

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 040**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/606** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2011 E 11805527 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2621477**

54 Título: **Comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina y procedimiento para su obtención**

30 Prioridad:

**27.12.2010 EP 10382355**

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

**27.05.2014**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LICONSA, S.A. (100.0%)  
Gran Via Carles III 98, 7è. Edif. Trade  
08028 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**LOECHES BLAS, DAVID;  
VARAS FERNÁNDEZ-MOLINA, ROBERTO y  
MARTÍNEZ PÉREZ, MERCEDES**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 463 040 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

Comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina y procedimiento para su obtención

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina como ingrediente activo, también denominado mesalamina o ácido 5-amino salicílico.

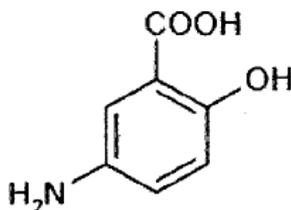
[0002] La invención también se refiere al procedimiento para la obtención de dicho comprimido farmacéutico oral y al comprimido de liberación controlada farmacéutica oral de mesalazina para el tratamiento de colitis ulcerosa.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La enfermedad inflamatoria intestinal (MII) es un espectro de condiciones intestinales inflamatorias idiopáticas crónicas. La MII provoca síntomas gastrointestinales importantes que incluyen diarrea, dolor abdominal, sangrado, anemia y pérdida de peso. La MII también está asociada con un espectro de manifestaciones extraintestinales que incluyen artritis, espondilitis anquilosante, colangitis esclerosante, uveítis, iritis, pioderma gangrenoso y eritema nudoso.

[0004] La MII se divide en dos subtipos principales: colitis ulcerosa y la enfermedad de Chron. La colitis ulcerosa se caracteriza por una inflamación de la mucosa confluyente del colon que empieza en el borde anal y con una extensión proximal de longitud variable (por ejemplo, Proctitis, colitis de lado izquierdo o pancolitis). La enfermedad de Chron, por el contrario, se caracteriza por una inflamación transmural de cualquier parte del tracto gastrointestinal pero más principalmente en el área adyacente a la válvula ileocecal.

[0005] Generalmente, la primera vía de terapia para la colitis ulcerosa suave a moderada conlleva mesalazina (ácido 5-aminosalicílico ó 5-ASA). La mesalazina es un aminosalicilato (ácido 5-aminosalicílico) con propiedades anti-inflamatorias. La mesalazina está indicada para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerosa activa de suave a moderada. Su nombre químico es ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico y su fórmula estructural es:



30

[0006] Cuando la mesalazina se administra oralmente se absorbe una gran cantidad del fármaco desde el tracto gastrointestinal superior, provocando efectos secundarios sistémicos. El mecanismo de acción de la mesalazina no se conoce muy bien, pero parece ser tóxico.

[0007] Así, el tratamiento de colitis ulcerosa con mesalazina requiere la liberación específica del fármaco en el colon. Esta liberación específica aumenta la eficacia y permite la reducción de la dosis eficaz mínima. Se han desarrollado varios sistemas para la liberación específica del fármaco en el colon. Los sistemas más utilizados son los recubrimientos entéricos para la liberación del fármaco en el colon debido a la diferencia de pH entre el intestino delgado y el colon.

[0008] Actualmente, existen diferentes preparaciones de mesalazina de liberación modificada comercializadas para el tratamiento de exacerbaciones de suaves a graves moderadas de la colitis ulcerosa y mantenimiento de remisión.

[0009] El desarrollo de una composición de liberación modificada eficaz de mesalazina se ve obstaculizada por el hecho de que este tipo de composiciones generalmente contiene elevadas concentraciones de ingrediente activo comparadas con las composiciones de liberación inmediata del mismo principio activo. Otro problema habitualmente encontrado con las formas de dosificación de liberación sostenida es la incapacidad para aumentar el tiempo de residencia en la ventana de absorción.

[0010] La solicitud de patente WO 03/011205-A describe comprimidos de liberación controlada de nifedipino que comprende una matriz que consiste en una mezcla 1:1 de HPMC K15M y HPMC K100M, que tienen viscosidades de 13.275-24.780 mPa·s y 75.000-140.000 mPa·s respectivamente, (véase Tabla 1) que proporciona una liberación desde el principio de la administración con un orden de liberación cero del compuesto activo. Después de 5 horas desde su administración, se libera el 50% del componente activo. El componente activo fue liberado del comprimido totalmente al cabo de 10 horas de su administración.

[0011] La solicitud de patente WO 00/76481-A describe comprimidos de liberación controlada que contienen mesalazina como ingrediente activo comprendiendo una matriz lipofílica interior con un punto de fusión por debajo de 90°C como, por ejemplo, la cera de carnauba, en la cual se incluye el ingrediente activo, una matriz hidrofílica exterior como, por ejemplo, la hidroxipropilmetil celulosa. A continuación, los comprimidos resultantes se revisten con una película de polimetacrilatos para proporcionar liberación en el colon del principio activo.

**[0012]** La solicitud de patente WO 00/76481-A describe la preparación del comprimido mediante granulación por fusión del ingrediente activo con la sustancia lipofílica para obtener gránulos que, a continuación, se mezclan con los excipientes hidrofílicos que actúan como matriz hidrofílica y la subsiguiente formación del comprimido o compresión.

A continuación, los comprimidos resultantes se recubren con una película de polimetacrilatos para proporcionar liberación en el colón del principio activo.

**[0013]** Sin embargo, el mezclado de materiales lipofílicos de baja fusión con HPMC para conseguir la liberación sostenida o controlada de un ingrediente activo ha dado diferentes resultados. Algunos de estos sistemas no han conseguido proporcionar liberación prolongada del fármaco, especialmente cuando el material lipofílico se utiliza a elevadas concentraciones ( $\geq 10\%$  p/p). Además, la técnica de granulación por fusión es cara, requiere mucho tiempo y también de la utilización de equipos especiales. El procedimiento de granulación por fusión consiste, parcial o completamente, en la fusión del excipiente líquido, a continuación, el mezclado con el ingrediente activo y otros excipientes y la reducción de la mezcla a gránulos mediante refrigeración o congelación. Durante este proceso, el ingrediente activo se somete a calor y, por lo tanto, si la temperatura no se controla cuidadosamente, el ingrediente activo puede descomponerse parcialmente. Adicionalmente, el enfriamiento subsiguiente podría provocar transiciones de fase a través del estado sólido o mecanismo de fusión que podría dar variaciones indeseables en la liberación del principio activo.

**[0014]** La presente invención proporciona un comprimido farmacéutico oral alternativo que supera los inconvenientes de las formulaciones mencionadas más arriba.

## 20 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

**[0015]** Los autores de la presente invención han encontrado que es posible proporcionar un sistema de matriz robusto mediante la combinación de diferentes grados de viscosidad de HPMC para obtener las características deseadas.

**[0016]** Sorprendentemente, se ha encontrado que una matriz hidrofílica que consiste en una mezcla de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tenga una viscosidad inferior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tenga una viscosidad superior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% en una relación en peso de entre 10:1 a 1:10 supera los inconvenientes de las formulaciones del estado de la técnica.

**[0017]** Ventajosamente, con el nuevo comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina como ingrediente activo se evita la liberación explosiva inicial del ingrediente activo de la matriz y se consigue el perfil de liberación en el colón deseado de mesalazina como principio activo.

**[0018]** La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de dicho comprimido farmacéutico oral diseñado para la liberación controlada o sostenida de mesalazina como principio activo en el comprimido.

**[0019]** También otro aspecto de la presente invención es dicho comprimido farmacéutico oral para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

## FIGURAS

### [0020]

La Figura 1 muestra los diferentes perfiles de disolución obtenidos con los núcleos de liberación controlada de mesalazina antes de cubrirlos con la capa de recubrimiento exterior con el fin de obtener un comprimido de acuerdo con la presente invención. El símbolo ■ se refiere al perfil de disolución de los núcleos que contienen 1g de Mesalazina con 1% en peso basado en el peso total del comprimido de una matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% (ejemplo 2). El símbolo ◆ se refiere al perfil de disolución de los núcleos que contienen 1g de Mesalazina con 4,5% en peso basado en el peso total del comprimido de una matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% (ejemplo 1). El símbolo ▲ se refiere al perfil de disolución de los núcleos que contienen 1g de Mesalazina con 20% en peso basado en el peso total del comprimido de una matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% (ejemplo 3).

La Figura 2 muestra los diferentes perfiles de disolución obtenidos con el comprimido farmacéutico oral de liberación controlada de mesalazina según la presente invención, cuyos comprimidos comprenden los núcleos de la figura 1.

**[0021]** A partir de las dos figuras, puede observarse que ambos núcleos y comprimidos mantienen el mismo perfil de disolución de mesalazina. Además, la figura 1 demuestra que la matriz hidrofílica utilizada en el núcleo del comprimido según la presente invención produce el efecto de disolución con el perfil deseado de liberación controlada de mesalazina.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

**[0022]** La presente invención proporciona un comprimido farmacéutico oral de liberación controlada de mesalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo donde dicho comprimido comprende un núcleo y un revestimiento exterior gastro-resistente.

**[0023]** En la invención, “liberación controlada de mesalazina” se refiere a una forma de dosificación en la cual la liberación de mesalazina se modifica (o se sostiene) durante un periodo de tiempo comparada con la de una formulación de liberación inmediata.

**[0024]** De acuerdo con la presente invención, la mesalazina puede estar en cualquier forma cristalina o amorfa.

5 **[0025]** Así, la invención proporciona un comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo con un núcleo y un recubrimiento exterior gastro-resistente, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo comprende:

i) mesalazina de 40% a 90%, preferiblemente de 50% a 90%, más preferiblemente de 60% a 80% en peso basado en el peso total del comprimido; y

10 ii) una matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% en una relación en peso de entre 10:1 y 1:10, preferiblemente en una relación en peso de 1:1, que está presente de 1% a 20%, preferiblemente de 1% a 15%, más preferiblemente de 2% a 10%, y todavía más preferiblemente de 3% a 5% en peso basado en el peso total del comprimido;

15 y dicho recubrimiento exterior gastro-resistente comprende:

iii) un polímero de liberación dependiente del pH en una cantidad de 15% a 75% en peso respecto a la capa de recubrimiento externa del comprimido, donde dicha capa de recubrimiento externa está presente de 5% a 25%, preferiblemente de 10% a 20% basado en el peso total del comprimido.

20 **[0026]** Sorprendentemente, los dos polímeros HPMC con distinto grado de viscosidad y estas relaciones proporcionan matrices hidrofílicas con características físicas mejoradas que muestran perfiles de disolución similar a diferentes velocidades de agitación.

**[0027]** Los polímeros HPMC adecuados incluyen aquellos vendidos bajo la marca METHOCEL® (Dow Chemical Corporation) o la marca METOLOSE® (Shin-Etsu). La química y viscosidad del polímero de las diferentes familias de Methocel HPMC se recogen en la Tabla 1. El significado del número después de cada letra se refiere a la  
25 viscosidad de una solución acuosa al 2 % en peso a 25°C.

Tabla 1

Producto METHOCEL™	Viscosidad de una solución acuosa al 2%, mPa·s (USP/EP/JP)
METHOCEL™ E3 Premium LV	2,4 – 3,6
METHOCEL™ E5 Premium LV	4,0 – 6,0
METHOCEL™ E6 Premium LV	4,8 – 7,2
METHOCEL™ E15 Premium LV	12 – 18
METHOCEL™ E50 Premium LV	40 – 60
METHOCEL™ E4M Premium	2663 - 4970
METHOCEL™ E10M Premium CR	9525 - 17780
METHOCEL™ F50 Premium	40 – 60
METHOCEL™ F4M Premium	2663 - 4970
METHOCEL™ K3 Premium LV	2,4 – 3,6
METHOCEL™ K100 Premium LV	80 - 120
METHOCEL™ K4M Premium	2663 - 4970
METHOCEL™ K15M Premium	13275 - 24780
METHOCEL™ K100M Premium	75000 - 140000

30 **[0028]** En una realización preferida, la matriz hidrofílica consiste en una mezcla de una viscosidad 80-120 mPa·s en una solución acuosa al 2% (Methocel K100 Premium LV) y una viscosidad 2663 - 4970 mPa·s en una solución acuosa al 2% (METHOCEL™ K4M Premium) en una relación en peso de 1:1.

**[0029]** Los comprimidos de la formulación pueden recubrirse con una o más capas de un polímero de liberación dependiente del pH.

35 **[0030]** Tal y como se utiliza aquí, el término “polímero de liberación dependiente del pH” también denominado polímero entérico significa un polímero que es insoluble al pH altamente ácido encontrado en el estómago, pero que disuelve rápidamente a un pH menos ácido (relativamente más básico). De acuerdo con la invención, el polímero de liberación dependiente del pH no se disolverá en los jugos ácidos del estómago (pH ~3), pero sí lo hará en el

entorno de pH más elevado presente en el intestino delgado a un pH por encima de 5,5 o en el colón a un pH por encima de 7,0.

- [0031]** El polímero de liberación dependiente del pH se selecciona de manera que la mesalazina se libere en aproximadamente el tiempo que la forma de dosificación alcanza la entrada entre el intestino delgado y el colón, o de allí en adelante en el colón. La selección se realiza en función del perfil de pH del intestino delgado y el colón. El pH del intestino delgado aumenta gradualmente desde aproximadamente 5 hasta 5,5 en el bulbo duodenal hasta aproximadamente 7,2 en las partes distales del intestino delgado (íleon). El pH cae significativamente en la unión ileocecal hasta aproximadamente 6,3 y muy gradualmente aumenta hasta aproximadamente 7 en la salida o descenso al colón.
- 10 **[0032]** Los autores de la invención han encontrado que la utilización de primero un HPMC con un grado de elevada viscosidad como matriz permite hinchar el núcleo tras la absorción del fluido gástrico y la gradual erosión después de horas, debido al aumento de la resistencia del gel. La adición de HPMC con un grado de baja viscosidad evita la liberación total inicial del ingrediente activo de la matriz y, por lo tanto permite la erosión consecuente. El proceso de erosión se inicia simultáneamente con el proceso de hinchado tras el contacto de la superficie de la forma de
- 15 dosificación con el fluido gástrico. La erosión refleja la disolución del polímero más allá de la formación de la interfaz gel-solución, donde el polímero se ha diluido suficientemente para que el ingrediente activo pueda transportarse lejos de la forma de dosificación por difusión o convección.
- [0033]** La matriz hidrofílica según la presente invención proporciona el perfil de liberación deseado en el colón, proporcionando una liberación sostenida del principio activo dentro de la ventana de absorción deseada.
- 20 **[0034]** Con el comprimido farmacéutico oral de la presente invención se consigue una liberación de la mesalazina en el colón con la actividad farmacológica deseada en un tiempo significativamente retardado con respecto al tiempo de administración peroral. Teniendo en cuenta la ruta de un comprimido desde su administración peroral hasta el colón, el comprimido farmacéutico oral de la presente invención proporciona un perfil de liberación adecuado en el colón.
- [0035]** Los polímeros de liberación dependientes del pH preferidos son aquellos que permanecen intactos en
- 25 entornos de pH inferiores al del estómago e intestino delgado, pero que empiezan a disolverse en una solución acuosa a un pH por encima de 6,3, preferiblemente entre 6,8 y 7,2. Los polímeros entéricos preferidos se seleccionan entre (ácido poli-metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S), y mezclas de (ácido poli-metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L) y (ácido poli-metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S) en una relación de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:3.
- 30 Son especialmente preferidos Eudragit® S y Eudragit® L o mezclas de los mismos. Es especialmente preferida una mezcla de 1:10 a 10:1 de Eudragit® S y Eudragit® L.
- [0036]** En una realización preferida, el polímero de liberación dependiente del pH está presente en una cantidad de 15% a 75% en peso respecto a la capa de recubrimiento exterior del comprimido.
- [0037]** Preferiblemente, la capa de recubrimiento exterior está presente entre 5% y 25% basado en el peso total de
- 35 la formulación del comprimido, preferiblemente de 10% a 20%.
- [0038]** Opcionalmente, el núcleo además comprende un agente de relleno, un agente aglomerante, un agente antiadherente, un lubricante y un disgregante como excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, la capa de recubrimiento exterior del comprimido además comprende un antiadherente, un plastificante y un colorante como excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 **[0039]** Preferiblemente, los comprimidos de la invención comprenden un agente de relleno. Los materiales habitualmente utilizados como agente de relleno incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, lactosa, lactosa monohidratada, fructosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa en polvo, celulosa en sílice, sorbitol, sucrosa y talco o mezclas de los mismos. El agente de relleno preferido es celulosa microcristalina. El agente de relleno puede estar presente en una cantidad de 0,5% a 10% en peso, preferiblemente
- 45 de 0,5% a 8% en peso y más preferiblemente de 1% a 5% en peso del peso total del comprimido.
- [0040]** Preferiblemente, los comprimidos de la invención comprenden un agente aglomerante o aglutinante. Los materiales habitualmente utilizados como aglomerantes incluyen, aunque no se limitan a, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboxietilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de calcio y/o mezclas de los mismos. El agente aglomerante
- 50 preferido es polivinilpirrolidona. El aglomerante puede estar presente en una cantidad de 0,1% a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% a 9% en peso y más preferiblemente de 1% a 7,5% en peso del peso total del comprimido.
- [0041]** Preferiblemente, la formulación del comprimido según la invención comprende un agente antiadherente en el núcleo. La capa de recubrimiento exterior también puede comprender un agente antiadherente para eliminar la adherencia durante el proceso de revestimiento de la película.
- 55 **[0042]** Los materiales habitualmente utilizados como antiadherente incluyen, pero no se limitan a, dióxido de sílice coloidal y talco, siendo preferible el dióxido de sílice coloidal (aerosil) cuando se utiliza en el núcleo y el talco cuando se utiliza en la capa de revestimiento exterior.
- [0043]** El agente antiadherente está presente en el núcleo en una cantidad de 0,1% a 5% en peso, preferiblemente de 0,1% a 3,5% en peso, más preferiblemente de 0,1% a 1,5% en peso basado en el peso total del comprimido, y
- 60 hasta el 30% en peso, preferiblemente de 5% a 30% en peso basado en el peso total de la capa de recubrimiento exterior.
- [0044]** Preferiblemente, la formulación del comprimido según la invención comprende opcionalmente un lubricante. Los materiales habitualmente utilizados como lubricante incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico y sales de ácido esteárico tales como estearato de magnesio. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio. El lubricante
- 65 puede estar presente de 0,1% a 5% en peso, preferiblemente de 0,1% a 3% en peso basado en el peso total del comprimido.

- [0045]** Preferiblemente, la formulación del comprimido según la invención comprende opcionalmente un disgregante disgregante. Los materiales comúnmente utilizados como disgregante disgregante incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, croscarmelosa sódica y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente disgregante es almidón
- 5 pregelatinizado.
- [0046]** El agente disgregante está presente en el núcleo de los comprimidos desde 1% hasta 10% en peso, preferiblemente desde 1% hasta 8% en peso, más preferiblemente desde 2,5% hasta 7,5% en peso basado en el peso total del comprimido.
- [0047]** Preferiblemente, la capa de recubrimiento exterior comprende un plastificante para proporcionar mezclas de
- 10 películas homogéneas. El plastificante preferido incluye trietilcitrate, polietilenglicol o dibutil-sebacato, preferiblemente trietilcitrate. El agente plastificante puede estar presente en una cantidad de hasta el 20%, preferiblemente de 5% a 20% en peso basado en el peso total de la capa de recubrimiento exterior.
- [0048]** Los comprimidos de la invención incluyen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Todos estos excipientes deben ser "farmacéuticamente aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para el paciente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables
- 15 pueden incluir colorantes, aromatizantes como por ejemplo mentol, edulcorantes como por ejemplo manitol, conservantes, estabilizantes, antioxidantes y cualquier otro excipiente conocido por los expertos en la materia.
- [0049]** En una realización preferida, el comprimido farmacéutico según la invención comprende un núcleo que comprende de 40% a 90% en peso de mesalazina, de 1% a 20% de una relación en peso de 1:10 a 10:1 de una
- 20 mezcla de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% p/p, de 0,5% a 10% de celulosa microcristalina, de 0,1% a 10% en peso de polivinilpirrolidona y de 1% a 10% en peso de almidón pregelatinizado y comprendiendo la capa de recubrimiento exterior un polímero de liberación dependiente del pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 **[0050]** En una realización más preferida, el comprimido farmacéutico según la invención comprende un núcleo que comprende de 50% a 90% en peso de mesalazina, de 2% a 10% de una relación en peso de 1:10 a 10:1 de una mezcla de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% p/p, de 0,5% a 8% de celulosa microcristalina, de 0,5% a 9% en peso de polivinilpirrolidona y de 2% a 8% en
- 30 peso de almidón pregelatinizado y comprendiendo la capa de revestimiento exterior un polímero de liberación dependiente del pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- [0051]** En una realización más preferida, el comprimido farmacéutico según la invención comprende un núcleo que comprende de 60% a 80% en peso de mesalazina, de 3% a 5% de una relación en peso de 1:10 a 10:1 de una
- 35 mezcla de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% p/p, de 1% a 5% de celulosa microcristalina, de 1% a 7,5% en peso de polivinilpirrolidona y de 2,5% a 7,5% en peso de almidón pregelatinizado y comprendiendo la capa de revestimiento exterior un polímero de liberación dependiente del pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- [0052]** El segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para obtener el comprimido
- 40 farmacéutico oral del primer aspecto de la invención, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- a) mezclado de mesalazina con la matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% en una relación en peso de 1:10 a 10:1, y con el disgregante y el aglomerante, si están presentes, para obtener una mezcla;
- 45 b) granulación de la mezcla obtenida en la etapa a) con agua o con una solución acuosa de un aglomerante, previamente preparada, cuando el aglomerante está presente en la etapa a);
- c) secado del granulado obtenido en la etapa b);
- d) lubricación, si existe lubricante, de los gránulos secados y compresión de los mismos para obtener
- 50 el núcleo; y
- e) preparación de una dispersión acuosa que comprende el polímero dependiente del pH con los excipientes farmacéuticamente aceptables y recubrimiento del núcleo para obtener una capa de recubrimiento exterior y así el comprimido.
- [0053]** El procedimiento utilizado para el recubrimiento de los comprimidos puede ser cualquier método convencional
- 55 conocido por un experto en la materia.
- [0054]** Ventajosamente, en la etapa b) se prepara una solución acuosa de polivinilpirrolidona; en la etapa c) se lleva a cabo el secado en una secadora de lecho fluido; en la etapa d) se añade un lubricante para lubricar los gránulos secados y, a continuación, la compresión de la mezcla para obtener un núcleo y en la etapa e) una dispersión acuosa de una solución alcohólica de un agente antiadherente y el polímero dependiente del pH y se prepara un
- 60 plastificante para el revestimiento del núcleo y obtención de la capa de revestimiento exterior.
- [0055]** En otro aspecto de la invención, la presente invención se refiere a comprimidos según la invención para el tratamiento de colitis ulcerosa.
- [0056]** Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la invención de manera suficientemente completa.

## 65 EJEMPLOS

**Ejemplo 1**

[0057]

Componente del comprimido	(mg/comp.)	Función
<b>Núcleo del comprimido</b>		
Mesalazina	1000,00	API
HPMC Methocel K4M Premium	31,67	Matriz Hidrofílica
HPMC Methocel K100 LV Premium	31,67	Matriz Hidrofílica
Polivinilpirrolidona K30	25,33	Aglomerante
Almidón Pregelatinizado	60,83	Disgregante
Celulosa Microcristalina	40,17	Agente de relleno
Aerosil 200	18,67	Antiadherente
Estearato de Magnesio	10,00	Lubricante
<b>Componente del comprimido</b>		
<b>Recubrimiento del comprimido</b>		
Talco	29,14	Antiadherente
Copolímero ácido metacrílico/metil metacrilato 1:2 (Eudragit® S)	10,02	Polímero de liberación controlada
Copolímero ácido metacrílico/metil metacrilato 1:1 (Eudragit® L)	90,18	Polímero de liberación controlada
Trietil citrato	80,16	Plastificante
Dióxido de Titanio	0,5	Colorante
Óxido férrico	1,5	Colorante

5

[0058] La mesalazina, HPMC Methocel K4M Premium, HPMC Methocel K100 LV Premium y el almidón pregelatinizado se mezclan y a continuación se granulan con una solución de polivinil pirrolidona (15%) en agua purificada.

10 [0059] Los gránulos se secan en un secador de lecho fluido. Los gránulos secados se pasan a través de un tamiz de malla adecuado. Estos gránulos se mezclan con dióxido de sílice coloidal y celulosa microcristalina y se lubrican con estearato de magnesio.

[0060] A continuación, la mezcla final se comprime.

[0061] Los comprimidos se revisten con la suspensión de revestimiento gastro-resistente (solución alcohólica de talco, Eudragit S 100, Eudragit L100 y trietilcitrato).

15

Ejemplos 2 a 3

[0062] Utilizando un procedimiento parecido al descrito en el ejemplo 1, se prepararon los comprimidos que contienen 1000 mg de mesalazina y diferentes cantidades de la mezcla de HPMC mostrada en la Tabla 1.

20

Ejemplo	HPMC Methocel K4M : HPMC Methocel K100 LV 1:1 mezcla (% en peso)*
2	1
3	20

\* El porcentaje en peso se refiere al peso total de los comprimidos (s).

A continuación, se muestra la composición de comprimidos obtenidos según los ejemplos 2 y 3:

<b>Componente del comprimido</b>	<b>Ejemplo 2 (mg/comp.)</b>	<b>Ejemplo 3 (mg/comp.)</b>
<b>Núcleo del comprimido</b>		
Mesalazina	1000,00	1000,0
HPMC Methocel K4M Premium	6,09	121,8
HPMC Methocel K100 LV Premium	6,09	121,8
Polivinilpirrolidona K30	25,33	25,30
Almidón Pregelatinizado	60,83	60,80
Celulosa Microcristalina	46,83	46,80
Aerosil 200	18,67	18,67
Estearato de magnesio	10,00	10,00
<b>Componente del comprimido</b>	<b>(mg/comp.)</b>	<b>(mg/comp.)</b>
<b>Recubrimiento del comprimido</b>		
Talco	27,92	33,43
Copolímero ácido metacrílico/metil metacrilato 1:2 (Eudragit® S)	9,60	11,49
Copolímero ácido metacrílico/metil metacrilato 1:1 (Eudragit® L)	86,41	103,45
Trietil citrato	76,81	91,96
Dióxido de titanio	0,48	0,57
Óxido férrico	1,44	1,72

Método de disolución

- 5 **[0063]** Para todos los ejemplos, los comprimidos se ensayaron para conocer la disolución de la mesalazina en un aparato USP Tipo II. Disolución media: 2 h en HCl, 1 h a pH 6,4 y 9 h a pH 7,2.
- [0064]** El perfil de disolución obtenido para las formulaciones descritas en los ejemplos 1 a 3 se muestra en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como ingrediente activo con un núcleo y un recubrimiento exterior gastro-resistente, **5 caracterizado por el hecho de que** dicho núcleo comprende:
- i) mesalazina de 40% a 90% en peso basado en el peso total del comprimido; y
  - ii) una matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad **10 inferior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% en una relación en peso de 10:1 a 1:10, estando dicha matriz hidrofílica presente de 1% hasta 20% en peso basado en el peso total del comprimido;**
- y por el hecho de que** dicho recubrimiento exterior gastro-resistente comprende:
- iii) un polímero de liberación dependiente del pH, **15 estando dicha capa de recubrimiento exterior presente de 5% a 25% en peso basado en el peso total del comprimido.**
2. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde la mesalazina está presente de 50% a 90%, preferiblemente de 60% a 80% en peso basado en el peso total del comprimido.
- 20** 3. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde la matriz hidrofílica está presente de 1% a 15%, preferiblemente de 2% a 10%, y más preferiblemente de 3% a 5% en peso basado en el peso total del comprimido.
4. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde la capa de recubrimiento exterior está presente de 10% a 20% en peso basado en el peso total del comprimido.
- 25**
5. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde la matriz hidrofílica consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa-s en una solución acuosa al 2% en una relación en peso de 1:1.
- 30**
6. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde la matriz hidrofílica está presente de 1% a 15%, preferiblemente de 2% a 10% y más preferiblemente de 3% a 5% en peso basado en el peso total del comprimido.
7. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde el polímero de liberación dependiente del pH **35** está presente en una cantidad de 15% a 75% en peso respecto la capa de recubrimiento exterior del comprimido
8. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde el núcleo además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un agente de relleno, un aglomerante, un agente antiadherente, un lubricante o un disgregante.
- 40**
9. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 1, donde la capa de revestimiento exterior del comprimido además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un antiadherente, un plastificante o un colorante.
- 45** 10. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 8, donde el agente de relleno está presente en una cantidad de 0,5% a 10%, preferiblemente de 0,5% a 8%, y más preferiblemente de 1% a 5% en peso del peso total del comprimido.
11. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 8, donde el aglomerante está presente en una cantidad de **50** 0,1% a 10%, preferiblemente de 0,5% a 9%, y más preferiblemente de 1% a 7,5% en peso respecto el peso total del comprimido.
12. Comprimido farmacéutico oral según las reivindicaciones 8 y 9, donde el agente antiadherente está presente en una cantidad de 0,1% a 5%, preferiblemente de 0,1% a 3,5%, más preferiblemente de 0,1% a 1,5% en peso basado **55** en el peso total del comprimido y hasta el 30%, preferiblemente de 5% a 30% en peso del peso total de la capa de revestimiento exterior.
13. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 8, donde el lubricante está presente de 0,1% a 5%, preferiblemente de 0,1% a 3% en peso basado en el peso total del comprimido.
- 60**
14. Comprimido farmacéutico oral según la reivindicación 8, donde agente disgregante está presente de 1% a 10%, preferiblemente de 1% a 8%, más preferiblemente de 2,5% a 7,5% en peso basado en el peso total del comprimido.
15. Comprimido farmacéutico oral de liberación controlada según la reivindicación 9, donde el agente plastificante **65** está presente en una cantidad de hasta el 20%, preferiblemente de 5% a 20% en peso basado en el peso total de la capa de recubrimiento exterior.

16. Procedimiento para la obtención de un comprimido farmacéutico oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado por el hecho de que se llevan a cabo las siguientes etapas:

- 5 a) mezclado de mesalazina con la matriz hidrofílica que consiste en hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad inferior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad superior a 200 mPa·s en una solución acuosa al 2% en una relación en peso de 1:10 a 10:1, y con el disgregante y el aglomerante, si están presentes, para obtener una mezcla;
- 10 b) granulación de la mezcla obtenida en la etapa a) con agua o con una solución acuosa de un aglomerante, previamente preparada, cuando el aglomerante está presente en la etapa a);
- c) secado del granulado obtenido en la etapa b);
- d) lubricación, si está presente el lubricante, de los gránulos secados y compresión de los mismos para obtener el núcleo; y
- 15 e) preparación de una dispersión acuosa que comprende el polímero dependiente del pH con el resto de excipientes farmacéuticamente aceptables y recubrimiento del núcleo para obtener una capa de recubrimiento exterior y, así, el comprimido.
17. Procedimiento según la reivindicación 16, donde en la etapa b) se prepara una solución acuosa de polivinilpirrolidona.
- 20 18. Procedimiento según la reivindicación 16, donde en la etapa c) se lleva a cabo el secado en una secadora de lecho fluido;
19. Procedimiento según la reivindicación 16, donde en la etapa d) se añade un lubricante para lubricar los gránulos secados y, a continuación, comprimir la mezcla para obtener un núcleo.
- 25 20. Procedimiento según la reivindicación 16, donde en la etapa e) se prepara una dispersión acuosa de una solución alcohólica de un agente antiadherente y el polímero dependiente del pH y un plastificante para el recubrimiento de núcleo y así la obtención de la capa de recubrimiento exterior.
- 30 21. Comprimido farmacéutico oral para la liberación controlada de mesalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de colitis ulcerosa.

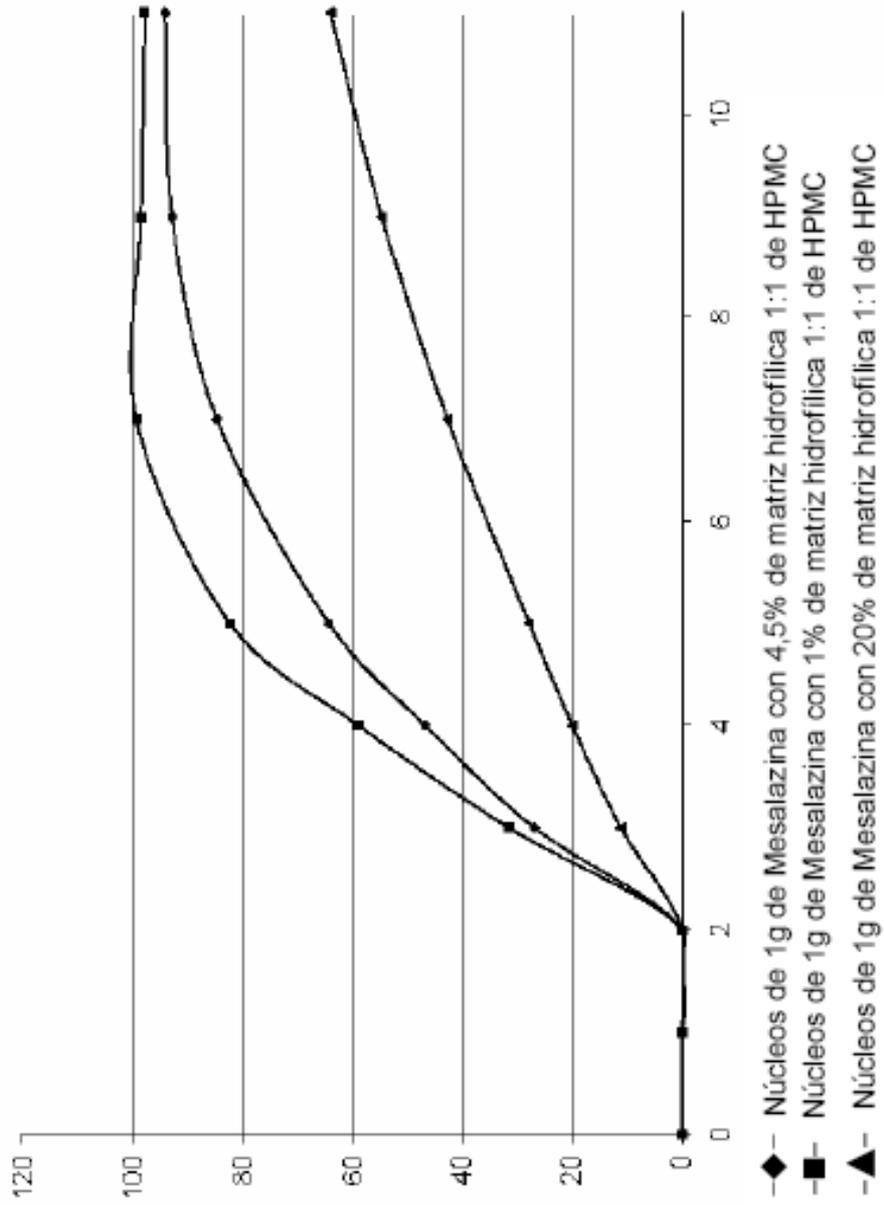


FIG. 1

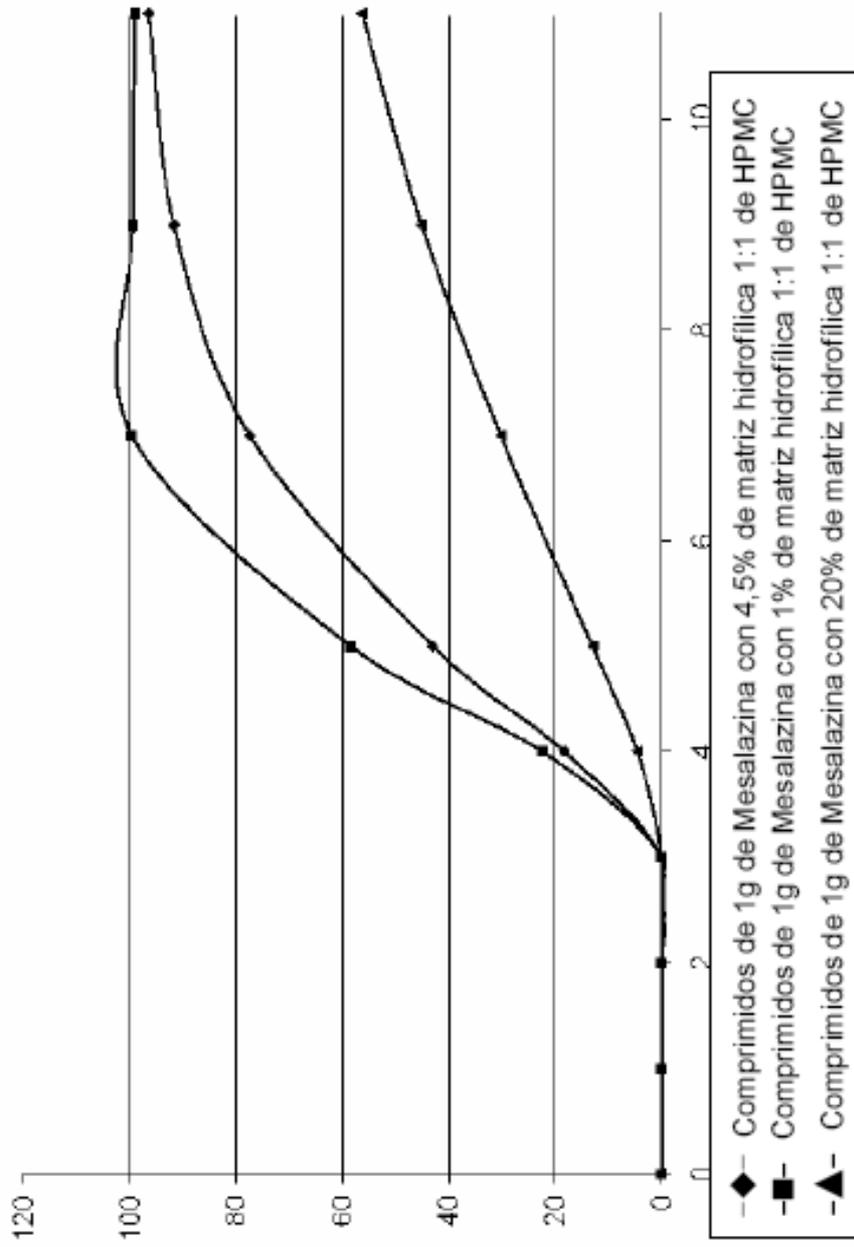


FIG 2