

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 345**

51 Int. Cl.:

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008 E 11169711 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2380564**

54 Título: **Composición farmacéutica oral**

30 Prioridad:

04.04.2007 US 907490 P
16.01.2008 US 6498 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2014

73 Titular/es:

SIGMOID PHARMA LIMITED (100.0%)
Invent Centre Dublin City University
Dublin 9, IE

72 Inventor/es:

COULTER, IVAN

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 524 345 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

Composición farmacéutica oral

La presente invención se refiere a composiciones de liberación modificada de miniesferas o minicápsulas múltiples.

5

Introducción

Un principio fundamental que es la base de la intervención fármaco-terapéutica es la necesidad de una molécula de fármaco para interactuar con su receptor específico. Haciendo frente a esta necesidad, la tecnología de formulación farmacéutica ha desarrollado métodos para mejorar la solubilidad de fármacos y para mantener moléculas de fármacos solubilizados como entidades moleculares individuales.

10

Los contenidos y el medio en el tracto gastro-intestinal (GIT) son principalmente de naturaleza acuosa. La solubilidad de los fármacos en el GIT depende de sus propiedades fisicoquímicas y se ve afectada entre otros factores por el pH, sales biliares, bacterias, contenido de agua. Generalmente, dependiendo del pH local, los fármacos hidrófilos o solubles en agua son fácilmente solubles en todo el GIT, mientras que los fármacos hidrófobos o lipófilos poco solubles en agua, son insolubles o tienen solubilidad limitada en el GIT.

15

Se han desarrollado varias tecnologías para hacer frente a la mejora de la solubilidad de fármacos hidrófobos y lipófilos. Se han desarrollado otras tecnologías para mejorar o mantener la solubilidad de los fármacos sensibles al pH para evitar la precipitación en ambientes ácidos, neutros o básicos.

20

Utilizando tecnologías de administración de fármacos orales tradicionales, se ha demostrado que la administración vía colon es difícil, en particular para fármacos de moléculas pequeñas con limitada solubilidad en agua. Esta dificultad surge de la preferencia de fármacos hidrófobos o lipófilos a agregarse en un medio acuoso. Por lo tanto, existe una necesidad de una tecnología que permita la igualación solubilidad de fármacos hidrófilos, hidrófobos o lipófilos cuando se liberan de un formato administrado por vía oral, independientemente de donde a lo largo del GIT se libere el fármaco, incluyendo en el colon.

25

Las formulaciones de liberación controlada se han adaptado principalmente a fármacos solubles en agua que se ajustan con las formas de pastillas o pellets convencionales y cuando se liberan de tales formatos son fácilmente solubles en el ambiente de GIT acuoso. Sin embargo, las formas convencionales no han facilitado los fármacos hidrófobos o lipófilos que óptimamente se formulan como no-polvos, tales como los que se formulan como diversos formatos a base de lípidos u otros formatos sólidos, semi-sólidos o líquidos a base de excipientes que mejoran la solubilidad. Es deseable una tecnología que permita que cualquier compuesto sea liberado en cualquier región del GIT en una forma soluble.

30

35

Se han desarrollado formulaciones a base de lípidos para mejorar la solubilidad de compuestos no solubles en agua e invariablemente toman una forma de aceite, emulsión, una suspensión, una forma de cera, un coloide, liposoma, u otra forma sólida no polvo. Además, las formulaciones basadas en lípidos han sido utilizadas para mejorar la permeabilidad de los compuestos, incluyendo compuestos hidrófilos, que no pasan fácilmente desde el intestino al torrente sanguíneo. Tales formulaciones basadas en lípidos se han administrado a sujetos como cápsulas grandes de gelatina blandas. Como las cápsulas grandes de gelatina blanda son suaves y flexibles y tienen un cierre, no son apropiadas para su posterior procesamiento, incluyendo el revestimiento con polímeros de liberación controlada. Incluso si tales formatos pudieran ser recubiertos uniforme y efectivamente, una vez que se rompe el recubrimiento de liberación controlada, todo el contenido de la cápsula sería liberado en un efecto similar al bolo. Sin recubrimiento, el fármaco se libera en el estómago en una cantidad que puede estar por encima del índice terapéutico y por lo tanto resultar en efectos secundarios tóxicos a largo plazo. Por lo tanto, es deseable el desarrollo de una tecnología de liberación controlada para superar los problemas asociados con la limitación de la forma de cápsula de gelatina blanda grande.

40

45

Otro problema asociado con muchos fármacos se relaciona con el hecho de que se absorben con diferentes eficiencias a medida que pasan del intestino delgado hasta el colon. En algunos casos, un fármaco poco soluble en agua formulado ya sea en forma de un no-polvo a base de lípidos o una forma de polvo de solubilidad mejorada demuestra la absorción en el intestino delgado pero no en el colon. En algunos casos, además de la mejora de la solubilidad algunas formulaciones basadas en lípidos, tales como diversas formulaciones a base de emulsión, también mejoran la absorción intestinal, de ambos fármacos solubles en agua y poco solubles en agua, mediante la mejora de la interacción con las sales biliares y otros emulsionantes endógenos para formar micelas de fármacos que se absorben más fácilmente, principalmente en el intestino delgado superior.

50

55

En general, los sistemas dependientes del pH para dirigir la liberación de un fármaco activo a una ubicación específica en el intestino pueden ser poco fiables por un número de razones. Por ejemplo, la liberación prematura y la absorción sistémica asociada del compuesto original puede ser consecuencia de un pH intestinal proximal en o sobre el pH crítico de activación.

60

Alternativamente, la liberación incompleta o mínima puede resultar de la ocurrencia del pH crítico en un sitio distal de la zona afectada. Nugent et al, Gut 48, pages 571-577 (2001), revisa los problemas potenciales del enfoque de administración en el intestino distal dependiente del pH, señalando de tal manera la existencia de variaciones inter-sujetos en el pH intestinal.

5 La Patente de Estados Unidos No. 5,716,648 describe una composición oral que se basa en un recubrimiento soluble dependiente del pH, pero también incluye un material alcalino regulador del pH para intentar compensar los pacientes con "pH intestinal subnormal". Otros enfoques incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5,866,619, que se dirige en general a un sistema de administración de fármacos vía colon no dependiente del pH, que implica un polímero que contiene sacáridos, que se degrada enzimáticamente por el colon. Otro ejemplo es el de la Patente de Estados Unidos No. 10 6,506,407, que describe en general un sistema de administración de fármacos específicos para el colon, que combina un recubrimiento exterior dependiente del pH con la inclusión de un sustrato de sacárido, que tras la degradación enzimática por las enterobacterias produce un ácido orgánico que posteriormente disuelve un revestimiento interior soluble en ácido.

15 Incluso otros ejemplos se describen en la Solicitud de Estados Unidos No. 2002/0098235, que describe el uso de múltiples recubrimientos dependientes del pH para reducir el impacto de las fracturas de recubrimiento. La Solicitud de Estados Unidos No. 2001/0055616 describe una formulación de pellets para el tratamiento de las condiciones del tracto intestinal, que utiliza un recubrimiento entérico dependiente del pH para dirigir la liberación de un núcleo de matriz polimérica que contiene el fármaco que no forma un gel. La Solicitud de Estados Unidos 2001/0036473 describe un recubrimiento dependiente del pH en una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa para administración vía colon y entérica. La Solicitud de Estados Unidos No. 2001/0026807 describe diversos recubrimientos, incluyendo los materiales dependientes del pH, materiales sensibles a redox, y materiales sujetos a la degradación por las bacterias, en una cápsula de almidón para lograr la administración vía colon.

25 Las diversas estrategias para fármacos administrados por vía oral dirigidos al colon incluyen enlace covalente de un fármaco con un portador, incluyendo aquellos que mejoran la estabilidad, así como tal vez aumentan la hidrofiliidad; recubrimiento con polímeros sensibles al pH; formulación de sistemas de liberación programada, la explotación de portadores que se degradan específicamente por las bacterias del colon; sistemas bioadhesivos; y sistemas de administración de fármacos controlada osmótica. Se han desarrollado varios profármacos (sulfasalazina, ipsalazina, balsalazina y olsalazina) que se 30 dirigen para administrar el ácido 5-amino salicílico (5-ASA) para la quimioterapia localizada de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Los polímeros degradables por microorganismos especialmente polímeros reticulados azo han sido investigados para su uso en la dirección de fármacos para el colon. Ciertos polisacáridos de plantas tales como amilosa, inulina, pectina y goma guar permanece inalterada en presencia de enzimas gastrointestinales y facilita las cosas para la formulación de sistemas de administración de fármacos dirigidos al colon. Adicionalmente, las combinaciones de polisacáridos de plantas con extracto de crustáceos, incluyendo quitosano o los derivados de los mismos, están 35 demostrando ser de interés para el desarrollo de los sistemas de administración vía colon.

El concepto de utilizar el pH como un activador para liberar un fármaco en el colon se basa en las condiciones de pH que varían de forma continua del tracto gastrointestinal. Se han desarrollado sistemas de administración de fármacos dependientes del tiempo que se basan en un principio de evitar la liberación del fármaco hasta 3-4 h después de dejar el 40 estómago. Los polímeros sensibles redox y sistemas bioadhesivos también han sido aprovechados para administrar los fármacos en el colon.

Los sistemas dependientes del pH aprovechan la opinión generalmente aceptada de que el pH del GIT humano aumenta progresivamente a partir del estómago (pH 1-2 que aumenta a 4 durante la digestión), intestino delgado (pH 6-7) en el sitio de la digestión y aumenta a 7-8 en el íleon distal. El recubrimiento de polímeros sensibles al pH para los comprimidos, 45 cápsulas o gránulos provee la liberación retardada y protege el fármaco activo a partir de fluido gástrico. Los polímeros utilizados para la focalización de colon, sin embargo, deben ser capaces de soportar los valores más bajos de pH del estómago y de la parte proximal del intestino delgado y también ser capaces de desintegrarse en el neutro de pH ligeramente alcalino del íleon terminal y preferiblemente en la unión ileocecal.

Lorenzo-Lamosa et al. (Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. J Control Rel, 52: 109-118, 1998) preparó y demostró la eficacia de un sistema, que combina la biodegradabilidad específica y el comportamiento de liberación dependiente del pH. El sistema consta de micronúcleos de quitosano atrapados en microesferas acrílicas que 55 contienen diclofenaco de sodio como fármaco modelo. El fármaco fue atrapado de manera eficiente en los micronúcleos de quitosano utilizando el secado por pulverización y luego microencapsulado en Eudragit™ L-100 y Eudragit™ S-100 usando un método de evaporación del disolvente de aceite-en-aceite. La liberación del fármaco a partir del sistema de multidepósito de quitosano se ajustó cambiando el peso molecular de quitosano o el tipo de sal de quitosano. Además, mediante el recubrimiento de los micronúcleos de quitosano con Eudragit™, se alcanzaron perfiles de liberación dependientes del pH 60 perfectos. Del mismo modo, la extrusión en estado fundido de un fármaco con diversos polímeros Eudragit en la presencia o

ausencia de quitosano, agentes gelificantes o similares, tiene el potencial para hacer posible la liberación específica en el colon.

5 Los polisacáridos, el polímero de monosacáridos conserva su integridad debido a que son resistentes a la acción digestiva de las enzimas gastrointestinales. Se supone que las matrices de polisacáridos permanecen intactas en el entorno fisiológico del estómago y el intestino delgado, pero una vez que alcanzan en el colon, se accionan por las polisacaridasas bacterianas y resulta en la degradación de las matrices. Esta familia de polímeros naturales tiene un atractivo para la zona de administración del fármaco, ya que se compone de polímeros con un gran número de grupos derivables, un amplio rango de pesos moleculares, diferentes composiciones químicas, y en su mayor parte, una baja toxicidad y biodegradabilidad, incluso, una alta estabilidad. La propiedad más favorable de estos materiales es que ya están aprobados como excipientes farmacéuticos. Un gran número de polisacáridos tales como amilosa, goma guar, pectina, quitosano, inulina, ciclodextrinas, sulfato de condroitina, dextranos y goma de algarroba, así como modificaciones de los mismos han sido investigados para su uso en los sistemas de administración de fármacos dirigidos al colon. El hecho más importante en el desarrollo de derivados de polisacáridos para la administración de fármacos dirigidos al colon es la selección de un polisacárido biodegradable apropiado. Como estos polisacáridos son generalmente solubles en agua, se deben hacer insolubles en agua por reticulación o derivatización hidrófoba.

20 La goma guar es de naturaleza hidrófila y se hincha en agua fría formando dispersiones o soluciones coloidales viscosas. Esta propiedad gelificante retarda la liberación del fármaco desde la forma de dosificación, así como es susceptible a la degradación en el entorno del colon. Heces homogeneizadas y diluidas de fuente humana se incubaron con la goma guar para investigar la degradación de polisacáridos por medio de la microflora intestinal. Se produjo una rápida disminución en la viscosidad y la caída en el pH, mientras que no se observaron tales resultados cuando se incubó con homogeneizados fecales tratados con autoclave. La goma guar se reticuló con cantidades crecientes de trimetafosfato trisódico para reducir sus propiedades de hinchamiento para utilizar como un vehículo en formulaciones de administración oral. Como resultado del procedimiento de reticulación la goma guar perdió su naturaleza no iónica y se convirtió en cargada negativamente. Esto se demostró por medio de estudios de adsorción azul de metileno y estudios de hinchamiento en soluciones de cloruro de sodio con concentraciones crecientes en las cuales la red de los hidrogeles se colapsó (Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Penhasi, A. and Rubinstein, A., Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery. I. Preparation and physicochemical characterization. *J Control Rel*, 63: 121-127, 2000). Productos de goma guar reticulada se analizaron para comprobar la eficacia como portador de fármaco específico para el colon y se encontró que el producto que fue reticulado con 0.1 equivalente molar de trimetafosfato trisódico fue capaz de prevenir la liberación del 80% de hidrocortisona cargada durante al menos 6 h en PBS (pH 6.4). Cuando se adicionó una mezcla de α -galactosidasa y β -mananasa a la solución reguladora, se observó una liberación mejorada. En estudios de degradación in vivo en el ciego de rata se demostró que a pesar de la modificación química de la goma guar, mantuvo sus propiedades degradantes de enzimas de una manera dependiente de la concentración de reticulante. Una formulación de comprimido novedoso para la administración oral usando la goma guar como el portador y la indometacina como un fármaco modelo se ha investigado para la administración dirigida de fármaco para el colon usando métodos in vitro. Estudios de liberación de fármaco bajo condiciones que simulan el tránsito gastrointestinal han demostrado que la goma guar protege el fármaco de ser liberado completamente en el entorno fisiológico del estómago y el intestino delgado. Los estudios en PBS pH 6.8 que contienen contenidos cecales de rata han demostrado la susceptibilidad de goma guar a la acción de la enzima bacteriana del colon con la consiguiente liberación de fármacos (Rama Prasad, Y.V., Krishnaiah, Y.S.R. and Satyanarayana, S., In vitro evaluation of guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery. *J Control Rel*, 51: 281-287, 1998).

45 La administración de un fármaco específico para el colon puede ser posible mediante la aplicación de películas de amilosa secas para formulaciones farmacéuticas. La amilosa, una de las principales fracciones de almidón, posee la capacidad de formar películas a través de la gelificación, cuando se prepara en condiciones apropiadas. La microestructura de la película es potencialmente resistente a la acción de α -amilasa pancreática pero se digiere por las amilasas de la microflora del colon. Sin embargo, en condiciones gastrointestinales simuladas, los recubrimientos hechos exclusivamente de amilosa se vuelven porosos y permiten la liberación del fármaco. La incorporación de polímeros insolubles en la película de amilosa, para controlar la hinchazón de la amilosa, provee una solución a este problema. Se evaluó una serie de copolímeros a base de acrilato y celulosa, de los cuales se encontró que una etilcelulosa disponible comercialmente (Ethocel) controla la hinchazón más efectivamente. Se determinó la disolución in vitro de diversos pellets recubiertos bajo condiciones simuladas del intestino delgado y gástricas, utilizando pepsina y pancreatina comercialmente disponible y se demostró la resistencia de la cubierta de amilosa-Ethocel (1:4) para dichas condiciones durante un período de 12 h (Milojevic, S., Newton, J.M., Cummings, J.H., Gibson, G.R., Botham, R.L., Ring, S.C., Stockham, M. and Allwood, M.C., Amylose as a coating for drug delivery the colon: Preparation and in vitro evaluation using 5-aminosalicylic acid pellets. *J Control Rel*, 38: 75-84, 1996).

60 El quitosano es un polisacárido policatiónico de alto peso molecular derivado de quitina de origen natural por medio de la desacetilación alcalina. El quitosano tiene propiedades biológicas favorables, tales como la no toxicidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad. Similar a otros polisacáridos también experimenta degradación por la acción de la microflora del colon y

por lo tanto plantea su candidatura para la administración de fármacos dirigidos al colon. Tozaki et al. (Tozaki, H., Odoriba, T., Okada, N., Fujita, T., Terabe, A., Suzuki, T., Okabe, S., Murnishi, S. and Yamamoto, A., Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats. *J Control Rel*, 82, 51-61, 2002) desarrolló la administración de insulina específica para el colon con las cápsulas de quitosano. En experimentos de liberación de fármaco in vitro de las cápsulas de quitosano que contienen 5 (6)-carboxifluoresceína (CF) se llevaron a cabo por medio del método de rotación de la cesta con ligeras modificaciones. La absorción intestinal de la insulina se evaluó mediante la medición de los niveles de insulina en plasma y sus efectos hipoglucémicos después de la administración oral de las cápsulas de quitosano que contienen insulina y aditivos. Se observó poca liberación de CF de las cápsulas en un jugo gástrico artificial (pH 1), o en un jugo intestinal artificial (pH 7). Sin embargo, la liberación de CF se incrementó notablemente en la presencia de contenidos cecales de ratas. Este grupo evaluó adicionalmente la administración de insulina específica para el colon utilizando cápsulas de quitosano. Se encontró que éstas fueron estables en el estómago y el intestino delgado pero se degradaron por microorganismos en contenidos cecales de rata al entrar en el colon, demostrando su utilidad como portadores de administración dirigida de fármacos peptídicos y de fármacos no peptídicos para el colon.

La pectina, un polímero predominantemente lineal de principalmente residuos del ácido D-poligalacturónico α -(1 \rightarrow 4)-ligados, ha sido ampliamente investigada como una entidad de administración de fármaco específico para el colon. Se puede degradar por medio de enzimas pectinasas producidas por bacterias anaerobias del colon y puede controlar la liberación del fármaco por este principio (Atyabi et al, *Carbohydr. Polymers*, 2005, 61, 39-51). Como la pectina es soluble en agua, la administración vía colon eficiente requiere que la solubilidad se controle. Liu et al. (Liu et al, *Biomaterials* 2003, 24, 3333-3343) demostró el prometedor potencial de administración del fármaco cuando la pectina se combinó con polímeros insolubles en agua. Previamente, Wakerly et al. (Wakerly et al., *Pharm. Res.*, 1996, 13 (8), 1210-1212) identificó que una combinación de etilcelulosa y pectina podría proporcionar una protección de un fármaco en el tracto GI superior al tiempo que permite la degradación enzimática y la liberación del fármaco en el colon. Wei et al. (Wei et al., *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol 61, No. 2, March-April 2007, 121-130) demostraron que la liberación controlada específica para el colon del agente anticancerígeno soluble en agua, 5-fluorouracilo, fue posible cuando se incorporó en pellets que fueron recubiertos con diversas proporciones de pectina y etilcelulosa (Surlease®).

El potencial redox es una expresión de la actividad bacteriana y metabólica total en el colon y se cree que es insensible a cambios en la dieta. El potencial redox medio en el intestino delgado proximal es -67 ± 90 mv, en el intestino delgado distal es -196 ± 97 mV y en el colon es -145 ± 72 mv. Por lo tanto, los cambios inducidos por la microflora en el potencial redox se pueden utilizar como un mecanismo altamente selectivo para ser dirigido al colon. Bragger et al. (Investigations into the azo reducing activity of a common colonic microorganism. *Int J Pharm*, 157: 61-71, 1997) llevaron a cabo investigaciones sobre la actividad reductora azo, lo que podría iluminar algunos factores que afectan a la reducción bacteriana (escisión) de compuestos azo. Una bacteria común del colon, *Bacteroides fragilis* se utilizó como organismo de prueba y se estudió la reducción de colorantes azo amaranto, Naranja II, tartrazina y un compuesto modelo azo, 4, 4'-dihidroxiazobenceno. Se encontró que los compuestos azo se redujeron a diferentes velocidades y la tasa de reducción se puede correlacionar con el potencial redox de los compuestos azo. Los compuestos disulfuro también pueden sufrir degradación debido a la influencia del potencial redox en el colon. Han sido sintetizados polímeros sensibles a redox no reticulados que contienen un enlace azo y/o disulfuro en el esqueleto (Schacht, E. and Wilding, I.R., Process for the preparation of azo- and/or disulfide-containing polymers. Patent: WO 9111175).

Polímeros de Liberación Controlada - Formas de Dosificación Controlada de Membrana

El tiempo de residencia GI de las formas de dosificación es otro parámetro importante para los sistemas de administración de fármacos dirigidos para el colon dependientes del pH, que está influenciado por muchos factores fisiológicos y otros; a pesar de todo, hay algunos valores de residencia GI generalmente aceptados para diversas partes del GIT. Más comúnmente los polímeros de recubrimiento dependientes del pH utilizados son copolímeros de ácido metacrílico, comúnmente conocidos como Eudragit™ (marca comercial registrada de Evonik AG, Darmstadt, Alemania). Los polímeros EUDRAGIT™ (disponibles de Evonik) son sustancias de lacas poliméricas basadas en acrilatos y/o metacrilatos. Un polímero apropiado que es permeable libremente al ingrediente activo y agua es EUDRAGIT™ RL. Un polímero apropiado que es ligeramente permeable al ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT™ RS. Otros polímeros apropiados que son ligeramente permeables al ingrediente activo y al agua, y presentan una permeabilidad dependiente del pH incluyen, pero no se limitan a, EUDRAGIT™ L, EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ E.

El EUDRAGIT™ RL y RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Los grupos amonio están presentes como sales y dan lugar a la permeabilidad de las películas de laca. El EUDRAGIT™ RL y RS son libremente permeables (RL) y ligeramente permeables (RS), respectivamente, independiente del pH. Los polímeros se hinchan en agua y jugos digestivos, de una manera independiente del pH. En el estado hinchado, son permeables al agua y a compuestos activos disueltos.

El EUDRAGIT™ L es un polímero aniónico sintetizado a partir del ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Es insoluble en ácidos y agua pura. Se vuelve soluble en condiciones neutras a débilmente alcalinas. La permeabilidad de EUDRAGIT™ L es dependiente del pH. Por encima de pH 5.0, el polímero se vuelve cada vez más permeable.

El Eudragit™ L100 y el S100 son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. La relación de los grupos carboxilo con éster es aproximadamente 1:1 en Eudragit™ L100 y 1:2 en Eudragit™ S 100. Los polímeros forman sales y se disuelven por encima de pH 5.5 y se dispersan en agua para formar látex y evitar así el uso de disolventes orgánicos en el proceso de recubrimiento. El Eudragit™ L30D-55 es una dispersión acuosa de Eudragit™ L100-55 lista para usar. La solubilidad en agua del Eudragit™ S depende de la relación de grupos carboxilo libres con los grupos éster. El factor crítico que influye el rendimiento de estos polímeros es el valor de pH en donde se produce la disolución. Los polímeros con grupos de ácido ftálico ionizables se disuelven mucho más rápido y a un pH menor que aquellos con grupos de ácido acrílico o metacrílico. La presencia del plastificante y la naturaleza de la sal en el medio de disolución también influyen en la velocidad de disolución de Eudragit™. Además, la permeabilidad de la película formada puede depender del tipo de disolvente utilizado para disolver Eudragit™ (Dressman, J.B., Amidon, C., Reppas, C. and Shah, V.P., Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms, Pharm Res, 15: 11-22, 1998.). Combinaciones variables de los polímeros a base de acrílico, metacrílico, etilcelulosa disponibles comercialmente (tales como, pero no limitados a la serie Eudragit™ y Surelease®), así como otros polímeros con polisacáridos naturales, incluyendo, pero no limitando a, amilosa, pectina y goma guar tienen el potencial de personalizar cómo, dónde y cuándo los fármacos sean liberados a partir de las formas sólidas, semisólidas o líquidas fundamentales o implícitas. Existe una necesidad de formulaciones que permitan el desarrollo de las diversas combinaciones de polímeros de liberación controlada con formulaciones farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas.

Declaraciones de la Invención

La invención provee una composición oral que comprende minicápsulas, en donde las minicápsulas contienen un fármaco activo en un núcleo líquido, semi-sólido o sólido, las minicápsulas que tienen perfiles de liberación para liberar el fármaco activo en una forma activa en el colon, por ejemplo, en el colon y el ileon, y el fármaco activo es un inmunosupresor, por ejemplo la ciclosporina A o tacrolimus o sirolimus o derivados de los mismos.

El término fármaco activo tal como se utiliza a continuación se refiere a cualquier sustancia apropiada terapéutica y/o profilácticamente activa. La invención provee una composición farmacéutica oral que comprende minicápsulas en donde las minicápsulas contienen uno o más compuestos farmacéuticos activos en un formato de minicápsula de núcleo líquido, semi-sólido o sólido, las minicápsulas que tienen perfiles de liberación para liberar el principio activo en uno o más sitios a lo largo del tracto gastrointestinal donde la absorción es máxima o la eficacia terapéutica se maximiza. Es importante destacar que la invención asegura que la molécula, independientemente de su propiedad fisicoquímica inherente, cuando se libera de la minicápsula está en una forma soluble o es soluble fácilmente en las condiciones de GIT acuoso.

El(los) compuesto(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser una molécula pequeña, proteína, péptido, ácido nucleico, carbohidrato, organismo vivo, componente derivado de un organismo, o cualquier derivado del mismo.

La invención también provee una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una dosis de ciclosporina A o una combinación de que comprende la ciclosporina A y uno o más miembros seleccionados de la ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, hidralazina, DMOG, inhibidores de propil y/o asparaginil hidroxilasa, EPA, DHA, extractos de plantas naturales, extractos marinos naturales o construcciones de ARNsi, la composición que asegura la liberación en el ileon y/o el colon.

Se provee un proceso de preparación de ciertas minicápsulas de la invención, el proceso que comprende la formación de minicápsulas expulsando una suspensión mixta de núcleo/concha de diferentes soluciones que tienen diferentes tensiones superficiales, siendo el núcleo una solución o suspensión hidrófoba, a través de una boquilla, que tiene un único orificio con un cierto diámetro, y se somete a frecuencias específicas y un flujo gravitacional o fuerza mecánica que adquieren una forma esférica y caen en un flujo de aire de refrigeración o en una solución de enfriamiento o endurecimiento, después de lo cual la solución de cubierta exterior se gelifica o se solidifica, y el procedimiento que además comprende opcionalmente la formación de las minicápsulas en una composición de la invención.

Las minicápsulas contenidas en las composiciones de la invención que comprenden minicápsulas pueden tener una capa y pueden ser sólidas completamente. Alternativamente, las minicápsulas pueden tener dos capas que comprenden una capa de cubierta exterior sólida que encapsula un núcleo líquido, semi-sólido o sólido. Por ejemplo, las minicápsulas pueden tener tres capas que comprenden una capa de cubierta exterior sólida; una capa de solución reguladora media sólida, semi-sólida o líquida; y un núcleo líquido, semisólido o líquido.

- Las minicápsulas pueden ser modificadas para hacer posible la liberación modificada del(los) activo(s). Por ejemplo, un recubrimiento de liberación modificada puede ser aplicado a la capa de cubierta exterior de la minicápsula. Alternativamente, una capa de cubierta exterior de la minicápsula puede ser modificada para obtener una liberación modificada. En otros formatos, el núcleo de la minicápsula o la totalidad pueden controlar la velocidad de liberación del compuesto activo.
- 5 Por ejemplo, una capa de solución reguladora de la minicápsula puede ser modificada para lograr una liberación modificada. Alternativamente, el núcleo sólido, semi-líquido o líquido de la minicápsula puede ser modificado para lograr una liberación modificada. Por ejemplo, se pueden usar materiales poliméricos para lograr una liberación modificada, tales como materiales poliméricos que sean sensibles a uno o más de pH, el tiempo, el espesor, la erosión, y la descomposición bacteriana.
- 10 La minicápsula puede consistir de una capa que contiene uno o más agentes farmacéuticos activos y que la capa controla la liberación del (los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s).
- 15 El agente farmacéutico activo puede estar en partículas micronizadas o nanonizadas. El(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) estar en forma soluble. Alternativamente, el(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) estar en forma cristalina o el(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) estar en forma amorfa.
- 20 El(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser liberado(s) a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la absorción sistémica. Alternativamente, el(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser liberado(s) a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la actividad gastrointestinal local. Alternativamente, el(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser liberado(s) a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la actividad del lumen gastrointestinal. Alternativamente, el(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser liberado(s) a lo largo del tracto gastrointestinal en una forma que maximice la cronoterapia. En todos los casos, el(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) se libera(n) de tal naturaleza que sea(n) soluble(s) cuando se libere(n) o sea(n) fácilmente soluble(s) en las condiciones del GIT locales.
- 25 Un fármaco activo puede estar en dos o más formatos, una forma de minicápsula sólida soluble en el intestino delgado o estar pre-solubilizado para la liberación en el colon y/o el íleon.
- 30 Una composición de acuerdo con la invención puede tener más de un agente farmacéutico activo que se libera en una o más regiones del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, un activo puede estar en forma de minicápsula sólida soluble en el intestino delgado, mientras que el otro activo puede ser pre-solubilizado para la liberación en el colon y/o el íleon.
- 35 El(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) estar en un formato de solubilidad mejorada el cual, se absorbe fácilmente cuando se libera en el colon.
- El(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser una molécula pequeña.
- 40 El(los) agente(s) farmacéutico(s) activo(s) puede(n) ser un biofarmacéutico tal como un péptido, proteína, ácido nucleico, carbohidrato, conjugado o derivados de los mismos para mejorar la permeabilidad, aumentar la lipofilia, aumentar la estabilidad, reducir la inmunogenicidad y/o aumentar la hidrofiliidad o similares.
- La composición puede contener un protector, tal como un inhibidor de la enzima proteolítica.
- 45 La composición puede contener una entidad adhesiva tal como un muco- o bio-adhesivo.
- La composición puede tener liberación controlada como un factor del(los) recubrimiento(s) de la cubierta. Por ejemplo la liberación controlada puede ser un factor de la composición de la cubierta. Alternativamente, la liberación controlada puede ser un factor del núcleo. La liberación controlada puede ser un factor del recubrimiento de la cubierta y/o la composición de cubierta y/o de los componentes del núcleo.
- 50 Las minicápsulas se pueden administrar en una cápsula de gelatina dura, un gránulo esparcible, un comprimido o a través de un tubo de alimentación tal como un tubo gástrico nasal o un tubo de alimentación duodenal.
- 55 Las minicápsulas pueden comprender además excipientes para maximizar la solubilidad del(los) compuesto(s) farmacéutico(s) activo(s)
- Las minicápsulas pueden comprender además excipientes para maximizar la permeabilidad del(los) compuesto(s) farmacéutico(s) activo(s) en el intestino delgado.

- 5 La composición además puede comprender excipientes para maximizar la permeabilidad del(los) compuesto(s) farmacéutico(s) activo(s) en el íleon, incluyendo, pero no limitando a caprato de sodio, dodecanoato de sodio, palmitato de sodio, SNAC, quitosano y derivados de los mismos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, poliéteres, sales biliares, inhibidores de la hidroxilasa, antioxidantes y/o donadores de óxido nítrico, incluyendo grupos de donadores de óxido nítrico unidos covalentemente a diversos ingredientes farmacéuticos activos.
- 10 La composición además puede comprender excipientes para maximizar la permeabilidad del(los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) en el colon, incluyendo, pero no limitando a caprato de sodio, dodecanoato de sodio, palmitato de sodio, SNAC, quitosano y sus derivados, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, poliéteres, sales biliares, inhibidores de la hidroxilasa, antioxidantes y/o donadores de óxido nítrico, incluyendo grupos de donadores de óxido nítrico unidos covalentemente a diversos ingredientes farmacéuticos activos.
- 15 La composición además puede comprender excipientes para mejorar el potencial terapéutico de agentes farmacéuticos activos en el íleon y el colon, incluyendo, pero no limitando a los limitadores de absorción, aceites esenciales tales como aceites de omega 3, extractos de plantas naturales tales como neem, resinas de intercambio iónico, ligadores de conjugación de bacterias degradables tales como enlaces azo, polisacáridos tales como amilosa, goma guar, pectina, quitosano, inulina, ciclodextrinas, sulfato de condroitina, dextranos, goma guar y goma de algarroba, los inhibidores del factor nuclear kappa B, ácidos tales como ácido fumárico, ácido cítrico y otros, así como modificaciones de los mismos.
- 20 La composición además puede comprender excipientes u otros fármacos activos u otros ingredientes para mejorar la biodisponibilidad sistémica después de la absorción en el intestino delgado incluyendo inhibidores de la bomba de eflujo, incluyendo, pero no limitando a, inhibidores de la bomba Pgp, e inhibidores del metabolismo, incluyendo, pero no limitando a, inhibidores del citocromo P450 3A.
- 25 La composición además puede comprender excipientes para reducir los efectos secundarios sistémicos asociados con la absorción en el intestino delgado, incluyendo, pero no limitando a, antioxidantes, tales como curcuminoides, flavonoides o más específicamente incluyendo la curcumina, beta-caroteno, α -tocoferol, ascorbato o lazaroido.
- 30 El fármaco activo puede estar en una forma líquida, semi-líquida o sólida solubilizada o fácilmente soluble.
- El fármaco activo puede ser un inmunosupresor, por ejemplo ciclosporina A o tacrolimus o sirolimus o los derivados de los mismos.
- 35 La composición puede proveer una liberación sostenida del inmunosupresor, en forma soluble o fácilmente soluble, a lo largo de toda la longitud del tracto gastrointestinal.
- La composición, puede facilitar la liberación más de 24 horas, o en diferentes períodos de tiempo a lo largo de 24 horas.
- 40 La composición puede facilitar la absorción más de 24 horas.
- La composición se puede utilizar en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad gastrointestinal de injerto contra huésped.
- 45 El fármaco activo inmunosupresor puede ser liberado en todo el colon y/o el íleon.
- La composición puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 50 Las siguientes declaraciones están sujetas a los requisitos de las reivindicaciones, en particular en el caso de la reivindicación 1, en la que las minicápsulas contienen un fármaco activo que es un inmunosupresor y en particular en el caso de la reivindicación 22, en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de la ciclosporina A o una combinación que comprende ciclosporina A y uno o más miembros seleccionados de ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, hidralazina, DMOG, inhibidores de la propil- y/o asparaginil hidroxilasa, EPA, DHA, extractos de plantas naturales, extractos marinos naturales o construcciones de ARNs.
- 55 El fármaco activo puede ser un inhibidor de la hidroxilasa, por ejemplo, un inhibidor de la propil hidroxilasa o un inhibidor de la asparaginil hidroxilasa.
- El fármaco activo puede ser DMOG.
- 60 El fármaco activo puede ser la hidralazina.

El fármaco activo puede ser FG4095.

La composición puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El fármaco activo puede ser un extracto de la planta.

El fármaco activo puede ser un extracto marino.

El fármaco activo puede ser un aceite esencial.

La composición puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La composición puede ser utilizada en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

La composición puede ser utilizada en el tratamiento del estreñimiento.

La composición se puede utilizar en el tratamiento de la diarrea.

La composición se puede utilizar en el tratamiento de la enfermedad celíaca.

El fármaco activo puede modular el síndrome del intestino irritable.

El fármaco activo puede ser un inhibidor de la hidroxilasa.

El fármaco activo puede ser un extracto de la planta.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción de una modalidad de la misma, dada a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que: -

Fig. 1 es un esquema de un minicápsula rellena de líquido, en donde el activo se solubiliza, con recubrimientos de polímero de liberación controlada. La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (Formato 1);

Fig. 2 es un esquema de una minicápsula/miniesfera rellena con sólido o semi-sólido, en donde el activo se solubiliza o en una forma de suspensión, con recubrimientos de polímero de liberación controlada; La flecha abierta representa la liberación de una molécula del fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (Formato 2);

Fig. 3 es un esquema de un agente gelificante que encapsula las sustancias activas solubilizadas o permeabilizadas mejoradas, incluyendo las sustancias en forma micronizada o nanonizada, principalmente en forma de dispersión, ya sea formatos cristalinos o amorfos; La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (Formato 3);

Fig. 4 es un esquema de sustancias activas, en forma cristalina o amorfa, mezcladas con polímeros extruibles u otros que son extruidos en estado fundido, granulados, revestimiento de fármacos, esferonizados o transformados de otro modo que adicionalmente se puede revestir para hacer posible la liberación controlada o dirigida a lo largo del tracto gastrointestinal o, alternativamente, son de liberación controlada inherentemente; La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (Formato 4);

Fig. 5 es un gráfico que muestra el perfil de disolución para minicápsulas de tacrolimus sin cubrir (Formato 1);

Fig. 6 es un gráfico que muestra el perfil de disolución para minicápsulas de tacrolimus recubiertas con 12.5% de Eudragit™ RS30D seguido por 25% de Eudragit™ FS30D (Formato 1);

Fig. 7 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas de tacrolimus recubiertas con 15% de ganancia en peso de Eudragit™ RS30D/25% de ganancia en peso de Surelease® (Formato 1);

Fig. 8 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas sólidas de tacrolimus micronizadas sin cubrir (Formato 3);

5 Fig. 9 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas sólidas de tacrolimus micronizadas recubiertas con 10% de ganancia en peso de Surelease® (Formato 3);

Fig. 10 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas sólidas de tacrolimus micronizadas recubiertas con 15% de ganancia en peso de Surelease® (Formato 3);

10 Fig. 11 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas sólidas de tacrolimus micronizadas recubiertas con 20% de ganancia en peso de Surelease® (Formato 3);

15 Fig. 12 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas sólidas de tacrolimus micronizadas recubiertas con 25% de ganancia en peso de Surelease® (Formato 3);

Fig. 13 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de minicápsulas sólidas de tacrolimus micronizadas recubiertas con 30% de ganancia en peso de Surelease® (Formato 3);

20 Fig. 14 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de tacrolimus micronizado a partir de minicápsulas recubiertas con un rango (0-30%) de ganancias en peso de Surelease® (Formato 3);

25 Fig. 15 es un gráfico que representa el volumen de células empaquetadas (% de PCV) de los ratones con colitis inducida por DSS tratados con DMOG IP (8 mg cada dos días) y por vía oral en perlas de liberación inmediata (perlas de DSS recubiertas con 12.5% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) o perlas recubiertas específicas para colon (perlas DSS-COAT recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) durante 7 días, con 6 ratones en cada grupo (Formato 4);

30 Fig. 16 es un gráfico que muestra el Índice de Actividad de la Enfermedad (DAI) de los ratones con colitis inducida por DSS tratados con DMOG IP (8 mg de DMOG cada dos días) y por vía oral en perlas de liberación inmediata (perlas de DSS recubiertas con 12.5% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) o perlas recubiertas específicas para colon (perlas DSS-COAT recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) durante 7 días, con 6 ratones en cada grupo (Formato 4);

35 Fig. 17 es un gráfico que muestra la longitud media de colon de los ratones con colitis inducida por DSS tratados con DMOG IP (8 mg de DMOG cada dos días) y por vía oral en perlas de liberación inmediata (perlas de DSS recubiertas con 12.5% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) o perlas recubiertas específicas para el colon (perlas de DSS-COAT recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) durante 7 días, con 6 ratones en cada grupo (Formato 4);

Descripción Detallada

40 La liberación controlada de agentes farmacéuticos activos sólo es verdaderamente útil si el agente está disponible para interactuar con su receptor o sitio de acción en una forma activa. A menos que el agente esté en una forma totalmente soluble es poco probable que interactúe con su receptor previsto o ejerza su acción deseada. La invención es un formato de administración de fármacos que permite la liberación de un(os) activo(s) a partir del formato en forma soluble o fácilmente solubles

45 A medida que la invención permite la liberación del principio activo en forma soluble o fácilmente soluble, permite por lo tanto una formulación precisa de fármacos una vez al día, sobre todo para un fármaco de molécula pequeña con poca solubilidad en agua, posiblemente con estabilidad limitada o una vida media corta, ya que el fármaco se absorbe no sólo en el intestino delgado, sino también en el colon.

50 La invención provee una tecnología de administración de fármaco oral que permite la liberación específica para el colon de fármacos pre o fácilmente solubilizados en tándem con una formulación de liberación controlada que permite la liberación y absorción en el intestino delgado, el íleon y/o el colon de moléculas de fármacos solubles o fácilmente solubles para garantizar formulaciones precisas una vez al día para los fármacos de moléculas pequeñas hidrofílicas, hidrófobas o lipófilas con estabilidad variable de.

55 Como la invención se compone de una multitud de minicápsulas separadas, que contienen formulaciones líquidas, semi-sólidas o sólidas, la invención permite el desarrollo de nuevas terapias de combinación en una sola forma de dosificación, cada componente de la combinación que tiene perfiles de liberación diferentes, siendo la liberación inherente a la formulación del núcleo, la cubierta o la totalidad de la minicápsula o algún recubrimiento de polímero adicional sobre el mismo.

60

Además de permitir la administración una vez al día de las anteriores clases de moléculas pequeñas, la administración en el colon es ventajosa como un mecanismo eficaz de administración de fármacos para ciertos fármacos, incluyendo biofármacos y vacunas, fármacos formulados para mejorar absorciones linfáticas, así como para el tratamiento mejorado de las enfermedades del colon (colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, Enfermedad Injerto contra Huésped Gastro-Intestinal (GI-GVHD), Síndrome de Intestino Irritable, estreñimiento, diarrea, carcinomas y otras infecciones) por lo cual, se puede lograr una alta concentración local mientras se minimizan los efectos secundarios que se producen debido a la liberación de fármacos en el GIT superior o la absorción sistémica innecesaria. El colon es rico en tejido linfático, la absorción de antígenos en los mastocitos de la mucosa del colon produce una rápida producción local de anticuerpos y esto ayuda en la administración eficiente de vacunas (Sarasija, S. and Hota, A., Colon-specific drug delivery systems. *Ind J Pharm Sci*, 62: 1-8, 2000). El colon es un sitio donde una molécula de fármaco, particular pero no exclusivamente hidrófila, que tiene limitada absorción intestinal, puede tener una biodisponibilidad mejorada. Se reconoce que el colon tiene un ambiente algo menos hostil con menos diversidad e intensidad de la actividad, que el estómago y el intestino delgado. Adicionalmente, el colon tiene un tiempo de retención más largo y parece muy sensible a los agentes que mejoran la absorción de fármacos que se absorben deficientemente. Además de las formas de dosificación que dirigen o retardan, una administración fiable del fármaco en el colon también es importante para la absorción vía colon de fármacos peptídicos, sin digerir, sin cambios y totalmente activos, aplicados por vía oral. A medida que el intestino grueso está relativamente libre de peptidasas tales sistemas de administración especiales tendrán una mayor oportunidad de conseguir una suficiente absorción del fármaco, después de la aplicación por vía oral.

Las formas tradicionales de dosificación, en las cuales se administra una forma de dosificación de liberación inmediata (IR) a intervalos periódicos, por lo general da lugar a un perfil en plasma pulsátil, relacionado con el momento de la ingestión y usualmente en un corto período después de dicha ingestión. Cuando la liberación de la forma de dosificación es rápida o 'inmediata', el pico de la concentración de fármaco en plasma se observa después de la administración de cada dosis IR con caídas o bajas concentraciones plasmáticas obvias entre los momentos de administración consecutivos. Los perfiles de plasma pulsátil resultantes de tales regímenes de dosificación pueden afectar el efecto farmacológico y terapéutico, lo que resulta en consecuencias beneficiosas o perjudiciales para ciertas terapias de fármacos. En algunos casos, la disminución de la concentración en plasma del ingrediente activo entre los picos resulta en un período de lavado y puede contribuir a una reducción o prevención de la tolerancia del paciente a diversos tipos de fármacos. Los formatos de liberación pulsátil han demostrado su eficacia para un amplio rango de fármacos, pero muchos otros no se han beneficiado de este tipo de sistemas de administración y no han sido particularmente exitosos para formas específicas para el colon o el desarrollo de formas precisas una vez al día de ciertas clases de fármacos, incluyendo baja solubilidad de moléculas pequeñas y productos biofarmacéuticos.

Alternativamente, otros fármacos no pueden ser absorbidos en el intestino delgado, pero pueden presentar mayores niveles de absorción en el colon. La invención provee tecnologías de administración de fármacos para mejorar la absorción de fármacos hidrófilos, hidrófobos o lipófilos desde el colon. Sin pasar por las regiones del intestino delgado y gástrico, y la liberación de fármacos intacta y en formas solubles, así como permeabilizadas directamente en el colon mejora la absorción del fármaco desde el colon.

Los ejemplos de fármacos que han demostrado una absorción vía colon limitada incluyen Tacrolimus, Ciclosporina, Carvedilol, Budesonida y Celecoxib.

El tacrolimus, un agente macrólido es un inmunosupresor y se utiliza principalmente en pacientes después del trasplante de órganos para prevenir el rechazo de órganos. El Tacrolimus se absorbe diferencialmente a partir de diferentes regiones del tracto gastrointestinal, siendo absorbido de manera óptima desde el intestino delgado, con la eficiencia de absorción vía colon e íleon cayendo a la mitad del observado para el intestino delgado. También, se observa un efecto de los alimentos. Después de la absorción desde el tracto gastrointestinal, los efectos de fármacos persisten durante 8-12 horas después de la administración oral de comprimidos IR convencionales. La dosificación total, por lo general está en el rango de 2.5-10 mg por día, en casos excepcionales se elevan a 20 mg/día. Bajo los regímenes de dosificación convencionales, el Tacrolimus se administra dos veces al día, por lo general con una dosis dada antes del desayuno y una segunda dosis administrada en el final de la tarde. Los efectos adversos, debido a la rápida absorción inicial del intestino delgado resulta en las anteriores concentraciones plasmáticas terapéuticas, asociadas con el tratamiento con tacrolimus incluyen nefrotoxicidad y el desarrollo de la infección del paciente debido a la inmunosupresión. Existe una necesidad de un formato de liberación controlada que evite los efectos secundarios tóxicos al tiempo que mejore la absorción en el íleon y el colon.

La ciclosporina es un agente inmunosupresor polipéptido cíclico. Formulada como una emulsión, está indicada para la prevención de rechazo de órganos en trasplantes de riñón, hígado y corazón, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa grave (RA) y psoriasis en placas recalcitrante severa. Otras indicaciones potenciales incluyen la enfermedad de Bechet, anemia, síndrome nefrótico y Enfermedad de Injerto contra Huésped (GVHD), incluyendo Enfermedad de Injerto

5
10
15
contra Huésped Gastro-Intestinal (GI-GVHD). La nefrotoxicidad significativa y hepatotoxicidad es un efecto secundario grave, relacionado con la dosis asociado con el uso a largo plazo de la ciclosporina. Esto es más probable debido a la liberación similar al bolo del único formato de administración disponible, la cápsula de gelatina blanda grande. En un estudio realizado por Sandborn et al., se determinó la absorción sistémica relativa de la ciclosporina después de oral e intravenosa, así como enemas a base de agua y aceite. Sobre la base de las concentraciones de ciclosporina en plasma insignificantes después de la administración del enema, se sugirió que la ciclosporina, incluso cuando se solubiliza, se absorbe poco del colon. A pesar de la falta de absorción en el colon los enemas demostraron considerable eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. De modo interesante, la ciclosporina administrada por vía oral demostró una eficacia muy limitada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Esto es más probable debido al hecho de que la ciclosporina se absorbe sistémicamente desde el intestino delgado o se degrada en el intestino con poco o nada de ciclosporina intacta que llega al colon para tratar lo que se considera por algunos que es una disfunción inmune mediada por la célula a nivel de la mucosa intestinal. Por lo tanto, basándose en los efectos secundarios asociados, existe una necesidad de una formulación de liberación controlada para evitar los efectos secundarios relacionados con la dosis y también la necesidad de un producto de liberación específico para el colon, administrado por vía oral para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal asociada con el colon, sin ningún efecto secundario relacionado con la dosis asociada.

20
Adicionalmente, para las condiciones que pueden afectar a todo el tracto gastro-intestinal, incluyendo el intestino delgado, tal como la Enfermedad de Crohn y GI-GVHD, es deseable un formato de liberación sostenida de Ciclosporina pre-solubilizada, que muestre una absorción sistémica limitada.

25
Por otra parte, además de la ciclosporina y el tacrolimus, otro inmunosupresor, incluyendo, pero no limitando a sirolimus se podría beneficiar de una tecnología mejorada de administración de fármacos de liberación controlada o dirigida. Todos los agentes inmunosupresores, incluyendo pero no limitando a tacrolimus, ciclosporina y sirolimus tienen el potencial de beneficiarse del desarrollo de un formato de administración de fármaco específico para el colon, pre-solubilizado en el contexto de las enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo la Enfermedad de Crohn, la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Injerto contra Huésped de GI.

30
35
La budesonida es un esteroide sintético poco soluble, de la familia de los glucocorticoides. La hormona de origen natural cuyas acciones imitan la budesonida, es el cortisol o la hidrocortisona que se produce por las glándulas suprarrenales. Los esteroides glucocorticoides tienen potentes acciones antiinflamatorias. La budesonida reformulada como Entocort CE, se libera a partir de gránulos en el íleon del intestino delgado y el colon derecho (proximal), cuando se produce la inflamación de la enfermedad de Crohn. La budesonida actúa directamente por el contacto con el íleon y el colon. La budesonida que se absorbe en el cuerpo viaja al hígado donde se degrada y se elimina del cuerpo. Esto evita que la mayoría del fármaco absorbida se distribuya hacia el resto del cuerpo. Como resultado, la budesonida causa menos efectos secundarios graves en todo el cuerpo de otros corticosteroides. La eficacia de la budesonida en el tratamiento de las Enfermedades de Crohn e Inflamatoria Intestinal más amplia se podría mejorar si se desarrolla como un formato de administración de fármacos pre-solubilizados, específicos para el colon o el íleon.

40
45
El celecoxib es un inhibidor oral de la COX-2, desarrollado e indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide de adultos (RA), la osteoartritis (OA) y la espondilitis anquilosante (AS); para el manejo del dolor agudo en adultos; para el tratamiento de la dismenorrea primaria; y para reducir el número de pólipos colorrectales en la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y como un complemento a la atención relacionada, incluyendo la cirugía, con aplicaciones potenciales en el dolor post-traumático y el dolor de la extracción de dientes. En abril de 2005, tras la retirada de Vioxx, un panel de la FDA concluyó que Celebrex conlleva un riesgo cardiovascular "moderado". Un fármaco poco soluble, celecoxib se administra en formato de cápsula. Para centrarse en la indicación FAP, la administración específica para el colon sería ventajosa como un sistema de administración dirigida y para reducir cualquier riesgo potencial de efectos secundarios.

50
Como los ejemplos de fármacos citados anteriormente han demostrado ser difíciles de formular, formatos precisos una vez al día han demostrado ser difíciles de desarrollar. Para superar este problema, se requieren sistemas de administración mejorada con el potencial para combinar los aspectos de cualquiera de solubilidad, permeabilidad y mejora de la estabilidad junto con la liberación gastrointestinal dirigida.

55
La invención es particularmente aplicable a cronoterapéuticos. Sobre la base de los ritmos circadianos naturales del cuerpo, ciertas condiciones de la enfermedad disminuyen o empeoran dependiendo de la hora del día o de la noche. La investigación científica y médica ha demostrado que muchas vías bioquímicas fisiológicas siguen los ritmos circadianos naturales del cuerpo.

60
Como consecuencia de ello, las condiciones cardiovasculares tales como la angina de pecho y el infarto de miocardio son más comunes en las primeras horas de la mañana, mientras que el sistema nervioso simpático se relaja durante las horas de la noche, disminuyendo así la necesidad de terapias que afectan a este sistema, tales como los bloqueadores beta

(Lemmer, Chronopharmacology, Marcel Decker, 1989; Lemmer, Pharmacol. Ther., 111:629, 2006). Del mismo modo, las alergias y ataques de asma son más comunes durante las horas nocturnas (Reinberg et al, Eur J Clin Pharmacol 14:245, 1978). Adicionalmente, la absorción y la perfusión del intestino delgado varían según la hora del día o de la noche mientras que la motilidad del tracto gastrointestinal y el vaciamiento gástrico varían del día a la noche (Lemmer et al., Chronobiol Int 8:485, 1991; Lemmer and Nold, Br J Clin Pharmacol 32:627, 1991, Goo et al., Gastroenterology 93:515, 1987)

La invención hace posible una administración exitosa vía colon. En la invención un fármaco está protegido de la absorción y/o el entorno del tracto gastrointestinal (GIT) superior, pero permite la liberación brusca y/o sostenida en el colon proximal, que es el sitio óptimo para la administración dirigida al colon de fármacos. Esta focalización al colon es particularmente de valor para el tratamiento de enfermedades del colon, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, el cáncer colorrectal y amebiasis. Las moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, anticuerpos, incluyendo fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos, incluyendo ARNs y vacunas plantean una candidatura potencial para la administración de fármacos dirigidos al colon.

En diversas modalidades que comprenden una forma de dosificación controlada de membrana, el material polimérico comprende copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio, o mezclas de los mismos. Los copolímeros de ácido metacrílico tales como EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L (Evonik) son apropiados para su uso en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención. Estos polímeros son polímeros gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas de polímero son insolubles en agua pura y ácidos diluidos. Se disuelven a pHs más altos, dependiendo de su contenido de ácido carboxílico. EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L se pueden utilizar como componentes individuales en el recubrimiento de polímero o en combinación en cualquier relación. Mediante el uso de una combinación de los polímeros, el material polimérico puede presentar una solubilidad a un pH entre los pHs a los cuales el EUDRAGIT™ L y EUDRAGIT™ S son solubles por separado.

El recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción importante (i.e., mayor del 50% del contenido polimérico total) de al menos uno polímero farmacéuticamente aceptables soluble en agua, y opcionalmente una proporción menor (i.e., menos del 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua aceptable farmacéuticamente. Alternativamente, el recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción importante (i.e., mayor del 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable y opcionalmente una proporción menor (i.e., menos del 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

Los copolímeros de metacrilato de amonio, tales como EUDRAGIT™ RS y EUDRAGIT™ RL (Evonik) son apropiados para utilizar en las formulaciones de liberación modificada de la presente invención. Estos polímeros son insolubles en agua pura, ácidos diluidos, soluciones reguladoras o fluidos digestivos en todo el rango de pH fisiológico. Los polímeros se hinchan en el agua y los fluidos digestivos independientemente del pH. En el estado hinchado, son entonces permeables al agua y agentes activos disueltos. La permeabilidad de los polímeros depende de la relación de los grupos de acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MMA), y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAMCl) en el polímero. Los polímeros que tienen proporciones de EA:MMA:TAMCl 1:2:0.2 (EUDRAGIT™ RL) son más permeables que aquellos con relaciones de 1:2:0.1 (EUDRAGIT™ RS). Los polímeros de EUDRAGIT™ RL son polímeros insolubles de alta permeabilidad. Los polímeros de EUDRAGIT™ RS son películas insolubles de baja permeabilidad.

Los copolímeros de metacrilato de amino se pueden combinar en cualquier proporción deseada, y la relación puede ser alterada para modificar la velocidad de liberación del fármaco. Por ejemplo, se puede utilizar una proporción de EUDRAGIT™ RS: EUDRAGIT™ RL de 90:10. Alternativamente, la proporción de EUDRAGIT™ RS: EUDRAGIT™ RL puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 80:20, o aproximadamente 100:0 a aproximadamente 90:10, o cualquier relación entre ellas. En tales formulaciones, el polímero menos permeable EUDRAGIT™ RS generalmente comprendería la mayoría del material polimérico con el más soluble RL, cuando se disuelve, permitiendo la creación de fisuras a través de las cuales los solutos pueden entrar en el núcleo y los activos farmacéuticos disueltos escapan de una manera controlada.

Los copolímeros de metacrilato de amino se pueden combinar con los copolímeros de ácido metacrílico en el material polimérico con el fin de conseguir el retraso deseado en la liberación del fármaco. Se pueden utilizar las proporciones del copolímero de metacrilato de amonio (por ejemplo, EUDRAGIT™ RS) con el copolímero de ácido metacrílico en el intervalo de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 20:80. Los dos tipos de polímeros también se pueden combinar en el mismo material polimérico, o proveerse como cubiertas separadas que se aplican al núcleo.

El Eudragit™ FS 30 D es una dispersión polimérica acrílica de base acuosa aniónica que consiste de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo y es sensible al pH. Este polímero contiene menos grupos carboxilo y por lo tanto se disuelve a un pH más alto (> 6.5). La ventaja de tal sistema es que se puede fabricar fácilmente a gran escala en un

tiempo de procesamiento razonable utilizando técnicas convencionales de estratificación de polvo y de recubrimiento en lecho fluidizado. En un estudio realizado por Gupta et al (Int J Pharm, 213: 83-91, 2001) se demostró el potencial de Eudragit FS 30 D para la administración vía colon mediante la liberación del fármaco resistente hasta pH 6.5 y se probó el éxito de la combinación de Eudragit™ RL y RS para la administración sostenida de 5-ASA en el pH del colon. Por lo tanto, Eudragit™ FS 30 D solo o con otros polímeros de liberación controlada ofrece grandes posibilidades para hacer posible la administración de formulaciones de minicápsulas específicamente al colon.

Además de los polímeros EUDRAGIT™ descritos anteriormente, un número de otros de dichos copolímeros se pueden usar para controlar la liberación del fármaco. Estos incluyen copolímeros de éster de metacrilato tal como las series EUDRAGIT™ NE y EUDRAGIT™ NM. Una información adicional sobre los polímeros EUDRAGIT™ se puede encontrar en "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems", in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., New York, pg 109-114.

Varios derivados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también muestran una solubilidad dependiente del pH. Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. La HPMC esterificada con anhídrido ftálico para producir ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), que se disuelve rápidamente en el tracto intestinal superior. Debido a la limitada compatibilidad de la HPMCP con varios tipos de plastificantes, se desarrolló el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). La presencia de grupos carboxilo ionizables en la estructura de HPMCAS causa que el polímero se solubilice a pH alto (>5.5 para el grado LF y >6.8 para el grado HF). Este polímero presenta una buena compatibilidad con una variedad de agentes plastificantes y está disponible comercialmente de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. bajo el nombre AQOAT® patentado en forma de polvo que se vuelve a dispersar en agua.

La dispersión Surelease® es una combinación única de polímero formador de película, plastificante y estabilizantes. Diseñada para aplicaciones de enmascaramiento del sabor y de liberación sostenida, Surelease es un sistema de recubrimiento fácil de usar, totalmente acuoso usando etilcelulosa como el polímero que controla la velocidad de liberación. La dispersión provee la flexibilidad para ajustar las velocidades de liberación del fármaco con perfiles reproducibles que son relativamente insensibles al pH. El principal medio de liberación del fármaco es por difusión a través de la membrana de dispersión Surelease y se controla directamente por el espesor de la película. Aumentar o disminuir la cantidad de Surelease® aplicada puede modificar fácilmente la velocidad de liberación. Con la dispersión Surelease, los perfiles de liberación de fármaco reproducibles son consistentes completamente del desarrollo al incremento progresivo y los procesos de producción.

Además de los polímeros EUDRAGIT™ y Surelease® planteados anteriormente, se pueden utilizar otros polímeros entéricos, o dependientes del pH. Tales polímeros pueden incluir grupos ftalato, butirato, succinato, y/o melitato. Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidrógeno de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de almidón, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de polivinilo, y butirato ftalato de polivinilo. Además, cuando sea compatible, cualquier combinación de polímero puede ser mezclada para proporcionar perfiles de liberación dirigida o controlada adicionales.

La membrana de recubrimiento además puede comprender al menos un excipiente soluble para aumentar la permeabilidad del material polimérico. Convenientemente, al menos un excipiente soluble se selecciona entre un polímero soluble, un agente tensioactivo, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar. Tales excipientes solubles incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, cloruro de sodio, agentes tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio y polisorbatos, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico, azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa, alcoholes de azúcares tales como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, y xilitol, goma xantano, dextrinas y maltodextrinas. En algunas modalidades, se pueden utilizar polivinilpirrolidona, manitol, y/o polietilenglicol como excipientes solubles. Al menos un excipiente soluble se puede utilizar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basándose en el peso seco total del polímero. El proceso de recubrimiento puede llevarse a cabo por cualquier medio apropiado, por ejemplo, mediante el uso de un sistema de bandeja perforada como el GLATT, ACCELACOTA, Vector, Diosna, O'Hara, HICOATER u otro equipo de proceso de recubrimiento. Las minicápsulas sin uniones se pueden fabricar usando el método descrito en US5,882,680 (Freund).

Las modificaciones en las velocidades de liberación, tales como para crear una demora o prórroga de la liberación, se pueden lograr por medio de un número variado de maneras. Los mecanismos pueden ser dependientes o independientes del pH local en el intestino, y también pueden depender de la actividad enzimática local para lograr el efecto deseado. Ejemplos de formulaciones de liberación modificada son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Patentes de Estados Unidos Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; y 5,733,566.

5 A continuación, se describe una serie de formas de dosificación modificadas apropiadas para su uso. Una discusión más detallada de tales formas también se puede encontrar en, por ejemplo, The Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, D. L. Wise (ed.), Marcel Decker, Inc., New York (2000); y también en Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, and Applications, A. Kydonieus (ed.), Marcel Decker, Inc., New York, (1992). Ejemplos de formulaciones de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a sistemas, modificado con membrana, matriz, osmóticos y de intercambio iónico. Todos estos pueden estar en la forma de formas de dosificación unitaria o multi-unidades, como se sugiere anteriormente.

10 Con formas de dosificación de liberación prolongada de membrana modificada, una membrana semi-permeable puede rodear la formulación que contiene la sustancia activa de interés. Las membranas semipermeables incluyen aquellas que son permeables en mayor o menor medida tanto al agua como al soluto. Esta membrana puede incluir polímeros insolubles en agua y/o solubles en agua, y puede mostrar características de solubilidad dependiente del pH y/o independiente del pH. Los polímeros de este tipo se describen en detalle a continuación. En general, las características de la membrana polimérica, que pueden ser determinadas mediante, por ejemplo, la composición de la membrana, determinarán la naturaleza de liberación de la forma de dosificación.

15 En particular, la presente invención provee formulaciones de minicápsulas o miniesferas en donde la liberación modificada depende, cuando sea pertinente, de uno cualquiera de los constituyentes de la formulación del núcleo, la composición de cubierta o el recubrimiento de cubierta. Las minicápsulas o miniesferas se pueden producir a través del uso de la tensión superficial de una o más soluciones diferentes que, cuando se expulsan a través de un orificio o boquilla con un cierto diámetro y se someten a frecuencias específicas y el flujo gravitacional, adquieren una forma esférica y caen en un flujo de aire de enfriamiento o en una solución de refrigeración o endurecimiento y la solución de la cubierta exterior donde se gelifican o solidifican. Esto describe brevemente la formación de miniesferas uniformes. De acuerdo con la técnica anterior la solución del núcleo es principalmente una solución o suspensión hidrófoba. La solución de la cubierta exterior solución de cubierta exterior puede ser cualquier agente formador de gel pero normalmente se basa en gelatina o en alginato, pero también puede incluir polímeros u otros materiales que hacen posible una liberación controlada. Sin embargo una solución hidrófila también se puede encapsular con la existencia de una solución intermedia, que puede evitar el contacto directo de la solución del núcleo hidrófilo con la cubierta exterior. Con la boquilla que tiene un solo orificio, una minicápsula o una perla de suspensión mixta núcleo/cubierta puede ser procesada y además puede ser procesada usando una extrusora de fusión. Con la boquilla que tiene dos orificios (centro y exterior), una solución hidrófoba se puede encapsular. Cuando sea apropiado, puede ser posible que tanto el núcleo y/o la cubierta pueden estar compuestos de un material o materiales compuestos que han sido procesados por un mecanismo de extrusión en húmedo o seco, fundir o de otro modo fluidizar antes de la mezcla o la extrusión. Idealmente, para permitir la consistencia de liberación y del contenido de fármaco, se prefiere que todos los procesos den lugar a morfologías bastante uniformes con una superficie relativamente lisa para facilitar que se adicionen capas de recubrimiento bastante homogéneas, de manera uniforme. Con la boquilla que tiene uno o más orificios se pueden procesar minicápsulas uniformes para diversas aplicaciones utilizando equipos de procesamiento de minicápsulas facilitado por, pero no limitado a, equipos de procesamiento Freund Spherex, ITAS/Lambo Globex o Inotech. Como se indica anteriormente, el proceso de recubrimiento se puede llevar a cabo por cualquier medio apropiado, por ejemplo, mediante el uso de sistema de molde perforado o de lecho fluidizado tales como el equipo de procesamiento GLATT, Vector, ACCELACOTA, Diosna, O'Hara y/o HICOATER.

45 El resultado es composiciones de liberación modificada que en funcionamiento proporcionan uno o más ingredientes activos de una manera única, bimodal o multimodal. La presente invención además se refiere a formas de dosificación sólidas orales, sobres o supositorios que contienen tales composiciones de liberación controlada de minicápsulas o miniesferas múltiples así como los métodos para la administración de uno o más ingredientes activos a un paciente de una manera bimodal o multimodal. Además, la invención permite la liberación dirigida de las formulaciones administradas por vía oral a regiones específicas del tracto gastrointestinal para maximizar la absorción, conferir protección en la carga útil, para optimizar el tratamiento del tejido intestinal enfermo o potenciar la biodisponibilidad oral. Además, la invención permite que uno o más activos farmacéuticos sean administrados secuencial o simultáneamente para mejorar el tratamiento y manejo de la enfermedad y beneficiar de los ritmos circadianos naturales del cuerpo. La invención también permite la liberación de activos farmacéuticos en el íleon y el colon para el tratamiento mejorado de enfermedades intestinales locales o para facilitar la absorción de agentes farmacéuticos activos, incluyendo productos biofarmacéuticos tales como péptidos y proteínas.

50 La invención permite que un agente farmacéutico, molécula pequeña o macromolécula, sea clínicamente eficaz, para lograr su objetivo previsto en una forma activa, ya sea como el compuesto nativo o un metabolito activo del compuesto. El uso de recubrimientos de polímeros entéricos protege el contenido de minicápsulas de la degradación de ácido gástrico, mientras que otros recubrimientos específicos para el colon permiten la liberación de los contenidos de minicápsula sólo en el colon, donde el contenido de enzima proteolítica es significativamente menor que en el intestino delgado. Por lo tanto, mediante el

control de los recubrimientos de minicápsula la invención provee formulaciones que garantizan que los contenidos activos se liberan intactos en los sitios donde la absorción o la actividad terapéutica son óptimas.

5 En la invención, para los fármacos donde la biodisponibilidad sistémica es crítica, que se maximiza el transporte del agente activo del lumen del colon o intestinal al sistema sanguíneo o linfático. Como las propiedades fisicoquímicas de los fármacos varían ampliamente la absorción de diferentes clases de fármacos, desde hidrófilo, hidrófobo a lipófilo, son absorbidos en diversos grados, a medida que pasan a lo largo del tracto gastrointestinal del estómago al colon. En general, los agentes más lipófilos se absorben más fácilmente a partir de todo el intestino que son agentes hidrófilos. Cuando los agentes lipofílicos presentan una mala permeabilidad a menudo se formulan como micro u otras emulsiones que permiten la interacción con las sales biliares que mejoran la absorción en el intestino delgado. Para mejorar la permeabilidad intestinal hidrófila diversos enfoques han sido adoptados, incluyendo el desarrollo de conjugados basados en lípidos que confieren al agente activo una naturaleza adicional similar a lípidos que permite la permeabilidad del intestino delgado mejorada y por lo tanto, la biodisponibilidad sistémica. Las aplicaciones potenciales incluyen, pero no se limitan a inmunomoduladores, incluyendo inmunoestimuladores, agentes que se someten a amplios efectos de primer paso en el hígado, así como para mejorar la vida media relativa de los productos farmacéuticos activos en pacientes con intestinos cortos y donde la absorción se limita al intestino delgado intacto.

20 La invención se refiere a la administración de fármacos en el colon que ha sido omitido en gran medida desde una perspectiva de administración de fármacos. Principalmente que han evolucionado para regular el equilibrio de electrolito y a una mayor degradación de estructuras de carbohidratos complejos hay un flujo significativo de agua del lumen del colon en el cuerpo. Además, el colon es el hogar para una flora bacteriana natural para degradar carbohidratos complejos para asegurar la excreción eficaz, proveer la fibra muy necesaria y alguna absorción de nutrientes. Con una concentración mucho menor de enzimas proteolíticas y otras pobladas en el colon, es un entorno mucho más benigno para las proteínas y péptidos, así como otras entidades biológicas tales como carbohidratos y ácidos nucleicos. Desde una perspectiva de administración de fármacos, el colon presenta un número de posibilidades interesantes: las bacterias se pueden aprovechar para degradar los recubrimientos de liberación controlada que son resistentes a la degradación ácida, así como las diferencias de pH; el entorno benigno garantiza que los productos farmacéuticos activos, incluyendo los productos biofarmacéuticos, son menos propensos a degradarse si se liberan localmente en el colon; el flujo casi continuo de fluidos del lumen del colon hasta el torrente sanguíneo puede ser aprovechado para llevar a las entidades hidrófilas desde el intestino hasta el lumen. Finalmente, el tiempo de tránsito de longitud en el colon, que varía de 10-20 horas provee una mayor residencia y el potencial para la interacción con la mucosa del colon y las células epiteliales que conducen a una absorción mejorada.

35 Tecnológicamente, esta invención se basa en diversas modificaciones de minicápsulas de una o multi-capas básicas, modulando el núcleo, la cubierta o el recubrimiento para permitir la solubilidad y la permeabilidad mejorada del fármaco u otra entidad activa o no activa, así como confiriendo la protección sobre los fármacos o entidades que son susceptibles a diversas formas de degradación intestinal, de mucosa o sistémica y la liberación dirigida de las entidades terapéuticamente activas o -inactivas a regiones predeterminadas del tracto gastrointestinal.

40 Además de las modificaciones de minicápsula anteriores, la presente invención provee el recubrimiento de minicápsulas o miniesferas con una entidad muco- o bio-adhesiva que se asegurará de que en primer lugar se adhieran a la mucosa antes de liberar la carga útil frágil. Las ventajas de este modo habilitadas incluyen una protección adicional de las entidades activas pero también la liberación de los ingredientes activos proximales al sitio de absorción. Como la absorción es, en parte, relacionada con el área de superficie expuesta a la activa, así como el gradiente de concentración desde el lado luminal intestinal hacia el lado basal intestinal, la concentración más alta todavía dispersa local tiene un mayor potencial para asegurar la absorción mejorada, no sólo de fármacos hidrófilos, sino también de los fármacos lipófilos o hidrófobos.

50 Un obstáculo para la administración en el colon eficaz de fármacos hidrófobos y lipófilos es que el colon no evolucionó para solubilizar los productos alimenticios y otras entidades, sino más bien para garantizar el equilibrio de electrolitos y maximizar la descomposición y fermentación de la fibra. El colon sigue siendo muy porosa para entidades hidrófilas. Mediante la administración de fármacos hidrófobos o lipófilos al colon en un formato pre-solubilizado o fácilmente soluble y la liberación de estos en el colon, el potencial para la absorción se mejora significativamente. La presente invención permite la encapsulación de fármacos pre-solubilizados o fácilmente solubles en líquidos o sólidos o semi-sólidos hidrolizables en el núcleo de la minicápsula y luego la modulación de la cubierta para incluir polímeros de liberación controlada en el intestino o el colon o el recubrimiento de la cubierta con el mismo. El resultado es la liberación de formulaciones optimizadas en sitios específicos a lo largo del tracto intestinal para la eficacia terapéutica máxima o la absorción sistémica.

60 Del mismo modo, la administración de las formulaciones que se descomponen fácilmente en un medio acuoso o en un entorno rico en bacterias tiene el potencial, cuando se cubre con polímeros para la liberación controlada específicos para el colon o incluir entidades que se degradan por las bacterias tienen el potencial de proteger a las entidades susceptibles

desde el entorno gástrico o intestinal, no obstante asegurar que se liberen intactas en el colon donde, una vez liberadas, serán absorbidas fácilmente. Las matrices a base de polímeros susceptibles a bacterias, quitosano, alginato, pectina, sensibles a redox, u otras, recubrimientos u otras formulaciones de liberación sostenida, líquidas, semi-sólidas o sólidas, se pueden encapsular o revestir sobre minicápsulas de una o varias capas.

5

Las formulaciones de la presente invención pueden existir como formulaciones de unidades múltiples o una sola unidad. El término "unidades múltiples" como se utiliza en este documento significa una pluralidad de minicápsulas discretas o agregadas, miniesferas, partículas, perlas, pellets, gránulos, comprimidos, o mezclas de los mismos, por ejemplo, sin tener en cuenta su tamaño, forma o morfología. Las formulaciones de una sola unidad incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de gelatina dura, comprimidos oblongos, y píldoras.

10

Los métodos y formulaciones de la presente invención están destinados a abarcar todas las posibles combinaciones de componentes que presentan propiedades de liberación modificada y liberación inmediata. Por ejemplo, una formulación y/o método de la invención pueden contener componentes que muestran propiedades de liberación prolongada y liberación inmediata, o ambas propiedades de liberación retardada y liberación inmediata, o ambas propiedades de liberación prolongada y liberación retardada, o una combinación de las tres propiedades. Por ejemplo, una formulación de multi-minicápsula o multi-miniesfera incluyendo tanto los componentes de liberación inmediata como de liberación prolongada se pueden combinar en una cápsula, que se recubre entonces con un recubrimiento entérico para proveer un efecto de liberación retardada. O, por ejemplo, un comprimido oblongo de liberación retardada y de liberación prolongada puede comprender una pluralidad de partículas de liberación prolongada discretas unidas con un aglutinante en el comprimido oblongo, que está recubierto con un recubrimiento entérico para crear un retardo en la disolución.

15

20

Como se utiliza en este documento, el término forma de dosificación o formulación de "liberación modificada" incluye preparaciones farmacéuticas que consiguen una liberación deseada del fármaco a partir de la formulación. Una formulación de liberación modificada se puede diseñar para modificar la manera en la cual el ingrediente activo está expuesto a la diana deseada. Por ejemplo, una formulación de liberación modificada puede ser diseñada para enfocar la administración del agente activo completamente en el intestino grueso distal, comenzando en el ciego, y continuando a través del colon ascendente, transversal y descendente, y terminando en el colon sigmoide. Alternativamente, por ejemplo, una composición de liberación modificada se puede diseñar para enfocar la administración del fármaco en el intestino delgado proximal, que comienza en el duodeno y termina en el íleon. En incluso otros ejemplos, las formulaciones de liberación modificada se pueden diseñar para comenzar a liberar el agente activo en el yeyuno y terminar su liberación en el colon transversal. Las posibilidades y combinaciones son numerosas, y claramente no se limitan a estos ejemplos

25

30

El término formulaciones de "liberación modificada" abarca "liberación prolongada" y "liberación retardada", así como las formulaciones que tienen tanto características de liberación prolongada como de liberación retardada. Una formulación de "liberación prolongada" puede extender el período durante el cual el fármaco se libera o dirige al sitio deseado. Una formulación de "liberación retardada" se puede diseñar para retrasar la liberación del compuesto farmacéuticamente activo durante un período determinado. Tales formulaciones se denominan en este documento como formulaciones de "liberación retardada" o "aparición tardía" o formas de dosificación. Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención incluyen las que presentan tanto una liberación retardada como una liberación prolongada, por ejemplo, las formulaciones que sólo comienzan la liberación después de un período fijo de tiempo o después de que haya ocurrido un cambio físico-químico, por ejemplo, luego continúan la liberación durante un período prolongado.

35

40

Tal como se utiliza en este documento, el término "formulación de liberación inmediata", está destinado a describir aquellas formulaciones en las que se libera más de aproximadamente 50% del ingrediente activo desde la forma de dosificación en menos de aproximadamente 2 horas. Tales formulaciones también se denominan en el presente documento como "formulaciones convencionales".

45

Como se utiliza en el presente documento, la frase "perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante" significa efectivamente una composición de fármaco que comprende un sistema polimérico que es no entérico o cuyas propiedades de permeabilidad y solubilidad no cambian con el entorno, i.e., pH externo. El significado, de una composición de fármaco que tiene características de liberación, tales como disolución no se ve sustancialmente afectado por el pH o independientemente de los cambios de pH en el entorno. Esto es en comparación con un perfil de liberación que es dependiente del pH, donde las características de liberación varían de acuerdo con el pH del entorno.

50

55

Aplicaciones

Administración vía colon - Además de la administración oral de moléculas pequeñas y macromoléculas, incluyendo proteínas, péptidos, anticuerpos y cualquier fragmento o de otra manera construcciones modificadas de los mismos, la presente invención también tiene el potencial de permitir el desarrollo de la administración vía colon optimizada de varios

60

organismos vivos o atenuados que estimulan la salud, incluyendo vacunas, bacterias probióticas, o bacterias modificadas genéticamente, modificadas para expresar y secretar entidades terapéuticas tales como diversas interleuquinas.

5 Como el colon es rico en tejido linfoide, la absorción de antígenos en los mastocitos de la mucosa del colon produce una rápida producción local de anticuerpos y esto puede ser explotado a través del uso de minicápsulas modificadas para desarrollar sistemas de administración de vacunas orales eficaces, aunque esto no forma parte de la presente invención. Esto implicará la encapsulación de antígenos y adyuvantes en un aceite apropiado, emulsión, suspensión de partículas u otro formato en la minicápsula con cubiertas modificadas o recubrimientos de cubiertas que incluyen moléculas muco- o bio-adhesivas y/o polímeros específicos para el colon. Además, la administración dirigida de tejido linfático específica para el colon, incluyendo inmunoestimuladores e inmunosupresores, es atractiva ya que el sistema linfático actúa como un depósito o almacén para el sistema inmunológico.

15 Además, de sacar provecho del tejido del colon rico en tejido linfoide, la presente invención utilizará formulaciones basadas en lípidos que se absorben fácilmente en la vasculatura linfática y se canalizan hacia la vasculatura sanguínea, proporciona un medio potencial para mejorar el suministro de fármacos altamente lipofílicos u otras entidades, incluyendo péptidos hidrófobos, proteínas u otros agentes biofarmacéuticos, que incluyen anticuerpos o cualquier fragmento de los mismos.

20 Se sabe que cierto medio y ácidos grasos de cadena larga ejercen un efecto del epitelio intestinal que conduce a un aumento de la permeabilidad de las membranas intestinales a las entidades que de otra manera pueden ser impermeables o muestran permeabilidad limitada. Los triglicéridos de cadena media, incluyendo pero no limitando a caprato de sodio, aumentan la absorción en mayor medida en el intestino delgado que en el íleon o colon (resultados incluidos). En un estudio para investigar los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, principalmente el ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) sobre la absorción de insulina a partir de las asas intestinales de rata in situ, Suzuki et al demostraron que tanto EPA como DHA mejoran fuertemente la absorción de insulina e inducen la hipoglucemia después de la dosificación rectal y vía colon. El DHA no indujo cambios morfológicos en bruto en la estructura de la mucosa intestinal (Suzuki et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 87, 10: Pgs. 1196-1202); 1998). Por lo tanto, es evidente que los triglicéridos de cadena media aumentan la permeabilidad intestinal, mientras que el DHA es un posible medio de facilitar la absorción intestinal de la insulina y posiblemente otras macromoléculas, péptidos y proteínas incluidos, sin inducir ningún daño serio a las células epiteliales. La combinación de entidades poco permeables con ácidos grasos de cadena media o larga y la administración dirigida a regiones locales del intestino o al colon tiene el potencial de mejorar la absorción de las entidades de otro modo poco permeables. La presente invención tiene por objeto permitir dicha administración a través de la encapsulación de entidades formuladas con ácidos grasos poliinsaturados usando un agente de gelificación, incluyendo, pero no limitando a uno o una mezcla de gelatina, pectina, alginato o quitosano, con o sin recubrimiento específico para el colon adicional.

35 Por lo tanto, mientras que la principal ventaja de la presente invención se refiere a la administración mejorada en el colon para la absorción desde el colon o el tratamiento del tejido del colon y del intestino enfermo, la invención también permite el desarrollo de la absorción sostenida de fármacos hidrófobos y lipófilos que de otro modo no serían solubles en el colon. Por extensión, la invención también facilita el desarrollo de nuevas terapias de combinación, así como cronoterapias de la invención que comprenden uno o un múltiplo de fármacos liberados en diferentes momentos.

Liberación Dirigida / Absorción Sostenida Mejorada / Reducción de los Efectos Secundarios

45 El Tacrolimus y el Sirolimus se absorben de forma diferencial en diferentes regiones del tracto gastrointestinal, siendo absorbidos de manera óptima desde el intestino delgado, con una caída de la eficiencia de absorción de íleon y vía colon a la mitad de la observada para el intestino delgado. También, se observa un efecto de los alimentos. Después de la absorción desde el tracto gastrointestinal, los efectos del fármaco persisten durante 8-12 horas después de la administración oral de comprimidos IR convencionales. La dosificación total, por lo general está en el intervalo de 2.5-10 mg por día, en casos excepcionales se eleva a 20 mg/día. Bajo los regímenes de dosificación convencionales, el Tacrolimus se administra dos veces al día, por lo general con una dosis dada antes del desayuno y una segunda dosis administrada en el final de la tarde. Los efectos adversos, debido a la rápida absorción inicial del intestino delgado resultan en las anteriores concentraciones en plasma terapéuticas, asociados con el tratamiento con tacrolimus incluyen nefrotoxicidad y el desarrollo de la infección del paciente debido a la inmunosupresión. Existe una necesidad de un formato de liberación controlada que evite los efectos secundarios tóxicos al tiempo que mejora la absorción en el íleon y el colon. La formulación de Tacrolimus en un formato de minicápsula, el núcleo de las cuales es pre-solubilizado, tiene el potencial para mejorar la absorción de Tacrolimus a partir del colon. Además, a través del desarrollo de un formato de liberación sostenida, ya sea a través de la modificación de la formulación de núcleo para hacer posible la liberación sostenida o recubriendo la superficie con un polímero de liberación sostenida, reducirá la concentración del fármaco máxima en plasma, reduciendo así los potenciales efectos secundarios relacionados con la dosis, incluyendo nefrotoxicidad e inmunosupresión excesiva.

Enfermedades Intestinales

Las condiciones gastrointestinales representan un problema significativo de salud en todo el mundo. Las enfermedades inflamatorias del intestino, cuyo género abarca un rango de enfermedades, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, afectan a casi 1 millón de personas en los Estados Unidos cada año. Las dos condiciones inflamatorias más comunes del intestino, colitis ulcerosa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD), se conocen colectivamente como enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Estas condiciones son las enfermedades del intestino distal (intestino delgado inferior, intestino grueso, y el recto) en lugar del intestino proximal (estómago y el intestino delgado superior). Entre las dos, la colitis ulcerosa afecta principalmente al colon, mientras que la enfermedad de Crohn afecta también el intestino delgado distal.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD)

A pesar de que son condiciones de IBD distintas, los mismos fármacos se utilizan comúnmente para tratar tanto la UC como la CD. Los fármacos de uso común en su tratamiento incluyen esteroides (por ejemplo, budesonida y otros corticosteroides y esteroides suprarrenales como la prednisona y la hidrocortisona); citoquinas tales como la interleuquina-10; antibióticos; agentes inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, y agentes del factor de necrosis antitumoral (TNF) tales como el receptor de TNF soluble y anticuerpos elevados a TNF; y también agentes antiinflamatorios tales como el zinc. Los agentes más comúnmente prescritos para la IBD incluyen sulfasalazina (salicil-azosulfapiridina, o "SASP") y los productos relacionados con el ácido 5-aminosalicílico ("5-ASA"), incluyendo la mesalazina.

La inflamación del íleon (el segmento más alejado del intestino delgado), debido a la enfermedad de Crohn se conoce como ileítis. Cuando tanto el intestino delgado como el intestino grueso están involucrados, la condición se llama enterocolitis de Crohn (o ileocolitis). También se pueden utilizar otros términos descriptivos. El diagnóstico se hace comúnmente por rayos X o una colonoscopia. El tratamiento incluye fármacos que son antiinflamatorios, inmunosupresores o antibióticos. La cirugía puede ser necesaria en casos graves. La enfermedad de Crohn es una región de investigación activa en todo el mundo y los nuevos enfoques de tratamiento están siendo investigados, los cuales han prometido mejorar la vida de los pacientes afectados.

Enfermedad de Injerto contra Huésped Gastrointestinal (GI-GVHD)

La GVHD gastrointestinal es una condición que amenaza la vida y una de las causas más comunes del fracaso del trasplante de la médula ósea y de las células madre. Estos procedimientos se están utilizando cada vez más para tratar a pacientes con leucemia y otros cánceres, para eliminar la enfermedad residual y reducir la probabilidad de recaída. A diferencia de los trasplantes de órganos sólidos donde el cuerpo del paciente puede rechazar el órgano, en la GVHD son las células del donante que atacan el cuerpo del paciente - más frecuentemente el intestino, el hígado y la piel. Los pacientes con GI-GVHD leve a moderada suelen desarrollar síntomas de anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Si no se trata, la GI-GVHD puede progresar a ulceraciones en la mucosa del tracto GI, y en su forma más severa, puede ser fatal. Agentes inmunosupresores sistémicos tales como la prednisona, que son los tratamientos estándar actuales para la GI-GVHD, se asocian con altas tasas de mortalidad debido a la infección y la debilidad. Además, estos fármacos no han sido aprobados para el tratamiento de la GI-GVHD en los EE.UU. o la Unión Europea, sino que más bien se usan fuera de indicación como terapias en investigación para esta indicación.

Los agentes de administración de terapia inmunosupresora dirigida al colon habilitada por minicápsulas tales como ciclosporina A en el colon es una nueva terapia oral, activa de acción local que reducirá la necesidad de fármacos inmunosupresores sistémicos tales como prednisona, que se utiliza actualmente para prevenir y controlar GI-GVHD. Los fármacos tales como la prednisona tienen los efectos secundarios no deseados y potencialmente peligrosos de debilitamiento del sistema inmunológico del paciente dejándolo susceptible a infecciones oportunistas, así como inhibiendo sustancialmente el efecto anti-cáncer previsto de la médula ósea y los trasplantes de células madre. La terapia inmunosupresora dirigida al colon habilitada por las minicápsulas está diseñada para reducir la necesidad de fármacos inmunosupresores sistémicos y mejorando así el resultado del trasplante de la médula ósea y de las células madre. Por lo tanto, es posible que se pueda lograr la administración de péptidos o proteínas intactas para el colon.

La ciclosporina, el Tacrolimus y el Sirolimus son reconocidos, de vez en cuando, como los tratamientos comunes para la IBD y se usa ampliamente para este propósito. Sin embargo, la terapia con ciclosporina, tacrolimus y sirolimus sigue mostrando problemas, incluidos los efectos secundarios que se detallan a continuación. Adicionalmente, muestran tanto una vida media como un perfil de eficacia que es menor que el máximo, reflejado en dosis diarias altas y múltiples, la respuesta más baja y las tasas de remisión y mayores tasas de recaída, relacionadas con su sitio y mecanismo de acción y la eficacia de la administración a la células del intestino distal. La amplia absorción de la Ciclosporina y el Tacrolimus a partir del intestino delgado reduce su disponibilidad en los sitios distales en el intestino, que son los sitios del efecto terapéutico y los sitios preferidos de administración, necesitando por este motivo, que se administren altas dosis. Idealmente, el compuesto debe

alcanzar el intestino distal (íleon y/o colon) en forma inalterada, pero no se absorbe en la circulación sistémica como el compuesto original desde allí. La absorción en la circulación sistémica desde sitios proximales y/o distales como el compuesto original resulta en los efectos secundarios asociados con el fármaco absorbido y sus efectos sistémicos. Las formas de dosificación oral existentes de ciclosporina y tacrolimus, a saber, cápsulas de gelatina blandas o duras, son inadecuadas para liberación dirigida al íleon/colon o controlada.

Para superar los efectos secundarios sistémicos y la necesidad de administrar dosis altas con frecuencia, la presente invención propone primero la formulación de la Ciclosporina o el Tacrolimus como formulaciones solubilizadas, encapsuladas con un agente gelificante para producir minicápsulas. El agente de encapsulación puede contener polímeros de liberación controlada que liberan sólo en el íleon o el colon o puede ser recubierto con un polímero u otro recubrimiento que resulta en los mismos. Las ventajas son varias veces, incluyendo: reducción de la absorción sistémica de la ciclosporina o tacrolimus activo que se sabe que resultan en toxicidades relacionadas con la dosis, incluyendo nefrotoxicidad, la liberación de dosis suficientes de ciclosporina o tacrolimus en forma soluble, así como una amplia distribución de ciclosporina o tacrolimus en todo el colon. Adicionalmente, la incorporación de un mucoadhesivo en la cubierta de encapsulación o recubrimiento de la cubierta de encapsulación con un mucoadhesivo puede garantizar que las minicápsulas estén en contacto con la capa de mucosidad del colon antes de liberar el activo proximal al tejido enfermo. Para ciertos subgrupos de la Enfermedad de Crohn puede ser necesario permitir la liberación en todo el tracto gastrointestinal, incluyendo el intestino delgado. Asimismo para GI-GVHD, puede ser beneficioso tener una liberación sostenida a lo largo de todo el tracto gastrointestinal del intestino delgado al colon.

Los inhibidores de la propil y asparaginil hidroxilasa son enzimas con sensor de oxígeno clave que confieren sensibilidad a la hipoxia para las rutas reguladoras de la transcripción clave, incluyendo HIF-1 y NFκB. La eliminación de cualquiera de las vías de HIF o NFκB (IKκB-dependiente) en las células epiteliales intestinales promueve la enfermedad inflamatoria en modelos murinos de colitis. Ambas vías de HIF1 y NFκB son reprimidas por la acción de hidroxilasas a través de la hidroxilación de moléculas reguladoras clave.

Cummins et al. (Cummins et al. Gastroenterología 2008) demostró que la dimetiloxaliglicina (DMOG) induce tanto la actividad de HIF1 como la de NFκB en las células epiteliales intestinales cultivadas y es profundamente protectora en la colitis inducida por sulfato de sodio dextrano en una forma que es al menos en parte reflejada por el desarrollo de un fenotipo anti-apoptótico, lo que puede reducir la disfunción epitelial.

Una desventaja de los inhibidores de la propil y asparaginil hidroxilasa es la potencial actividad pro-angiogénica y anti-apoptótica, que de forma sistémica puede conducir a efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, es muy deseable un sistema de administración que suministre los inhibidores de la propil y asparaginil hidroxilasa tales como, pero no limitados a, DMOG, hidralazina, FG-4095 y derivados de los mismos, a las células epiteliales gastrointestinales enfermas locales en la parte baja, posiblemente concentraciones sub-tóxicas. Adicionalmente, la administración en el íleon local o vía colon puede reducir la absorción sistémica, lo que reduce aún más el riesgo de efectos secundarios.

La presente invención permite la liberación dirigida de inhibidores de la propil y asparaginil hidroxilasa al tejido del colon enfermo y ha dado lugar no sólo a una inflamación del colon reducida demostrada, sino que también puede reducir la concentración sistémica de tales inhibidores que conducen a efectos secundarios limitados. Adicionalmente, la invención hace posible una liberación dirigida del inhibidor de inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa B quinasa o activadores de NFκB.

Otros inmunosupresores podrían ser considerados, ya sea solos o en combinación con ciclosporina A o tacrolimus o derivados de los mismos. Estos incluyen, pero no se limitan a, diversos glucocorticosteroides; citostáticos como el metotrexato y la azatioprina; anticuerpos tales como el receptor de células T dirigido anti-CD3 OKT3; el sirolimus ligante del receptor de la inmunofilina; interferones; opioides; proteínas de enlace de TNFα, incluyendo, pero no limitando a, infliximab, etanercept, adalimumab, curcumina y catequinas; y ácido micofenolato de mofetilo actúa como un inhibidor no competitivo, selectivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

Incluso, otras composiciones farmacéuticas incluyen varios bloqueadores del canal de calcio, incluyendo pero no limitando a la nimodipina, amlodipino, verapamilo, incluyendo diversos enantiómeros y sales de los mismos, así como conjugados de donadores de NO de los mismos. Ciertos extractos naturales, incluyendo aceite de neem, el aloe vera, tripala, cúrcuma y otros aceites esenciales, incluyendo los aceites poliinsaturados omega tales como EPA, DHA, el ácido linoleico conjugado (CLA) y otros derivados de los mismos, tienen potencial como tratamientos para aliviar o prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal, así como otros trastornos intestinales, incluyendo úlceras gástricas, duodenales e intestinales. Además, ciertos extractos de plantas, incluyendo extractos de bayas, tales como arándanos, achi, lípidos resorcinólicos/fenólicos, resveratrol, flavonoides y derivados de los mismos, solos o en combinación, tienen aplicación potencial en la IBD y el IBS y otras condiciones intestinales o sistemas. El modo de acción de los extractos de bayas, tales como extracto de arándano, sigue

siendo incierto, pero tiene efecto sobre la motilidad intestinal, la formación de heces y la flora colónica. Sin embargo, otros agentes terapéuticos potenciales incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos terapéuticos, vacunas, anticuerpos o fragmentos de los mismos. La administración local a la mucosa superará la degradación y asegurará que una alta concentración local esté disponible para mejorar la eficacia terapéutica. La encapsulación de cualquiera de los anteriores, solo o en cualquier combinación, en minicápsulas o miniesferas y la orientación de la liberación a las zonas del intestino que están enfermas, proveen una mejorada gestión de la enfermedad así como tal vez una reducción de cualquier potencial de efectos secundarios sistémicos.

Como se mencionó anteriormente, los siguientes terapéuticos se prescriben ampliamente: esteroides (por ejemplo, budesonida y otros corticosteroides, y esteroides suprarrenales como prednisona e hidrocortisona, administrados solos o en combinación con un compuesto de xantina o un metilxantina); citoquinas como la interleuquina-10; antibióticos; agentes inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, y agentes del factor de necrosis antitumoral (TNF) tales como el receptor de TNF soluble y anticuerpos producidos contra TNF; y también agentes antiinflamatorios como el zinc. Los agentes más comúnmente prescritos para la IBD incluyen sulfasalazina (salicil-azosulfapiridina, o "SASP") y los productos relacionados del ácido 5-aminosalicílico ("5-ASA") son comúnmente prescritos y debido a los significantes efectos secundarios de algunos de ellos como así como las terapias mencionadas anteriormente se beneficiarían de una administración vía colon dirigida y en algunos casos, pre-formulados para mejorar la solubilidad o permeabilidad.

Esta invención es ventajosa para proveer métodos y formulaciones para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La invención propone la administración de concentraciones eficaces de Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus, Hidralazina o DMOG pre-solubilizados, a las áreas afectadas del tracto gastrointestinal, con la absorción sistémica reducida al mínimo del fármaco original. La invención se refiere a, entre otras cosas, una composición farmacéutica para la administración a un sujeto en necesidad del mismo que comprende una dosis de un compuesto farmacéutico activo, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición manifiesta una liberación localizada y muestra: un perfil de disolución para enfermedad de colitis ulcerosa y de Crohn, cuando se analizó en un aparato U.S.P. Tipo II (paletas) a 37 °C y 50 rpm, en solución reguladora pH 6,8 para la prueba: hasta 4 horas: menos de o igual a aproximadamente 20% del fármaco liberado; 6 horas: menos de o igual a aproximadamente 35% del fármaco liberado; 8 horas: de menos de o igual a aproximadamente 50% del fármaco liberado; 12 horas: menos de o igual a aproximadamente 60% del fármaco liberado; 18 horas: menos de o igual a aproximadamente 75% del fármaco liberado; y 24 horas: de aproximadamente 25% a aproximadamente 100% del fármaco liberado.

Un perfil de disolución, para la GI-GVHD, cuando se analizó en un aparato U.S.P. Tipo II (paletas) a 37 °C y 50 rpm, en solución reguladora pH 6.8 para la prueba: 1 hora: menor o igual a aproximadamente 20% del fármaco liberado; 4 horas: menos de o igual a aproximadamente 35% del fármaco liberado; 6 horas: menos de o igual a aproximadamente 50% del fármaco liberado; 12 horas: menos de o igual a aproximadamente 60% del fármaco liberado; 16 horas: menos de o igual a aproximadamente 75% del fármaco liberado; y 24 horas: de aproximadamente 25% a aproximadamente 100% del fármaco liberado.

Esta invención se refiere a formulaciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. El término "enfermedad inflamatoria intestinal" incluye, pero no está limitado a, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y GI-GVHD. Otras enfermedades contempladas para el tratamiento o la prevención por la presente invención incluyen la colitis no-ulcerosa, y los carcinomas, los pólipos, y/o quistes del colon y/o recto.

Todas estas enfermedades están comprendidas en el alcance del término "enfermedad inflamatoria intestinal" tal como se utiliza en esta memoria, sin embargo, la invención no requiere la inclusión de cada miembro enumerado. De tal manera, por ejemplo, la invención puede ser dirigida al tratamiento de la enfermedad de Crohn, con exclusión de todos los demás miembros; o para la colitis ulcerosa, con exclusión de todos los demás miembros; o para cualquier enfermedad o condición única, o combinación de enfermedades o condiciones, con exclusión de cualquier otra enfermedad o condición única, o combinación de enfermedades o condiciones.

Alivio del Estreñimiento

El estreñimiento se manifiesta en una serie de condiciones de la enfermedad o como un efecto secundario de ciertas terapias. Algunas enfermedades, incluyendo el síndrome del intestino irritable, pueden resultar en episodios significativos de estreñimiento.

La presente invención provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple que comprende al menos una población de minicápsulas que contienen el principio activo que, tras la administración a un paciente, muestra un perfil

de liberación individual, bimodal o multimodal a lo largo de todo el tracto gastrointestinal o en regiones pre-determinadas a lo largo del tracto gastrointestinal.

5 La composición de liberación modificada de minicápsula múltiple o miniesfera puede comprender al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen el principio activo que, tras la administración a un paciente, muestra un perfil de liberación bimodal o multimodal que resulta en un perfil en plasma en los parámetros farmacocinéticos terapéuticamente eficaces.

10 En un caso, la invención provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen el principio activo que, tras la administración a un paciente, muestra un perfil de liberación pulsátil.

15 En otro caso, la invención provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen el principio activo que, tras la administración a un paciente, resulta en un perfil de plasma pulsátil.

20 La invención también provee una composición de liberación modificada de minicápsulas múltiples que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen el principio activo que, tras la administración a un paciente, produce un perfil de plasma sustancialmente similar al perfil de plasma producido por la administración de dos o más formas de dosificación IR administradas secuencialmente.

25 La invención también provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas que contienen el principio activo en las cuales la cantidad de uno o más ingredientes activos en la primera población de minicápsulas es una porción menor de la cantidad de uno o más ingredientes activos en la composición, y la cantidad de uno o más ingredientes activos en una o más poblaciones adicionales de minicápsulas es una parte importante de la cantidad de uno o más ingredientes activos en la composición.

30 En otro aspecto, la invención provee una composición de liberación modificada de múltiples minicápsula en donde cada minicápsula contiene uno o más ingredientes activos combinados en el núcleo de la minicápsula, cubierta o recubrimiento o presente por separado en cada uno para activar un perfil farmacocinético sostenido o de orden cero mediante la modificación de la formulación del núcleo, la cubierta o recubrimiento de la minicápsula.

35 La invención además provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple que comprende al menos dos poblaciones de diferentes minicápsulas que contienen el principio activo en las cuales los dos o más activos se liberan de forma concomitante.

Alternativamente, la invención provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple que comprende al menos dos poblaciones de diferentes minicápsulas que contienen el principio activo en las cuales los dos o más ingredientes activos se liberan secuencialmente.

40 Aún otro objeto de la invención es proveer una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple para proteger un ácido-lábil.

45 La invención provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple para proteger o ingredientes activos sensibles a enzimas degradativas y para liberar tales cerca a la pared celular epitelial intestinal o en el colon, en el lumen o cerca a la pared epitelial en el intestino delgado o en el colon.

En un caso, la invención provee una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple por medio de la cual el activo o activos se liberan en el íleon o el colon, cuando el activo no se absorbe, pero aún puede ser localmente activo.

50 En la invención, la composición del núcleo de minicápsula puede incluir excipientes en una forma líquida que permitan la liberación controlada o sostenida en conjunto con o independiente de la cubierta o recubrimiento. Tales formas pueden incluir diversas estructuras de matriz o polímeros extruidos fundidos o excipientes a base de lípidos modulados por la temperatura, incluyendo, pero no limitando a la serie de Gattefosse Gelucire® de triglicéridos saturados o la serie de Sasol de triglicéridos saturados Witepsol® que demuestran una considerable liberación sostenida cuando se exponen al entorno gastrointestinal.

60 La composición del núcleo de minicápsula pueden incluir excipientes en una forma semi-líquida o sólida, que permitan la liberación controlada o sostenida en conjunto con o independiente de la cubierta o recubrimiento o donde el núcleo comprende toda la minicápsula o miniesfera.

El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser elegido de portadores, cargas, diluyentes, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes, agentes retardantes de solución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, absorbentes, lubricantes, estabilizantes, agentes colorantes, agentes reguladores, agentes dispersantes, conservantes, ácidos orgánicos, y bases orgánicas.

- 5 Las composiciones de liberación modificada de la invención pueden comprender un núcleo de liberación inmediata y una membrana semipermeable. En algunas modalidades, las composiciones de liberación modificada de la invención pueden comprender un núcleo semi-sólido de liberación modificada y una membrana semi-permeable.
- 10 La presente invención también provee una liberación sostenida de fármacos que de otra forma son fácilmente absorbidos en el intestino delgado, pero muestran absorción vía colon limitada se hace posible a través de la liberación dirigida de formulaciones en donde el fármaco u otra entidad es pre-solubilizada. Ejemplos de tales fármacos incluyen tacrolimus, ciclosporina y losartan.
- 15 La presente invención también permite el desarrollo de tacrolimus o ciclosporina de liberación sostenida en combinación con un antioxidante o inhibidor del factor nuclear kappa B, tales como, pero no se limita a los curcuminoides, tales como, pero no limitados a la curcumina, para reducir la nefrotoxicidad o aumentar la eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o para mejorar la eficacia en el tratamiento de trastornos renales relacionados con la diabetes.
- 20 La presente invención también permite el desarrollo de tacrolimus, sirolimus, ciclosporina de liberación sostenida en combinación con micofenolato de mofetilo y/u otros inmunomoduladores para mejorar el manejo de tratamiento post-trasplante.
- 25 La divulgación también incluye métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una dosis de una ciclosporina, sirolimus o tacrolimus, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales formulaciones se desarrollan preferentemente para asegurar la liberación en el íleon y/o colon.
- 30 También se revelan los métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende un eficaz inhibidor de hidroxilasa, incluyendo inhibidores de PHD y los inhibidores de la asparaginil hidroxilasa, tales como, pero no limitando a la Hidralazina, DMOG u otros y/o entidades activas o inactivas modificadas, covalentes o no covalentes, incluyendo los donadores de óxido nítrico (donadores de NO).
- 35 También se revelan métodos de tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino o del síndrome de intestino irritable que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende un bloqueador del canal de calcio eficaz, tal como, pero no limitado a la nimodipina, verapamilo, incluyendo diversas sales y enantiómeros de los mismos o entidades activas o inactivas modificadas, covalentes o no covalentes, incluidos los donadores de óxido nítrico (donadores de NO).
- 40 También se revelan los métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende activadores del factor nuclear Kappa B (NFκB), incluyendo, pero no limitando a, DMOG, Hidralazina, BAY 117082, Curcumina u otros y/o derivados covalentes o no covalentes, incluyendo pero no limitando a, grupos donadores de óxido nítrico unidos covalentemente, de los mismos, que también pueden inhibir la apoptosis, con la liberación del mismo dirigido al íleon o al colon.
- 45 Otra modalidad de esta invención se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una composición farmacéutica que comprende Tacrolimus o Ciclosporina A y un curcuminóide, tal como, pero no limitando a, la curcumina, con la liberación del mismo dirigido al íleon o al colon.
- 50 Incluso otra modalidad de esta invención se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de TNFα, incluyendo moléculas pequeñas, así como anticuerpos u otros productos biofarmacéuticos y/o derivados covalentes o no covalentes de los mismos con la liberación de los mismos dirigidos al íleon o al colon.
- 55 También se revelan los métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de

quinasa alfa kappa B ($IK\kappa B\alpha$) y/o derivados covalentes o no covalentes con la liberación de los mismos dirigidos al íleon o al colon.

5 Incluso otra modalidad de esta invención se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende nicotina y/o derivados de los mismos con la liberación de los mismos dirigidos al íleon o al colon.

10 Incluso otra modalidad de esta invención se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende una dosis de un donador de NO, tales como, pero no limitado a, NOC5 [3- (2-hidroxi-1- (metiletil) -2-nitrosodiazirino) -1-propanamina], NOC12 [N-etil-2-etil-hidroxi-2-nitrosodiazirino-etanamina], nitroglicerina u otros agentes terapéuticos modificados para incluir un donador de NO conjugado.

15 Otra modalidad de la presente invención se refiere a la administración dirigida de los extractos de plantas naturales, marinos u otros, incluyendo aceites esenciales tales como Neem, aloe vera y la serie omega de aceites poliinsaturados, incluyendo EPA, DHA y CLA, con o sin extractos de plantas tales como, pero no limitando a, extractos de bayas, tripala, cúrcuma, resveratrol, lípidos resorcinólicos/fenólicos, flavonoides y cualquier derivado natural o sintético de los mismos.

20 Otra modalidad de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de cualquiera de los ejemplos anteriores liberados en cualquier lugar a lo largo del tracto gastrointestinal.

25 También se revelan los métodos de tratamiento de otras enfermedades del colon, incluyendo, pero no limitando a, carcinomas, pólipos, y/o quistes del colon y/o recto que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende una dosis de un inhibidor de COX-II, tal como, pero no limitando a, Celebrex o un antimetabolito tal como metotrexato.

30 También se revela la liberación dirigida de formulaciones de moléculas pequeñas o macromoléculas, incluyendo vacunas e inmunoterapéuticos, que son absorbidos preferentemente por el tejido linfóide en el colon o en otro lugar en el tracto gastrointestinal están incluidas.

35 También se revela la liberación dirigida de formulaciones para el tratamiento de la cirrosis hepática u otras condiciones relacionadas con la fibrosis, incluyendo los bloqueadores del canal de calcio, tales como, pero no limitando a, nifedipina o los inhibidores de la hidroxilasa, tales como, pero no limitados a, hidroxilasa o donadores de óxido nítrico o derivados de los mismos, administrados solos o en combinación. Dichos agentes activos se pueden formular con entidades que se dirigen preferentemente al hígado, incluyendo ciclodextrinas conjugadas o derivados de las mismas.

40 También se revela la liberación gastrointestinal dirigida de formulaciones que contienen agentes terapéuticos de ácido nucleico, incluyendo el oligonucleótido antisentido, ARNsi y construcciones de terapia génica, para maximizar la biodisponibilidad sistémica o eficacia intestinal local mejorada.

Aun así, una modalidad adicional de la presente invención es la liberación gastrointestinal dirigida de formulaciones que contienen péptidos, proteínas o carbohidratos, incluyendo construcciones modificadas o conjugadas, para maximizar la biodisponibilidad sistémica o eficacia intestinal local mejorada.

45 Otra modalidad de la presente invención se refiere al temperamento no covalente de un fármaco con un portador tal como ciclodextrinas, maltodextrinas, dextrinas o modificaciones de las mismas y que dirige la liberación de tales a los sitios específicos a lo largo del tracto gastrointestinal.

50 Otra modalidad particular de la presente invención se refiere a moléculas pequeñas o moléculas biofarmacéuticos, que pueden incluir construcciones de ARNsi, que han sido conjugadas con entidades que sirven ya sea para mejorar la estabilidad y/o aumentar la naturaleza hidrófila de la molécula de fármaco activo y dirigidas en la liberación de tales conjugados al intestino delgado o el colon.

55 En concreto, otra forma de modalidad de la presente invención se refiere a moléculas pequeñas o moléculas biofarmacéuticas, que pueden incluir construcciones de ARNsi, a las que las entidades lipófilas se han conjugado para mejorar la estabilidad y/o aumentar la permeabilidad de la pared intestinal y para dirigir tales fármacos conjugados a sitios específicos a lo largo del tracto gastrointestinal para maximizar la absorción de la eficacia sistémica mejorada o para maximizar la actividad intestinal local.

No obstante, una modalidad adicional de la presente invención es la liberación gastrointestinal dirigida de formulaciones que contienen fármacos conjugados, la conjugación que impide la absorción en la vasculatura sistémica o linfática sin embargo, conserva la eficacia terapéutica intestinal local.

5 No obstante, una modalidad adicional de la presente invención es la liberación gastrointestinal dirigida de formulaciones que comprenden agentes activos poco solubles, incluyendo moléculas pequeñas y productos biofarmacéuticos formulados con entre otros excipientes, potenciadores de permeabilidad, tales como, pero no limitando a, dodecanoato de sodio (C12), caprato de sodio (C10) y/o palmitato de sodio (C16).

10 En la presente invención, en el desarrollo de tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal, el ingrediente farmacéutico activo es intercambiable, incluyendo uno cualquiera o una combinación de ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, hidralazina, DMOG, inhibidores de propil y/o asparaginil hidroxilasa, EPA, DHA, extractos de plantas naturales, extractos marinos naturales u otras entidades biológicas y activas, que pueden incluir construcciones de ARNsi.

15 En la presente invención, en el desarrollo de tratamientos para la Enfermedad de Injerto contra Huésped, el ingrediente farmacéutico activo es intercambiable, incluyendo uno cualquiera o una combinación de ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, EPA, DHA, extractos de plantas naturales, extractos naturales marinos u otras entidades biológicas y activas, que pueden incluir construcciones de ARNsi.

20 En la presente invención, las entidades inmunológicas de modulación, incluyendo antígenos, adyuvantes, emulsiones, aceites, y moléculas pequeñas son intercambiables y se pueden utilizar para el desarrollo de vacunas, moduladores de tolerancia oral y los moduladores de alérgenos, que pueden incluir construcciones de ARNsi.

25 La invención permite el desarrollo de minicápsulas rellenas de líquido, semi-sólido o sólido que comprenden una o más capas y se producen utilizando procesos convencionales de minicápsula uniforme, extrusión en estado fundido modificado, recubrimiento non-Pareil, recubrimiento en capas del fármaco non-Pareil u otros procesos que permiten la producción de la forma de dosificación deseada.

30 La invención permite que se aplique un amplio rango de recubrimientos de polímero de liberación controlada. Los materiales de recubrimiento pueden incluir cualquier combinación de los polímeros a base de acrílico, metacrílico, etilcelulosa disponibles comercialmente (tales como, pero no limitando a la serie Eudragit™ y Surelease®), así como otros polímeros con polisacáridos naturales, incluyendo, pero no limitando a amilosa, pectina, alginato, amilopectina, quitosano, galactomanano, goma guar y cualquier derivado de los mismos, tienen el potencial de personalizar cómo, dónde y cuándo los fármacos son liberados de las formas sólidas, semisólidas o líquidas subyacentes o implícitos. En todos los ejemplos citados en esta memoria descriptiva, cualquier polímero específico puede ser intercambiado o combinado con cualquier otro polímero para hacer posible el perfil de liberación requerido de acuerdo con el resultado terapéutico óptimo preferido previsto.

40 La invención provee una forma de dosificación oral sólida que comprende la composición de liberación modificada de minicápsula múltiple de la presente invención, las citadas minicápsulas que son de una capa o de múltiples capas. Cuando una minicápsula de dos capas tiene una cubierta compuesta de un agente gelificante con un polímero de liberación controlada u otro recubrimiento o compuesto de polímero de liberación controlada u otros materiales.

45 La invención también provee un formato de sobre que comprende una composición de liberación modificada de minicápsula múltiple de la presente invención para facilitar la administración a las poblaciones de pacientes pediátricos, geriátricos u otras con dificultades para tragar.

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

50 EJEMPLOS

Las figuras 1 a 4 ilustran esquemáticamente las diversas formas de minicápsulas o miniesferas que la presente invención utiliza. Las sustancias farmacéuticas activas se pueden formular utilizando una o más poblaciones de tales estructuras de minicápsula o miniesfera.

55 La Figura 1 - minicápsula rellena de líquido con recubrimientos de polímeros de liberación controlada. Este formato comprende una sustancia activa encapsulada utilizando un agente gelificante apropiado que se recubre adicionalmente para hacer posible la liberación controlada o dirigida a lo largo del tracto gastrointestinal. El principio activo se encuentra en una forma solubilizada o permeabilizada mejorada. La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (denominada como Formato 1);

La Figura 2 - minicápsula/miniesfera rellena con sólido o semi-sólido con recubrimientos de polímeros de liberación controlada. Este formato comprende una sustancia activa, líquido a temperatura de procesamiento, encapsulada usando un agente gelificante apropiado que se recubre adicionalmente para hacer posible la liberación controlada o dirigida a lo largo del tracto gastrointestinal. El principio activo se encuentra en una forma solubilizada o permeabilizada mejorada. La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (denominada como formato 2);

La Figura 3 - Agente de gelificación que encapsula sustancias activas solubilizados o permeabilizadas mejoradas, incluyendo las sustancias en forma micronizada o nanonizada, ya sea formato cristalino o amorfo. Las estructuras esféricas sólidas resultantes se pueden recubrir adicionalmente para hacer posible la liberación controlada o dirigida a lo largo del tracto gastrointestinal. La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (denominada como formato 3);

La Figura 4 - Las sustancias activas, en forma cristalina o amorfa, mezcladas con polímeros extruibles u otros que se producen por extrusión en estado fundido, recubrimiento en capas de fármacos, esferonizado o de otro modo que adicionalmente se puede revestir para hacer posible la liberación controlada o dirigida a lo largo del tracto gastrointestinal o, de forma alternativa, se liberan controlados inherentemente. La flecha abierta representa la liberación de una molécula de fármaco en el medio externo, en donde es completamente soluble cuando se libera (denominada como formato 4).

Ejemplo 1

De acuerdo con la Figura 1 citada anteriormente, el Ejemplo 1 representa un minicápsula rellena de líquido de liberación controlada del tipo Formato 1. La formulación del núcleo se preparó de la siguiente manera. El Tacrolimus se disolvió en un volumen apropiado de etanol. Una vez disuelto, la solución se mezcló con una mezcla apropiada de Labrafil y aceite de oliva. La solución de la cubierta se preparó de la siguiente manera: Se adicionaron al agua, cantidades apropiadas de gelatina y sorbitol y se calentaron, a 70 °C hasta que estén en solución. Las minicápsulas se prepararon utilizando un Spherex Labo para producir minicápsulas de 2 capas, el núcleo de las cuales comprende Tacrolimus en una formulación mejorada solubilizada y permeabilizada. Además, la formulación del núcleo hace posible un grado de liberación sostenida.

Tabla 1: Tacrolimus una vez al día

Ingredientes	% peso/peso
Composición del Núcleo	
Tacrolimus	3.25
Labrafil	36.4
Aceite de Oliva	47.65
Etanol	12.7
Composición de la Cubierta	
gelatina	90.0
Sorbitol	10.0

Ejemplo 2

Liberación del Tacrolimus a partir de minicápsulas sin recubrimiento del Ejemplo 1 (Formato 1): Los perfiles de disolución en la Figura 5 demuestran la siguiente liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 55% en 1 hora; menos del 80% en 4 horas; menos del 90% en 12 horas y menos de o igual a 100% a las 24 horas.

Ejemplo 3

La liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas del Ejemplo 1 (Formato 1) recubiertas con un 12.5% de ganancia en peso de Eudragit™ RS30D seguido de un 25% de ganancia en peso de Eudragit™ FS30D: Los perfiles de disolución en la Figura 6 demuestran la siguiente liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 30% en 4 horas; menos del 75% en 12 horas y menos de o igual a 100% a las 24 horas. Esto es apropiado, ya sea para un producto absorción sistémica una vez al día o un producto específico para el colon/íleon.

Ejemplo 4

La liberación del Tacrolimus a partir de minicápsulas del Ejemplo 1 (Formato 1) recubiertas con un 15% de ganancia en peso de Eudragit™ RS30D seguido de un 25% de ganancia en peso de Eudragit™ FS30D: Los perfiles de disolución en la Figura 7 demuestran la siguiente liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 30% en 4 horas; menos del 75% en 12 horas y menos de o igual a 100% a las 24 horas. Esto es apropiado, ya sea con un producto de absorción sistémica una vez al día o, más particularmente, un producto específico para el colon/íleon.

Ejemplo 5 (de referencia)

De acuerdo con la Figura 2 citada anteriormente, el Ejemplo 5 representa un minicápsula rellena de líquido de liberación controlada del tipo de Formato 2. Solo a modo de referencia, para desarrollar una cápsula rellena con semi-sólido o sólido, la formulación del núcleo se preparó de la siguiente manera: la Ovoalbúmina (OVA) se disolvió en un volumen apropiado de Triglicéridos Saturados y Lecitina mezclados (Hard Fat - Witespol® H15), se calentó y agitó hasta que está en solución.

La solución de la cubierta se preparó de la siguiente manera: se mezclaron cantidades apropiadas de gelatina, hidróxido de sodio, HP-55 y agua, se agitaron y calentaron a 70 °C hasta que están en solución.

Tabla 2: Vacuna Oral

Formulación		Formulación 1
Formulación de solución de cubierta (% en peso)	Agua	82.5
	Gelatina	10.5
	Glicerina	1.75
	Quitosano	1.75
	HP-55	3.15
	NaOH	0.35
Formulación de la solución de núcleo (% en peso)	Grasa Dura	88
	Lecitina	10
	Ovoalbúmina	2

Las minicápsulas se prepararon utilizando un Spherox Labo para producir minicápsulas de 2 capas, el núcleo de las cuales comprende la ovoalbúmina en solución.

La Ovoalbúmina (antígeno) y Quitosano (adyuvante) se liberan a partir de minicápsulas no recubiertas de la siguiente manera: 0% liberado en 1 hora y 100% en las 8 horas.

Ejemplo 6 (de referencia)

De acuerdo con la Figura 2 citada anteriormente, el Ejemplo 6 representa una minicápsula rellena de líquido de liberación controlada del tipo de Formato 2. Solo a modo de referencia, para desarrollar una cápsula rellena de semi-sólido o sólido, la formulación del núcleo se preparó de la siguiente manera: La Ovoalbúmina se mezcló con Algél (Adyuvante Alum) y oligonucleótido metilado Poly I:C (Inosina: Citosina), se disolvieron en un volumen apropiado de Triglicéridos de Lecitina y Saturados mezclados (Grasa Dura - Witespol® H15), se calentaron y agitaron, hasta que están en solución.

La solución de la cubierta se preparó de la siguiente manera: se mezclaron cantidades apropiadas de gelatina, hidróxido de sodio, HP-55 y agua, se agitaron y calentaron a 70 °C, hasta que están en solución.

Las minicápsulas se prepararon utilizando un Spherox Labo para producir minicápsulas de 2 capas, el núcleo de las cuales comprende la ovoalbúmina en solución. Para hacer posible la administración en el colon y en el intestino delgado, las minicápsulas se recubrieron con 12.5% de Surelease®. Para hacer posible la mucoadhesión, la cubierta de las minicápsulas contenía quitosano.

Tabla 3: Vacuna oral con Poly I:C y Alum como adyuvantes

Formulación		% peso/peso
Formulación de solución de cubierta (% en peso)	Agua	82.5
	Gelatina	10.5
	Glicerina	1.75
	Quitosano	1.75
	HP-55	3.15
	NaOH	0.35
Formulación de la solución de núcleo (% en peso)	Grasa Dura (a)	81.45
	Lecitina	9.05
	Ovoalbúmina	1
	Algel	7.5
	Poly I; C	1

5

La ovoalbúmina (antígeno) y Quitosano (adyuvante) se liberan a partir de minicápsulas no recubiertas de la siguiente manera: 0% liberado en 1 hora y 100% en 12 horas.

Ejemplo 7

10

De acuerdo con la Figura 3 citada anteriormente, el Ejemplo 7 una dispersión de fármacos micronizados (o nanonizados), en este caso, el tacrolimus micronizado disperso en un agente gelificante sólido y es representativo del Formato 3. Las minicápsulas sólidas (miniesferas) se prepararon de la siguiente manera: Se adicionan cantidades apropiadas de tacrolimus micronizado, gelatina y sorbitol al agua y se calientan a 80 °C, agitando continuamente hasta que estén en una solución homogénea. A continuación la solución se procesó en miniesferas sólidas a una velocidad de flujo apropiada y frecuencia de vibración. Las miniesferas resultantes se enfrían en aceite. Las miniesferas enfriadas se recogieron y centrifugaron para eliminar el aceite residual y se secaron durante la noche.

15

20

Tabla 4: minicápsulas de Tacrolimus micronizado 1-Capa (miniesferas)

Ingredientes	% peso/peso
Composición Núcleo	
Tacrolimus (micronizado)	2.5
gelatina	87.5
Sorbitol	9.7

25

Para hacer posible el desarrollo de un producto específico para el colon y el íleon una vez al día, las minicápsulas se recubren con una serie de polímeros de liberación sostenida, i.e., diferentes ganancias en peso de Surelease®, que van de 0 a 30% de ganancia en peso, o ganancias en peso variables de Surelease® más concentraciones variables de pectina.

Ejemplo 8

30

Liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas sin cubrir, preparadas según el Ejemplo 7: Los perfiles de disolución en la Figura 8 demuestran la siguiente liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: más del 90% en 1 hora y menos o igual a 100% en 4 horas.

Ejemplo 9

35

La liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, recubiertas con 10% de ganancia en peso de Surelease®: Los perfiles de disolución de la Figura 9 demuestran la siguiente liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 95% en 4 horas y menos de o igual a 100% en 8 horas.

40

Ejemplo 10

Liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, recubiertas con 15% de ganancia en peso de Surelease®: Los perfiles de disolución en la Figura 10 demuestran la siguiente liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 25% en 4 horas y menos de o igual a 100% en 8 horas.

Ejemplo 11

Liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, recubiertas con 20% de ganancia en peso de Surelease®: Los perfiles de disolución en la Figura 11 demuestran la siguiente liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 20% en 4 horas y menos del 95% en 8 horas y menos de o igual a 100% en 12 horas.

Ejemplo 12

Liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, recubiertas con 25% de ganancia en peso de Surelease®: Los perfiles de disolución en la Figura 12 demuestran la siguiente liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 20% en 4 horas y menos del 70% en 8 horas; menos del 95% en 12 horas y menos de o igual a 100% a las 24 horas.

Ejemplo 13

Liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, recubiertas con 30% de ganancia en peso de Surelease®: Los perfiles de disolución en la Figura 13 demuestran la siguiente liberación del tacrolimus a partir de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula: menos del 10% en 1 hora; menos del 10% en 4 horas y menos del 30% en 8 horas; menos del 90% en 12 horas y menos de o igual a 100% a las 24 horas.

Ejemplo 14

Liberación de tacrolimus a partir de minicápsulas, de acuerdo con el Ejemplo 7, recubiertas con una serie de ganancias en peso de Surelease® (0-30% de ganancia en peso): Los perfiles de disolución de la Figura 14 demuestran la liberación variable del tacrolimus de minicápsulas, expresada como un porcentaje del contenido total de minicápsula.

Ejemplo 15 (de referencia)

De acuerdo con la figura 3 citada anteriormente, el Ejemplo 15 es un ejemplo de una suspensión de fármaco en emulsión extruida, en este caso la hidralazina y es representativa del Formato 4. La gelatina se mezcla con agua, se calentó a 65 °C y se agitó hasta que se disolvió. La hidralazina se adiciona a la solución de gelatina y la mezcla se calentó hasta una solución homogénea (Solución 1). El escualeno, Gelucire 44/14 y Labrifil MS 1944 CS se calentaron y mezclaron hasta obtener una solución homogénea (Solución 2). A continuación, la Solución 1 y la Solución 2 se mezclaron y homogenizaron para proporcionar una suspensión emulsionada. A continuación, la suspensión emulsionada, utilizando un único extrusor o procesador de minicápsula de una boquilla a la cual se le aplica una fuerza de vibración, se extruye y se enfría ya sea en un baño de enfriamiento o en el ambiente.

Tabla 5: suspensión emulsión extruida de hidralazina

Ingredientes	Peso (g)
Composición del Núcleo	
Hidralazina	0.1
Gelatina	10
Agua	40
Escualeno	0.16
Gelucire 44/14	0.16
Labrafil MS 1944 CS	0.8

Las perlas esféricas extruidas resultantes tuvieron un contenido de 36 mg/g y un rendimiento de procesamiento de más del 90% de eficiencia. Las perlas se disuelven fácilmente y pueden ser recubiertas para proporcionar cualquier perfil de liberación deseado,

Ejemplo 16

5 La colitis se indujo en ratones utilizando 2.5% de DSS en el agua de beber. Se utilizaron mini-cápsulas de DMOG del Ejemplo 15 con dos recubrimientos diferentes, a saber, perlas de DSS (0.25 mg - liberación inmediata), y perlas DSS-COAT (perlas DSS-COAT recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) y se compararon con los ratones con colitis inducida por DSS no tratados y ratones tratados con 8 mg de DMOG IP cada dos días. Las minicápsulas se prepararon usando el método descrito en el anterior Ejemplo 15.

10 Como se sabe que DMOG aumenta la producción de eritropoyetina, se espera que en presencia de DMOG sistémica, se incremente el volumen de células empaquetadas. El volumen de células empaquetadas (PCV) es una medida de la proporción de sangre que está compuesta de células. El valor se expresa como un porcentaje o fracción de células en la sangre. El PCV se eleva cuando el número de glóbulos rojos aumenta. La Fig. 15 demuestra que, en el Día 7, cuando se administra IP esa DMOG aumenta el PCV, a pesar del hecho de que estos ratones mostraron un DAI alto y que el DSS solo redujo el PCV. Es de destacar que ni las perlas no revestidas DSS DMOG, ni las perlas recubiertas con DMOG específicas para el colon no aumentaron el PCV, a pesar del hecho de que las perlas recubiertas con DMOG específicas para el colon mejoraron la salud de los ratones tratados con DSS y que estos ratones demostraron la mejora de DAI. Por lo tanto, se podría concluir que cuando se administra en el lumen del colon o del intestino esta actúa localmente a dosis bajas y concentraciones insignificantes son disponibles sistémicamente.

Ejemplo 17

25 Haciendo referencia a la Fig. 16, el índice de actividad de la enfermedad (DAI) se calcula como la suma de las puntuaciones de la pérdida de peso, consistencia de las heces y la sangre en las heces. Heces normales = gránulos formados; heces sueltas = heces pastosas y semi-formadas que no se pegan en el ano; diarrea = heces líquidas que se pegan al ano. Este sistema de puntuación compuesto demuestra claramente que la administración diaria de 0.25 mg de DMOG específicamente en el colon (perlas DSS-COAT recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) produce un efecto protector pronunciado en contra de la inducción de la colitis en ratones tratados con DSS. Las minicápsulas se prepararon utilizando el método descrito en el Ejemplo 14 citado anteriormente.

Ejemplo 18

35 Haciendo referencia a la Fig. 17, después de la extirpación del colon de los ratones en el día 7, se observa que mientras que el DSS todavía ejerce un acortamiento afecta a la longitud del colon, la administración IP de DMOG (8 mg de DMOG cada dos días) y perlas recubierto con DMOG específico para el colon (perlas de DSS-Coat recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día) redujo significativamente el acortamiento del colon, lo que sugiere que DMOG está ejerciendo un efecto protector contra la colitis inducida por DSS. Un síntoma importante de la colitis inducida por DSS es la pérdida de peso. A partir de la figura 16 es evidente que cuando se administra IP (DSS-DMOG) cada dos días, 8 mg de DMOG tienen un efecto protector significativo en comparación con los ratones no tratados (DSS). Del mismo modo, cuando se administran 0.25 mg de DMOG al día como perlas específicas para el colon (perlas DSS-COAT recubiertas con 22% de Surelease® - DMOG: 0.25 mg/día), el efecto protector es pronunciado. Los 0.25 mg de DMOG, administrados diariamente en un formato de liberación inmediata (DSS-perla) tuvieron un efecto protector leve. Este conjunto de datos sugiere que cuando se administra específicamente al colon diariamente a baja concentración; DMOG tiene un efecto protector pronunciado en la colitis inducida por DSS. Las minicápsulas se prepararon utilizando el método descrito en el Ejemplo 14 citado anteriormente.

La invención no se limita a las modalidades descritas anteriormente que se pueden variar en detalle.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición oral que comprende minicápsulas, en donde las minicápsulas contienen un fármaco activo en un núcleo líquido, semi-sólido o sólido, las minicápsulas que tienen perfiles de liberación para liberar el fármaco activo en una forma activa en el colon, por ejemplo en el colon y el íleon y el fármaco activo es un inmunosupresor, por ejemplo ciclosporina A o tacrolimus o sirolimus o sus derivados.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en donde las minicápsulas contienen además excipientes para maximizar la permeabilidad del(los) compuesto(s) farmacéutico(s) activo(s) en el colon, siendo los excipientes opcionalmente seleccionados del caprato de sodio, dodecanoato de sodio, palmitato de sodio, SNAC, quitosano y derivados de los mismos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, poliéteres, sales biliares, inhibidores de la hidroxilasa, antioxidantes y/o donadores de óxido nítrico.
- 15 3. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde la composición es para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, opcionalmente en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la Enfermedad de Injerto contra Huésped de GI.
- 20 4. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición es para uso en el tratamiento de la Enfermedad de Injerto contra Huésped.
- 25 5. La composición o composición para su uso de cualquier reivindicación precedente, en donde las minicápsulas son minicápsulas de suspensión mixta núcleo/cubierta, siendo el núcleo una solución o suspensión hidrófoba, en donde las minicápsulas se pueden obtener a través del uso de la tensión superficial de diferentes soluciones que se expulsan a través de una boquilla que tiene un único orificio con un diámetro determinado y se someten a frecuencias específicas y un flujo gravitacional o una fuerza mecánica, adquieren una forma esférica y caen en un flujo de aire de refrigeración o en una solución de refrigeración o endurecimiento y la solución de la Cubierta exterior se gelifica o solidifica.
- 30 6. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde las minicápsulas son minicápsulas de dos capas que tienen una cubierta que contiene un agente gelificante que tiene un recubrimiento de polímero de liberación controlada.
- 35 7. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las minicápsulas contienen un agente gelificante que encapsula un agente farmacéutico activo solubilizado en forma de una dispersión.
- 40 8. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las minicápsulas son una suspensión de fármaco en emulsión extruida.
- 45 9. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el fármaco activo está protegido contra el entorno del tracto gastrointestinal superior (GIT), pero permite la liberación brusca y/o sostenida en el colon proximal.
- 50 10. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el fármaco activo está en una forma líquida, semi-líquida o sólida solubilizada.
- 55 11. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el inmunosupresor se solubiliza y la composición es para uso en el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria seleccionada entre la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o Enfermedad de Injerto contra Huésped de GI.
- 60 12. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde la minicápsula comprende una cubierta y la cubierta es un agente formador de gel, opcionalmente el agente formador de gel es a base de gelatina.
- 65 13. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 o 12, en donde la cubierta de la minicápsula se modifica para conseguir una liberación modificada, opcionalmente en donde la liberación modificada es una liberación controlada.
- 70 14. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente en donde la cubierta de la minicápsula está recubierta con un recubrimiento seleccionado de (i) un recubrimiento de liberación modificada; (ii)

una combinación seleccionada de combinaciones de polímeros a base de acrílico, metacrílico, etilcelulosa u otros polímeros con polisacáridos naturales, opcionalmente seleccionados de amilosa, pectina, alginato, amilopectina, quitosano, galactomanano, goma guar y sus derivados; y (iii) un recubrimiento de liberación controlada seleccionado de Eudragit™ y Surelease®.

- 5
15. La composición para uso de las reivindicaciones 3 y 4, que es para uso en la liberación dirigida del inmunosupresor en el colon.
- 10
16. La composición o composición para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el inmunosupresor es la ciclosporina A.
- 15
17. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 16, en donde el inmunosupresor se selecciona de entre la ciclosporina y el tacrolimus y la composición es para uso en el tratamiento GI-GVHD, la composición provee una liberación sostenida a lo largo de todo el tracto gastrointestinal del intestino al colon.
- 20
18. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el fármaco activo se selecciona de: un inmunosupresor en combinación con ciclosporina A o tacrolimus; tacrolimus o ciclosporina en combinación con un antioxidante o inhibidor del factor nuclear kappa B; y tacrolimus, sirolimus o ciclosporina en combinación con micofenolato de mofetilo y/u otros inmunomoduladores.
- 25
19. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 16, en donde las minicápsulas contienen un agente gelificante que encapsula los inmunosupresores solubilizados y se recubren para hacer posible la liberación dirigida en el colon o el íleon.
- 30
20. La composición o composición para uso de la reivindicación 19, en donde el inmunosupresor es la ciclosporina o el tacrolimus.
- 35
21. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el inmunosupresor es DMOG, celecoxib o un agente anti-TNF.
- 40
22. Una composición farmacéutica para en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una dosis de ciclosporina A o una combinación que comprende la ciclosporina A y uno o más miembros seleccionados del tacrolimus, sirolimus, hidralazina, DMOG, inhibidores de la propil- y/o asparaginil hidroxilasa, EPA, DHA, extractos de plantas naturales, extractos marinos naturales o construcciones de ARNsi, la composición que asegura la liberación en el íleon y/o el colon.
- 45
23. Un proceso de preparación de minicápsulas como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, el proceso que comprende la formación de minicápsulas expulsando una suspensión mixta núcleo/cubierta de diferentes soluciones que tienen diferentes tensiones superficiales, siendo el núcleo una solución o suspensión hidrófoba, a través de una boquilla, que tiene un único orificio con un cierto diámetro, y se somete a frecuencias específicas y un flujo gravitacional o fuerza mecánica, que adquiere una forma esférica y que cae en un flujo de aire de refrigeración o en una solución de enfriamiento o endurecimiento, después de lo cual la solución de cubierta exterior se gelifica o se solidifica, y el procedimiento que comprende opcionalmente además la formación de las minicápsulas en una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
- 50
24. El objeto de la reivindicación 5 o la reivindicación 23 o de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 21 permite que sea dependiente de la reivindicación 5 cuando depende de la reivindicación 5, en donde la solución de cubierta externa es un agente formador de gel, y, opcionalmente, a base de gelatina, la solución incluye también opcionalmente polímeros u otros materiales que hacen posible una liberación controlada.

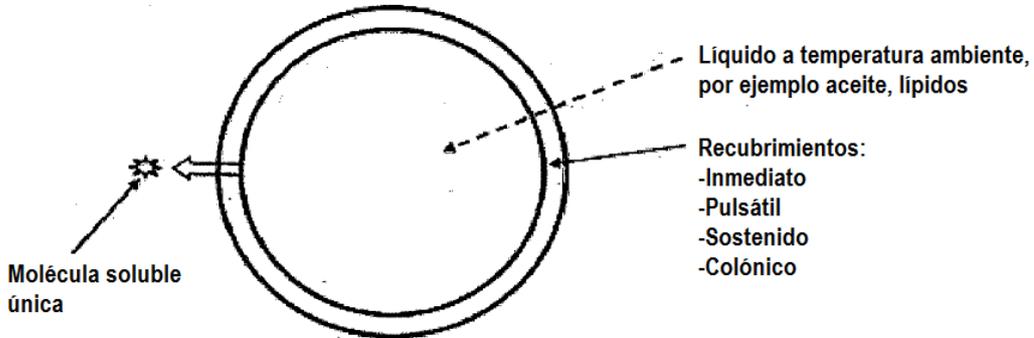


Figura 1

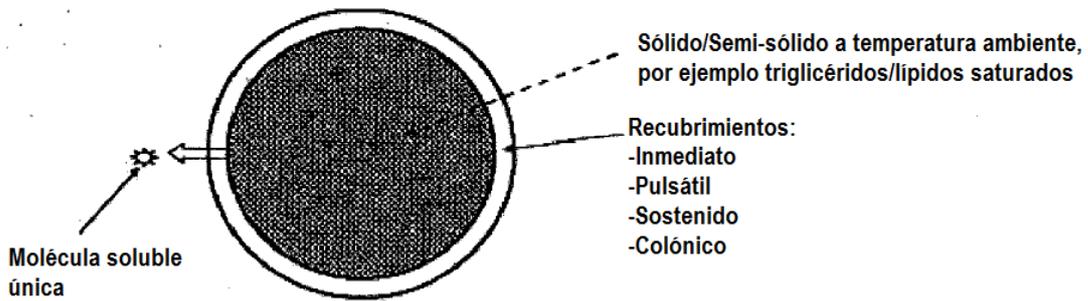


Figura 2

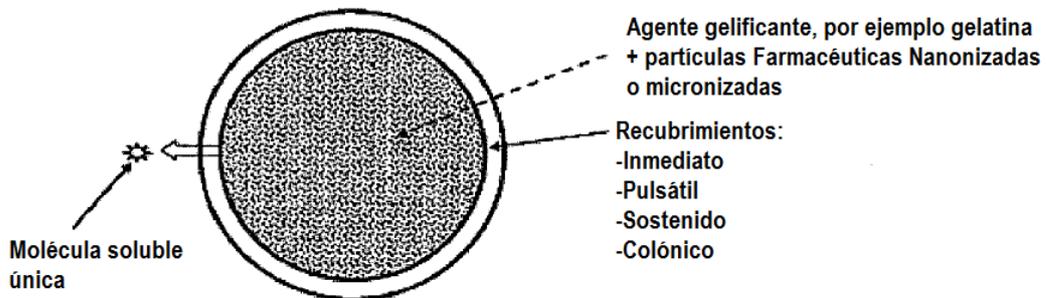


Figura 3

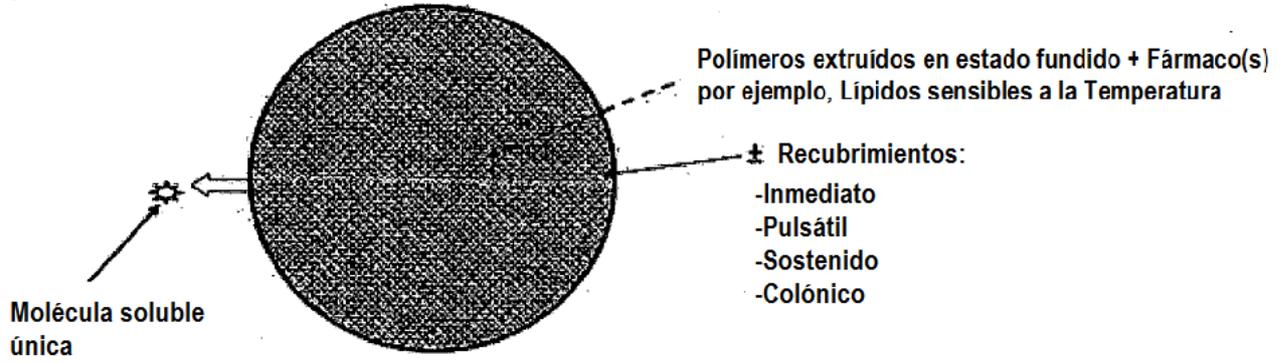


Figura 4

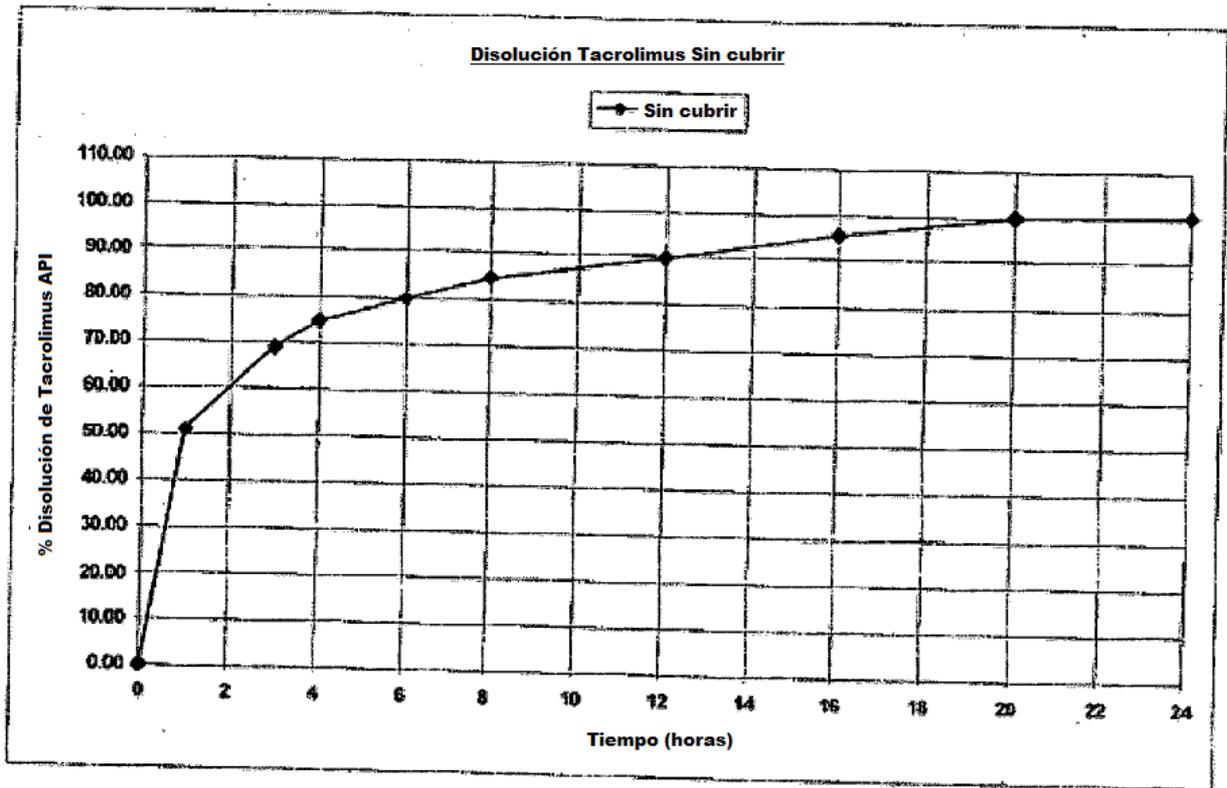


Figura 5

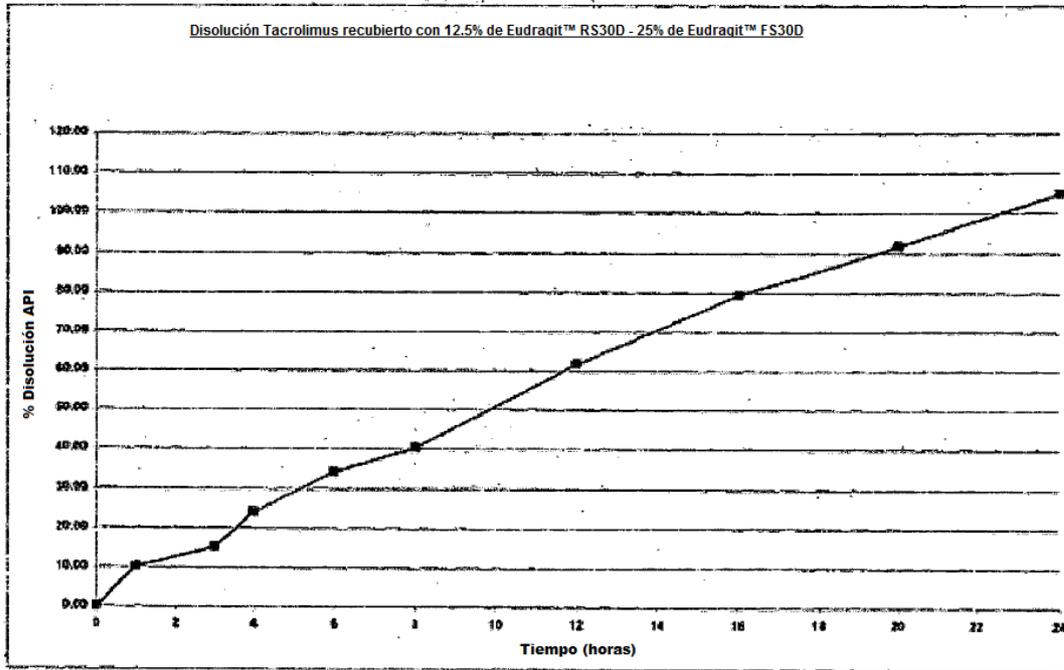


Figura 6

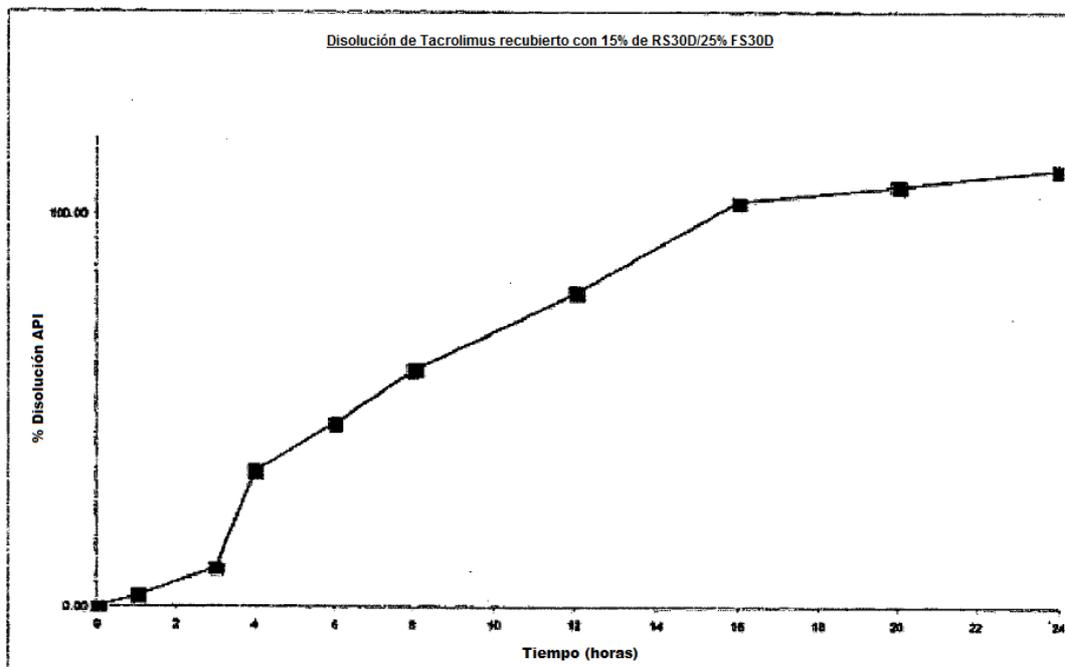


Figura 7

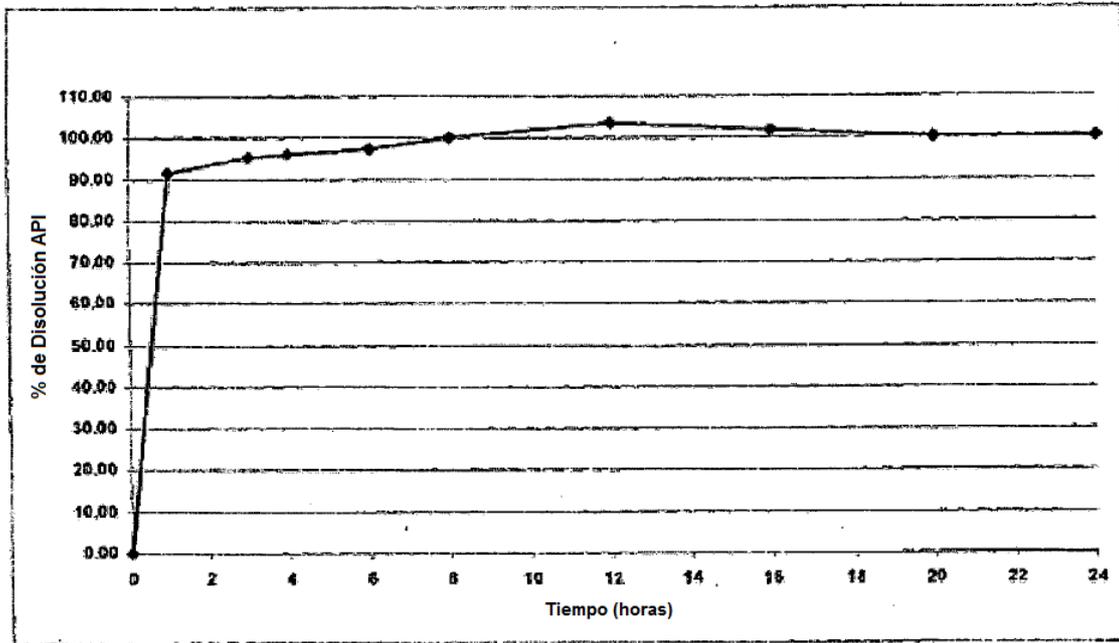


Figura 8

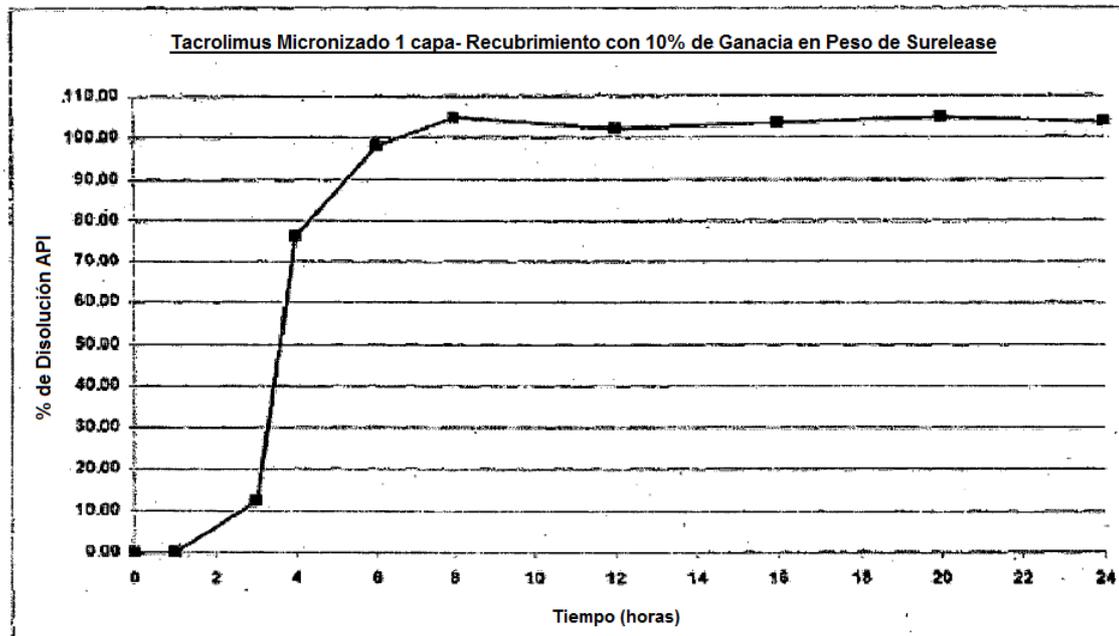


Figura 9

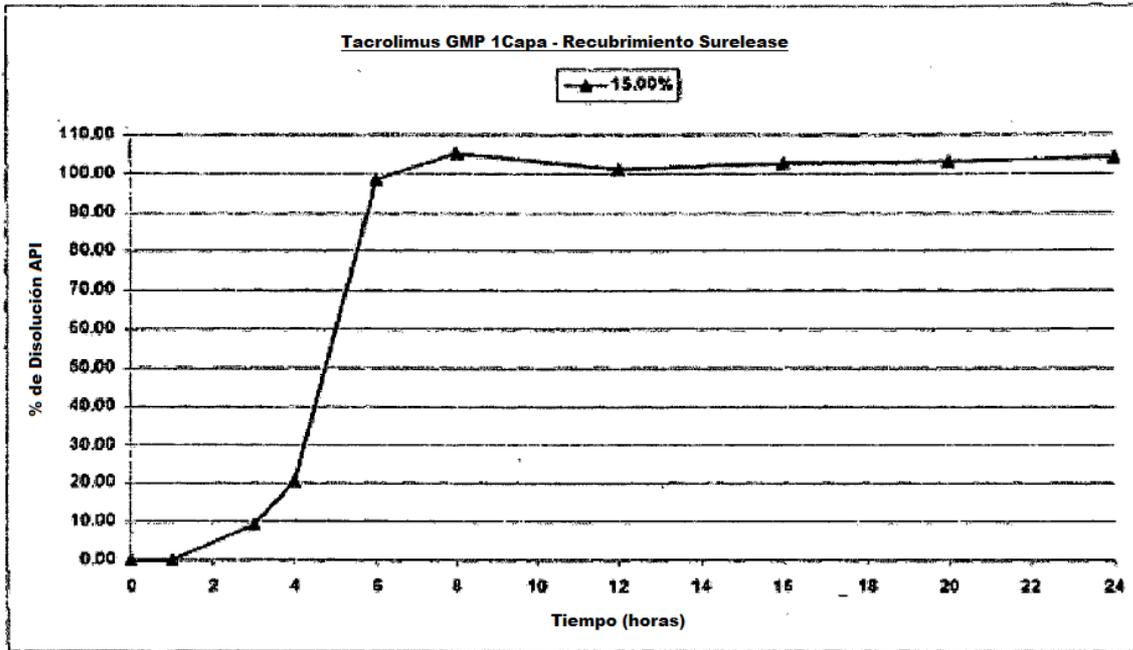


Figura 10

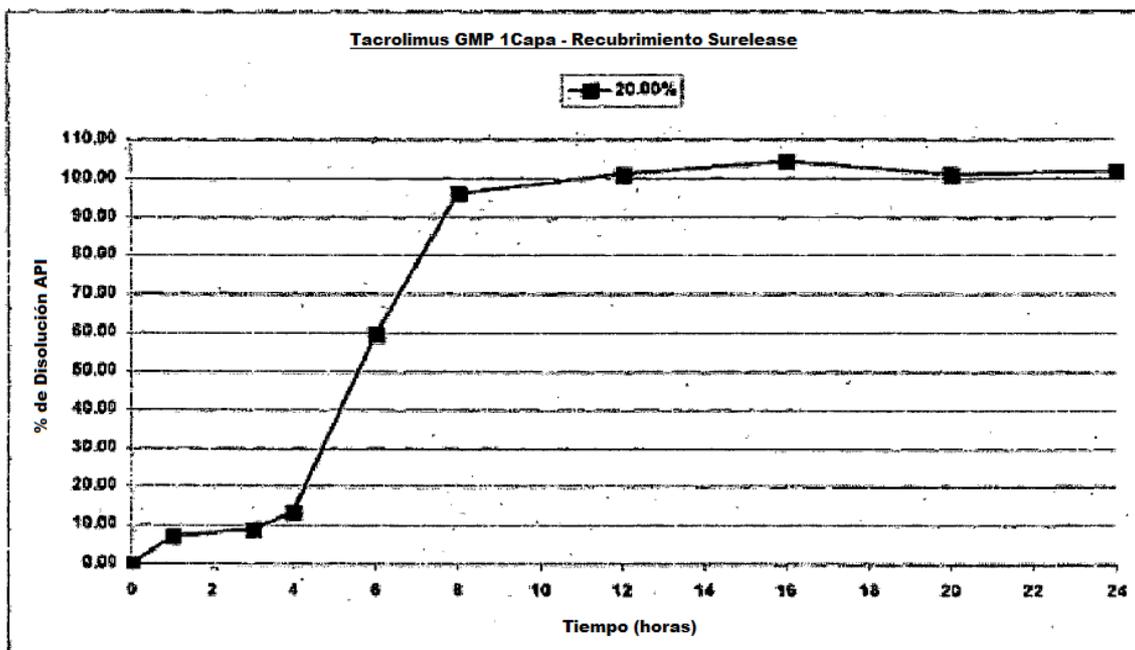


Figura 11

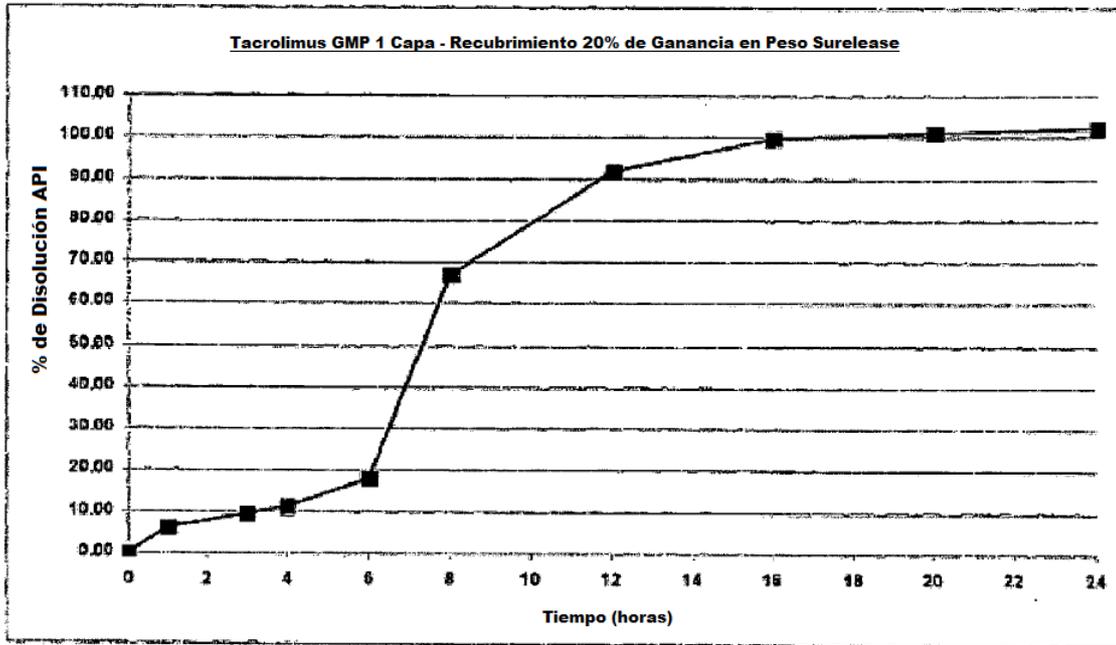


Figura 12

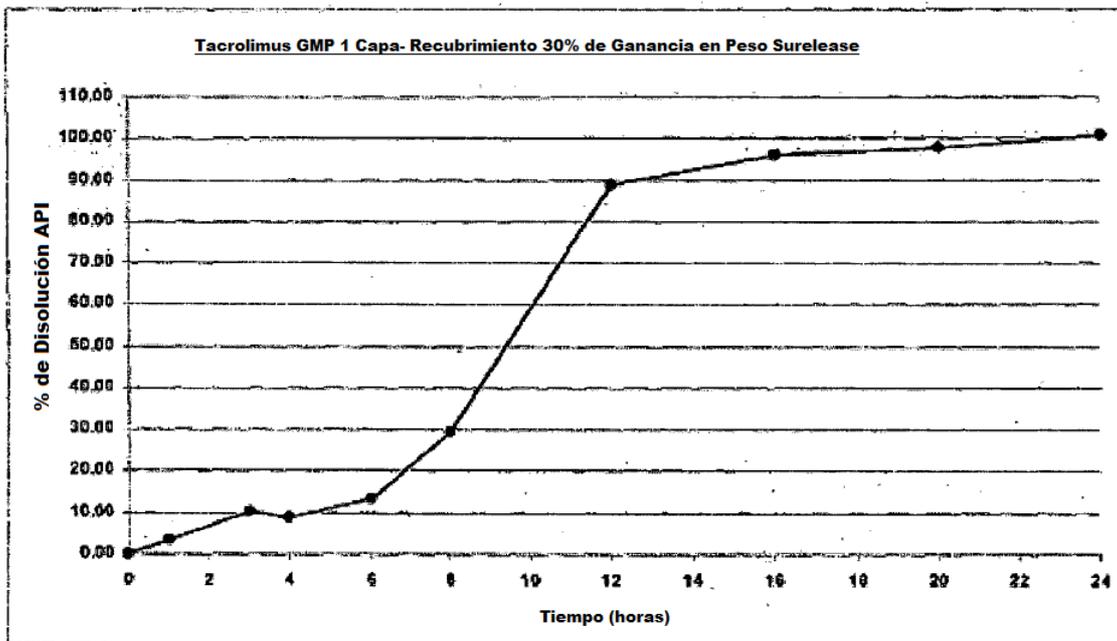


Figura 13

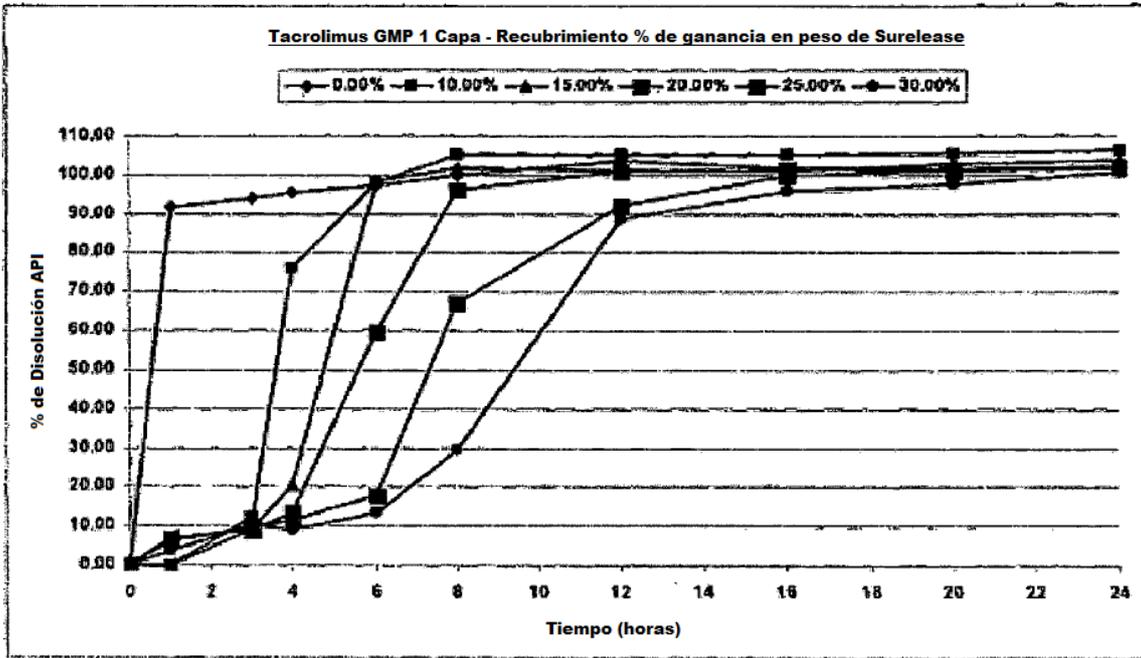


Figura 14

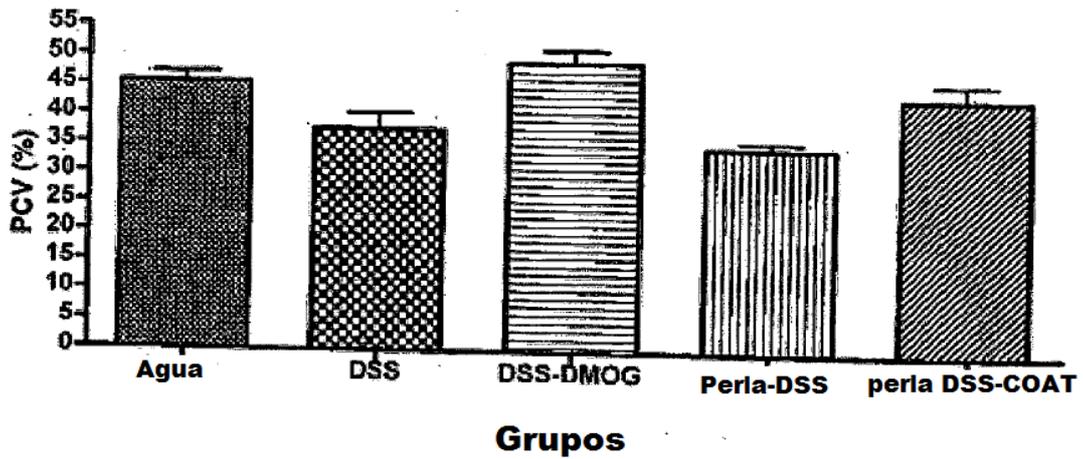


Figura 15

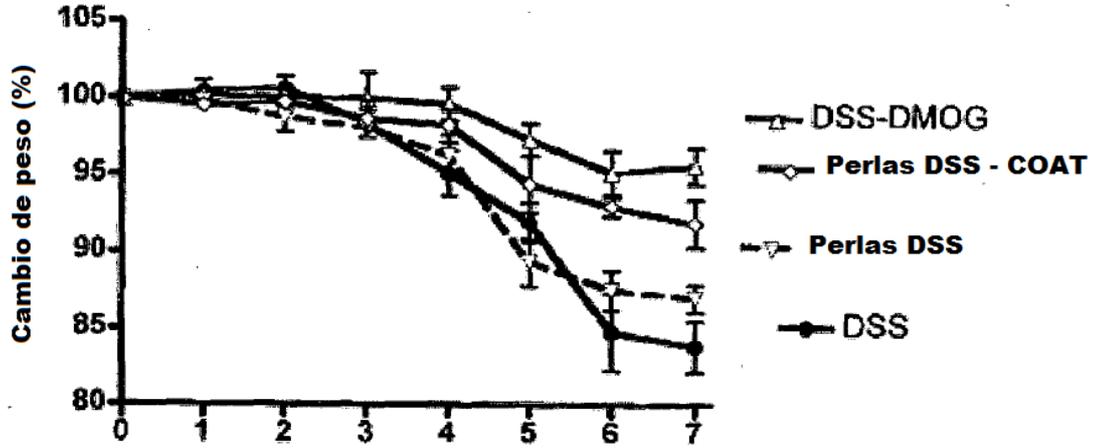
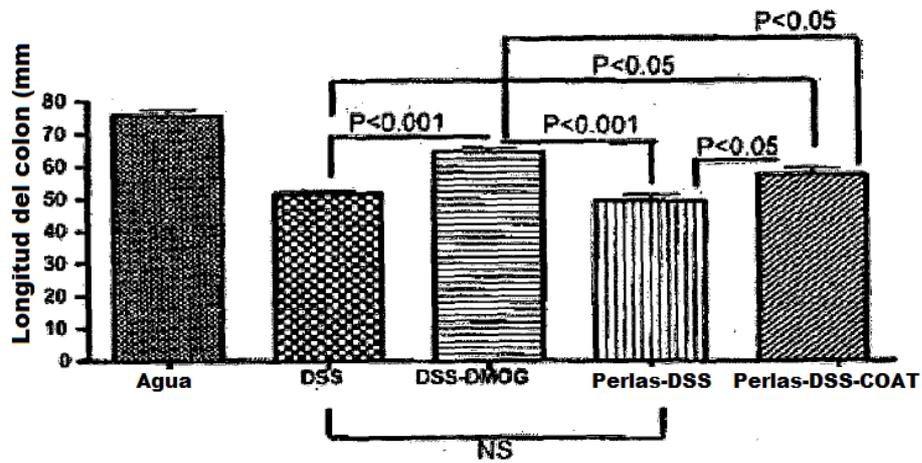


Figura 16



DMOG IP (8 mg) en los días 0, 2, 4 y 6.
 "Perlas" y "Perlas - COAT" x 2 cada una
 diariamente.
 2.5% DSS Días 0-5, agua 6 - 7 6 ratones en
 cada grupo PCV extra ratones en grupo de
 agua, y algo de sangre coagulada en tubos
 Hct de otros grupos.

Figura 17