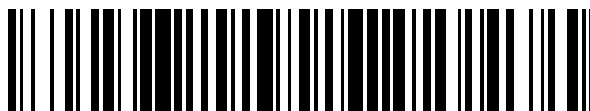


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 245**

51 Int. Cl.:

A61K 31/606 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2004 E 04729050 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1615648**

54 Título: **Sobre de mesalazina con alta carga de fármaco**

30 Prioridad:

23.04.2003 DK 200300612

23.04.2003 EP 03388023

23.04.2003 US 464649 P

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

18.08.2014

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
POLARIS AVENUE 144
2132 JX HOOFDORP, NL**

72 Inventor/es:

JEPSEN, SVENN, KLÜVER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 486 245 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

Sobre de mesalazina con alta carga de fármaco

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una alta carga de un fármaco activo.

- 5 En particular, se refiere a una formulación farmacéutica particulada que comprende una alta carga (es decir, con un alto % en peso de fármaco activo) de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalamina, mesalazina) para administración oral así como a un procedimiento para producirlo y un sobre para la formulación.

Antecedentes técnicos

- 10 Se conocen formulaciones farmacéuticas orales que comprenden mesalazina, que son comprimidos o bien granulados. El granulado se puede envasar en sobres. Para los propósitos de la presente invención, un "sobre" se referirá a una envoltura o bolsa para un granulado, mientras que "granulado" se refiere a partículas, granulado o partículas esferonizadas.

- 15 En la actualidad, se conocen comprimidos que contienen 250 o 500 mg de mesalazina. Típicamente, los comprimidos de 250 mg pesan aproximadamente 540 mg, es decir tienen una carga de fármaco de (250/540) % en peso = 46 % en peso. Los comprimidos que contienen hasta un 84 % en peso de mesalazina se han descrito en la solicitud de patente WO 00/44353 con el título "Pharmazeutische Zusammensetzungen".

Para sobres, Dr. Falk Pharma ha lanzado un producto que reivindica que contiene 500 mg de mesalazina en un sobre de 930 mg, correspondiente a una carga de fármaco de un 54 % en peso.

- 20 En la actualidad, a menudo se prescriben hasta 4 g de mesalazina para el tratamiento diario de enfermedades intestinales, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Si se administran 4 g de mesalazina en comprimidos de 250 mg, el paciente necesita tragar 16 comprimidos al día. De forma alternativa, se pueden administrar comprimidos de 500 mg, pero con una carga de fármaco en el intervalo del 50 %, los comprimidos pesarán aproximadamente 1 g cada uno, lo que a muchos pacientes les resulta demasiado grande para tragar.

- 25 Existe una necesidad de proporcionar un producto que permita administrar dosis diarias grandes de fármaco sin afectar de manera adversa el cumplimiento por parte del paciente.

- 30 Se conocen procedimientos para fabricar formulaciones farmacéuticas orales que comprenden mesalazina a escala industrial. Sin embargo, los procedimientos conocidos de fabricación necesitan un gran número de etapas de producción para lograr un producto que tenga unas características de liberación deseables. Esto da lugar a una fabricación engorrosa y cara.

Divulgación de la invención

Estos problemas y otros mencionados a continuación se tratan por los aspectos de la invención.

- 35 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oral en forma de granulado y envasada en un sobre que consiste esencialmente en un 92 - 98, preferentemente un 94 - 96 % en peso de mesalazina, polivinilpirrolidona como aglutinante farmacéuticamente aceptable, y un recubrimiento que comprende un agente modificador de la liberación.

Estos aspectos proporcionan una composición farmacéutica de alta carga.

Para los propósitos de la presente invención, "mesalazina" también engloba sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como las que se mencionan en el documento WO 97/23199 p. 15, 1. 17 - p. 6, 1. 12.

- 40 La formulación es en forma de granulado.

La formulación farmacéutica de la presente invención Povidona en una cantidad seleccionada de un 1; 2; 3; 4; 5; 6 y un 7 % en peso. De acuerdo con un aspecto preferente, preferentemente la formulación comprende un 3 - 7; más preferentemente un 4 - 6; lo más preferente un 5 % en peso de Povidona.

- 45 De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica contiene además un recubrimiento que comprende un agente modificador de la liberación, tal como etilcelulosa, cera de carnauba, goma laca o una mezcla de cualquiera de estas. Es preferente etilcelulosa.

El recubrimiento seleccionado depende, entre otros, del patrón de liberación deseado. Se puede elegir de materiales de barrera limitantes del paso, por ejemplo, material de recubrimiento entérico o retardado, tal como polimetacrilato, disponible comercialmente en forma de Eudragits, por ejemplo, Eudragit NE 40 D o Eudragit L 100. Cuando se usa un

polímero semipermeable, etilcelulosa es el recubrimiento más preferente.

De acuerdo con un aspecto, la formulación es una formulación de liberación sostenida.

5 De acuerdo con un aspecto, la proporción del peso de dicho recubrimiento con respecto al peso de dicha mesalazina o dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre un 0,1-10 %; 0,3-7 %; 0,5-5 %; 0,7-3 %; 0,8-2 %; y un 0,9-1,5 %. La cantidad de recubrimiento se puede ajustar hasta alcanzar el perfil de liberación deseado. Una cantidad de recubrimiento muy alta puede impedir la liberación del ingrediente activo.

10 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que tiene características de liberación *in vitro* de mesalazina de al menos un 40, 50, 60, 70, 80, o 90 % liberado después de 240 min, de la cantidad total de mesalazina en la formulación, medido en un sistema modelo usando un USP Paddle System 2 que funciona a 37 °C con agitación a 100 rpm. Normalmente, es preferente una mayor liberación para garantizar la liberación eficaz en los intestinos.

De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica tiene características de liberación *in vitro* de mesalazina de

- a) un 5 - 25 % liberado después de 15 min;
- 15 b) un 30 - 70 %, preferentemente un 40 - 60 %, liberado después de 90 min; y
- c) un 75 - 100 % liberado después de 240 min;

de la cantidad total de mesalazina en la formulación, medido en un sistema modelo usando un USP Paddle System 2 que funciona a 37 °C con agitación a 100 rpm.

Los parámetros de disolución para el sistema modelo fueron:

20 Medio de disolución: 1000 ml tampón fosfato de sodio desgasificado 0,1 M, pH 7,5.

Aparato: procedimiento USP 23 Paddle (aparato 2)

Velocidad de rotación de eje: 100 rpm. Se usaron sobres de 1 g para los experimentos.

25 De acuerdo con un primer aspecto preferente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que tiene un factor de similitud f_2 superior a un número seleccionado de 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, y 70, en comparación con un estándar que tiene las características de liberación *in vitro* de mesalazina de

- a) 12 % liberado después de 15 min;
- b) 50 % liberado después de 90 min; y
- c) 85 % liberado después de 240 min;

30 medido en las condiciones enumeradas anteriormente.

El factor de similitud f_2 se define como

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{0.5} * 100 \right\}$$

35 en el que n es el número de puntos temporales, R(t) es la media del porcentaje de ingrediente activo disuelto del estándar, y T(t) es la media del porcentaje de ingrediente activo disuelto de la formulación de acuerdo con la invención. Normalmente, el factor de similitud se considera satisfactorio si está en el intervalo de 50 - 100, pero, para los propósitos de la presente invención puede ser incluso menor.

De acuerdo con un segundo aspecto preferente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que tiene un factor de similitud f_2 superior a un número seleccionado de 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, y 70, en comparación con un estándar que tiene las características de liberación *in vitro* de mesalazina de

- 40 d) 21 % liberado después de 15 min;
- e) 68 % liberado después de 90 min; y
- f) 94 % liberado después de 240 min;

medido en las condiciones enumeradas anteriormente.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar una formulación farmacéutica como se define anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento las etapas:

- a) mezclar mesalazina con líquidos de granulación que consisten en Povidona disuelta en agua;
 - 5 b) obtener el granulado por granulado, compactado o extrudido;
 - c) secar el granulado;
 - d) ajustar el tamaño del granulado según sea necesario; y
 - e) tamizar el granulado según sea necesario; caracterizado en la etapa adicional de:
 - f) recubrir el granulado; y opcionalmente además:
 - 10 g) tamizar el granulado recubierto;
 - h) purgar de aire el granulado recubierto;
- y además
- i) envasar el granulado recubierto en un sobre.

Este procedimiento proporciona un procedimiento de fabricación sencillo para formulaciones farmacéuticas.

- 15 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que se proporciona sin esferonización. Por tanto, la composición se puede obtener sin esferonización. De este modo, se elimina la necesidad de un agente de esferonización, lo que permite que la composición farmacéutica tenga una alta carga de fármaco.

Se ha usado la esferonización para obtener un producto reproducible a escala industrial, siendo el producto visualmente atractivo y fácil de administrar, dando lugar a un alto cumplimiento por parte del paciente.

- 20 Hasta la presente invención se ha considerado necesario esferonizar fármacos de mesalazina para obtener un producto en sobre visualmente atractivo y fácilmente administrable. La esferonización implica el uso de un agente o potenciador de esferonización, tal como celulosa microcristalina. La presencia de un agente de esferonización da lugar a cargas de fármaco menores que las que se pueden obtener en la presente invención.

- 25 Existe una demanda de una composición farmacéutica de alta carga libre de polvo. Se logra una formulación farmacéutica que cumple estos criterios de acuerdo con un aspecto de la invención sin esferonización. Dicha composición se puede proporcionar obteniendo un granulado. Se puede obtener un granulado por granulado, compactado o extrudido, para lograr un producto que sea visualmente atractivo para una persona a la que se le administra dicha formulación farmacéutica. El compactado se puede realizar, por ejemplo, por compactación con rodillos. Preferentemente, el granulado se obtiene por extrusión.

- 30 De acuerdo con un determinado aspecto preferente de la presente invención, la composición farmacéutica se obtiene de acuerdo con la solicitud de patente pendiente de publicación PCT/DKO1/00677 con el título "Method for the preparation of a pharmaceutical composition comprising 5-aminosalicylic acid for use in treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease" ("Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido 5-aminosalicílico para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn"), con modificaciones. Las modificaciones comprenden que el recubrimiento se debe adaptar de acuerdo con la presente invención, y que después del recubrimiento, el tamizado y la purga de nitrógeno, el granulado obtenido se envasa en sobres, sin la necesidad de excipientes adicionales (véase el ejemplo 3 y la Fig. 4 de dicha solicitud).
- 35

En la presente invención, el líquido de granulación consiste en Povidona disuelta en agua.

- 40 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento, en el que dicha etapa de secado c) se realiza en un secador de lecho fluidizado.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento, en el que dicha etapa de ajuste de tamaño d) se realiza por molienda.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento, en el que la etapa de tamizado e) se realiza seleccionando el granulado que pasa por un tamiz de 1,8 mm, pero que no pasa por un tamiz de 0,5 mm.

- 45 Se pueden usar otros tamices adecuados, por ejemplo, que tengan tamaños seleccionados del grupo que consiste en 4,0; 3,15; 2,5; 2,0; 1,8; 1,6; 1,4; 1,25; 1,18; 1,0; 0,9; 0,8; 0,71; 0,6; 0,5 y 0,4 mm para seleccionar el granulado deseado. Los tamices se pueden elegir para determinar los límites superiores y/o inferiores de los tamaños de partícula.

- 5 De acuerdo con otro aspecto, los gránulos resultantes, después de que se han molido, tienen una distribución del tamaño de partícula medida por análisis de tamiz en la que la fracción principal es de 850 μm a 1000 μm . Se pueden variar los orificios en una extrusora para obtener el tamaño de partícula deseado. De acuerdo con un aspecto, más de un 75 %, preferentemente más de un 85 % y lo más preferentemente más de un 90 % de los gránulos tienen un tamaño de partícula de 850 μm a 1000 μm .
- De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento, en el que la etapa de recubrimiento f) se realiza con etilcelulosa.
- 10 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento, en el que la etapa de recubrimiento f) se realiza pulverizando con una cantidad de material de recubrimiento, ajustado de acuerdo con el área de superficie específica, que está en el intervalo 0,09 - 0,17 mg/cm^2 , preferentemente 0,11 - 0,15 mg/cm^2 , más preferente 0,12 - 0,14 mg/cm^2 , seguido de secado. Se ha descubierto que estas cantidades son adecuadas para el recubrimiento con etilcelulosa.
- Se ha descubierto que el perfil de liberación deseado se puede obtener ajustando la cantidad de material de recubrimiento usado de acuerdo con el área de superficie específica.
- 15 El área de superficie específica se puede medir por permeametría de acuerdo con "Evaluation of a permeametry technique for surface area measurement of coarse particulate materials, International Journal of Pharmaceutics, Eriksson et al., 1990, 63, p. 189-199".
- El granulado obtenido con la solicitud de patente pendiente de publicación PCT/DK01/00677, preferentemente con modificaciones de acuerdo con la presente invención, es especialmente preferente, ya que tiene una superficie lisa que facilita la medida del área de superficie específica así como el posterior recubrimiento.
- 20 Para poder determinar la cantidad de recubrimiento que se ha de aplicar a los gránulos, se mide la superficie. Basándose en la correlación medida entre la cantidad de recubrimiento por área de superficie y el perfil de la tasa de disolución, se puede predecir la cantidad de recubrimiento necesaria a partir del área de superficie medida de los gránulos. La cantidad se ajusta por ensayo y error, ya que depende de las condiciones exactas usadas, por ejemplo, aparato y excipientes.
- 25 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento, en el que la etapa de tamizado g) se realiza sobre un tamiz rotatorio, preferentemente con un tamaño de malla de 2,5 mm, para obtener un granulado recubierto de un tamaño menor de o igual a 2,5 mm.
- 30 Se pueden usar otros tamices adecuados, por ejemplo, que tengan tamaños seleccionados del grupo que consiste en 4,0; 3,15; 2,5; 2,0; 1,8; 1,6; 1,4; 1,25; 1,18; 1,0; 0,9; 0,8; 0,71; 0,6; 0,5 y 0,4 mm para seleccionar el tamaño deseado de granulado recubierto.
- De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende una cantidad total de mesalazina elegida del grupo que consiste en 0,5 g; 1,0 g; 1,5 g; 2 g; 3 g; 4 g; 5 g; 6 g; 8 g y 10 g.
- 35 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad intestinal (IBD), preferentemente enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- La formulación de acuerdo con la invención se administra al paciente preferentemente 1, 2, 3 o 4 veces al día.
- El presente sobre se puede usar para cualquier formulación farmacéutica, pero en especial es adecuado para almacenar productos farmacéuticos que comprenden compuestos sensibles tales como mesalazina.
- 40 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a un sobre, que comprende las capas:
- i) papel;
 - ii) capa de unión, preferentemente un adhesivo tal como polietileno;
 - iii) capa de barrera, preferentemente lámina de aluminio; y
- 45 iv) capa de sellado, preferentemente polietileno de baja densidad.
- La mesalazina es sensible a la humedad, el aire atmosférico y/o a la luz. Por lo tanto, un sobre para un producto que contiene mesalazina debe proporcionar preferentemente una barrera para la humedad, el aire atmosférico y la luz. El sobre también debe ser fácil de abrir para un paciente, preferentemente sin el uso de herramientas adicionales, tales como tijeras. Ha sido un problema proporcionar un sobre con las propiedades de barrera necesarias sin sacrificar la
- 50 posibilidad de abrir rasgando el sobre con dedos humanos. Además, los sobres existentes tienden a sufrir la

acumulación de electricidad estática. Preferentemente, un sobre debe ser fácil de fabricar, fácil de llenar, fácil de vaciar, y debe tener un aspecto atractivo para mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

5 Este aspecto proporciona un sobre que da larga estabilidad en almacenamiento para una composición farmacéutica contenida en el mismo, por ejemplo, en el que el ingrediente farmacéutico activo es mesalazina. Además, el sobre es fácil de rasgar y se elimina la electricidad estática, lo que proporciona un sobre que se puede vaciar completamente de su contenido. La combinación del sobre y la formulación oral de acuerdo con la presente invención proporciona poca acumulación de electricidad estática.

10 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere al sobre, en el que la capa de unión ii) tiene preferentemente un peso por unidad de área de 6-20 g/m², preferentemente 9-15 g/m², más preferente 12 g/m²; la capa de barrera iii) tiene preferentemente un espesor de 6-30 μm, más preferente 7-25 μm, preferentemente 9-25 μm, más preferente 8-20 μm, preferentemente 9-15 μm, más preferente 12 μm; y/o la capa de sellado iv) tiene preferentemente un peso por unidad de área de 10-100 g/m², más preferente 15-75 g/m², preferentemente 20-50 g/m², más preferentemente 30-40 g/m², lo más preferente 35 g/m².

15 El papel externo i) tiene, en un modo de realización preferente, un peso por unidad de área de 10-100 g/m², preferentemente 30-70 g/m², lo más preferente 50 g/m².

Se ha probado que el sobre es adecuado para almacenar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

Ejemplos

A menos que se establezca de otro modo, todos los porcentajes en % en peso.

20 Ejemplo 1

Se proporcionó un lote de producción de 180.000 sobres de gránulos de liberación prolongada como sigue.

Constituyentes	Cantidad	Especificación
mesalazina	180 kg	Ferring
Povidona	9 kg	Ph. Eur.
25 Agua, purificada	33,3 kg**	Ph. Eur.
Etilcelulosa	1,9 kg***	Ph. Eur.
Acetona	188 kg**	Ph. Eur.

** Se evapora durante la producción.

30 *** Se ajustó la cantidad de etilcelulosa para garantizar el perfil de disolución deseado del producto terminado. Ph. Eur. se refiere a la edición actual en el momento de la presentación de la presente solicitud.

35 El procedimiento de fabricación se asemeja mucho al procedimiento de fabricación descrito en la solicitud de patente pendiente de PCT/DK01/00677, con algunas excepciones. Se ajusta la cantidad y el tipo de ingredientes y, en particular, se reduce la cantidad de etilcelulosa para obtener el perfil de disolución deseado. En este ejemplo, no se fabricó ningún comprimido, por lo que no se incluyen excipientes para este propósito, no se realiza ninguna mezcla en seco después de la purga de aire, y no se realiza la formación de comprimidos. Por lo tanto, el producto granulado que resulta del presente procedimiento es diferente del comprimido de dicha solicitud.

El procedimiento de fabricación para la formulación se puede dividir en 9 etapas:

1. Preparación de líquido de granulación
2. Granulación de mesalazina con agua y PVP
- 40 3. Extrusión
4. Secado en lecho fluidizado
5. Molienda
6. Tamizado
7. Recubrimiento
- 45 8. Tamizado

9. Purgado de aire

	Equipo para la producción	Función
	Extrusora E220 NICA	Extrusión
	Rotostat T05	Mezclado
5	Secador de lecho fluidizado NIRO	Secado
	Quadro Comil U10	Molienda
	Tamiz Mogensen	Tamizado
	Huttlin Kugelcoater HKC 400	Recubrimiento
	Tamiz rotatorio Prodima	Tamizado
10	Unidad de purgado	Purga de aire

Etapa 1:

Para un lote del líquido de granulación, se llena agua en un tambor Müller. Se pone el mezclador en posición y se comienza. Se espolvorea lentamente polivinilpirrolidona (PVP) sobre el agua y se deja que el mezclador funcione un tiempo fijado hasta que se disuelva toda la PVP.

15 Etapa 2 y 3:

Se dispone la mesalazina en una tolva de vibración Prodima y por el uso de una cinta transportadora se transporta la mesalazina hasta un alimentador de cinta por peso que dosifica la mesalazina en la línea continua Niro. En la primera parte de la línea Niro se mezclan la mesalazina y la solución acuosa de PVP hasta una masa húmeda antes de transportarse en la extrusora. Después de la extrusión de la masa húmeda de mesalazina y PVP/agua a través de una pantalla de malla de 0,9 mm, los gránulos entran directamente en el secador de lecho fluidizado.

20 Etapa 4:

El secador de lecho fluidizado se divide en dos secciones principales. En la primera sección, se secan los gránulos sobre la superficie para evitar que se peguen entre sí. En esta sección del lecho fluidizado, tiene lugar una mezcla aleatoria de los gránulos. Después de un cierto tiempo de residencia, se mueven los gránulos a la segunda parte del secador donde tiene lugar el secado real. En la segunda parte del secador, se guían los gránulos por el uso del aire del secador a través del secador (patrón especial de orificios en la placa de branquias). Cuando se secan los gránulos, se deja que caigan dentro de un tambor situado bajo el lecho fluidizado. El lecho fluidizado se construye de tal como que el tiempo de permanencia global en el lecho fluidizado es aproximadamente de 2½ horas.

25 Etapa 5:

Etapa 5:

30 Los tambores que contienen los gránulos secos se disponen hacia abajo sobre la parte superior del molino y los gránulos se muelen suavemente usando una pantalla, que sólo romperá los gránulos que sean demasiado grandes. Después de pasar por el molino, se deja que los gránulos caigan dentro de un tambor.

Etapa 6:

35 Debido al hecho de que el procedimiento de molienda genera una pequeña cantidad de gránulos subdimensionados, se tamizan los gránulos usando un tamiz de vibración Mogensen. Los gránulos, que pasan por la pantalla de 0,8 mm, se descargan o se pueden recoger para reprocesamiento almacenados en recipientes etiquetados, herméticos.

Etapa 7:

Se recubren 200 kg de gránulos tamizados en una recubridora Kugel (sistema de lecho fluidizado) con un líquido de recubrimiento que consiste en etilcelulosa disuelta en acetona.

40 Para poder determinar la cantidad apropiada de etilcelulosa necesaria para aplicar sobre los gránulos para obtener el perfil de tasa de disolución deseable, se mide el área de superficie de los gránulos antes del procedimiento de recubrimiento. La predicción de la cantidad de recubrimiento que es necesario aplicar sobre los gránulos se ha desarrollado en base al hecho de que existe una correlación entre la cantidad de recubrimiento por área de superficie y la tasa de disolución de los gránulos.

45 Cuando se realizó la etapa de recubrimiento en una recubridora HKC 400 Hüttlin Kugel y seguido de tamizado a escala, las características de liberación de acuerdo con la invención, medido como % liberado de la cantidad total de mesalazina o de acuerdo con el primer aspecto preferente como se define por el factor de similitud, se logró cuando se

ajustó la cantidad de etilcelulosa a 0,13 mg/cm².

Después de terminar el procedimiento de recubrimiento, se cargan los gránulos recubiertos en un tambor para el procesamiento adicional.

Etapa 8:

- 5 Después del procedimiento de recubrimiento, se tamizan los gránulos recubiertos en un tamiz rotatorio Prodimá. Los trozos grandes se desechan.

Etapa 9:

- 10 Después de tamizar el lote de gránulos recubiertos, se dividen en dos tambores para purgar con aire comprimido o nitrógeno. Se purgan los gránulos durante 6-14 horas. Este procedimiento de purgado es necesario para reducir la cantidad de disolvente residual (acetona) en los gránulos recubiertos.

Este lote dio un granulado con la siguiente composición aproximada:

mesalazina	94,3 %
Povidona	4,7 %
Etilcelulosa	1,0 %

- 15 Posteriormente, se llenó el granulado en sobres.

El material de los sobres tenía la siguiente composición:

Papel, recubierto con caolín	50 g/m ²
Polietileno, baja densidad	12 g/m ²
Lámina de aluminio	12 µm
20 Polietileno, baja densidad	35 g/m ²

Para el presente ejemplo, 12 g/m² PE corresponde a 13 µm, y 35 g/m² PE corresponde a 38 µm. El material tenía un gramaje de 129 g/m². La permeabilidad al vapor de agua fue de <0,05 g/m², 24 h, 25 °C, 75 % HR, y al O₂ <0,05 ml/m², 24 h, atm, 23 °C, 75 % HR.

- 25 Se pliegan los sobres alrededor del tubo de llenado de una estación de llenado/sellado, de modo que el papel esté en el lado exterior del sobre, y a continuación, se sella longitudinalmente, con un polietileno de baja densidad como capa de sellado. Después de formar el sello transversal en la parte inferior, se llena el sobre con granulados, y a continuación se sella de nuevo en la parte superior y finalmente se corta.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica oral en forma de un granulado que consiste esencialmente en
 - de un 92 a un 98 % en peso de mesalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - polivinilpirrolidona como aglutinante farmacéuticamente aceptable, y
- 5 - un recubrimiento que comprende un agente modificador de liberación, en la que dicha formulación farmacéutica se envasa en un sobre y tiene características de liberación *in vitro* de mesalazina de
 - a) un 5 - 25 % liberado después de 15 min;
 - b) un 30 - 70 %, preferentemente un 40 - 60 %, liberado después de 90 min; y
 - 10 c) un 75 - 100 % liberado después de 240 min;

de la cantidad total de mesalazina en la formulación medida en un sistema modelo usando un USP Paddle System 2 que funciona a 37 °C con agitación a 100 rpm y usando un sobre de 1 g y 1000 ml de tampón de fosfato de sodio desgasificado 0,1 M pH 7,5.
- 15 2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un factor de similitud f_2 superior a 30, preferentemente superior a 40, más preferente superior a 50, en comparación con un estándar que tiene características de liberación *in vitro* de mesalazina de
 - a) 12 % liberado después de 15 min;
 - b) 50 % liberado después de 90 min; y
 - c) 85 % liberado después de 240 min;

20 medido en las condiciones de la reivindicación 1.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el recubrimiento comprende o consiste en etilcelulosa.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción del peso de dicho recubrimiento con respecto al peso de dicha mesalazina o dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de 0,1—10 %; 0,3-7 %; 0,5-5 %; 0,7-3 %; 0,8-2 %; y 0,9-1,5 %.
- 25 5. Un procedimiento para fabricar una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas:
 - a) mezclar mesalazina con líquido de granulación que consiste en Povidona disuelta en agua;
 - b) obtener el granulado por granulado, compactado o extrudido;
 - 30 c) secar el granulado;
 - d) ajustar el tamaño del granulado según sea necesario; y
 - e) tamizar el granulado según sea necesario; caracterizado por la etapa adicional de:
 - f) recubrir el granulado; y opcionalmente además:
 - g) tamizar el granulado recubierto;
 - 35 h) purgar de aire el granulado recubierto;

y además:

 - i) envasar dicho granulado recubierto en un sobre.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha etapa de secado c) se realiza en un secador de lecho fluidizado.
- 40 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que dicha etapa de ajuste de tamaño d) se realiza por molienda.

ES 2 486 245 T3

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que dicha etapa de tamizado e) se realiza seleccionando el granulado que pasa por un tamiz de 1,8 mm, pero que no pasa por un tamiz de 0,5 mm.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que dicha etapa de recubrimiento f) se realiza con etilcelulosa.
- 5 10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en el que dicha etapa de recubrimiento f) se realiza aplicando una cantidad de material de recubrimiento ajustada, de acuerdo con el área de superficie específica, que está en el intervalo 0,09 - 0,17 mg/cm², 0,11 - 0,15 mg/cm², seguido de secado.
11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-10, en el que dicha etapa de tamizado g) se realiza sobre un tamiz rotatorio, preferentemente con un tamaño de de malla de 2,5 mm.
- 10 12. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una cantidad de dosificación total de mesalazina elegida del grupo que consiste en 0,5 g; 1,0 g; 1,5 g; 2 g; 3 g; 4 g; 5 g; 6 g; 8 g; y 10 g.
13. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de enfermedad intestinal, preferentemente enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

15