, por ejemplo materiales de etilcelulosa que contienen amoniaco tales como Surelease®, cuando se usan solos pueden proporcionar una barrera significativa a liberación de corticosteroides permitiendo que el fármaco se libere solo lentamente. Esto puede ser adecuado para algunas aplicaciones. Sin embargo, si hay una necesidad de proporcionar una velocidad más rápida de liberación de corticosteroides es preferible que un material soluble en agua (es decir un material que tiene una solubilidad de al menos 10 mg/ml en agua a 20 °C) se mezcle con el material de etilcelulosa que contiene álcali con el fin de incrementar la permeabilidad del material que controla la velocidad cuando se sitúa en un medio acuoso, tal como el tracto gastrointestinal.

45

Los materiales solubles en agua preferidos para inclusión en el material que controla la velocidad incluyen, pero no se limitan a, manitol, dextrosa, sacarosa, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, triacetina y alcohol polivinílico.

5 Aunque los materiales de etilcelulosa que contienen álcali, tales como etilcelulosa que contiene amoníaco, por ejemplo Surelease®, forman componentes de liberación sostenida con corticosteroides que tienen perfiles de liberación ventajosos, se ha encontrado que su naturaleza alcalina causa degradación de corticosteroides de tal forma que la formulación de fármaco tiene solo un periodo de validez limitado.

10 Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la estabilidad de los fármacos corticosteroides en presencia de un material de etilcelulosa que contiene álcali puede mejorarse por la incorporación de un ácido dentro del componente de liberación sostenida de las composiciones de la invención.

15 El ácido usado es preferentemente un ácido débil. Por el término "ácido débil" los autores de la invención quieren decir ácidos que tienen una pKa de menos de aproximadamente 6,5. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido cítrico, ácido glutámico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido málico y fosfato de sodio monobásico. Especialmente los ácidos preferidos son ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido málico y fosfato de sodio monobásico. El ácido más preferido es ácido cítrico.

20 El componente de liberación sostenida de las composiciones de la presente invención comprende típicamente un núcleo que contiene fármacos revestido con una o más capas de revestimiento. Sin embargo, son posibles otras estructuras. Por ejemplo, dos o más de los fármacos, el ácido y la etilcelulosa que contiene álcali pueden estar contenidos dentro de una matriz conjuntamente con uno o más materiales de matriz inertes adecuados. Tales matrices pueden estar, por ejemplo, en forma de microesferas, comprimidos o perlas.

El núcleo típicamente comprende: a) fármaco solo como partículas cristalinas o amorfas individuales o aglomeradas; b) partículas que contienen una dispersión sustancialmente uniforme de fármaco en una matriz inerte (es decir el fármaco se distribuye sustancialmente uniformemente por toda la matriz); o c) partículas inertes a las que se ha aplicado una capa de fármaco. Se prefieren los núcleos de tipos b) y c) y el tipo c) se prefiere especialmente.

25 Si el núcleo es fármaco solo entonces es preferible que las partículas sean de tamaño y forma sustancialmente uniforme ya que esto puede dar como resultado revestimiento más regular de las partículas nucleares. Por tamaño sustancialmente uniforme, los autores de la invención quieren decir que al menos aproximadamente el 90 % de las partículas tienen un diámetro desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 2 mm. Se conocen bien en la técnica procedimientos para producir partículas de fármacos de un tamaño sustancialmente uniforme y se puede usar cualquier procedimiento adecuado para producir partículas de fármacos para usar en la invención. Las técnicas adecuadas incluyen molienda y tamizado, secado por pulverización y tecnologías de fluidos supercríticos.

Procedimientos adecuados para producir partículas que comprenden una dispersión sustancialmente uniforme del fármaco en una matriz inerte incluyen, pero no se limitan a, granulación, extrusión-esferonización, microencapsulación y formación de comprimidos.

35 La preparación de formulaciones de comprimidos y gránulos se conoce bien por aquellos expertos en la técnica. Se pueden encontrar detalles adicionales en textos estándar, tales como Remington, The Science and Practice of Pharmacy (capítulo 45, Lippincott Williams & Wilkins (Ed.), Philadelphia, 2000) y Pharmaceutics, The science of dosage form design (M.E. Aulton (Ed), Churchill Livingstone, Edimburgo, 2002).

40 Se pueden producir gránulos por técnicas bien conocidas para aquellos expertos en la técnica tales como granulación húmeda, granulación seca (precompresión), granulación de lecho fluido y congelación de pulverización. Además de la sustancia de fármaco, otros ingredientes incorporados dentro de los gránulos (para proporcionar una matriz inerte) pueden incluir diluyentes tales como fosfato de calcio, lactosa, dextrosa, manitol y celulosa microcristalina, aglutinantes tales como povidona (polivinilpirrolidona), metilcelulosa, polietilenglicol, gelatina y goma arábiga, disgregantes tales como almidón, croscarmelosa y crospovidona, deslizantes tales como sílice coloidal y lubricantes tales como estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado.

45 Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo una mezcla de ingredientes individuales o comprimiendo gránulos o una mezcla de gránulos que comprenden algunos de los ingredientes. Ingredientes inertes típicos usados en comprimidos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, dextrosa, dextrina, almidones y fosfato de calcio dibásico; aglutinantes tales como povidona, almidón pregelatinizado e hidroxipropilmetilcelulosa; deslizantes tales como talco y dióxido de silicio; lubricantes tales como aceite vegetal hidrogenado y ácido esteárico y sus sales.

Extrusión-esferonización es un procedimiento bien conocido que se puede usar para formar partículas esféricas no revestidas. Este procedimiento se describe, por ejemplo, en Pharmaceutics, The science of dosage form design, M.E. Aulton (Ed), 2ª edición, Churchill Livingstone, Edimburgo, 2002, páginas 374-376.

55 En extrusión-esferonización, se fabrica un gránulo pesado o una masa húmeda mezclando fármaco y excipientes adecuados con una cantidad apropiada de agua para producir un granulado. El granulado se hace pasar después por

una extrusora para producir un extrudido. El extrudido se transfiere a un esferonizador. El esferonizador típicamente comprende un disco metálico rotatorio horizontalmente que tiene una superficie marcada, que está típicamente marcada con líneas cruzadas. Cuando se aplica a esta superficie rotatoria, el extrudido se rompe y se transforma en partículas esencialmente esféricas, que después se secan para retirar el agua.

- 5 Los excipientes adecuados incluyen, pero no están limitados a, potenciadores de esferonización, que imparten las propiedades de unión necesarias para resistencia e integridad de píldoras y confieren la plasticidad necesaria para formación de extrudidos y de esferas, tales como celulosas, por ejemplo celulosa microcristalina; diluyentes, tales como almidón de choclo, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de trigo; lactosa y otros azúcares tales como azúcar comprimible y dextratos; sales inorgánicas, tales como fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico; y polioles, tales como manitol, sorbitol y xilitol; deslizantes, tales como talco, estearatos de magnesio, calcio y cinc, ácido esteárico, dióxido de silicio coloidal, disgregantes, tales como croscarmelosa de sodio, almidón, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio; otros excipientes farmacéuticos, incluyendo polisacáridos, tales como quitosano y derivados de quitosano y derivados de quitina y pectina; gomas xantana, arábica, de tragacanto, garrofin y guar; estearatos tales como, estearatos de calcio y de cinc y fumarato estearilo sódico; y aceite vegetal hidrogenado; y excipientes que modifican liberación, tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa.

Se conocen bien procedimientos para preparación de microesferas por aquellos expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, secado por pulverización, polimerización de interfase, coacervación/separación de fase y evaporación de disolvente. Además del fármaco corticosteroide, las microesferas pueden incluir ingredientes tales como almidones, dextranos, gelatina, albúmina, colágeno, ácido hialurónico, quitosano, lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol y celulosas tales como metilcelulosa.

Si el sustrato se prepara aplicando fármaco a una partícula inerte esto se logra preferentemente pulverizando fármaco sobre el núcleo inerte. Los procedimientos para hacer esto se conocen bien en la técnica. El núcleo inerte puede producirse por granulación, extrusión-esferonización, microencapsulación o formación de comprimidos, como se describe anteriormente pero sin la inclusión de fármaco.

Sin embargo, el núcleo inerte es preferentemente una esfera de azúcar comercialmente disponible (a menudo llamada sin igual). Las esferas de azúcar comprenden predominantemente sacarosa con cantidades menores de otros materiales añadidas, tales como almidón. Los suministradores de esferas de azúcar incluyen Paulaur Corporation (EE.UU.), Chr. Hansen (Dinamarca), NP Pharm (Francia), Emilio Castelli (Italia) y JRS Pharma (Alemania). Las esferas de azúcar están disponibles en una amplia diversidad de diámetros, típicamente en el intervalo desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 5 mm.

Lo siguiente es un ejemplo no limitante de un procedimiento que puede usarse aplicando fármaco a núcleos inertes. Los núcleos inertes pueden situarse en una cubierta o cámara de revestimiento donde se colocan en movimiento continuo y se exponen a una corriente de aire cálido. El fármaco y opcionalmente un aglutinante se disuelven en un vehículo de líquido volátil proporcionando un líquido de revestimiento. El líquido de revestimiento se aplica sobre los núcleos inertes, preferentemente como una niebla fina. El vehículo líquido se evapora en la corriente de aire cálido para dejar un depósito de material sólido en la superficie de la partícula inerte. El vehículo líquido es preferentemente agua aunque se pueden usar también disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol y acetato de etilo.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico. Los aglutinantes preferidos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Preferentemente se usa un aglutinante.

El líquido de revestimiento puede opcionalmente contener otros ingredientes tales como un plastificante (por ejemplo polietilenglicol, triacetina o citrato de trietilo), un agente antipegajosidad (por ejemplo talco o estearato de magnesio) o un agente colorante. Preferentemente el líquido de revestimiento contiene un aglutinante y uno o más de estos ingredientes opcionales.

El ácido puede estar incorporado en la fase que contiene fármaco o puede estar incluido en una capa de barrera separada entre la capa de fármaco y la capa que comprende un material de etilcelulosa que contiene álcali o puede estar incluido en la capa que comprende un material de etilcelulosa que contiene álcali.

Si el ácido se incorpora en la capa de fármacos se pueden usar los procedimientos descritos anteriormente. Por ejemplo, un ácido puede estar incluido en el líquido de revestimiento que contiene fármaco descrito anteriormente.

Preferentemente, el ácido se proporciona como una capa de revestimiento sobre el núcleo que contiene fármaco. La capa de revestimiento que contiene ácidos comprende el ácido y opcionalmente un polímero de vehículo que formará una película adherente flexible en una superficie a la que se aplica y/o otros ingredientes opcionales tales como, pero no limitados a, plastificantes, agentes antipegajosidad o colores, como se describe anteriormente.

Los polímeros de vehículo preferidos incluyen polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y alcohol polivinílico.

5 El componente de liberación sostenida es preferentemente una multitud de unidades que contienen fármacos tales como partículas de fármacos revestidas, píldoras revestidas, gránulos revestidos o comprimidos revestidos. El diámetro de cada una de estas unidades es preferentemente desde aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 5 mm, más preferentemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 4 mm y lo más preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3 mm, por ejemplo desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1,4 mm.

10 El contenido en corticosteroides del componente de liberación sostenida como un porcentaje en peso del componente de liberación sostenida es preferentemente desde aproximadamente el 0,25 hasta aproximadamente el 70 %, más preferentemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 60 % y lo más preferentemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 50 %. Cuando el corticosteroide es budesonida, el fármaco está presente preferentemente en una cantidad desde aproximadamente el 0,25 hasta aproximadamente el 10 % en peso del componente de liberación sostenida, más preferentemente desde aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 7,5 % y lo más preferentemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 5 %.

15 El contenido ácido del componente de liberación sostenida como un porcentaje en peso del componente de liberación sostenida es preferentemente desde aproximadamente el 0,25 hasta aproximadamente el 70 %, más preferentemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 60 % y más preferentemente desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 3 %, más preferentemente desde aproximadamente el 0,02 hasta aproximadamente el 2 % y lo más preferentemente desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 1 %.

20 El material que controla la velocidad está preferentemente presente en el componente de liberación sostenida en una cantidad desde aproximadamente el 0,25 hasta aproximadamente el 15 % en peso del componente de liberación sostenida, más preferentemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 12 % en peso y lo más preferentemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 10 % en peso.

25 Donde el material que controla la velocidad comprende un material de etilcelulosa que contiene álcali, por ejemplo una etilcelulosa que contiene amoniaco tal como Surelease®, la cantidad de material soluble en agua en el material que controla la velocidad es preferentemente desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 50 % en peso de la etilcelulosa que contiene álcali (como sólidos), más preferentemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 40 % en peso y lo más preferentemente desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 30 % en peso.

30 El medio preferido de producir el elemento de liberación sostenido de las composiciones de esta invención es separando en capas los polímeros sobre un sustrato.

35 Un medio preferido para preparar el elemento de liberación sostenida de esta invención es tomar esferas de azúcar que tienen un diámetro promedio desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1,4 mm, por ejemplo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2 mm y aplicar una capa que comprende un fármaco corticosteroide por revestimiento por pulverización (como se describe anteriormente). El líquido de revestimiento es preferentemente agua en la que un corticosteroide se disuelve o suspende y que también comprende un agente de unión disuelto y opcionalmente un plastificante. El agente de unión es preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa. El plastificante, si se usa, puede ser un polietilenglicol, triacetina o citrato de trietilo. Sobre la capa de fármaco se aplica una capa de barrera que contiene ácido usando una solución de ácido orgánico, tal como ácido cítrico y aglutinante, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y opcionalmente un plastificante, en un disolvente volátil tal como agua. Se puede usar para aplicar la capa de barrera cualquier procedimiento adecuado tal como revestimiento por pulverización. Una capa que controla la velocidad se aplica sobre la capa de barrera usando una preparación de etilcelulosa acuosa que comprende un material de etilcelulosa que contiene álcali, por ejemplo Surelease® y opcionalmente un componente soluble en agua.

45 El componente de liberación sostenida está contenido preferentemente en una cápsula dura. Por ejemplo, una cápsula de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano o almidón. Se prefieren las cápsulas de almidón.

50 Para proporcionar liberación retardada del componente de liberación sostenida bien el componente de liberación sostenida o bien la cápsula en la que está contenido se trata, por ejemplo se reviste, con un material que evita sustancialmente la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino, por ejemplo el intestino delgado inferior. Se prefiere tratar, por ejemplo revestir, la cápsula que contiene el componente de liberación sostenida con un material que sustancialmente evita la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino.

55 Los materiales de liberación retardada preferidos son polímeros que tienen propiedades gastrorresistentes. Los materiales o polímeros gastrointestinales pueden ser insolubles en el pH bajo del estómago pero disolverse en el pH más alto del intestino, por ejemplo en el intestino delgado, por ejemplo pueden disolverse a un pH de aproximadamente 5 o por encima, o puede ser sensibles a redox o se pueden degradar por enzimas o bacterias presentes en el intestino, por ejemplo aquellas presentes en el colon.

Ejemplos de polímeros con propiedades gastrorresistentes que se pueden usar en la invención incluyen, pero no están limitados a, acetato trimetilato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de

5 polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), goma laca, azopolímeros, polímeros de disulfuro, metilmetacrilato y copolímeros de ácido metacrílico y metilmetacrilato. Los últimos polímeros tienen monografías en la Farmacopea de los Estados Unidos, donde se refieren como "copolímeros de ácido metacrílico" y en la Farmacopea Europea, donde se refieren como "copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1)" y "copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2)". Las diferentes proporciones de grupos carboxilo libres con respecto al éster proporcionan características de solubilidad diferentes: copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) se disuelve cuando el pH excede de 6 y copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2) se disuelve cuando el pH excede de 7. Las fuentes comerciales de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) y copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2) son Eudragit® L100 y Eudragit® S100 respectivamente (Degussa, Alemania).

10 Por simplicidad, los materiales de liberación retardada preferidos (por ejemplo composiciones de revestimiento) se describen usando los nombres de Eudragit aunque polímeros con la misma estructura química de otros proveedores serían igualmente adecuados.

15 Las composiciones de revestimiento especialmente preferidas se basan en Eudragit L100 y Eudragit S100 en el intervalo de aproximadamente 100 partes L100:aproximadamente 0 partes S100, a aproximadamente 20 partes L100:aproximadamente 80 partes S100. El intervalo más preferible es de aproximadamente 70 partes de L100:aproximadamente 30 partes de S100, a aproximadamente 80 partes de L100:aproximadamente 20 partes de S100. El revestimiento puede comprender opcionalmente ingredientes tales como agentes antipegajosidad (por ejemplo talco, estearato de magnesio), plastificantes (por ejemplo ésteres de ftalato, sebacato de dibutilo) y colores.

20 Expresada como mg de revestimiento por cm^2 de área de superficie, la cantidad de revestimiento de liberación retardada en una cápsula o del componente de liberación sostenida es preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg/cm^2 , más preferentemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 25 mg/cm^2 y lo más preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 20 mg/cm^2 . Así, una cápsula con un área de superficie de aproximadamente 5 cm^2 contiene lo más preferentemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 100 mg de revestimiento.

30 Como ejemplos de revestimientos particulares que son adecuados para usar en la presente invención, una capa de revestimiento desde aproximadamente 3 hasta 6 mg/cm^2 puede ser adecuada para una forma de dosificación deseada para usar en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, una capa de revestimiento desde aproximadamente 6 hasta 10 mg/cm^2 puede ser adecuada para una forma de dosificación deseada para usar en el tratamiento de glomerulonefritis y una capa de revestimiento desde aproximadamente 10-20 mg/cm^2 puede ser adecuada para una forma de dosificación deseada para usar en el tratamiento de colitis ulcerosa. Se apreciará que el espesor de la capa de revestimiento dependerá de la naturaleza del material de revestimiento así como de la afección a tratarse. Los grosores de revestimiento dados anteriormente son particularmente (aunque no exclusivamente) adecuados cuando el revestimiento es un sistema de L100:S100 de Eudragit de 75 partes:25 partes.

35 La persona de habilidad normal en la técnica será capaz de determinar fácilmente un grosor de revestimiento apropiado para un material de revestimiento dado usando la prueba de disolución *in vitro* descrita anteriormente.

En un aspecto particularmente preferido, una cápsula, tal como una cápsula de almidón según se describe en el documento WO95/35100 se usa en las composiciones de administración de fármacos de la invención.

40 Las composiciones de administración de fármacos orales preferidas de la invención comprenden un componente de liberación sostenida que comprende un núcleo que comprende budesonida, una capa de barrera que contiene ácidos, que contiene preferentemente ácido cítrico y una capa que comprende un componente de liberación sostenida que comprende una etilcelulosa que contiene amoniaco tal como Surelease® y está contenida dentro de una cápsula de almidón, que está revestida con un material de liberación retardada que evita sustancialmente la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino y que comprende preferentemente Eudragit L100 y/o Eudragit S100.

45 Las composiciones de administración de fármacos orales de la invención pueden comprender adicionalmente algún fármaco corticosteroide formulado para liberación inmediata. Por esto los autores de la invención quieren decir que una proporción del fármaco corticosteroide, por ejemplo hasta aproximadamente el 50 %, está en una forma tal que se libera inmediatamente en el componente de liberación retardada que se disuelve o que se disgrega.

50 La presente invención también proporciona el uso de un material de etilcelulosa que contiene álcali y de un ácido en la elaboración de un medicamento para la liberación sostenida de un fármaco corticosteroide.

Las composiciones de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Las composiciones de la invención se pueden usar también para el tratamiento de glomerulonefritis.

55 La presente invención proporciona el uso de:

un componente de liberación sostenida que comprende un fármaco corticosteroide, un material de etilcelulosa que

contiene álcali y un ácido; y un componente de liberación retardada que evita sustancialmente la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino tras la administración oral.

o una composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del

5 tracto gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o glomerulonefritis.

La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, procedimiento que comprende administrar una composición de la invención a un paciente.

10 La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de glomerulonefritis, procedimiento que comprende administrar una composición de la invención a un paciente.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1-Preparación de perlas de budesonida de liberación sostenida

(i) Fármaco que contiene solución de revestimiento

15 258 g de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol (Opadry®, Colorcon, Dartford, Reino Unido) se disolvieron agitando vigorosamente en 2970 g de agua. Se agitaron después vigorosamente 72 g de budesonida micronizada (Sicor, Italia) en la solución de Opadry formando una suspensión uniforme. La suspensión se elaboró a un peso de 3.300 g usando agua.

(ii) Capa selladora acidificada

20 Se disolvieron 144 g de Opadry (como se describe anteriormente) y 6 g de ácido cítrico (Thornton y Ross) en 1350 g de agua. La solución se elaboró a 15000 g con agua.

(iii) Aplicar capas de fármaco y selladoras

La cámara de revestimiento de un revestidor de lecho fluidificado Aeromatic-Fielder MP-1 se cargó con 4000 g de esferas de azúcar (tamaño de malla 16-18, Paulaur, EE.UU.) y se usaron los siguientes ajustes:

Volumen de aire de fluidización = 80 m³/h

25 Temperatura de entrada = 70 °C

Presión de atomización = 29 psi (2 bar)

30 Se aplicaron 2906 g de dispersión de revestimiento de budesonida/Opadry (obtenida en la etapa (i)) a una velocidad aproximada de 15 g/minuto. Después de que se hubo aplicado el revestimiento, la fluidización se continuó durante 15 minutos a 60 °C secando las perlas. La temperatura de entrada se redujo después a 50 °C y se aplicaron 1200 g de solución de capa selladora (obtenida en etapa (ii)) a una velocidad aproximada de 10 g/minuto. Finalmente, las perlas se secaron a 50 °C durante 15 minutos seguidos por 15 minutos a 30 °C.

Las perlas secadas se hicieron pasar a través de un tamiz de 1,4 mm y a lo largo de un tamiz de 0,5 mm eliminando cualesquiera partículas mayores de lo normal y menores de lo normal. El rendimiento de producto fue 4,24 kg.

(iv) Capa de liberación controlada

35 Se transfirieron 900 g de Surelease (dispersión acuosa de etilcelulosa, al 25 % en peso de sólidos) a un matraz. Se disolvieron 45 g de Opadry (mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol) en 555 g de agua y la solución resultante se mezcló suavemente en la dispersión de Surelease.

Se transfirieron 4 kg de las perlas revestidas (obtenidas en la etapa (iii)) dentro de la cámara de revestimiento del revestidor MP-1 que se fijó con los siguientes parámetros:

40 Volumen de aire de fluidización = 80 m³/h

Temperatura de entrada = 70 °C

Presión de atomización = 29 psi (2 bar)

Se aplicaron 778 g de dispersión de revestimiento a las perlas a una velocidad aproximada de 9 g/minuto. Las perlas revestidas se secaron mientras que se fluidificaron durante 15 minutos a 60 °C seguidos por 15 minutos a 30 °C.

45 **Ejemplo 2-Preparación de cápsulas revestidas que contienen perlas de budesonida**

(a) Rellenado de cápsulas

Las perlas de budesonida (obtenidas en el Ejemplo 1) se cargaron en cápsulas de almidón de tamaño 0 (Capsugel, Greenwood, S.C. EE.UU.): Cada cuerpo de cápsula se cargó con 282 mg de perlas, equivalentes a 4 mg de budesonida y una tapa se selló sobre cada cuerpo usando una mezcla de agua/isopropanol.

5 **(b) Revestimiento de cápsulas**

Se disolvieron 47,5 g de Eudragit L100 y 15,8 g de Eudragit S100 (Degussa, Darmstadt, Alemania) en una mezcla que comprende 714 g de isopropanol y 24,3 g de agua. Se mezclaron 12,2 g de sebacato de dibutilo (plastificante) y 15,8 g de talco (agente antipegajosidad) en la solución de revestimiento.

10 Se transfirieron 2400 cápsulas cargadas a la cubierta de un Hi-Coater (Vector Corporation, EE.UU.) y se sometieron a rotación a una velocidad de 18 rpm. La temperatura de entrada se ajustó a 40 °C y el aire fluyó a 1,16 m³/minuto (41 ft³/minuto) y las cápsulas se calentaron durante 10 minutos. La dispersión de revestimiento se aplicó después usando una presión de 861,84 pascales (18 psi) y una velocidad de aplicación de aproximadamente 20 g/minuto.

Después de que se hubo aplicado toda la dispersión se secaron las cápsulas en la cubierta de revestimiento durante 20 minutos a 40 °C y después se transfirieron a bandejas y se secaron a temperatura ambiente durante 18 horas.

15 Las cápsulas son adecuadas para uso en el tratamiento de glomerulonefritis.

Ejemplo 3-Estabilidad a largo plazo de cápsulas revestidas que contienen perlas de budesonida

20 La tabla más adelante enumera el contenido de budesonida y de impurezas de las cápsulas preparadas en el Ejemplo 2 y almacenadas en botellas de HDPE ajustadas con tapas de polipropileno a prueba de niños durante 30 meses a 25 °C/RH al 60 %. Ambos parámetros permanecieron dentro de la memoria descriptiva a los 30 meses indicando estabilidad excelente de budesonida sin la formulación de perlas.

Parámetro	Memoria descriptiva	Tiempo (meses)				
		0	6	12	18	30
Contenidos de budesonida (mg por cápsula)	3,6-4,4 mg por cápsula	3,82	3,70	3,88	3,89	3,73
Impurezas totales (% relativo a budesonida)	No más del 2 %	0,0	0,2	0,4	0,3	0,5

Ejemplo 4-Efecto de incluir una capa de ácido orgánico sobre estabilidad de perlas de budesonida revestidas

Se produjeron dos lotes de esferas de azúcar revestidas tras los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

Lote 1

25 Se preparó una solución acuosa conteniendo budesonida al 22 % p/p suspendida en Opadry (al 78 % p/p). Se revistieron 1500 g de esferas de azúcar con esta dispersión a una ganancia de peso del 6,4 %. Las esferas revestidas finales contenían budesonida al 1,3 % p/p.

Las esferas revestidas de fármacos se revistieron con 500 g de solución de Opadry acuosa al 10 % p/p.

30 Se preparó una dispersión de revestimiento conteniendo 480 g de Surelease (= 120 g de sólidos), 24 g de Opadry y 396 g de agua. Esta dispersión de revestimiento se aplicó a 1500 g de esferas revestidas.

Lote 2

Se preparó una solución acuosa conteniendo budesonida al 22 % p/p suspendida en Opadry (al 78 % p/p). Se revistieron 1500 g de esferas de azúcar con esta solución a una ganancia de peso del 6 %. Las esferas revestidas finales contenían budesonida al 1,3 % p/p.

35 Las esferas revestidas de fármacos se revistieron con 500 g de una solución acuosa conteniendo Opadry al 9,6 % p/p y ácido cítrico al 0,4 % p/p.

Se preparó una dispersión de revestimiento conteniendo 480 g de Surelease (= 120 g de sólidos), 24 g de Opadry y 396 g de agua. Esta dispersión de revestimiento se aplicó a 1500 g de esferas revestidas.

40 Se almacenó una muestra de las perlas de cada uno de los lotes 1 y 2 en un vial de vidrio en un incubador a 60 °C durante 7 días acelerando cualquier degradación de fármacos. Las muestras se analizaron después por cromatografía

líquida de alta resolución para productos de degradación de budesonida: Un número de picos se asociaron con degradación de budesonida y se calculó la suma de las áreas de los picos. El área de los picos sumada se dividió por el área del pico de budesonida y se multiplicó por 100 determinando el % de productos de degradación presentes (en relación a budesonida).

- 5 La formulación de perlas preparada sin la capa de ácido cítrico contenía productos de degradación de budesonida al 1 % mientras que las perlas con la capa de ácido cítrico contenían solo productos de degradación de budesonida al 0,3 %. Esto demostró que la incorporación de una capa acidificada entre el fármaco y Surelease reduce la degradación del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de administración oral de fármacos para proporcionar liberación sostenida de un fármaco corticosteroide en el intestino, que comprende:
- 5 (a) un componente de liberación sostenida que comprende un núcleo que comprende un fármaco corticosteroide, en el que el núcleo está revestido con una capa que comprende un ácido y la capa que contiene ácido está revestida con una capa que comprende una etilcelulosa que contiene álcali; y
- (b) un componente de liberación retardada que evita sustancialmente la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino trasu administración oral.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fármaco es budesonida.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende un material de etilcelulosa que contiene amoníaco.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la capa que comprende la etilcelulosa que contiene álcali comprende adicionalmente un material soluble en agua seleccionado de manitol, dextrosa, sacarosa, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, triacetina y alcohol polivinílico.
- 15 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido es un ácido orgánico.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente de liberación sostenida comprende partículas de fármaco revestidas, microesferas revestidas, gránulos revestidos o comprimidos revestidos.
- 20 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente de liberación sostenida está contenido dentro de una cápsula.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cápsula es una cápsula de almidón.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que la cápsula está revestida con el componente de liberación retardada (b).
- 25 10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, o para el tratamiento de glomerulonefritis.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de glomerulonefritis, que está adaptada para proporcionar una duración de liberación de fármaco desde 2 hasta 6 horas.
- 30 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la que la etilcelulosa que contiene álcali está presente en una cantidad desde el 1 hasta el 10 % en peso del componente de liberación sostenida.
- 35 14. El uso de:
- (a) un componente de liberación sostenida que comprende un núcleo que comprende un fármaco corticosteroide, en el que el núcleo está revestido con una capa que comprende un ácido y la capa que contiene ácido está revestida con una capa que comprende una etilcelulosa que contiene álcali; y
- 40 (b) un componente de liberación retardada que evita sustancialmente la liberación del componente de liberación sostenida hasta que la composición alcanza el intestino tras administración oral, nueva línea en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glomerulonefritis.
15. Un uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el medicamento es para el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.