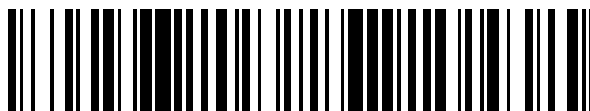


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 068**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

B65D 81/26 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2008 E 08713353 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2107870**

54 Título: **Enema con irritación reducida para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII)**

30 Prioridad:

29.01.2007 US 898072 P

16.05.2007 US 749732

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

19.04.2016

73 Titular/es:

ALAVEN PHARMACEUTICAL, LLC (100.0%)

265 Davidson Avenue

Somerset, NJ 08873-4120, US

72 Inventor/es:

VENKATARAMAN, BALA;

BROWN, LINDSEY y

PATEL, DAXA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 567 068 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

Enema con irritación reducida para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII)

Campo técnico

- 5 La presente solicitud se refiere en general a las técnicas de enema, más particularmente a enemas para tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y aún más particularmente a los enemas para tratamiento de la EII que utilizan ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) pero poseen propiedades de irritación intestinal sustancialmente reducidas.

Antecedentes de la invención

- 10 Se ha estimado que la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), que comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, aquejan a más de 2 millones de estadounidenses. Por desgracia, no se ha encontrado cura permanente para estas EII y enfermedades relacionadas. Sin embargo, cuando se utilizan correctamente, ciertos tratamientos reducen sustancialmente sus síntomas. Entre estos tratamientos preferidos para la EII se cuentan las preparaciones que contienen 5-ASA y/o sus moléculas precursoras, que pueden ser escindidas molecularmente por la flora intestinal para producir *in situ* la molécula de tratamiento 5-ASA.

- 15 Se han desarrollado diversos medios para transportar y administrar medicamentos eficaces en última instancia hasta las zonas del intestino afectadas, e incluyen, entre otros, la administración por vía oral, los supositorios y los enemas, por ejemplo. Sin embargo, cada uno de estos métodos de administración ha presentado determinados inconvenientes y/o deficiencias asociados con el mismo.

- 20 Por ejemplo, la administración por vía oral de la molécula de 5-ASA, habitualmente en forma sólida, puede requerir generalmente una dosis mayor del agente activo 5-ASA, debido al efecto de los jugos gástricos sobre el mismo a medida que la forma farmacéutica oral atraviesa el proceso digestivo. Para reducir la influencia negativa de los jugos gástricos sobre las formas farmacéuticas orales, a tales medicamentos administrados por vía oral generalmente se les ha dotado de revestimiento entérico y/o han sido administrados mediante un tubo de alimentación entérica. Los ejemplos de sistemas de administración por vía oral que utilizan tratamiento con 5-ASA incluyen la patente de EE.UU. n.º 2.647.853 de Lardé *et al.*, la patente de EE.UU. n.º 4.540.685 de Bauer, la patente de EE.UU. n.º 4.632.921 de Bauer, la patente de EE.UU. n.º 4.699.902 de Bauer, la patente de EE.UU. n.º 5.120.306 de Gosselin, la publicación de EE.UU. n.º 2006/0223787 A1 de Devane *et al.*, la publicación de EE.UU. n.º 2006/0264409 A1 de Harty, la publicación de EE.UU. n.º 2007/0043004 A1 de Jepsen y la publicación de EE.UU. n.º 2007/0066578 A1 de Shimizu.

- 30 Las utilizaciones de 5-ASA en supositorios han utilizado por lo general 5-ASA en forma sólida, o en forma sumamente concentrada, para contenerlo dentro de un supositorio que se pueda disolver tras insertarlo en el recto. Sin embargo, dado el volumen relativamente bajo de un supositorio de este tipo, la difusión suficiente del agente activo 5-ASA a las zonas del intestino afectadas por la EII ha constituido un problema permanente con la metodología de supositorios. Los ejemplos de supositorio como vehículo de tratamiento para 5-ASA incluyen la patente de EE.UU. n.º 4.540.685 de Bauer, la patente de EE.UU. n.º 4.632.921 de Bauer, la patente de EE.UU. n.º 4.699.902 de Bauer, la patente de EE.UU. n.º 5.449.520 de Frigerio *et al.* y la patente de EE.UU. n.º 5.082.651 de Healey *et al.*

- 40 En términos generales, los formatos de enema para tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias han presentado la utilidad sustancial de poseer la capacidad de administrar un volumen sustancial de 5-ASA contenido dentro de un vehículo de tratamiento, y que dicha aplicación se efectúa directamente a las zonas del intestino afectadas por la EII. Estos enemas han incluido enemas en espuma y enemas líquidos. Por lo que se refiere a los enemas en espuma, el inconveniente de la densidad relativamente baja de la espuma se traduce necesariamente en dificultades para administrar cantidades sustanciales, y en consecuencia terapéuticas, del agente activo 5-ASA a las partes apropiadas del intestino que requieren tratamiento. De hecho, desde hace tiempo los enemas de espuma han presentado dificultades para penetrar en todas las zonas del intestino, entre ellas zonas tales como el colon ascendente. Algunas referencias con espuma incluyen la patente de EE.UU. n.º 5.725.872 de Stamm *et al.*, la patente de EE.UU. n.º 5.449.520 de Frigerio *et al.*, la patente de EE.UU. n.º 5.082.651 de Healey *et al.* y la patente europea n.º 1312368 de Kühn.

- 50 Por lo tanto, el formato de enema líquido posee ciertas ventajas no presentes en el tratamiento por vía oral, los supositorios o los enemas de espuma, ya que los enemas líquidos presentan simultáneamente un volumen y una densidad suficientes para la penetración requerida en la totalidad del intestino, y facilitan así el tratamiento de la totalidad del mismo. Son ejemplos de enemas líquidos con importante éxito médico y comercial los divulgados y descritos en la patente de EE.UU. n.º 4.657.900 de Powell *et al.*, concedida el 14 de abril de 1987 y titulada "Pharmaceutical Article of Manufacturer Comprising a Bi-Sulfite Stabilized Aqueous Solution of 5-Amino Salicylic Acid and Method", en propiedad conjunta con el cesionario de la presente. Las composiciones de 5-ASA expuestas en la patente de EE.UU. n.º 4.657.900 de Powell *et al.* han sido comercializadas bajo la marca comercial Rowasa® por Solvay Corporation y el cesionario de la presente, y la presente invención constituye una mejora sustancial respecto a las mismas.

Tal como se expone en la patente de Powell *et al.*, sus composiciones de enema están estabilizadas frente a la oxidación (y por tanto la descomposición, el coloreamiento y la disminución de la eficacia) del agente activo 5-ASA por la inclusión de compuestos de sulfito (es decir, bisulfitos, metabisulfitos, etc.) que proporcionan a la composición de enema un tiempo sustancial de conservación durante el almacenamiento prolongado. Sin embargo, se han asociado algunos inconvenientes, en particular la irritación del colon/intestino, con tales compuestos estabilizadores a base de sulfito. En consecuencia, hace tiempo que se considera beneficiosa la disminución y/o eliminación de compuestos irritantes intestinales tales como, por ejemplo, compuestos de sulfito y/u otros antioxidantes del agente activo 5-ASA, que sin embargo son necesarios para la estabilización, pero hasta la presente invención no se ha logrado con éxito.

Un ejemplo de los intentos de competir con la anterior modalidad comercial Rowasa® del presente cesionario de las composiciones y métodos expuestos en la patente de EE.UU. n.º 4.657.900 de Powell *et al.*, lo han constituido enemas producidos y distribuidos por Teva Pharmaceuticals USA de Sellersville, PA 18960, que son un producto de enema líquido (aprobado por la FDA en 2004) para tratamiento de la EII. Sin embargo, el producto de 5-ASA en enema líquido de Teva, tal como fue aprobado cerca de 17 años después de la concesión de la patente de Powell *et al.*, sigue conteniendo el estabilizador de bisulfito, irritante para el intestino. El prospecto del producto de Teva está fechado "Revisado: 11/2006" e indica, en lo que se refiere a los compuestos de bisulfito:

"ADVERTENCIAS – La mesalamina, suspensión rectal, USP contiene metabisulfito de potasio, un sulfito que puede provocar reacciones de tipo alérgico, entre ellas síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves en algunas personas susceptibles. La prevalencia global de la sensibilidad al sulfito en la población general es desconocida, pero probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en personas asmáticas o en personas no asmáticas atópicas. La epinefrina es el tratamiento preferido para situaciones de alergia o de emergencia graves, aunque la inyección de epinefrina contenga metabisulfito de sodio o de potasio con los posibles inconvenientes antes mencionados. Las alternativas al uso de epinefrina en una situación potencialmente mortal pueden no ser satisfactorias. La presencia de uno o varios sulfitos en la inyección de epinefrina no debe disuadir de la administración del fármaco para tratamiento de situaciones alérgicas graves u otras situaciones de emergencia".

En consecuencia, y como reconocen los competidores en el mercado técnico relevante, la disminución de estabilizantes/antioxidantes irritantes intestinales, como el metabisulfito de potasio, del ingrediente activo 5-ASA ha sido deseable durante un largo período de tiempo que abarca al menos 20 años, pero no se ha logrado con éxito hasta la presente invención.

Por lo tanto, es claramente evidente que existe una necesidad de composiciones y métodos de enema para tratar la inflamación del intestino grueso, en particular del recto, el colon sigmoide y el colon descendente, que eviten los efectos secundarios asociados con los compuestos de sulfito irritantes intestinales y otros antioxidantes del ingrediente activo 5-ASA de composiciones de enema conocidas, pero proporcione un tiempo sustancial de conservación durante el almacenamiento prolongado.

Breve compendio de la invención

En pocas palabras, en una realización preferida la presente invención supera los inconvenientes antes mencionados y satisface la necesidad reconocida de tal invención, proporcionando una composición de enema para tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, composición de enema que evita materialmente la inclusión de sustancias irritantes intestinales, tales como antioxidantes del ingrediente activo 5-ASA, entre ellos compuestos de sulfito, pero que, gracias a la estructura de envase y método de envasado de la presente invención, presenta un tiempo de conservación considerable durante el almacenamiento prolongado.

La presente invención está dirigida a un enema envasado según la reivindicación 1.

Más específicamente, la presente invención se dirige a enemas envasados individualmente, o "de un solo uso", para tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Los enemas inventivos de la presente invención comprenden, como ingrediente activo, una suspensión para administración, eficaz y estable, de 5-ASA sustancialmente puro. El 5-ASA está contenido dentro de un medio vehiculante líquido sustancialmente exento de oxígeno, preferiblemente preparado mediante técnicas de purga con nitrógeno y aplicación de vacío conocidas por los expertos en la técnica, y posteriormente envasado y sellado dentro de una atmósfera de nitrógeno mediante una máquina formadora, llenadora y selladora (cuyos procesos de envasado y sellado capturan además, ventajosamente, nitrógeno gaseoso en el envase o bolsa sellados), también conocida por los expertos en la técnica. Significativamente, el medio vehiculante líquido presenta una evitación material de sustancias irritantes intestinales, por ejemplo antioxidantes del ingrediente activo 5-ASA, entre ellos sulfitos tales como metabisulfito de potasio, por ejemplo.

La suspensión para administración está contenida dentro de un frasco aplicador, que preferiblemente está preformado de un material polimérico y tiene flexibilidad/maleabilidad suficientes para ser usado fácilmente por un paciente sin ayuda. Los frascos aplicadores están contenidos dentro de un envase de barrera sellado y sustancialmente exento de oxígeno que preferiblemente puede estar formado de un estratificado de lámina/polímero,

tal como se describe con mayor detalle más adelante. En realizaciones preferidas, el envase de barrera exento de oxígeno puede presentarse en forma de una bolsa, y contener además en la misma un captor de oxígeno, que en algunas realizaciones preferidas puede adoptar la forma de un saquito captor de oxígeno.

5 Entre las múltiples ventajas que resultan de las composiciones y métodos de la presente invención se encuentra la ventaja de proporcionar un envase de barrera suficiente para impedir la migración de oxígeno a su interior, y en consecuencia a los frascos aplicadores que contienen la suspensión para administración, con el resultado beneficioso de permitir un mayor tiempo de conservación durante el almacenamiento prolongado, evitando al mismo tiempo la inclusión de sustancias irritantes intestinales dentro del enema de tratamiento.

10 Aún más, el envase de barrera, en combinación con el saquito captor de oxígeno, y sumado adicionalmente al nitrógeno gaseoso sellado conjuntamente dentro del envase durante el proceso de sellado del envase (es decir, que tiene lugar bajo atmósfera de nitrógeno), previene de manera suficiente y eficaz la oxidación de las presentes composiciones de enema de 5-ASA exentas de sulfito/antioxidante y, por tanto, permite una prolongada estabilidad y tiempo de conservación de las mismas.

15 Estas y otras características y ventajas de la invención se harán más evidentes para un experto en la técnica a partir de la descripción y reivindicaciones que siguen.

Descripción detallada de realizaciones preferidas e ilustrativas

20 Al describir las realizaciones alternativas preferidas y seleccionadas de la presente invención, se emplea terminología específica en aras de la claridad. Sin embargo, no se pretende que la invención se limite a la terminología específica así seleccionada, y se entenderá que cada elemento específico incluye todos los equivalentes técnicos o de composición que funcionen o actúen de forma análoga para desempeñar funciones análogas.

25 A grandes rasgos, la presente invención en su forma preferida consiste en un enema envasado, de un solo uso, para tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedades relacionadas, que comprende una suspensión para administración, eficaz y estable, de 5-ASA sustancialmente puro contenida dentro de un medio vehiculante líquido sustancialmente exento de oxígeno que presenta una evitación material de un irritante intestinal sustancial. La composición específica del enema se describe con mayor detalle en lo que sigue.

30 Como también se describe con mayor detalle a continuación, preferiblemente se preparan (mediante técnicas conocidas de prellenado con purga de nitrógeno y aplicación de vacío), se envasan y se sellan bajo una atmósfera de nitrógeno (u otro gas sustancialmente inerte) dentro de un envase de barrera sustancialmente exento de oxígeno, frascos aplicadores que contienen la suspensión para administración eficaz. Se incluye preferiblemente dentro del envase, aisladamente de los frascos aplicadores del mismo, o en una disposición comunicante con estos, un captor de oxígeno, preferiblemente en forma de un saquito captor de oxígeno.

35 Por sí mismo, y sumado al nitrógeno gaseoso sellado conjuntamente dentro del envase durante el proceso de sellado del envase (es decir, que tiene lugar bajo atmósfera de nitrógeno), el envase de barrera evita suficiente y efectivamente la migración de oxígeno a su interior y a la suspensión para administración de los frascos aplicadores, durante un prolongado almacenamiento de los mismos. Claramente, se evitan de manera eficaz el coloreamiento, el deterioro y la disminución de la eficacia del ingrediente activo 5-ASA de la presente composición de enema y, en cambio, se mantienen la eficacia y la potencia medicinal del enema de 5-ASA, todo ello con evitación material o exclusión de antioxidantes del ingrediente activo 5-ASA que son irritantes intestinales, como los compuestos de sulfito (por ejemplo, metabisulfito de potasio).

45 Preferiblemente, un método para tratar afecciones del colon humano que utiliza la presente suspensión para administración de la invención comprende los pasos de administrar intracolónicamente una cantidad eficaz de una dosis de tratamiento que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 gramos de 5-ASA en aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mililitros de matriz de suspensión. Preferiblemente, la matriz de suspensión comprende además uno o más de acetato de potasio (como agente tamponador), carbómero (como agente espesante para ajustar la viscosidad de la composición de enema), EDTA (como agente quelante), benzoato de sodio (como antimicrobiano), goma xantana (para ajustar la viscosidad) y agua purificada, y con evitación material de irritantes del colon, por ejemplo compuestos de sulfito y otros antioxidantes del ingrediente activo 5-ASA inductores de irritación.

50 En particular, y como se describe con mayor detalle en lo que sigue con referencia a los muchos ejemplos, la presente invención contempla numerosas realizaciones preferidas de la presente composición de enema, en donde las cantidades de cada ingrediente específico, en cualquier combinación variable, se pueden seleccionar apropiadamente basándose en las medidas de tratamiento, protocolos y/u otros diagnósticos relevantes para la población específica de pacientes. En consecuencia, y como se describe con mayor detalle en lo que sigue, las cantidades y tipos de cada ingrediente específico, en cualquier combinación variable, son solo preparaciones ilustrativas de la presente composición y, por tanto, no se pretende que limiten así la multitud de combinaciones alcanzables de la presente invención. También se entenderá que, de la manera como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, "un" o "una" pueden significar uno/una o varios/varias, dependiendo del

contexto en que se empleen.

Los siguientes Ejemplos I-IV son ilustrativos de diversas realizaciones preferidas y alternativas de la presente composición de enema, en donde cada uno incluye con preferencia aproximadamente 4 gramos de 5-ASA dentro de un volumen de aproximadamente 60 ml de un líquido vehiculante, y con evitación material de cualquier sustancia irritante intestinal o del colon, por ejemplo antioxidantes del ingrediente activo 5-ASA, incluidos los sulfitos como el metabisulfito de potasio, por ejemplo. Además, y aunque se describe con mayor detalle en lo que sigue, las presentes composiciones de enema de cada uno de los siguientes Ejemplos preferiblemente se procesan, se envasan y se mantienen en un ambiente sustancialmente exento de oxígeno, por ejemplo inicialmente por medio de procesos de barrido con nitrógeno gaseoso y aplicación de vacío y una atmósfera de nitrógeno gaseoso durante el llenado, conforme a técnicas y métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica relevante, y después por medio de la estructura del envase y métodos de envasado especiales de la presente invención, que incluyen, dentro de la estructura de envase, captores de oxígeno en forma de, por ejemplo, saquitos captores de oxígeno.

Ejemplos

La metodología de mezcla de determinadas realizaciones preferidas y alternativas de la presente composición de enema, expuestas en los Ejemplos I-IV a continuación, puede utilizar los siguientes procedimientos que se describen de manera general, referidos a las listas de ingredientes de formulación:

Premézclase el carbómero, acetato de potasio, goma xantana y mesalamina (es decir, 5-ASA) conforme a técnicas conocidas y en una mezcladora de bajo poder cizallante (por ejemplo, en una mezcladora Marion Mixer) durante un período de tiempo relativamente corto de aproximadamente 10-60 minutos. Descárguese el contenido en un recipiente herméticamente cerrado, para formar una premezcla. Tómese esta premezcla, junto con agua purificada, EDTA y benzoato de sodio, cárguese en una mezcladora de alto poder cizallante (por ejemplo, un procesador Lee, preferiblemente con un aparato de contrabarrido asociado) y mézclase durante aproximadamente 2-4 horas. En algunas realizaciones preferidas se utilizan a lo largo de este proceso, preferiblemente, purgas con vacío y nitrógeno gaseoso con el fin de evitar y/o reducir el grado de oxidación que de otro modo se pudiera producir. Transfírase el contenido a un depósito herméticamente cerrado. Compruébese el pH (preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, y más preferiblemente de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5) y la viscosidad de aproximadamente 200-500 cps. El contenido del depósito herméticamente cerrado (que, en determinadas realizaciones preferidas, puede requerir que se le mantenga bajo presión positiva de nitrógeno gaseoso) se extrae mediante una bomba sinusoidal a otro depósito, y se puede utilizar un cedazo en línea de malla 30-40 entre el depósito herméticamente cerrado y la bomba sinusoidal. El contenido del depósito se bombea a la máquina llenadora de recipientes de enema. Preferiblemente se purga con nitrógeno el recipiente o frasco de enema antes de llenarlo, y después de lleno con la composición de enema se aplica un manto de nitrógeno gaseoso antes de tapar el frasco. En algunas realizaciones preferidas, se puede incluir preferiblemente un saquito captor de oxígeno en la bandeja de enema, antes de realizar el embolsado bajo un manto de nitrógeno gaseoso.

Ejemplo I:

Las siguientes formulaciones se utilizan en algunas realizaciones preferidas y alternativas, y se fabrican conforme a los procedimientos expuestos más arriba:

4,094 g de 5-ASA (mesalamina)

0,045 g de carbómero

0,247 g de acetato de potasio

0,15 g de goma xantana

Para 60 ml de agua purificada

0,06 g de benzoato de sodio

0,06 g de edetato disódico

cantidad suficiente de agua purificada

Ejemplo II:

Las siguientes formulaciones se utilizan en algunas realizaciones preferidas y alternativas, y se fabrican conforme a los procedimientos expuestos más arriba:

4,023 g de 5-ASA (mesalamina)

0,045 g de carbómero

0,247 g de acetato de potasio

0,15 g de goma xantana

Para 60 ml de agua purificada

0,06 g de benzoato de sodio

5 0,06 g de edetato disódico

cantidad suficiente de agua purificada

Ejemplo III:

Las siguientes formulaciones se utilizan en algunas realizaciones preferidas y alternativas, y se fabrican conforme a los procedimientos expuestos más arriba:

10 4,094 g de 5-ASA (mesalamina)

0,045 g de carbómero

0,247 g de acetato de potasio

0,15 g de goma xantana

Para 60 ml de agua purificada

15 0,03 g de benzoato de sodio

0,06 g de edetato disódico

cantidad suficiente de agua purificada

Ejemplo IV:

20 Las siguientes formulaciones se utilizan en algunas realizaciones preferidas y alternativas, y se fabrican conforme a los procedimientos expuestos más arriba:

4,094 g de 5-ASA (mesalamina)

0,045 g de carbómero

0,247 g de acetato de potasio

0,15 g de goma xantana

25 Para 60 ml de agua purificada

0,06 g de benzoato de sodio

0,06 g de edetato disódico

cantidad suficiente de agua purificada

30 Los ejemplos presentados más arriba están destinados a servir como preparaciones ilustrativas, aunque preferidas, de la presente composición y, por lo tanto, no se pretende que limiten la multitud de combinaciones posibles de la presente invención. Preferiblemente, y haciendo referencia ahora a las estructuras y procedimientos de contención y de envasado preferidos de la presente invención, la suspensión para administración preparada mediante los ejemplos precedentes o de otro modo (por ejemplo, véase el Estudio del producto descrito más abajo) está contenida en un frasco aplicador, que está preferiblemente preformado de un material polimérico y preferiblemente tiene flexibilidad/maleabilidad suficientes para ser usado fácilmente por un paciente sin ayuda. Tales materiales poliméricos pueden incluir, sin limitación, polietileno, polipropileno, poliolefina o similares.

35 Antes de llenar el frasco aplicador con la presente composición de enema, preferiblemente se somete el frasco aplicador a un proceso de purga con nitrógeno (u otro gas inerte) y aplicación de vacío para expulsar suficientemente o de otra manera aspirar y evacuar oxígeno gaseoso de su interior. A continuación, y de manera continua bajo una atmósfera de nitrógeno (u otro gas inerte), preferiblemente se acopla firmemente al frasco el aplicador o tapón, tras de lo cual se puede proceder al paso de envasado/embolsado y sellado, también llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno (u otro inerte gas), como se describe con mayor detalle en lo que sigue. Estos procesos de purga con nitrógeno/aplicación de vacío al frasco, y los posteriores procesos de conformado, llenado y sellado ejecutados bajo atmósfera de nitrógeno (es decir, lo que se denomina manto de nitrógeno), son conocidos

para los expertos en la técnica y, en su caso, se pueden realizar en máquinas formadoras, llenadoras y selladoras existentes, u otra maquinaria especializada, entre ellas máquinas de envasado en frascos que incluyan el moldeo del frasco, el llenado con suspensión y el sellado del frasco.

Aún más adicionalmente, la presente invención contempla además, en realizaciones preferidas, que tales procesos de purga con nitrógeno se puedan implementar además mediante burbujeo de nitrógeno gaseoso a través de la presente composición de enema antes de envasarla, mientras se aplica el requerido acondicionamiento con vacío sobre la misma, según procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Tales procesos de burbujeo se pueden implementar además de, o en lugar de, la purga con nitrógeno/aplicación de vacío al frasco aplicador antes de llenarlo con la composición de enema purgada/sometida a burbujeo con nitrógeno.

Por ello, una parte funcional significativa de la presente invención comprende el envase de barrera sustancialmente exento de oxígeno, sellado, para contener en el mismo los frascos aplicadores preparados, que se han descrito más arriba. En concreto, se contienen los frascos aplicadores dentro de un envase de barrera sellado y sustancialmente exento de oxígeno que puede estar formado, preferiblemente, por un estratificado de lámina/polímero. La estructura del envase de barrera al oxígeno comprende, en realizaciones preferidas, un sustrato compuesto de poliéster/lámina de aluminio/polietileno lineal de baja densidad (LLDPE, por sus siglas en inglés) que, preferiblemente, pueden estratificarse juntos mediante el uso de al menos un adhesivo compatible. En consecuencia, y más en particular, el envase preferido de barrera al oxígeno comprende una estructura de película compuesta de poliéster/adhesivo/lámina de aluminio/adhesivo/LLDPE, cuyos detalles se describen más extensamente en lo que sigue. Aún más adicionalmente, el envase de barrera exento de oxígeno puede presentarse, en realizaciones preferidas, en forma de una bolsa.

Más específicamente, y en realizaciones preferidas de la presente invención, el sustrato compuesto o película de barrera al oxígeno está disponible de Outlook Group Corporation de Neenah, Wisconsin 54956, tiene con preferencia aproximadamente 3,4 milímetros de grosor y se compone de un material de poliéster (de 0,012 mm (0,00048 pulgadas)), producido preferiblemente por DuPont Corporation bajo la marca comercial "Mylar LBT-2", y cuyas caras se pueden tratar preferiblemente mediante descarga de corona. El componente de lámina de aluminio (de 0,018 mm (0,0007 pulgadas)) es, preferiblemente, una "aleación Reynolds 1235-0", que se puede utilizar preferiblemente en forma no impresa. Como alternativa, para el componente de lámina de aluminio se pueden utilizar como otra opción láminas de aluminio de AJ Oster Foils, denominadas "aleación 1145-0". Se pueden obtener polietilenos lineales de baja densidad (LLDPE) (de 0,051 mm (0,002 pulgadas)) alternativos y adecuados de DuPont Corporation bajo la marca comercial Sclairfilm SL-1®.

Por el método de ensayo 400-53 de Outlook Group Corporation, se ha determinado un coeficiente de película a metal de 0,35+/-0,5, y por el método de ensayo 400-32 de Outlook Group Corporation se ha determinado un coeficiente de fricción de película a película de 0,50+/-0,05. El adhesivo (de 0,0064 mm (0,00025 pulgadas)) utilizado en realizaciones preferidas de los presentes estratificados está disponible de Rohm & Haas, Filadelfia, Pensilvania 19106, como Adcote® 532A/Coreactant 532B.

Posibles películas de envasado alternativas pueden incluir: (1) película de barrera SPI x9624-00x (disponible de SPI Supplies de West Chester, Pensilvania 19380) utilizando la envolvente Sig Linium 303 Wrapper, y (2) película de barrera para conformado/llenado/sellado Pechiney NXEHW80 (de 0,20 mm (0,008 pulgadas)) (disponible de Pechiney Plastic Packaging, Inc. de Chicago, Illinois 60631) utilizando la conformadora/llenadora/selladora Multivac R230.

Tal como se ha descrito más arriba, preferiblemente se envasan y se sellan los frascos aplicadores preparados, dentro del envase/bolsa preferidos, bajo atmósfera de nitrógeno (u otro gas inerte), utilizando maquinaria y métodos (es decir, de conformado, llenado y sellado) conocidos para un experto ordinario en la técnica. Así, y como resultado ventajoso de estas condiciones de envasado y sellado, durante el proceso de sellado del envase o bolsa queda encerrado conjuntamente nitrógeno gaseoso dentro del envase o bolsa, lo cual, sumado al envase de barrera y al saquito captor de oxígeno (que se describe más abajo), evita suficiente y eficazmente la oxidación de las presentes composiciones de enema de 5-ASA exentas de sulfito/antioxidante y, por tanto, permite la estabilidad y tiempo de conservación prolongados de las mismas. Aunque la presente invención contempla, en una realización alternativa, que el sellado del envase o bolsa pueda llevarse a cabo en ausencia de una atmósfera de nitrógeno, pero con la inclusión material de un saquito captor de oxígeno, el método más preferido para envasar y mantener las presentes composiciones de enema exentas de sulfito/exentas de antioxidante contempla la aplicación de tal atmósfera de nitrógeno (para que quede atrapado nitrógeno gaseoso dentro del envase) y un saquito captor de oxígeno preferido (véase también el Estudio del producto, más abajo).

Como otra medida de seguridad adicional contra la oxidación de las presentes composiciones de enema exentas de sulfito/exentas de antioxidante, y en la realización preferida de la invención, el envase/bolsa de barrera exento de oxígeno comprende además un captor de oxígeno contenido en el mismo, que en algunas realizaciones preferidas puede estar en forma de un saquito. En particular, el saquito puede disponerse suelto dentro del envase preferido de la presente memoria, sujeto a una superficie interna del envase preferido, conformado de forma integral (en forma de un estratificado o de otra manera) con el sustrato de envasado preferido, dispuesto dentro del tapón o tapa del frasco aplicador, dispuesto sobre o fijado de otra manera a cualquier parte del frasco aplicador, incluidas las paredes

laterales y/o el fondo del mismo, y/o combinaciones de lo anterior. Tales saquitos captadores de oxígeno están disponibles de Multisorb Technologies, Inc. de Buffalo, Nueva York 14224 (por ejemplo, el captor "grande" de oxígeno Frespax D-200, n.º de referencia 02-01403CG05, o bien el captor "pequeño" de oxígeno Freshpax D-100, n.º de referencia 02-01403CG04).

- 5 De hecho, la presente invención contempla además que este saquito captador de oxígeno se pueda disponer o formar de otro modo sobre cualquier parte de la superficie interna y/o externa del envase o bolsa, y/o sobre cualquier parte de una bandeja de retención en la que se puedan colocar o "asentar" los frascos aplicadores una vez dispuestos dentro del envase o bolsa (por ejemplo, en capas dentro de los huecos para frasco de la bandeja). Aún más adicionalmente, el captor de oxígeno puede estar en forma de una bolsa, envoltorio o manguito que puede rodear, encerrar o de otra manera abarcar la totalidad o una parte del frasco o los frascos aplicadores.

Estudio del producto

- 15 Se llevó a cabo un estudio para evaluar la estabilidad o tiempo de conservación de la presente composición de enema exenta de sulfito (es decir, exenta de antioxidante y, en particular, composición de enema exenta de metabisulfito de potasio), contenida dentro de la estructura y componentes de envasado descritos más arriba en la presente memoria. La fabricación/formulación de la composición de enema, los posteriores ensayos y estructuras de envasado, y los resultados de los ensayos de estabilidad asociados, son los siguientes:

Fabricación/Formulación:

1. Equipo utilizado: se comprueba la limpieza de depósito de acero inoxidable de 20 L, dos mezcladoras n.º 1 y n.º 2 Lightnin Mixer modelo MSU-1500, molino mezclador Ross y depósito de 20 L.
- 20 2. Cárguense 11,6 L de agua purificada a un depósito de acero inoxidable de 20 L.
3. Añádanse 16,4 g de benzoato de sodio al paso n.º 2 y disuélvanse utilizando una mezcladora Lightnin modelo MSU-1500.
4. Añádanse lentamente 12,3 g de Carbomer 934P (Internal) al paso n.º 3 mientras se mezcla, ajústese el temporizador y mézclese con vórtice durante dos horas (+/- 5 minutos) utilizando la mezcladora Lightnin modelo MSU-1500.
- 25 5. Tápese bien y déjese reposar durante una noche a temperatura ambiente.
6. Muélase el paso n.º 5 durante 20 minutos utilizando la mezcladora Ross TS61201-00. Déjese desairear durante 3 horas, sin burbujeo de N₂.
7. Añádanse 16,4 g de EDTA disódico al paso n.º 6, mézclese sin vórtice durante 30 minutos utilizando una mezcladora Lightnin modelo MSU-1500.
- 30 8. Premézclense 41,0 g de goma xantana y 67,3 g de acetato de potasio durante 2-3 minutos, o hasta que se consiga una mezcla uniforme.
9. Añádase poco a poco la premezcla de goma xantana y acetato de potasio al paso n.º 8 mientras se mezcla sin vórtice. Mezclar sin vórtice durante dos horas o hasta que se disuelva la goma xantana.
- 35 10. Cárguense 1.115,9 g de mesalamina (5-ASA) en un depósito de acero inoxidable de 20 L. Añádanse 2.707 g de agua. Documentéase la cantidad real de agua utilizada.
11. Suspéndase el paso n.º 11 utilizando una mezcladora Lightnin modelo MSU-1500 hasta una suspensión suave.
12. Añádase al lote suspensión de mesalamina (5-ASA) del paso n.º 12, ajústese el temporizador y mézclese sin vórtice durante 30 minutos (+/- 2 minutos) utilizando la mezcladora Lightnin modelo MSU-1500.
- 40 13. Complétese hasta 16 L con agua purificada y mézclese sin vórtice durante 30 minutos (+/- 2 minutos) utilizando una mezcladora Lightnin modelo MSU-1500.
14. Muélase el paso n.º 14 utilizando la mezcladora Ross TS61201-00 durante 30 minutos (+/- 2 minutos) a 3.500 r.p.m., para proporcionar la solución de enema.

Llenado:

- 45 1. Burbujéese con N₂ la solución de enema en una campana durante 5 horas.
2. Aplíquese vacío de 635 mm (25 pulgadas) de Hg durante una noche en desecadores a vacío y estufas a vacío.
3. Púrguese con N₂ el frasco aplicador durante 10 segundos. Llénese el frasco con 60 ml de la composición de enema utilizando una probeta graduada de 100 ml. Bárrase con N₂ el espacio de la campana durante 5 segundos.

Tápese el frasco con la punta preensamblada.

Matriz de envasado/embolsado:

5 Con fines comparativos, el presente estudio se llevó a cabo utilizando envases/bolsas para la composición de enema en frasco, en donde las configuraciones de envase/bolsa (1) recibieron un saquito (grande o pequeño) captor de oxígeno (O₂) y se sellaron bajo atmósfera de nitrógeno (N₂), o bien (2) recibieron un saquito (grande o pequeño) captor de oxígeno (O₂) pero no se sellaron bajo atmósfera de nitrógeno, o bien (3) no recibieron saquito captor de oxígeno pero se sellaron bajo atmósfera de nitrógeno, o bien (4) no recibieron saquito captor de oxígeno ni se sellaron bajo atmósfera de nitrógeno. Como se ha descrito más arriba en este documento, y haciendo referencia al estudio y los resultados que siguen, se debe reconocer y entender que, en tales condiciones de atmósfera de nitrógeno, el envase/bolsa sellados de la presente invención contienen preferiblemente dentro del mismo nitrógeno gaseoso.

Los captores de oxígeno seleccionados para el presente estudio eran el captor "grande" de oxígeno (Frespax D-200, n.º de referencia 02-01403CG05) y el captor "pequeño" de oxígeno (Freshpax D-100, n.º de referencia 02-01403CG04) de Multisorb Technologies, Inc.

15 *Tabla 1:*

Número de envases/bolsas	¿N ₂ presente?	¿Utilizado captor pequeño de oxígeno?	¿Utilizado captor grande de oxígeno?	Referencia para la configuración de envasado (identificación de la muestra)
5	No	No	No	A
5	No	--	Sí	B
5	Sí	No	No	C
10	Sí	Sí	--	D
10	Sí	--	Sí	E

(Nota: los captores de O₂ se colocaron encima de los frascos aplicadores cuando estos se introdujeron en bolsas)

Resumen de la Tabla 1:

A = 5 bolsas sin N₂ y sin captor de O₂

20 B = 5 bolsas con captor de O₂ grande solamente

C = 5 bolsas con N₂ solamente

D = 10 bolsas con N₂ y captor de O₂ pequeño

E = 10 bolsas con N₂ y captor de O₂ grande

Estudio y análisis de estabilidad:

25 El estudio y análisis de estabilidad se llevó a cabo utilizando las cinco (5) configuraciones de envasado descritas más arriba. El "contenido de oxígeno" de la bolsa y los ensayos de aspecto se realizaron para comprobar el nivel de oxígeno presente, en su caso, en los envases/bolsas y para comprobar el color de las composiciones de enema de las respectivas configuraciones de envasado (es decir, los resultados de color/aspecto representados en la columna "Código de color Pantone" en las tablas siguientes).

30 Se puso en ensayo de estabilidad cada una de las configuraciones de envasado en condiciones de almacenamiento a 25°C/60% de H.R. y 40°C/75% de H.R. (H.R. = humedad relativa). Todas las muestras se almacenaron en posición horizontal en las cámaras de estabilidad. Las estaciones de ensayo de estabilidad incluían 2 semanas, 4 semanas, 1 mes y 3 meses), exponiéndose los resultados de los ensayos en dichas estaciones en las Tablas 2-5 a continuación. Las configuraciones de envasado analizadas en los puntos temporales particulares fueron las siguientes:

Estación de ensayo	Configuraciones de envasado ensayadas	Pruebas realizadas
2 semanas	A, B, C, D, E	contenido de oxígeno en la bolsa, aspecto del enema
4 semanas	A, B, C, D, E	contenido de oxígeno en la bolsa, aspecto del enema
1 mes	A, B, C, D, E	contenido de oxígeno en la bolsa, aspecto del enema
3 meses	A, B, C, D, E	contenido de oxígeno en la bolsa, aspecto del enema

En la Tabla 2 a continuación se presentan los resultados de las pruebas de estabilidad en el punto temporal de 2 semanas a 40°C/75% de H.R. (es decir, en condiciones aceleradas). En el punto temporal de 2 semanas y en estas condiciones aceleradas, la configuración de envasado A (es decir, sin nitrógeno y sin captor de oxígeno) y su composición de enema, no cumplieron (F = no cumple) las respectivas pruebas de contenido de oxígeno y de color (aspecto del enema), mientras que las configuraciones de envasado B, C, D y E, y sus composiciones de enema, cumplían todas ellas las especificaciones establecidas para las pruebas de aspecto del enema y de contenido porcentual de oxígeno (P = cumple).

Sin embargo, de manera significativa las configuraciones de envasado D y E, que contienen cada una nitrógeno gaseoso y un captor de oxígeno, y por tanto representan al menos una configuración de envasado preferida de la invención para la composición de enema de 5-ASA exenta de sulfito/exenta de antioxidante de la presente invención, presentaron 0,0% de contenido de oxígeno en la bolsa y satisficieron las especificaciones establecidas respecto al aspecto del enema (es decir, código de color Pantone 4675C (claro)). En particular, las configuraciones de envasado B y C, que contienen o bien nitrógeno gaseoso o bien un captor de oxígeno, pero no ambas cosas, presentaron cada una 0,6% de contenido de oxígeno en la bolsa. Sin embargo, la composición de enema de la configuración de envasado B (sin nitrógeno, pero con captor grande de oxígeno) presentó mejor aspecto que la composición de enema de la configuración de envasado C (con nitrógeno, pero sin captor de oxígeno). Como se ha descrito más arriba, la configuración de envasado B representa la realización alternativa que comprende sellar el envase/bolsa en ausencia de una atmósfera de nitrógeno, pero con la inclusión material de un captor de oxígeno.

Tabla 2:

Condición de estabilidad: 40°C/75% de H.R. (acelerada)

Estación de retirada: 2 semanas

Identificación de la muestra	Configuración de envasado (embolsado)	% de oxígeno en la bolsa	Código de color Pantone	Espec. actual*	P/F
1	Frasco no introducido en bolsa, en el estante del lab.	n/a	4665c	NDT 4655C	P
A	Sin nitrógeno Sin captador de oxígeno	14,1	4625c	NDT 4655C	F
B	Sin nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,6	4685c	NDT 4655C	P
C	Purga de nitrógeno Sin captador de oxígeno	0,6	4665c	NDT 4655C	P
D	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno pequeño	0,0	4675c	NDT 4655C	P
E	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4675c	NDT 4655C	P

*NDT: No más oscuro que

Guía de fórmula Pantone, revestimiento sólido B06-074, publ. 31/3/07	Oscuro	4625c	Espec. (NDT 4655c)
		4635c	
		4645c	
		4655c	
		4665c	
	Claro	4675c	
		4685c	

- 5 La muestra con identificación n.º 1 de la Tabla 2 era un frasco aplicador vacío, no introducido en una bolsa, y se utilizó como testigo en el estudio.

En la Tabla 3 a continuación se presentan los resultados de los ensayos de estabilidad en el punto temporal de 4 semanas a 40°C/75% de H.R. (es decir, en condiciones aceleradas). En el punto temporal de 4 semanas, y bajo estas condiciones aceleradas, la configuración de envasado A (es decir, sin nitrógeno y sin captor de oxígeno) y su composición de enema, no cumplieron las respectivas pruebas de contenido de oxígeno y de color (aspecto del enema), mientras que las configuraciones de envasado B, C, D y E, y sus composiciones de enema, cumplían todas ellas las especificaciones establecidas para las pruebas de aspecto del enema y de contenido porcentual de oxígeno.

De nuevo, las configuraciones de envasado D y E, que contienen cada una nitrógeno gaseoso y un captor de oxígeno, y por tanto representan al menos una configuración de envasado preferida de la invención para la composición de enema de 5-ASA exenta de sulfito/exenta de antioxidante de la presente invención, presentaron 0,0% de contenido de oxígeno en la bolsa y satisficieron las especificaciones establecidas respecto al aspecto del enema (es decir, código de color Pantone 4685C (claro)). Las configuraciones de envasado B y C, que contienen o bien nitrógeno gaseoso o bien un captor de oxígeno, pero no ambas cosas, presentaron respectivamente 0,0% y 0,4% de contenido de oxígeno en la bolsa. Sin embargo, la composición de enema de la configuración de envasado B (sin nitrógeno, pero con captor grande de oxígeno) presentó mejor aspecto que la composición de enema de la configuración de envasado C (con nitrógeno, pero sin captor de oxígeno). De nuevo, la configuración de envasado B representa la realización alternativa que comprende sellar el envase/bolsa en ausencia de una atmósfera de nitrógeno, pero con la inclusión material de un captor de oxígeno.

Tabla 3:

Condición de estabilidad: 40°C/75% de H.R. (acelerada)

Estación de retirada: 4 semanas

Identificación de la muestra	Configuración de envasado (embolsado)	% de oxígeno en la bolsa	Color Pantone	Espec. actual*	P/F
1	Frasco no introducido en bolsa, en el estante del lab.	n/a	4655c	NDT 4655C	P
A	Sin nitrógeno Sin captador de oxígeno	8,6	4625c	NDT 4655C	F
B	Sin nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4685c	NDT 4655C	P
C	Purga de nitrógeno Sin captador de oxígeno	0,4	4665c	NDT 4655C	P
D	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno pequeño	0,0	4685c	NDT 4655C	P
E	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4685c	NDT 4655C	P

*NDT: No más oscuro que

Guía de fórmula Pantone, revestimiento sólido B06-074, publ. 31/3/07	Oscuro	4625c	Espec. (NDT 4655c)
	↑	4635c	
		4645c	
		4655c	
	↓	4665c	
		4675c	
	Claro	4685c	

- 5 La muestra con identificación n.º 1 de la Tabla 3 era un frasco aplicador vacío, no introducido en una bolsa, y se utilizó como testigo en el estudio.

En la Tabla 4 a continuación se presentan los resultados de los ensayos de estabilidad en el punto temporal de 1 mes a 25°C/60% de H.R. En el punto temporal de 1 mes, la configuración de envasado A (es decir, sin nitrógeno y sin captor de oxígeno) y su composición de enema, no cumplieron las respectivas pruebas de contenido de oxígeno y de color (aspecto del enema), mientras que las configuraciones de envasado B, C, D y E, y sus composiciones de enema, cumplían todas ellas las especificaciones establecidas para las pruebas de aspecto del enema y de contenido porcentual de oxígeno.

De nuevo, las configuraciones de envasado D y E, que contienen cada una nitrógeno gaseoso y un captor de oxígeno, y por tanto representan al menos una configuración de envasado preferida de la invención para la composición de enema de 5-ASA exenta de sulfito/exenta de antioxidante de la presente invención, presentaron 0,0% de contenido de oxígeno en la bolsa y satisficieron las especificaciones establecidas respecto al aspecto del enema (es decir, código de color Pantone 4675C (claro)). Las configuraciones de envasado B y C, que contienen o bien nitrógeno gaseoso o bien un captor de oxígeno, pero no ambas cosas, presentaron respectivamente 0,0% y 0,9% de contenido de oxígeno en la bolsa. Sin embargo, la composición de enema de la configuración de envasado B (sin nitrógeno, pero con captor grande de oxígeno) presentó nuevamente mejor aspecto que la composición de enema de la configuración de envasado C (con nitrógeno, pero sin captor de oxígeno). Como se ha indicado más arriba, la configuración de envasado B representa la realización alternativa que comprende sellar el envase/bolsa en ausencia de una atmósfera de nitrógeno, pero con la inclusión material de un captor de oxígeno.

Tabla 4:

Condición de estabilidad: 25°C/60% de H.R.

Estación de retirada: 1 mes

Identificación de la muestra	Configuración de envasado (embolsado)	% de oxígeno en la bolsa	Código de color Pantone	Espec. actual*	P/F
A	Sin nitrógeno Sin captador de oxígeno	16,8	4655c	NDT 4655C	F
B	Sin nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4675c	NDT 4655C	P
C	Purga de nitrógeno Sin captador de oxígeno	0,9	4675c	NDT 4655C	P
D	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno pequeño	0,0	4675c	NDT 4655C	P
E	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4675c	NDT 4655C	P

*NDT: No más oscuro que

Guía de fórmula Pantone, revestimiento sólido B06-074, publ. 31/3/07	Oscuro	4625c	Espec. (NDT 4655c)
	↑	4635c	
		4645c	
		4655c	
	↓	4665c	
		4675c	
	Claro	4685c	

- 5 En la Tabla 5 a continuación se presentan los resultados de los ensayos de estabilidad en el punto temporal de 3 meses a 25°C/60% de H.R. En el punto temporal de 3 meses, la configuración de envasado A (es decir, sin nitrógeno y sin captor de oxígeno) y su composición de enema, no cumplieron las respectivas pruebas de contenido de oxígeno y de color (aspecto del enema), mientras que las configuraciones de envasado B, C, D y E, y sus composiciones de enema, cumplían todas ellas las especificaciones establecidas para las pruebas de aspecto del enema y de contenido porcentual de oxígeno.

Una vez más, las configuraciones de envasado D y E, que contienen cada una nitrógeno gaseoso y un captor de oxígeno, y por tanto representan al menos una configuración de envasado preferida de la invención para la composición de enema de 5-ASA exenta de sulfito/exenta de antioxidante de la presente invención, presentaron 0,0% de contenido de oxígeno en la bolsa y satisficieron las especificaciones establecidas respecto al aspecto del enema (es decir, código de color Pantone 4685C (claro)). Las configuraciones de envasado B y C, que contienen o bien nitrógeno gaseoso o bien un captor de oxígeno, pero no ambas cosas, presentaron respectivamente 0,0% y 0,5% de contenido de oxígeno en la bolsa. Sin embargo, la composición de enema de la configuración de envasado B (sin nitrógeno, pero con captor grande de oxígeno) presentó nuevamente mejor aspecto que la composición de enema de la configuración de envasado C (con nitrógeno, pero sin captor de oxígeno). Nuevamente, y como se ha indicado más arriba, la configuración de envasado B representa la realización alternativa que comprende sellar el envase/bolsa en ausencia de una atmósfera de nitrógeno, pero con la inclusión material de un captor de oxígeno.

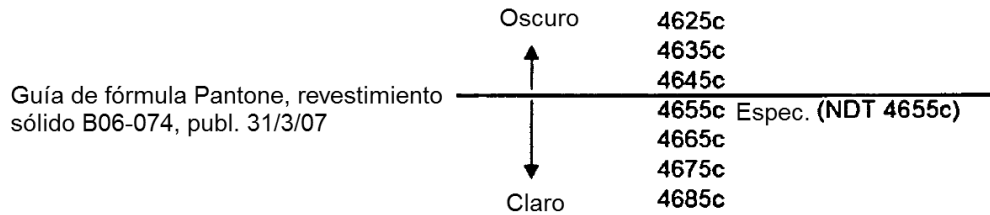
Tabla 5:

Condición de estabilidad: 25°C/60% de H.R.

Estación de retirada: 3 meses

Identificación de la muestra	Configuración de envasado (embolsado)	% de oxígeno en la bolsa	Código de color Pantone	Espec. actual*	P/F
A	Sin nitrógeno Sin captador de oxígeno	11,5	4625c	NDT 4655C	F
B	Sin nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4685c	NDT 4655C	P
C	Purga de nitrógeno Sin captador de oxígeno	0,5	4665c	NDT 4655C	P
D	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno pequeño	0,0	4685c	NDT 4655C	P
E	Purga de nitrógeno Captador de oxígeno grande	0,0	4685c	NDT 4655C	P

*NDT: No más oscuro que



- 5 Habiendo descrito así realizaciones preferidas y alternativas selectivas de la presente invención, los expertos en la técnica relevante deben tener en cuenta que las divulgaciones de la presente memoria son solamente ilustrativas, y que pueden realizarse otras distintas alternativas, adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la presente invención. En consecuencia, la presente invención no está limitada a las realizaciones específicas que se ilustran en la presente memoria, sino que está limitada solo por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un enema envasado, que comprende:
una suspensión para administración, estable, de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) contenida dentro de un medio vehiculante líquido sustancialmente exento de oxígeno, presentando dicho medio vehiculante líquido una evitación material de antioxidantes para dicho 5-ASA;
al menos un frasco aplicador que contiene dicha suspensión para administración;
un envase de barrera sellado, sustancialmente exento de oxígeno, que contiene en su interior dicho al menos un frasco aplicador que contiene dicha suspensión para administración; y
un captor de oxígeno dispuesto dentro de dicho envase de barrera, en donde al menos dicho envase de barrera evita la migración de oxígeno a dicha suspensión para administración durante el almacenamiento prolongado.
2. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicha suspensión para administración comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de dicho 5-ASA dispuestos dentro de aproximadamente 20 ml a aproximadamente 60 ml de dicho medio vehiculante líquido.
3. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicha suspensión para administración comprende un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 5.
4. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicho envase de barrera es una bolsa.
5. El enema envasado según la reivindicación 4, en donde dicha bolsa es un estratificado de lámina/polímero.
6. El enema envasado según la reivindicación 5, en donde dicho estratificado de lámina/polímero es poliéster/lámina de aluminio/polietileno de lineal de baja densidad.
7. El enema envasado según la reivindicación 5, en donde dicho estratificado de lámina/polímero comprende además al menos un adhesivo.
8. El enema envasado según la reivindicación 5, en donde dicho medio vehiculante líquido comprende acetato de potasio, goma xantana, carbómero, benzoato de sodio, edetato disódico y agua purificada.
9. El enema envasado según la reivindicación 8, en donde dicho captor de oxígeno está contenido dentro de un saquito.
10. El enema envasado según la reivindicación 9, en donde dicho al menos un frasco aplicador tiene flexibilidad suficiente para facilitar la dispensación por compresión de dicha suspensión para administración.
11. El enema envasado según la reivindicación 10, que comprende además un gas sustancialmente inerte contenido en al menos uno de dicho envase de barrera y dicho al menos un frasco aplicador.
12. El enema envasado según la reivindicación 11, en donde dicho envase de barrera, dicho saquito y dicho gas sustancialmente inerte evitan la migración de oxígeno a dicha suspensión para administración durante el almacenamiento prolongado.
13. El enema envasado según la reivindicación 12, en donde dicho gas sustancialmente inerte es nitrógeno.
14. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicho al menos un frasco aplicador tiene flexibilidad suficiente para facilitar la dispensación por compresión de dicha suspensión para administración.
15. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicho al menos un frasco aplicador se forma a partir de un polímero maleable.
16. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicho captor de oxígeno está contenido dentro de un saquito.
17. El enema envasado según la reivindicación 16, en donde dicho saquito está dispuesto dentro de dicho envase de barrera en disposición sustancialmente aislada con respecto a dicho al menos un frasco aplicador.
18. El enema envasado según la reivindicación 16, en donde dicho saquito está dispuesto dentro de dicho envase de barrera en disposición sustancialmente comunicante con respecto a dicho al menos un frasco aplicador.
19. El enema envasado según la reivindicación 1, que comprende además un gas sustancialmente inerte contenido en al menos uno de dicho envase de barrera y dicho al menos un frasco aplicador.
20. El enema envasado según la reivindicación 19, en donde dicho gas sustancialmente inerte es nitrógeno.

21. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicho envase de barrera evita el coloreamiento de dicha suspensión para administración durante el almacenamiento prolongado.
22. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicho medio vehiculante líquido comprende al menos uno de acetato de potasio, carbómero, edetato disódico, benzoato de sodio, goma xantana y agua purificada.
- 5 23. El enema envasado según la reivindicación 1, en donde dicha suspensión para administración comprende aproximadamente 4 g de dicho 5-ASA dispuestos dentro de aproximadamente 60 ml de dicho medio vehiculante líquido.