

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 240**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2005 E 05770631 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 1916995**

54 Título: **Sistema de suministro pulsátil controlado por pH, métodos para la preparación y uso del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.02.2016**

73 Titular/es:

**STICHTING GRONINGEN CENTRE FOR DRUG  
RESEARCH (100.0%)  
ANTONIUS DEUSINGLAAN 2  
9713 AW GRONINGEN, NL**

72 Inventor/es:

**SCHELLEKENS, REINOUT CORNELUS ANDREAS y  
FRIJLINK, HENDERIK WILLEM**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 560 240 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

Sistema de suministro pulsátil controlado por pH, métodos para la preparación y uso del mismo

5 La invención se relaciona con sistemas de suministro que permiten la liberación pulsátil de una sustancia, tal como un fármaco, en respuesta a un cambio en el pH. Más específicamente, se refiere a la administración del fármaco en el tracto gastrointestinal (GI), en particular para el suministro de fármaco intestinal específico para el sitio a través de la ruta oral. Se provee un sistema de liberación controlada por pH que permite una rápida liberación de un fármaco en respuesta al pH de los fluidos intestinales. El sistema de suministro de fármacos tiene la capacidad de la pérdida completa de la integridad en un período muy corto de tiempo, permitiendo el suministro de virtualmente todo el fármaco contenido en el mismo en la ubicación/segmento deseado. Esto se consigue rodeando el fármaco con una 10 capa de material de recubrimiento sensible al pH en el que está embebido un agente hinchable. La estructura del recubrimiento es tal que el agente hinchable está embebido en una matriz continua del polímero de recubrimiento sensible al pH en una concentración por debajo del umbral de percolación. Tan pronto como la capa exterior de material de recubrimiento entérico empieza a erosionarse tras un cambio en el pH, el fluido GI puede alcanzar el agente hinchable, el cual se hincha lo suficiente para acelerar la desintegración adicional y completa del recubrimiento y subsecuentemente provoca la liberación inmediata del fármaco en el sitio de destino. 15

Mientras que la invención se ilustra por un sistema de suministro de fármacos controlado por pH, una persona experta entenderá que el alcance de la invención no se limita al campo de la farmacia y la formulación de fármacos. Más bien, la invención encuentra su uso en cualquier situación en donde es deseable una liberación rápida de una sustancia en respuesta a un cambio en el pH. Ejemplos de tales campos son la protección de cultivos o de 20 detergentes para el lavado.

El suministro específico de fármacos a un lugar/segmento seleccionado en el tracto GI se desea para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y condiciones. Es especialmente deseable que sea capaz de suministrar fármacos de tal manera que estén dirigidos a regiones específicas del tracto GI. Dirigir fármacos a regiones específicas a lo largo del tracto gastrointestinal provee la posibilidad de tratar localmente las enfermedades 25 gastrointestinales, reduciendo así los efectos colaterales de los fármacos o el suministro directo incómodo y doloroso de los fármacos. Tal suministro específico también incrementa potencialmente la eficiencia del fármaco y permite una reducción de la dosis mínima efectiva del fármaco. Adicionalmente, el suministro dirigido a ciertas partes en el tracto GI puede ser ventajoso cuando la absorción de un fármaco en la circulación sistémica está limitada a solamente una parte del tracto GI. En tales casos, la absorción puede ser incrementada cuando el fármaco se suministra de una manera pulsátil y completa dentro de la ventana de absorción del GI, ya que incrementaría la fuerza impulsora para la absorción en el sitio donde se necesita específicamente. 30

Variaciones significativas en el pH se producen en el tracto GI con valores que van desde aproximadamente 1 en el estómago, 6.6 en el intestino delgado proximal y un pico de aproximadamente 7.5 en el intestino delgado distal (Evans et al, 1988, Gut., 29: 1035).

35 La diferencia de pH entre el estómago y el intestino delgado históricamente ha sido explotada para el suministro por vía oral de fármacos para el tracto intestinal por medio de recubrimientos poliméricos sensibles al pH. El suministro de fármacos a los sitios más allá del estómago es especialmente deseable para los fármacos que son destruidos por las condiciones ácidas o enzimas del estómago o para los fármacos que causan efectos adversos por la actividad local en el estómago. El pH del estómago bajo y la presencia de enzimas gástricas han llevado al desarrollo de formas de dosificación de fármaco oral en la que el fármaco se provee con un recubrimiento entérico. 40

Materiales de recubrimiento entérico que exhiben resistencia a los fluidos gástricos ácidos todavía son fácilmente solubles o permeables en el fluido intestinal. Los materiales poliméricos entéricos son principalmente ácidos débiles que contienen grupos funcionales ácidos, que son capaces de ionización a pH elevado. En el pH del estómago bajo, los polímeros entéricos se protonan, y por lo tanto, insolubles. A medida que el pH se incrementa en el tracto 45 intestinal, estos grupos funcionales se ionizan, y el polímero se vuelve soluble en los fluidos intestinales. Así, un recubrimiento de película polimérica entérica permite que el sólido recubierto, por ejemplo una cápsula que comprende un fármaco, pase intacto a través del estómago al intestino delgado, donde el fármaco es entonces liberado de una manera controlada por el pH. El fármaco puede llegar a estar disponible para la absorción por la circulación sistémica o localmente en el tracto GI donde puede ejercer sus efectos farmacológicos.

50 Polímeros entéricos utilizados en la actualidad para recubrir formas de dosificación farmacéutica oral incluyen celulosa, vinilo y derivados acrílicos. Los recubrimientos entéricos más comunes son copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, y copolímeros de ácido maleico estireno (Ritschel, WA, Angewandte Pharmazie, Stuttgart (1973), pp 396-402;. 396-402; Agyilirah, G.A., et al., "Polymers for Enteric Coating Applications" in Polymers for Controlled Drug Delivery, Tarcha, P.J. ed., CRC Press, 55 (1991) Boca Raton, pp. 39-66).

Existen varias estrategias para obtener el suministro específico al sitio para ciertas partes en el tracto gastrointestinal. Sistemas de suministro de tiempo de respuesta se caracterizan por el hecho de que el fármaco se

libera después de un cierto periodo a partir del momento en que el sistema se ha puesto en contacto con agua (deglución del sistema). Sin embargo, la fiabilidad de estos sistemas es bastante limitado por las variaciones significativas que se producen en el tiempo de tránsito orocecal (OCTT). Cuando el tránsito es más rápido o más lento de lo esperado el fármaco puede ser liberado en el sitio equivocado o fuera de la ventana de la absorción del fármaco. Una segunda estrategia explota las diferencias que se producen en las condiciones ambientales en diferentes sitios en el tracto GI, circundando así los problemas que puedan surgir de las variaciones en el OCTT. Existen dos subestrategias diferentes; se pueden utilizar sistemas que responden a las enzimas bacterianas para apuntar al colon mientras que se pueden utilizar los sistemas que responden a las variaciones del pH para apuntar a diferentes sitios en el tracto GI. Los sistemas dependientes de la enzima bacteriana sufren de dos importantes limitaciones en su rendimiento. En primer lugar la flora bacteriana pueden variar de un individuo a otro individuo, si las bacterias necesarias no están presentes en un paciente, el fármaco no puede ser liberado de ningún modo. Adicionalmente, la liberación de estos sistemas es en general muy lenta y la liberación pulsátil es difícil de obtener. Un sistema de suministro de fármacos controlado por el pH tiene la ventaja de que es específica para el sitio. Así como formulaciones controladas dependientes de la enzima bacteriana. Es en gran parte independiente del tiempo de tránsito orocecal (OCTT), que puede variar entre individuos. Adicionalmente, es independiente de la presencia de bacterias. Finalmente, los polímeros sensibles al pH que permiten una liberación específica al sitio están fácilmente disponibles comercialmente.

Sin embargo, una importante limitación de esta técnica es el hecho de que la disolución de los materiales de recubrimiento sensibles al pH a valores de pH que están sólo ligeramente por encima de su punto de ajuste del pH es bastante lento. Puesto que las variaciones del pH intestinal pueden llevar a una situación en la que el pH ambiental está difícilmente por encima del punto de ajuste del pH en el sitio objetivo, la disolución/desintegración del recubrimiento es frecuentemente lenta. Como consecuencia de ello, la cinética de liberación del fármaco en el lugar objetivo deseado muestra frecuentemente un tiempo de espera de hasta varias horas o el fármaco se liberará lentamente durante un período de varias horas. Dado el tiempo de residencia fisiológicamente limitado en el sitio objetivo, este tiempo de espera o la baja liberación de fármaco limita severamente la cantidad de fármaco que es suministrado efectivamente en el sitio objetivo. Adicionalmente, el patrón de motilidad del GI puede variar ampliamente en pacientes individuales y en diferentes estados de enfermedad. En combinación con el tiempo de espera o la lenta liberación del fármaco, es difícil de controlar el sitio de liberación del fármaco. Por ejemplo, puede ocurrir en un área que varía de entre el íleon a lo profundo en el colon.

Así, es un objeto de la presente invención proveer una versión de suministro pulsátil robusta de un sistema de suministro controlado por el pH. La liberación pulsátil de fármacos disparada por un cambio en el pH permitiría una liberación rápida y específica al sitio de un fármaco en el intestino. Esto provee una ventaja donde es deseable una alta concentración del fármaco por un período relativamente corto de tiempo en un sitio específico en el tracto intestinal, ya sea por razones terapéuticas o para efectuar un gradiente de concentración impulsado para potenciar la absorción dentro de la ventana de absorción.

Los presentes inventores sorprendentemente encontraron que este objetivo se cumple si un agente de desintegración (por ejemplo, hinchable) se incorpora en la matriz de una capa de recubrimiento sensible al pH. Como se muestra aquí, este nuevo tipo de recubrimiento compuesto da como resultado un incremento significativo en la tasa de liberación del fármaco en comparación con capas de recubrimiento convencionales sensibles al pH que no contienen un agente de desintegración. Por consiguiente, la invención provee un sistema de liberación pulsátil controlado por el pH (PPRS) que comprende un núcleo rodeado por una capa de recubrimiento, en donde dicho núcleo comprende una sustancia activa y en donde dicha capa de recubrimiento comprende un material de recubrimiento sensible al pH en donde está embebido un agente hinchable.

Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que las partículas hinchables están embebidas en una matriz continua del polímero sensible al pH. Una erosión inicial dependiente del pH de la capa de recubrimiento del compuesto debido a la disolución del polímero sensible al pH, permite la absorción de fluido acuoso por partículas de agente hinchable justo debajo de la superficie de la capa de recubrimiento. La cubierta exterior de la capa de recubrimiento será alterada por el hinchamiento del agente hinchable y el fluido puede alcanzar a las partículas subyacentes del agente hinchable, así como el polímero de recubrimiento todavía sin humedecer. La capa de recubrimiento será así progresivamente alterada, dando como resultado la desintegración completa y rápida seguida por una liberación pulsátil del fármaco. Los dibujos hipotéticos de la figura 1 y la leyenda del mismo proveen detalles adicionales sobre el mecanismo propuesto de liberación pulsátil del fármaco controlado por el pH de acuerdo con la invención.

El término "agente hinchable" o "agente de hinchamiento" tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos capaces de hincharse tras la absorción de un fluido acuoso. Se refiere a veces en el área de la formulación de fármacos como "agente de desintegración". Es un material hidrofílico de origen natural, sintético o semisintético. La capacidad de hinchamiento del agente de hinchamiento usado para la práctica de la invención puede variar. La capacidad de hinchamiento se expresa como la cantidad de agua que el agente puede absorber sobre la base de su propio peso en una forma seca. Por ejemplo, un agente con una capacidad de hinchamiento de 10 puede absorber 10 veces su peso en agua. El agente hinchable tiene una capacidad de hinchamiento de 5 o más, preferiblemente de 7 o más. Hablando en general, cuanto mayor sea la capacidad de hinchamiento del agente hinchable en el recubrimiento entérico de compuesto, más rápido y más eficiente la capa de recubrimiento se

desintegrará tras la erosión inicial dependiente del pH (disolución) de la capa exterior del material de recubrimiento entérico. Por lo tanto, el agente hinchable es preferiblemente capaz de tomar más de 7 veces su peso en agua, por ejemplo al menos 10 veces, como 15 veces o incluso más, como 20 o 25 veces.

5 Agentes de hinchamiento adecuados para uso en la presente invención incluyen glicolato de almidón de sodio (Primojel™, Explotab™) o carboximetil celulosa entrecruzada (Ac-Di-Sok™). Sin embargo, la persona experta entenderá que también se incluyen otros tipos de compuestos hinchables, ya sea conocidos o aún por descubrir. Adicionalmente, se puede usar una combinación de dos o más agentes hinchables.

10 En una realización, el glicolato de almidón de sodio se utiliza como agente hinchable. El glicolato de almidón de sodio está siendo utilizado en productos farmacéuticos orales como desintegrante en formulaciones de cápsulas y tabletas. La desintegración se produce por la rápida absorción de agua, seguida por hinchazón rápida y enorme. Sin embargo, su uso en la matriz de un recubrimiento gastroresistente sensible al pH como se provee aquí no está descrito antes. El glicolato de almidón de sodio es la sal de sodio de un carboximetil éter de almidón. El peso molecular es típicamente de 500 000-11 000 000. Se trata de un polvo suelto, libre, muy fino, de color blanco o blancuzco; inodoro o casi sin olor. Es prácticamente insoluble en agua e insoluble en la mayoría de solventes orgánicos. Consiste de gránulos ovales o esféricos de 30-100 µm de diámetro, con algunos gránulos menos esféricos que van desde 10 hasta 35 µm de diámetro. En una realización preferida, Primojel® o Explotab™ se utilizan como agentes de hinchamiento. Primojel es un glicolato de almidón de sodio USP-NF producido por entrecruzamiento y carboximetilación de almidón de patata y una purificación subsecuente. Cumple con las últimas ediciones de la Ph. Eur. (glicolato de almidón de sodio tipo A, B y C), USP/NF (glicolato de almidón de sodio tipo A y B), JPE. Tanto el grado de entrecruzamiento como el grado de sustitución fueron optimizados con el fin de mantener la máxima eficiencia de desintegración. Primojel® ocupa 23 veces su peso en agua. La alta capacidad de hinchamiento resultante combinada con la alta penetración de agua da razón de su alta tasa de desintegración y eficiencia.

25 El término "material de recubrimiento entérico" tal como se utiliza aquí se refiere a un material de recubrimiento o mezclas del mismo, gastroresistente sensible al pH. Ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, polivinil acetato ftalato y polímeros acrílicos EUDRAGIT™. También se incluyen los diseños avanzados de hidrogeles hinchados preparados a partir de redes poliméricas neutras o inteligentes (véase Peppas et al., Expert Opin Biol Ther. 2004 Jun;4(6):881-7 o WO 98/43615).

30 En una realización preferida, se utilizan polímeros acrílicos. En una realización, se utiliza Eudragit® L 100 o L 100-55 para el suministro de fármacos al duodeno (pH > 5.0). Para el suministro al yeyuno (pH > 6,0), se usa adecuadamente Eudragit® L 100. En otra realización, la combinación de Eudragit® S 100 y un agente hinchable permite la liberación del fármaco pulsátil en el íleon inferior y en la parte ascendente del colon (pH 6.0 a 7.5). El suministro de fármacos específicos para el sitio también se puede lograr mediante la combinación de Eudragit® S 100 con los tipos de Eudragit® L.

35 El recubrimiento también puede comprender uno o más aditivos, por ejemplo un plastificante que potencia la formación de la película del polímero y permite la formación de una capa de recubrimiento continua, bien curada y flexible. Aditivos de recubrimiento adecuados incluyen polietileno glicol (PEG), citrato de trietilo (TEC), sebacato de dibutilo (DBS), citrato de trietilo, ftalato de dietilo y citrato de acetil tributilo. En un aspecto específico de la invención, la capa de recubrimiento comprende un Eudragit, por ejemplo Eudragit S100, en combinación con un glicolato de almidón de sodio como agente hinchable y polietileno glicol (PEG) como plastificante. Como se demuestra en los ejemplos más adelante, el perfil de liberación de un fármaco encerrado en una cápsula recubierta con tal capa de recubrimiento es dependiente del pH y tiene un carácter pulsátil.

45 En otro aspecto, la invención provee un PPRS que comprende una capa de recubrimiento de Eudragit S 100 en combinación con carboximetil celulosa entrecruzada como agente hinchable. En un aspecto adicional, la invención comprende una capa de recubrimiento de Eudragit L 100 en combinación con glicolato de almidón de sodio.

50 Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el concepto subyacente de la presente invención, esto es una capa de recubrimiento de material compuesto que comprende tanto un agente hinchable como un material de recubrimiento, no se limita a un tipo particular de material de recubrimiento. Así, la invención no se limita a materiales conocidos de recubrimiento sensibles al pH, sino también abarca materiales de recubrimiento y/o hinchables aún por descubrir. La liberación exacta de fármaco controlado por pH en un sitio objetivo específico se puede lograr por una combinación de polímeros.

55 El uso de agentes de hinchamiento para lograr una liberación controlada de fármacos se conoce en la técnica. La patente de los Estados Unidos 4,871,549 divulga un sistema de suministro de fármacos de liberación sostenida controlada en el tiempo en el que la liberación del fármaco es causada por la explosión de una membrana después de un período de tiempo definido. El sistema comprende una preparación que comprende un núcleo, un fármaco, agente de hinchamiento y una membrana externa de material de recubrimiento insoluble en agua. Cuando este sistema se coloca en medio de disolución o del tracto GI, influjo de agua y la expansión del volumen del agente de hinchamiento provocar la explosión de la membrana permeable al agua. Así, el fármaco se libera después de un

período de tiempo predeterminado. En contraste con la presente invención, se destaca que el sistema de la US 4,871,549 no está influenciado por el pH del fluido gastrointestinal. Adicionalmente, el agente de hinchamiento está presente como una capa separada, interna y no incorporada en la capa externa de recubrimiento.

5 El sistema OROS® push-pull de Alza Company ha sido desarrollado para suministro pulsátil controlado en el tiempo de fármacos solubles en agua e insolubles en agua en un sitio específico (por ejemplo, colon) en el tracto GI. Por ejemplo, el sistema OROS-CT® se basa en las propiedades de hinchamiento de un compartimiento de núcleo osmótico que provee una liberación de fármaco controlada en el tiempo independiente del pH.

10 La patente europea EP 0384646 B1 describe una formulación de fármaco que está contenida dentro de un cuerpo de cápsula insoluble en agua y se sella con un tapón de hidrogel. Este sistema de suministro de fármacos se conoce bajo el nombre PULSINCAP™. Tras la administración oral, la tapa de la cápsula se disuelve en el jugo gástrico y se hincha el tapón de hidrogel. En un punto de tiempo controlado y predeterminado, el tapón hinchado se expulsa de la forma de dosificación PULSINCAP™ y el fármaco encapsulado se libera.

15 La patente europea EP1021171 también se relaciona con un sistema de suministro de fármaco controlado por tiempo. Consiste de un núcleo que comprende el fármaco y un agente hinchable y un recubrimiento que rodea el núcleo. El núcleo consiste de un vehículo hidrófobo insoluble en agua en donde se incorpora un material particulado hidrofílico insoluble en agua. En presencia de un líquido acuoso, el material particulado forma canales desde la superficie exterior del recubrimiento hasta el núcleo. Los canales controlan la rata de entrada de agua en el núcleo. El material de núcleo se hincha, revienta el recubrimiento y se desintegra rápidamente para liberar el fármaco. Hay un número de diferencias significativas entre la EP1021171 y la presente invención. Primero, la película hidrófoba y el material particulado hidrofílico son insolubles en los fluidos del tracto GI. Así, en contraste con la invención, el recubrimiento permanecerá insoluble independientemente del pH. Segundo, el material particulado está incluido en el material portador para crear canales a través de los cuales el agua puede entrar en el núcleo hinchable. La rata a la que este sistema de suministro controlado por tiempo libera su fármaco cerrado depende del espesor del recubrimiento y de la cantidad de materia en partículas, esto es, la cantidad de canales. Así, la cantidad de materia en partículas en el recubrimiento es decisiva para el momento del suministro del fármaco, por ejemplo, 4 o 6 horas después de la administración oral de fármacos. La presente invención, sin embargo se relaciona con un sistema de suministro de fármacos en donde el momento de liberación del fármaco está determinado por el pH del ambiente local; la presencia del agente hinchable no influye en el inicio de la liberación del fármaco empero tan solo sirve para acelerar el proceso una vez que se desencadena por un cambio en el pH. Cuarto, en la EP1021171 un núcleo hinchable provee la fuerza para romper finalmente el recubrimiento circundante. El sistema de la invención es claramente independiente del núcleo. Quinto, la EP1021171 requiere la formación de una matriz de percolación de la materia particulada hidrofílica dentro del portador hidrófobo para asegurar la formación eficiente de canal. Como se describirá en más detalle más adelante, en un recubrimiento entérico compuesto de la invención, debe evitarse la formación de una matriz de percolación, ya que esto daría lugar a una liberación inmediata, independiente del pH del fármaco. Para un sistema de la invención es crucial usar una cantidad de agente hinchable por debajo del umbral de percolación.

40 La WO 98/13029 divulga una formulación de Liberación Inmediata Retardada Oral que comprende un núcleo comprimido que contiene una o más sustancias activas rodeado con un recubrimiento que contiene uno o más materiales poliméricos, en donde la liberación de sustancia(s) activa(s) desde el núcleo es causada por la rotura del recubrimiento después de un tiempo de espera definido, comprendiendo dicho núcleo uno o más portadores de liberación inmediata y que tienen propiedades de hinchamiento no sustanciales tras la exposición a los fluidos GI, y dichos materiales de recubrimiento poliméricos siendo esencialmente no solubles y/o no erosionables en fluidos GI.

45 Así, no está descrito anteriormente un sistema de liberación pulsátil controlado por pH que comprende un agente hinchable embebido en una forma no de percolación en una matriz de material de recubrimiento sensible al pH como la provista aquí.

50 Para asegurar una liberación controlada por pH de la sustancia rodeada por la capa de recubrimiento, el agente hinchable sólo debe ser accesibles al fluido tras una disolución inicial de la matriz en la que está embebido. Así, el agente hinchable inicialmente debe estar escudado de fluidos por el material de recubrimiento sensible al pH para evitar hinchamiento prematuro y la desintegración de la capa de recubrimiento. Se encontró que esto se puede lograr cuando se hace uso de una suspensión de partículas de agente hinchable en una solución de material de recubrimiento sensible al pH, tales como polímeros de recubrimiento entérico u otros polímeros de recubrimiento sensibles al pH. La suspensión de recubrimiento comprende un solvente o mezcla de solvente en el que el material de recubrimiento es soluble y en el que el agente hinchable es insoluble y no hinchado. Así, las partículas insolubles del agente hinchable en la suspensión de recubrimiento están rodeadas por material de recubrimiento en forma disuelta. La suspensión de recubrimiento se puede aplicar a la sustancia que se va a recubrir, por ejemplo, por aspersion. Después de eliminar el solvente o mezcla de solvente, la capa de recubrimiento resultante consiste de una matriz de material de recubrimiento en la que se incorporan partículas de agente hinchable.

55 En una realización preferida, una suspensión de recubrimiento se prepara usando un solvente orgánico. La mayoría de los materiales de recubrimiento sensibles al pH son solubles en solvente orgánico, tal como acetona o alcohol

isopropílico, mientras que los agentes hinchables útiles son insolubles en solventes orgánicos y se encuentran en un estado no hinchado en estos solventes. En un aspecto, una suspensión de recubrimiento comprende Eudragit como material de recubrimiento y glicolato de almidón de sodio como agente hinchable en una mezcla de un solvente orgánico y un pequeño porcentaje de agua, por ejemplo acetona:agua [97:3, v/v]. El agua sirve como un plastificante.

Dado que las partículas hinchables que están localizadas en el lado exterior de la capa de recubrimiento pueden inducir la desintegración del recubrimiento ya antes de que se alcance el punto de ajuste de pH deseado, el agente hinchable que contiene recubrimiento puede estar opcionalmente rodeado por una capa de recubrimiento delgada adicional que comprende el polímero sensible al pH sin ningún tipo de agente hinchable.

El rendimiento del recubrimiento es en gran medida dependiente de la composición y la estructura del material de recubrimiento. Un rendimiento adecuado solamente se obtiene cuando existe una película continua de polímero sensible al pH y el agente hinchable está embebido en una forma de no percolación, a fin de evitar la desintegración del recubrimiento antes de que se alcance el punto de ajuste de pH. La cantidad exacta de agente hinchable en una capa de recubrimiento dependerá de varios factores, por ejemplo, las propiedades fisicoquímicas del material de recubrimiento, las propiedades fisicoquímicas del agente hinchable (especialmente el tamaño de partícula del material es de alta relevancia aquí), el proceso de producción y las condiciones durante el proceso, excipientes adicionales que pueden estar presentes en el recubrimiento y similares. Una persona experta en la técnica será capaz de determinar experimentalmente la cantidad óptima de agente hinchable para una situación particular sin carga indebida, por ejemplo utilizando un sistema de simulación del GI descrito en el Ejemplo 1. Basándose en los resultados de los experimentos iniciales y el conocimiento científico general en los sistemas de percolación, una persona experta en la técnica será capaz de determinar de qué manera el diseño y la composición de una formulación dada tendrían que cambiar para obtener el rendimiento deseado. Si por ejemplo se disminuye el tamaño de partícula del agente hinchable, su concentración en la capa de recubrimiento debe reducirse para evitar la formación de una matriz de percolación de material hinchable.

En otro aspecto, la invención provee un método para preparar un sistema para la liberación pulsátil controlada por pH de un sustrato sólido, que comprende las etapas de proveer una suspensión de recubrimiento de acuerdo con la invención, aplicando dicha suspensión a un sustrato sólido y permitiendo la evaporación del solvente de la suspensión de tal manera que se forme una capa de recubrimiento en donde el agente hinchable está embebido en una matriz de material de recubrimiento sensible al pH. La suspensión se aplica fácilmente al sustrato sólido mediante recubrimiento por aspersion.

Adicionalmente, se provee el uso de una suspensión de recubrimiento descrita aquí más arriba para la fabricación de un sistema pulsátil de liberación controlada por pH, preferiblemente un sistema de suministro de fármacos

Un sistema pulsátil de liberación controlada por pH (PPRS) como se provee aquí que permite la liberación pulsátil de una sustancia en respuesta a un cambio en el pH, que comprende un núcleo rodeado por una capa de recubrimiento, en donde dicho núcleo comprende la sustancia activa. También, se pueden utilizar mezclas de dos o más sustancias activas. La capa de recubrimiento se puede aplicar directamente sobre el núcleo de tal manera que la superficie externa del núcleo esté en contacto con la superficie interior de la capa de recubrimiento. Sin embargo, también es posible que una o más capas estén presentes que separen la superficie exterior del núcleo de la superficie interior de la capa de recubrimiento.

En una realización preferida, la sustancia activa rodeada por una capa de recubrimiento sensible al pH es un fármaco, por ejemplo, un fármaco para el tratamiento o prevención de la enfermedad. Sin embargo, la sustancia activa también puede ser una sustancia de diagnóstico, tal como una molécula trazable, por ejemplo un isótopo estable. El núcleo que comprende la sustancia activa es, por ejemplo, una cápsula o tableta. El núcleo sólido que comprende la sustancia y opcionalmente materiales adicionales se puede cubrir con una suspensión de recubrimiento de la invención. Los materiales adicionales que se pueden emplear en la fabricación de núcleos que contienen fármacos son cualquiera de los utilizados habitualmente en farmacia y deberían ser seleccionados sobre la base de la compatibilidad con el fármaco activo y las propiedades fisicoquímicas del núcleo. Se incluyen aglomerantes, agentes desintegrantes, agentes de relleno, surfactantes, estabilizadores y lubricantes.

Aglomerantes adecuados incluyen derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidones y similares.

Agentes hinchables adecuados incluyen almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa entrecruzada (AC-DI- SOL™), glicolato de almidón de sodio (Primojel, EXPLOTAB™), polivinilpirrolidona entrecruzada, ácido alginico y cualquier agente hinchable conocido en el campo de la formulación de fármacos. Se encontró que la incorporación de un agente de desintegración hinchable no solamente en la capa de recubrimiento, sino también en el núcleo que contiene el fármaco dio como resultado un sistema de suministro de fármaco controlado por pH con un perfil de liberación altamente pulsátil.

Agentes de relleno adecuados incluyen lactosa, manitol, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, dextrano, almidones, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilen glicol, y similares.

5 Surfactantes de ejemplo son lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitano, sales biliares, monoestearato de glicerilo, y similares.

Estabilizadores tales como cualquier agente antioxidante, reguladores, ácidos, y similares, también pueden ser utilizados.

Ejemplos de lubricantes son estearato de magnesio, behenato de glicerilo y estearil fumarato de sodio.

10 En una realización, el núcleo que comprende un fármaco es una cápsula de gelatina rellena de fármaco, ya sea con excipientes adicionales, o solos. Los excipientes típicos que se agregan a una formulación de cápsula incluyen, pero no se limitan a: agentes de relleno tales como celulosa microcristalina, fosfato de calcio dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier otro agente de relleno inerte. Además, puede haber adyuvantes de flujo tales como dióxido de silicio ahumado, talco o cualquier otro material que imparta flujo a los polvos. Si es necesario, se puede adicionar un lubricante adicional mediante el uso de polietilen glicol, leucina, behenato de  
15 glicerilo, estearato de magnesio o estearato de calcio.

El fármaco también se puede incorporar en una tableta o en pellas.

20 Las realizaciones específicas de la presente invención se relaciona con un PPRS para el suministro de una sustancia activa, por ejemplo, fármaco o molécula de diagnóstico, a un sitio específico del tracto GI. Dependiendo del tipo de material de recubrimiento utilizado, dicho sistema de suministro de fármaco es por ejemplo un sistema de suministro de fármaco específico de colon o un sistema de suministro de fármaco específico de duodeno.

25 En un aspecto específico, la invención provee un PPRS específico de colon, por ejemplo para el suministro específico de un fármaco, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), cetorelix o mesalamina (5-ASA), o una molécula de diagnóstico, tales como los isótopos estables de carbohidratos, hasta el colon. El reto de dirigir fármacos específicamente para la región del colon del tracto GI es uno que ha sido abarcado por los científicos durante las últimas dos décadas. Anteriormente considerado como un órgano relativamente inocuo, relacionado únicamente con la adsorción de agua y electrolitos y la formación y almacenamiento temporal de las heces, el colon ha sido recientemente aceptado como un sitio cada vez más importante en la fisiología humana y para el suministro de fármacos. Se ha impulsado el interés en la investigación en el área de suministro de fármacos para el colon por la necesidad de mejores patologías de tratamiento del colon que varían en gravedad desde estreñimiento y diarrea hasta las enfermedades inflamatorias intestinales debilitantes (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) a través de carcinoma de colon, la tercera forma más prevalente del cáncer tanto en hombres como en mujeres. El suministro dirigido de fármacos al colon por lo tanto asegurará un tratamiento directo en el sitio de la enfermedad, dosificación más baja y una reducción de efectos secundarios sistémicos. Un lado de un tratamiento local, el colon también puede ser utilizado como un puerto de entrada para los fármacos en el torrente sanguíneo para el propósito de la terapia sistémica. Por ejemplo, fármacos (por ejemplo, péptidos o proteínas) que se degradan y/o mal absorbidos en la parte superior del tracto GI pueden ser absorbidos preferencialmente del colon debido a los niveles más bajos de las enzimas digestivas en comparación con el intestino delgado. Adicionalmente, el suministro de fármacos del colon también puede ser utilizado como medios para lograr la cronoterapia para enfermedades que son sensibles a los ritmos circadianos, tales como el asma y la artritis.

40 Por cuanto la ruta oral es la ruta preferida de administración del fármacos del colon en términos de conveniencia, esta ruta no está exenta de desafíos. El colon constituye el segmento más distal del tracto GI y así una formulación administrada por vía oral debe idealmente retardar (prevenir) la liberación del fármaco en las regiones superiores del GI sino liberar el fármaco de inmediato a la entrada en el colon. La protección eficiente del fármaco en las condiciones diversas y hostiles del estómago y del intestino delgado se puede lograr mediante el uso de recubrimientos sensibles al pH. Sin embargo, el ambiente de bajo fluido y la naturaleza viscosa de contenido luminal del colon parecen obstaculizar la disolución y liberación del fármaco a partir de formulaciones específicas del colon conocidas hasta el momento. Los presentes inventores observaron sorprendentemente que el último problema podría ser resuelto mediante la incorporación de un agente hinchable en la capa de recubrimiento.

50 Los inventores utilizaron un sistema de simulación gastrointestinal (GISS; véase el Ejemplo 1) para investigar la cinética de liberación de fármaco del modelo de fármaco mesalazina (5-ASA) a partir de cápsulas recubiertas con recubrimientos entéricos sensibles al pH que comprenden diferentes cantidades de agentes hinchables. Se encontró (véase el Ejemplo 2) que el porcentaje de agente hinchable en la capa de recubrimiento influye en la naturaleza de inicio y pulsátil del perfil de liberación de un sistema de liberación pulsátil controlado por pH de la invención. Se encontró que la liberación del fármaco en la fase IV del GISS, que simula la liberación específica al colon, era de aproximadamente 90% de la cantidad total liberada si 4 o 5% del agente hinchable Primojel se incluyó en la  
55 suspensión de recubrimiento que comprende Eudragit y PEG. Una suspensión de recubrimiento que comprende 10% de Primojel dio como resultado una especificidad al colon reducida con el 56% de liberación del fármaco en la

fase IV. Así, para esta aplicación específica de un PPRS de acuerdo con la invención parece que hay un rango óptimo de la cantidad de agente hinchable en la capa de recubrimiento.

5 En una realización adicional, la invención provee un PPRS que suministra específicamente un fármaco, por ejemplo L-Dopa (también conocido como levodopa), al duodeno. La administración oral de L-Dopa es actualmente una forma preferida para el tratamiento de la deficiencia de dopamina cerebral que causa la enfermedad de Parkinson. La L-Dopa se absorbe de manera óptima desde el duodeno y yeyuno proximal. Las propiedades farmacocinéticas de la L-Dopa llevan a la fluctuación de los niveles en sangre, que genera fluctuación de la función motora en pacientes susceptibles. Los gránulos (que contienen L-Dopa), que son gastro-retentivos sobre la base de la flotabilidad recubiertos con un recubrimiento de liberación pulsátil sensible al pH según lo dispuesto aquí se puede utilizar para  
10 proveer una cantidad continua de fármaco en la ventana de absorción, evitando así los efectos fluctuantes en la función motora vista en la farmacoterapia actual de la enfermedad de Parkinson.

15 En otra realización, dicho suministro específico para el sitio comprende el suministro de una sustancia activa al tejido especializado del intestino delgado. Por ejemplo, la invención provee un PPRS para el suministro de una sustancia activa, como una vacuna, a los parches de Peyer. Los parches de Peyer son una colección de grandes tejidos linfáticos ovales que está localizados en el revestimiento de secreción de la mucosa del intestino delgado. Estos nódulos linfáticos son especialmente abundantes en la porción más baja del intestino delgado que desemboca en el tracto intestinal más grande, un área del sistema digestivo denominado como el íleon. Detectan antígenos y movilizan las células blancas de la sangre altamente especializadas denominadas células B para producir anticuerpos que están diseñados para atacar a las partículas extrañas. Los parches de Peyer pueden ser dirigidos  
20 por la aplicación de un recubrimiento que consiste en un polímero, tal como Eudragit S100, combinado con un agente hinchable tal como carboximetilcelulosa entrecruzada (AC-DI-SOL™) y glicolato de almidón de sodio (Primojel, EXPLOTAB™).

#### Leyendas de las figuras

25 Figura 1: Dibujo esquemático del modo de acción propuesto del agente hinchable incorporado en una capa de recubrimiento. En la etapa 1, el sistema de suministro de fármaco está expuesto al fluido intestinal con un pH > 7. El material de polímero sensible al pH en la capa de recubrimiento comienza a disolverse/erosionarse. En la etapa 2, se forman microgrietas o fugas en la capa de recubrimiento de tal manera que las partículas del agente hinchable que están presentes debajo de la superficie se humedecen. La absorción de fluido por el agente hinchable da como  
30 resultado un incremento dramático de su volumen (etapa 3), acompañado por una erosión adicional de la capa de recubrimiento, penetración potenciada de fluido en la capa de recubrimiento y la hinchazón del agente hinchable. Esta cascada de eventos es responsable de una degradación rápida y completa de la capa de recubrimiento de tal manera que la superficie del núcleo, por ejemplo, una cápsula de fármaco, queda expuesta al ambiente (etapa 4). Hay una transición gradual de la erosión inicial inducida por el pH a la erosión que se basa en la exposición del agente hinchable al fluido acuoso.  
35

Figura 2: Perfiles de liberación de diversas formas registradas de dosificación de 5-ASA utilizando el Sistema de Simulación Gastrointestinal (GISS) descrito en el Ejemplo 1. La fase I estimula el estómago, la fase II el yeyuno, la fase III el íleon distal y la fase IV el colon.

40 Figura 3: Perfil de liberación Promedio de 6 cápsulas que contienen 5-ASA provistas con un recubrimiento de polímero sensible al pH (Eudragit S100). La liberación de 5-ASA se determinó con el tiempo utilizando el modelo GISS descrito en el Ejemplo 1. Para más detalles véase el Ejemplo 2.

Figura 4: Perfil de liberación Promedio de 6 cápsulas que contienen 5-ASA provista con un recubrimiento de polímero sensible al pH (Eudragit S100) y el agente hinchable al 5% - (Primojel®). La liberación de 5-ASA se determinó con el tiempo utilizando el modelo GISS descrito en el Ejemplo 1. Para más detalles véase el Ejemplo 2.

45 Figura 5: La selectividad del colon de un sistema de liberación pulsátil dependiente del pH (PPRS) que comprende una cápsula de gelatina con 50 mg del fármaco 5-ASA, cuya cápsula se provee con una capa de recubrimiento (20 mg/cápsula) de 7% de Eudragit S100/1% de PEG6000 y el porcentaje indicado de agente hinchable (Primojel®). CRP-TQR se refiere a la Cantidad Total Liberada, que es el porcentaje de 5-ASA liberado en fase IV, que representa el colon, de la liberación real total de 5-ASA en las fases I hasta la IV. El Porcentaje Liberado al Colon de la Dosis Total (CRP-TD) es el porcentaje de la dosis total liberada en la fase IV. Para más detalles véase el Ejemplo 2.  
50

Figura 6: Efecto del porcentaje de agente hinchable en la suspensión de recubrimiento sobre la rata de liberación pulsátil del fármaco. La rata es determinada midiendo el período de tiempo requerido para liberar un promedio de 50% ( $T_{50}$ ) o 70% ( $T_{70}$ ) de la dosis de fármaco total en relación con el tiempo cero ( $T_0$ ) en el cual se detectó la liberación del fármaco < 5%.

55 EJEMPLOS

5 La presente invención se ilustrará adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos no son limitantes y no limitan el alcance de la invención. Una persona experta comprenderá que se usan adecuadamente muchas combinaciones diferentes de materiales de recubrimiento sensibles al pH y agentes hinchables en un sistema de liberación pulsátil controlado por pH de la invención, de las cuales las formulaciones específicas se pueden determinar empíricamente.

EJEMPLO 1: Sistema de Simulación Gastrointestinal (SIG)

Este ejemplo describe el sistema de simulación gastrointestinal que fue utilizado por los presentes inventores para investigar los perfiles de los sistemas de liberación de fármaco pulsátil controlados por pH de la invención.

10 El fármaco mesalazina (5-ASA) fue utilizado como un fármaco de prueba para evaluar y validar el GISS. El 5-ASA es utilizado en la terapia de la colitis ulcerosa y se absorbe fácilmente en las partes proximales del intestino. Se han probado las siguientes formas de dosificación orales disponibles en el mercado de 5-ASA: tabletas Salofalk, gránulos Salofalk, tabletas Asacol®, tabletas y gránulos Pentasa®.

15 El GISS es una prueba de disolución que se basa en el método de la paleta de farmacopea (aparato II, Prolabo, Rhone-Poulenc, París, Francia) como se describe en la USP 26 y Ph. Eur. IV. Durante la prueba, una formulación de fármaco está expuesta a cuatro fases que simulan en orden subsecuente el estómago, el yeyuno, íleon distal y el colon proximal. La Tabla 1 da las especificaciones de estas fases, así como los medios de biorrelevantes que se aplicaron. La paleta se hizo funcionar a 50 RPM y el sistema se mantuvo a una temperatura entre 37±°C.

Tabla 1: Especificaciones de las cuatro fases del GISS

Fase	Segmento de GI	Medio de Simulación	Volumen (mL)	Tiempo de residencia (hora)	pH	Osmolalidad (mosmol/kg)
I	Estómago	Fluido Gástrico Simulado sine pepsin (USP 26)	500	2.0	1.2 ± 0.10	150 ± 25
II	Yeyuno	Fluido Intestinal Simulado sine pepsin (USP 24) + cloruro de sodio	629	2.0	6.8 ± 0.10	250 ± 50
III	Ileon (distal)	Fluido Intestinal Simulado sine pepsin (USP 23) + cloruro de sodio	940	0.5	7.5 ± 0.10	250 ± 50
IV	Colon (proximal)	Fluido del Colon Simulado	1000	1.5	6.0 ± 0.10	250 ± 60

20 La capacidad reguladora se puso a prueba mediante la medición del pH en un GISS con y sin 5-ASA. También se probó si la osmolalidad se mantenía dentro de la especificación durante las pruebas de disolución.

Mediciones de liberación

25 El perfil de liberación de las formas de dosificación oral modificadas se determinó midiendo la concentración de 5-ASA espectrofotométricamente utilizando un aparato TDS Ultraspec 4052 (LKB, Zoetermeer, Países Bajos). La extinción específica de 5-ASA en cada fase se determinó (n= 5) a λ= 331 nm (Tabla 2). Si la concentración medida estaban fuera del rango de detección lineal, la absorbancia se midió fuera de línea después de la dilución de la muestra con ácido clorhídrico 3 N y medición subsecuente a λ= 303 nm. La extinción específica de 5-ASA es entonces 236.0.

Tabla 2: Extinción específica de 5-ASA por fase

Fase	Extinción específica a λ =331 nm
I	17.3
II	209.5
III	218.2
IV	161.4

Cálculos

5 Las ratas de liberación se calcularon dividiendo la cantidad liberada por fase por el tiempo de permanencia. La selectividad del colon puede ser expresada por 3 parámetros diferentes. El Porcentaje Liberado al Colon de la Cantidad Total Liberada (CRP-TQR), que es el porcentaje liberado en la fase IV de la liberación total en la fase I hasta la IV. En segundo lugar, el Porcentaje Liberado al Colon de la Dosis Total (CRP-TD) es el porcentaje de la dosis liberada en la fase IV. En tercer lugar, la relación de Selectividad del Colon (CSR) es un parámetro independiente de la dosis indicativo de la liberación selectiva al colon de la forma de dosificación con relación a las otras tres fases de liberación del GISS. Se calcula dividiendo la fracción liberada en la fase IV por la fracción acumulativa en las tres fases anteriores.

Resultados

Sistema de Simulación Gastrointestinal

15 Un aspecto importante de las pruebas de disolución in vitro de las formas de dosificación controladas por pH es que sólo puede haber una influencia limitada del compuesto que se va a liberar en el mismo pH. En la tabla 3 se muestra que el GISS tiene suficiente capacidad reguladora para mantener el pH dentro del rango especificado (véase la Tabla 1) durante la liberación de 5-ASA en las cuatro fases. Adicionalmente, la osmolalidad se mantuvo dentro de la especificación (Tabla 1), independientemente de la presencia de 50 mg de 5-ASA.

Tabla 3: pH promedio ± desviación estándar medida en GISS

	n	I	II	III	IV
En blanco	2	1,21 ± 0.01	6,85 ± 0.03	7,54 ± 0.01	6,29 ± 0.00
500 mg 5-ASA	2	1,22 ± 0.00	6,67 ± 0.03	7,31 ± 0.05	6,10 ± 0.05
Tableta de Salofalk <sup>(f)</sup> MSR 500 MG	6	1.16 ± 0.01	6.85 ± 0.02	7.52 ± 0.05	n.m. <sup>1</sup>
Salofalk <sup>(f)</sup> Granustix en Saquito 1000 MG	6	1.18 ± 0.01	6.85 + 0.01	7.67 + 0.01	5.89 ± 0.01
Tableta de Asacol <sup>(f)</sup> MSR 400 MG	5	1.12 ± 0.00	6.63 ± 0.06	7.25 ± 0.05	6.12 ± 0.06
Tableta de Pentasa <sup>(f)</sup> Retard 500 MG	6	1.14 ± 0.02	6.65 ± 0.02	7.34 ± 0.03	5.97 ± 0.04
Gránulos de Pentasa <sup>(f)</sup> en Saquito 1 G	6	1.23 ± N.A.	6.79 + N.A.	7.54 + N.A.	5.77 ± N.A.

<sup>1</sup> No medido

20 3.2 Perfiles de liberación

En la Figura 2, se muestran los perfiles de liberación de los productos probados. Como era de esperar, los productos con un recubrimiento sensible al pH (tabletas de Salofalk<sup>(f)</sup>, gránulos de Salofalk<sup>(f)</sup> y tabletas de Asacol<sup>(f)</sup>) no liberan ninguna 5-ASA en el estómago simulado bajo condiciones de ayuno (fase I). Adicionalmente, se muestra que las tabletas de Salofalk<sup>(f)</sup> liberan 5-ASA más proximal que las tabletas de Asacol<sup>(f)</sup>. Ambas no liberan mucho 5-ASA en el colon proximal simulado. Las tabletas de Pentasa<sup>(f)</sup>, así como los gránulos de Pentasa<sup>(f)</sup> liberan una cantidad sustancial (50-70%) de 5-ASA durante una estancia de 2 horas en SGFsp (USP 26). Por otra parte, tanto las tabletas de Pentasa<sup>(f)</sup> como los gránulos de Pentasa<sup>(f)</sup> liberan 5-ASA en el estómago simulado de 3 a 5 veces más rápido que en el intestino delgado y grueso simulado (Tabla 4). Los gránulos de Salofalk<sup>(f)</sup> muestran un tiempo de espera después de que se inicia la liberación con cinética de orden cero. Todos los productos funcionan de acuerdo con sus conceptos tecnológicos farmacéuticos.

Tabla 4: Ratas de liberación durante las diferentes fases de los productos probados (estandarizadas a una dosis de 500 mg)

	Rata de liberación (mg/min por fase)			
	I	II	III	IV
Tableta de Salofalk(r) MSR 500 MG	0,0	4,3	0,8	0,0
Salofalk(r) Granustix en Saquito 1000 MG	0,1	1,2	2,5	0,4

Tableta de Asacol(r) MSR 400 MG	0,0	3,3	2,2	0,2
Tableta de Pentasa(r) Retard 500 MG	2,1	0,5	0,6	0,1
Gránulos de Pentasa(r) en Saquito 1 G	2,8	0,6	0,6	0,2

En la Tabla 5 se da la selectividad del colon para cada producto. Los datos muestran que la selectividad del colon real de los productos es bastante pobre. Solamente los productos de pellas muestran un cierto grado de selectividad del colon.

5 Tabla 5: CRP-TQR y PCR-TD para los productos probados

Producto	CRP-TQR	CRP-TD
Tableta de Salofalk MSR 500 MG	0,0 %	0,0 %
Tableta Pentasa Retard 500 MG	3,3 %	2,2 %
Tableta de Asacol MSR 400 MG	3,8 %	3,7 %
Gránulos de Pentasa en saquito 1 G	4,7 %	4,1 %
Salofalk Granustix en Saquito 1000 MG	14,8 %	6,8 %

#### Conclusiones

10 Los perfiles de liberación de todos los productos están de acuerdo con sus conceptos tecnológicos y con datos disponibles *in vivo*. El porcentaje de la dosis liberada en el colon simulado es pequeño en todos los productos. El GISS es un sistema robusto capaz de discriminar entre diferentes tipos de formas de dosificación oral de liberación modificada. Se pone de manifiesto perfiles de liberación con relevancia *in vivo* y por lo tanto se usan adecuadamente para la evaluación de sistemas de suministro específicas al sitio de diferentes sustancias.

EJEMPLO 2: Desarrollo de un sistema de liberación pulsátil controlado por pH (PPRS).

15 Este ejemplo demuestra los efectos beneficiosos de embeber un agente hinchable (en este caso glicolato de almidón de sodio comercializado bajo el nombre comercial Primojel) en una capa de recubrimiento de material de recubrimiento entérico sensible al pH.

#### Materiales y métodos

20 Se preparó una solución de recubrimiento estándar que comprende 7% de resina de poli-acrilato (Eudragit S100) y 1% de PEG 6000 en una mezcla de solvente de acetona/agua [97:3; por volumen]. La solución de recubrimiento estándar se complementó con diversas cantidades (1, 2, 3, 4, 5, o 10% (p/v) de Primojel para producir diferentes suspensiones de recubrimiento. En un segundo experimento, las cápsulas se recubrieron con un procedimiento de recubrimiento mejorado. La solución de recubrimiento estándar se complementó con diversas cantidades (4, 5, 6, 7% p/v) de Primojel.

25 Las suspensiones de recubrimiento se aplicaron mediante recubrimiento por aspersion (Capsule Coater, Labo Tech) en cápsulas de gelatina dura en una cantidad de 20 gramos de suspensión de recubrimiento por 20 cápsulas. Las cápsulas comprenden 50 mg de 5-ASA y Avicel™. El tamaño de la carga fue de 20 cápsulas. Después de la etapa de recubrimiento, las cápsulas se sometieron a un tratamiento de calor de 1 hora a 50°C para permitir la evaporación de la mezcla de solvente y de maduración de la película polimérica de tal manera que se formó una capa de recubrimiento de material compuesto alrededor de las cápsulas.

#### 30 Pruebas realizadas

El GISS descrito en el Ejemplo 1 se utilizó para investigar los perfiles de liberación de 5-ASA a partir de cada lote de cápsulas recubiertas. Los perfiles promedio de liberación se determinaron en la línea determinando cada 3 minutos la concentración de 5-ASA utilizando espectrofotometría a 331 nm (n = 6).

#### Cálculos

35 La rata de liberación es expresada como el tiempo necesario para liberar 50% ( $t_{50}$ ), respectivamente 70% ( $t_{70}$ ) del contenido, calculado de la última medición por debajo de 5%. La selectividad de colon es expresada por tres parámetros:

1. el porcentaje liberado al colon de la cantidad total liberada (CRP-TQR)
2. el porcentaje liberado al colon de la dosis total (CRP-TD)

Resultados

5 La Figura 3 muestra la media geométrica promedio de los perfiles de liberación de cinco cápsulas individuales que fueron recubiertas con la solución de recubrimiento estándar, esto es, sin agente hinchable. La Figura 4 muestra los perfiles de liberación promedio de seis cápsulas individuales provistas con 20 g de una capa de recubrimiento que comprende el agente hinchable al 5%. Las cápsulas recubiertas sin agente hinchable exhiben liberación insuficiente del 5-ASA (50.4%) después de 360 minutos en el GISS. Además, se observa una gran variación en la dosis liberada (5 a 98%). La adición del agente hinchable a la suspensión de recubrimiento da como resultado un perfil de liberación pulsátil, después de una fase de espera de alrededor de 240 minutos. Claramente, la presencia del agente hinchable en la capa de recubrimiento potencia la tasa de liberación del fármaco desde la cápsula, reduce la variación inter-cápsula, potencia el CRP-TD. En la Tabla 6 se muestran todos los datos.

Tabla 6: Caracterización de cápsulas provistas con un recubrimiento que comprende concentraciones variables del agente hinchable Primojel.

% de Primojel	t50	t70	Liberación (t=270)	Liberación (t=360)	CRP-TD	CRP-TQR
0%	78 min	135 min	7.8%	58.2%	50.4%	94%
1%	106 min	151 min	1.5%	31.4%	29.9%	96%
2%	397 min	556 min	1.7%	14.1%	12.4%	88%
3%	167 min	242 min	3.6%	29.0%	25.4%	90%
4%	108 min	501 min	9.2%	48.8%	39.6%	80%
5%	38 min	45 min	16.2%	98.2%	82.0%	81%
10%	36 min	74 min	28.8%	77.6%	48.8%	56%

15 La influencia de la cantidad de agente hinchable en la capa de recubrimiento sobre la liberación del fármaco selectivo al colon se muestra gráficamente en la Figura 5. La selectividad del colon se expresa en CRP-TQR y CRP-TD (véase, por abreviaturas Ejemplo 1). Cápsulas recubiertas con solución de recubrimiento estándar que comprende 0-5% de Primojel muestran un CRP-TQR de más de 80%. El CRP-TQR es menor en cápsulas recubiertas con 10% de Primojel en la suspensión de recubrimiento. Solamente en una concentración de 5% de Primojel, una gran fracción de la dosis total de fármaco se libera en la parte proximal simulada del colon, tal como se refleja por un alto CRP-TD. Un promedio de 82%, de la dosis total de 5-ASA se libera en la fase IV del GISS, mientras que las otras cápsulas probadas solamente liberaron hasta el 50% en la fase IV.

20 La Figura 6 demuestra el efecto del porcentaje de Primojel en la suspensión de recubrimiento sobre la tasa de liberación pulsátil del fármaco. Esta tasa se determina midiendo el período de tiempo requerido para liberar un promedio de 50% (T<sub>50</sub>) o 70% (T<sub>70</sub>) de la dosis total de fármaco en relación con el tiempo cero (T<sub>0</sub>) al que se detectó liberación del fármaco <5%.

EJEMPLO 3: Optimización del PPRS

30 Este Ejemplo describe una optimización del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para la fabricación de un sistema de liberación pulsátil controlado por pH. La optimización involucró principalmente aspectos mecánicos del proceso de recubrimiento, tales como el acortamiento de la tubería de entrada y de salida, preejecución de la bomba y el uso de cristalería estandarizada y la agitación bar para el suministro de la suspensión de recubrimiento. Adicionalmente, se incluyó un agente hinchable no solamente en la capa de recubrimiento, sino también en el núcleo.

Materiales y métodos

35 Cápsulas de gelatina llenas de avicel, 50 mg 5-ASA y 5% de Primojel se recubrieron con una suspensión de recubrimiento que comprende 7% de Eudragit S100 y 1% de PEG 6000 en una mezcla de acetona/agua [97:3]. La suspensión de recubrimiento, además, contenía 4, 5, 6 o 7% [m / v] Primojel. Las cápsulas se recubrieron con 20 gramos de suspensión de recubrimiento como se describe en el Ejemplo 2. Cada lote que comprende 20 cápsulas fue probado en el GISS descrito en el Ejemplo 1 para determinar el perfil de liberación de 5-ASA.

40 Resultados

La liberación selectiva al colon se expresó como CRP-TQR y PCR-TD (véase el Ejemplo 1 para las explicaciones de estas abreviaturas). Como se indica en la Tabla 7, la liberación del fármaco a partir de cápsulas recubiertas con 4 o 5% de Primojel produjo casi el 90% en la fase IV del GISS (CRP-TQR). El resto fue liberado en la fase 3. Se encontró que la liberación del fármaco en la parte proximal simulado del colon de las cápsulas recubiertas con 4 o 5% de Primojel era de 67% y el 59% de la dosis total, respectivamente (CRP-TD). Ambos parámetros disminuyeron con un incremento del porcentaje de Primojel en el recubrimiento debido a un tiempo de apertura acortado del recubrimiento. Para cápsulas con 6 o 7% de Primojel el comienzo de la liberación se produjo en la segunda fase de la GISS ( $T_0$  fue 155 y 149 minutos, respectivamente). La erosión temprana dio como resultado una alteración temprana del recubrimiento durante la fase III. En contraste, el  $T_0$  del 4 y 5% de cápsulas fue de 186 y 183 minutos, respectivamente.

Tabla 7: Datos de las mediciones de cápsulas recubiertas de acuerdo con el procedimiento de recubrimiento mejorado como se describe en el Ejemplo 3.

% de Primojel	$T_{50}$	$T_{70}$	Liberación (t=270)	Liberación (t=360)	CRP-TD	CRP-TQR
4%	40 min	63 min	6.4%	87.4%	81.0%	89%
5%	54 min	87 min	8.3%	78.3%	70.0%	89%
6%	30 min	38 min	31.0%	87.6%	56.6%	58%
7%	28 min	43 min	30.6%	87.8%	57.2%	50%

Todas las cápsulas probadas mostraron un perfil de liberación pulsátil del fármaco, como se ilustra por los valores  $T_{50}$  y  $T_{70}$  representados en la Tabla 7. Las cápsulas recubiertas con la suspensión de recubrimiento de 4% de Primojel liberaron 70% del fármaco dentro de 67 minutos desde el inicio de la liberación del fármaco. Un incremento del porcentaje de Primojel fue acompañado por una disminución en la tasa de liberación del fármaco; la inclusión de 7% de Primojel en la suspensión de recubrimiento produjo un  $T_{70}$  de 99 minutos. En conclusión, aunque todos los porcentajes probados muestran un buen perfil de liberación pulsátil, la concentración de 4 o 5% de Primojel trabaja mejor con respecto a la liberación específica para el colon (simulado).

EJEMPLO 4:

Este Ejemplo describe el uso de un segundo tipo de agente hinchable.

Se preparó una solución de recubrimiento estándar que comprende 7% de resina de poliacrilato (Eudragit S100) y 1% de PEG 6000 en una mezcla de solvente de acetona/agua [97:3; por volumen]. La solución de recubrimiento estándar se complementó con diversas cantidades (0, 3 y 5%) de Ac-Di-Sol™ como agente hinchable para producir diferentes suspensiones de recubrimiento. Las suspensiones de recubrimiento se aplicaron mediante recubrimiento por aspersión (Capsule Coater, Labo Tech) en cápsulas gelatinizadas en una cantidad de  $50 \pm 5$  mg material de recubrimiento seco por cápsula. Las cápsulas comprenden 50 mg de 5-ASA, avicel y 5% de Primojel™. El tamaño de la carga fue de 20 cápsulas. Tras el recubrimiento, las cápsulas se sometieron a un tratamiento de calor de 1 hora a 50°C para permitir la evaporación de la mezcla de solvente y el curado de la película polimérica de tal manera que una capa de recubrimiento de material compuesto se formó alrededor de las cápsulas.

Las cápsulas se probaron en el GISS descrito en el Ejemplo 1 para investigar los perfiles de liberación de 5-ASA a partir de cada lote de cápsulas recubiertas.

Resultados:

La Tabla 8 muestra los resultados de las mediciones de liberación realizadas en las cápsulas que contienen diferentes cantidades de Ac-Di-Sol. Se dan en la tabla la cantidad total de fármaco liberado durante la prueba (Liberada), el tiempo en el que comenzó la liberación del fármaco ( $T_0$ ), el tiempo necesario para liberar el 50% del fármaco después de que se inició la liberación ( $T_{50}$ ), el tiempo para liberar el 70% del fármaco ( $T_{70}$ ) y el Porcentaje Liberado al Colon de la Cantidad Total Liberada (CRP-TQR).

Tabla 8: Resultados de los estudios de liberación de fármacos con recubrimientos de Eudragit S100 que contienen diferentes cantidades de Ac-Di-Sol

	Liberado (%)	$T_0$ (min)	$T_{50}$ (min)	$T_{70}$ (min)	CRP-TQR
Ac-Di-Sol 0%	19	255	>105	>105	--
Ac-Di-Sol 3%	94	246	18	27	36

## ES 2 560 240 T3

Ac-di-Sol 5%	87	243	17	28	26
--------------	----	-----	----	----	----

Los resultados muestran claramente que la inclusión del Ac-Di-Sol al recubrimiento incrementa el carácter pulsátil de la liberación del fármaco e incrementa la cantidad de fármaco suministrado al colon.

Ejemplo 5

5 En otra realización se hizo una dispersión acuosa de la siguiente composición:

Agua 22,71 g

*Eudragit S100* 8.43 g

*Amoníaco (1 M)* 4.29 g

*Citrato de trietilo* 4.22 g

10 *Primojel™* 0.12 g

La dispersión se tornó rápidamente en una masa altamente viscosa que no pudo ser asperjada sobre tabletas, cápsulas o pellas. Esto indica que el uso de un solvente acuoso no es adecuado para la producción del sistema descrito en esta solicitud.

Reivindicaciones

- 5 **1.** Un sistema de liberación pulsátil controlado por pH (PPRS) que comprende un núcleo rodeado por una capa de recubrimiento, en donde dicho núcleo comprende una sustancia activa, preferiblemente una sustancia farmacéuticamente activa, y en donde dicha capa de recubrimiento comprende un material de recubrimiento sensible al pH en donde un agente hinchable es embebido y en donde dicho agente hinchable es capaz de absorber al menos 5 veces su peso en agua.
- 2.** Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente hinchable es capaz de absorber al menos 10 veces su peso en agua.
- 10 **3.** Un sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho agente hinchable se selecciona del grupo que consiste de glicolato almidón de sodio y carboximetilcelulosa de sodio entrecruzado, preferiblemente en donde dicho agente hinchable es glicolato de almidón de sodio.
- 15 **4.** Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho material de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de trimelitato de acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, ácido metacrílico copolimerizado/metil ésteres de ácido metacrílico tales como, por ejemplo, materiales conocidos bajo el nombre comercial EUDRAGIT™.
- 5.** Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente hinchable está presente en dicha capa de recubrimiento en una cantidad que en relación con su tamaño de partícula y la estructura de los resultados de recubrimiento en un recubrimiento con un sistema no de percolación.
- 20 **6.** Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha capa de recubrimiento comprende además un aditivo, preferiblemente un plastificante, más preferiblemente un plastificante seleccionado del grupo que consiste de polietilén glicol (PEG), citrato de trietilo (TEC) y sebacato de dibutilo (TBS).
- 25 **7.** Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sustancia activa se selecciona del grupo que consiste de neurotransmisores, tales como L-Dopa, agonistas o antagonistas de hormonas, tales como cetorelix, esteroides o fármacos no esteroides antiinflamatorios, isótopos estable, una sustancia inmunogénica tal como una vacuna o una combinación de los mismos.
- 30 **8.** Una suspensión de recubrimiento para uso en la fabricación de un sistema de liberación pulsátil controlado por pH (PPRS), comprendiendo dicha suspensión una mezcla de un material de recubrimiento sensible al pH y un agente hinchable en un disolvente o mezcla de solvente, en donde dicho material de recubrimiento es soluble en dicho solvente y en donde dicho agente hinchable es insoluble y no hinchado en dicho solvente, y en donde dicho agente hinchable es capaz de absorber al menos 5 veces su peso en agua.
- 35 **9.** Un método para preparar un sistema para la liberación pulsátil controlada por pH de un sustrato sólido, que comprende las etapas de proveer una suspensión de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 8, aplicando dicha suspensión a un sustrato sólido, preferiblemente mediante recubrimiento por aspersion, y permitiendo la evaporación del solvente de la suspensión de tal manera que una capa de recubrimiento se forme en donde el agente hinchable esté embebido en una matriz de material de recubrimiento sensible al pH.
- 10.** Uso de una suspensión de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 8, para la fabricación de un sistema de liberación pulsátil controlado por pH, preferiblemente un sistema de suministro de fármaco, más preferiblemente un sistema de suministro de fármaco específico para el colon o un sistema de suministro de fármaco específico para el duodeno.
- 40 **11.** Una composición farmacéutica que comprende un sistema de liberación pulsátil controlado por pH (PPRS) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 12.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para uso en un método para el suministro intestinal específica para el sitio de un fármaco, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad adecuada de dicha composición.
- 45 **13.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para uso en un método para el suministro de fármacos específicos para el colon o específicos para el duodeno.

Figura 1

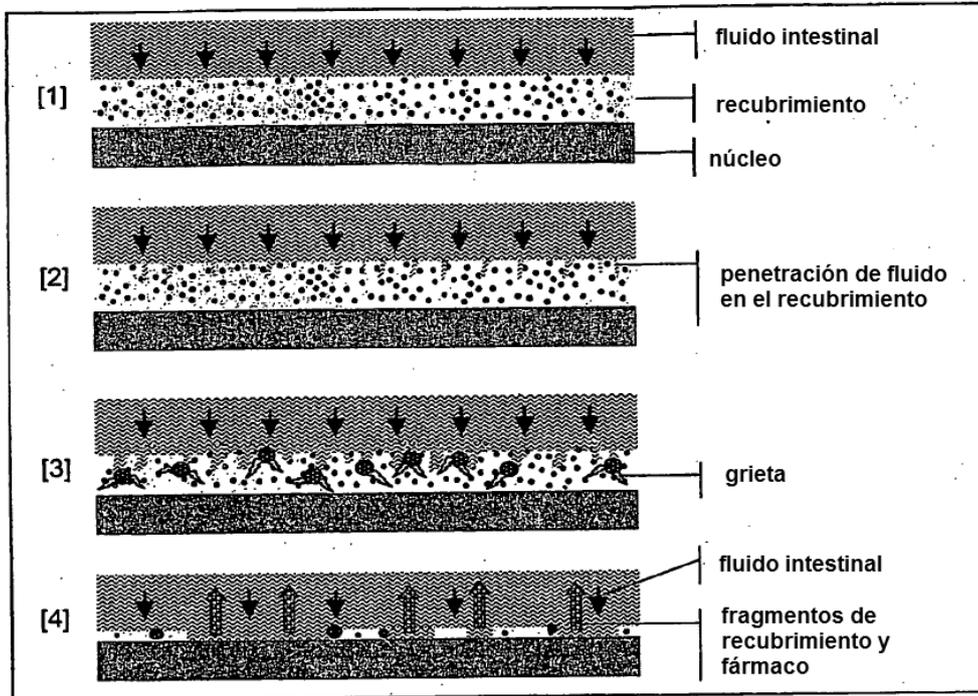


Figura 2

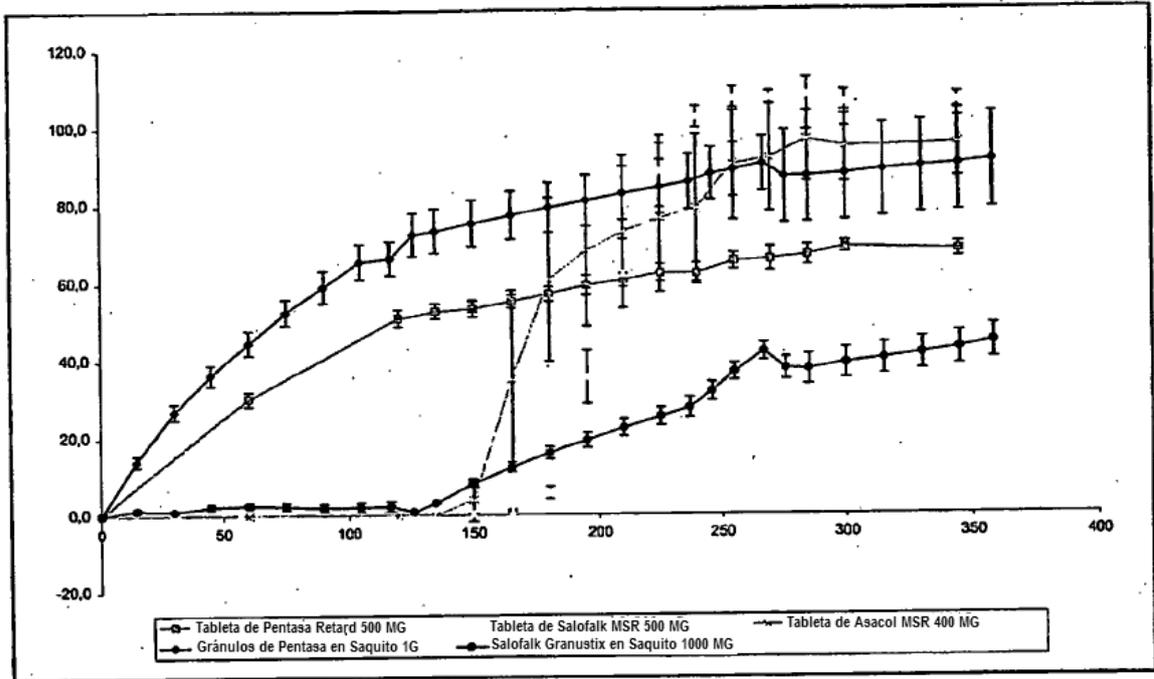


Figura 3

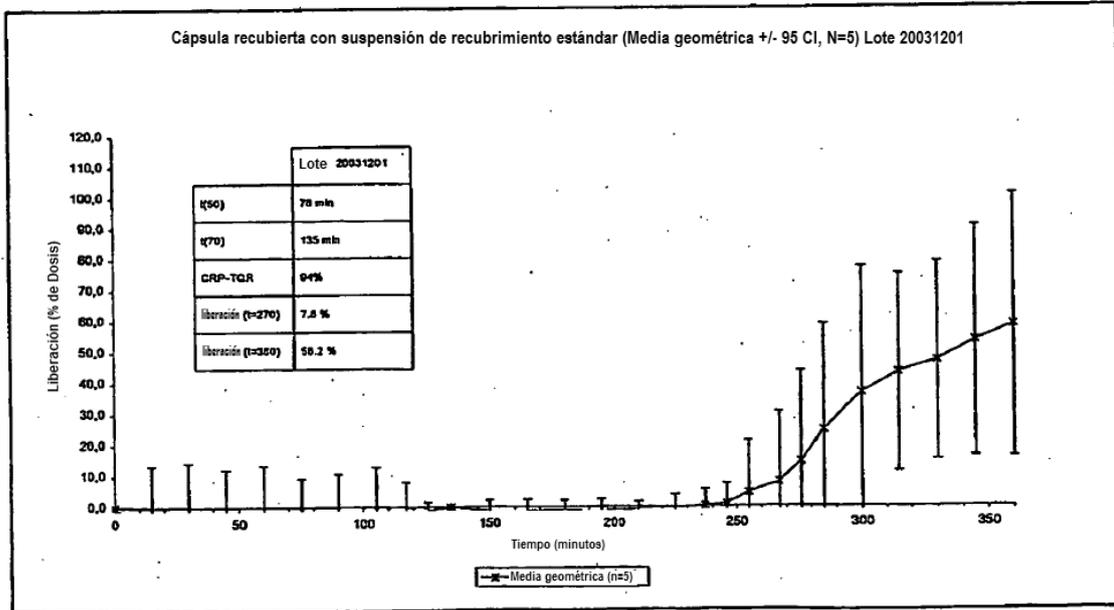


Figura 4

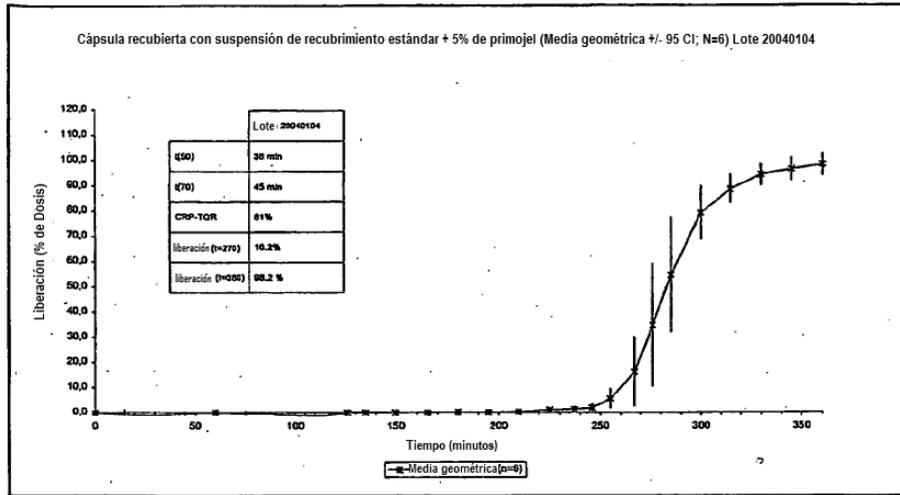


Figura 5

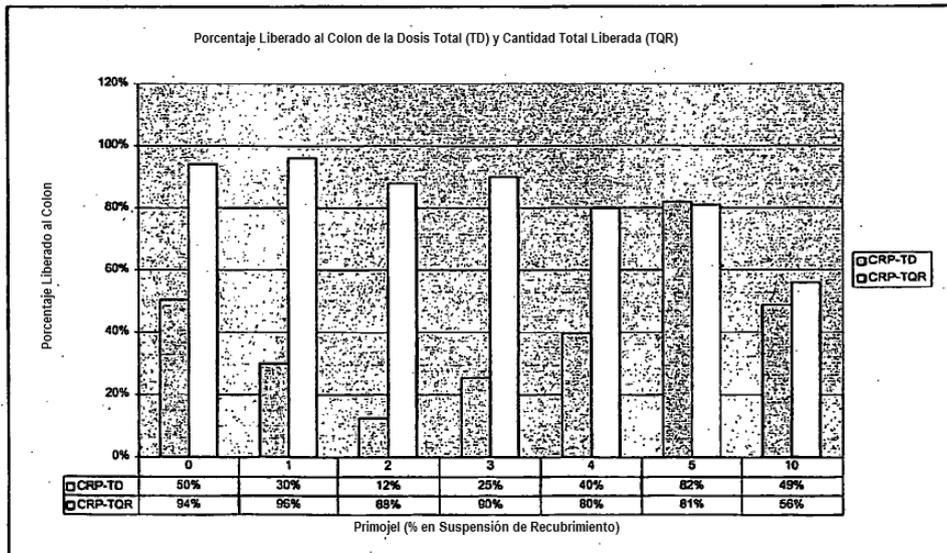


Figura 6

