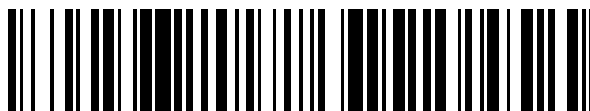


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 650**

51 Int. Cl.:

A61K 31/01 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2014 PCT/EP2014/055947**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154683**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2014 E 14713808 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2978416**

54 Título: **Formulación farmacéutica que contiene fosfatidilcolina para el tratamiento de la colitis ulcerativa**

30 Prioridad:

26.03.2013 EP 13161089

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

15.03.2017

73 Titular/es:

**LIPID THERAPEUTICS GMBH (100.0%)
Boxbergring 107
69126 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

KEILHAUER, GERHARD

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 605 650 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

Formulación farmacéutica que contiene fosfatidilcolina para el tratamiento de la colitis ulcerativa

5 La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas que contienen una fosfatidilcolina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la colitis ulcerativa, y en particular la colitis ulcerativa en individuos refractarios al ASA.

10 Las fosfatidilcolinas (PC) son una clase conocida de productos de origen natural. Se pueden encontrar junto con otros compuestos lipídicos como un componente de las lecitinas en tejidos animales y vegetales. Una fosfatidilcolina típica está compuesta por los siguientes elementos estructurales: ácido fosfórico, colina, ácidos grasos y glicerol. La composición de los residuos de ácidos grasos en una PC tiene una influencia importante en las propiedades de la fosfatidilcolina. Las fosfatidilcolinas pueden ser sintetizadas o pueden ser extraídas química o mecánicamente de fuentes naturales, tales como vainas de soja, otras plantas o huevos. Las fosfatidilcolinas tienen normalmente una baja solubilidad en agua, pero pueden dispersarse en agua. No son particularmente estables en condiciones ácidas.

15 Diversas enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la colitis ulcerativa, afectan a niños y adultos con graves consecuencias. Estas enfermedades, tales como la colitis ulcerativa, se caracterizan por episodios frecuentes de diarrea acuosa, acompañada de sangre y/o moco. Otros síntomas incluyen calambres, dolor abdominal, dolor al evacuar, necesidad urgente y frecuente de evacuación, sensación de vaciado incompleto del intestino, náusea, falta de apetito, pérdida de peso, cansancio, erupciones cutáneas, úlceras bucales, dolores articulares y anemia. Las enfermedades inflamatorias crónicas y la colitis ulcerativa afectan a más parte del colon que al recto únicamente. Los síntomas varían según el grado de inflamación del intestino y dependiendo de si se ha ulcerado o no el revestimiento del intestino. La colitis ulcerativa crónica también puede causar cambios en el hígado y colangitis esclerosante y puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de intestino.

20 Se han descrito varios métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas en la literatura; sin embargo, muchos métodos no deberían ser aplicados a lo largo de un prolongado período de tiempo y/o tienen efectos colaterales graves.

30 El documento WO 1995/18622 describe el uso de ácido 2-hidroxi-5-fenilazobenzoico como sustancia quimioprotectora para el tratamiento de enfermedades del colon. En WO 2000/07577, se describe el uso de una fosfatidilcolina para el tratamiento de enfermedades del intestino.

35 US 6.677.319 desvela el uso de una composición de lecitina que contiene fosfatidilcolina para el tratamiento de la colitis; sin embargo, el producto de fosfatidilcolina utilizado tiene un alto contenido en fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilinositol (PI). Típicamente, los productos conocidos de lecitina pueden contener un 30-70% en peso de PC, pero también contienen un 18-21% (PE) y un 6-8% de (PI), que con frecuencia no contribuyen, o no lo hacen significativamente, a la actividad farmacéutica o clínica. Además, la estabilidad del producto de fosfatidilcolina utilizado no es satisfactoria.

40 WO 2009/015891 y EP-A 2185158 mencionan el tratamiento de pacientes que tienen colitis ulcerativa dependiente de esteroides usando un producto de lecitina, el cual, sin embargo, tiene un alto contenido en fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilinositol (PI). La mezcla de fosfolípidos rica en fosfatidilcolina (Centroplex FP) contiene típicamente no menos de un 30% de PC, un 18-21% de fosfatidiletanolamina y un 6-8% de fosfatidilinositol. Verum que contiene un 43,10% de Centroplex, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y sílice hidratada y se embebieron con Eudragit®.

50 Formulaciones de fosfatidilcolina de liberación retardada para pacientes con colitis ulcerativa activa crónica han sido descritas por W. Stremmel en GUT, British Medical Association (Vol. 54, Nº 7, 01 julio 2005, páginas 966-971). Estas formulaciones de PC contienen cantidades significativas de otros fosfolípidos y las formulaciones de liberación retardada dan lugar a algunos efectos colaterales, tales como flatulencia. Como estos efectos colaterales pueden ser observados con una elevada frecuencia, se necesitan nuevas formulaciones para mejorar la aceptación de los pacientes. La mezcla de fosfolípidos rica en PC usada por W. Stremmel (Sterpur P-30 Granulat; Stem-Lecithin and Soja GmbH, Hamburg, Alemania) contenía un 30% de fosfatidilcolina, un 21% de fosfatidiletanolamina y un 8% de fosfatidilinositol. Las bolitas de fosfatidilcolina de liberación retardada consistían en lecitina (del proveedor Stem) embebida con Eudragit®, Avicel® PH102 (FMC Company, EE.UU.) y Syloid® 244 (sílice).

60 Los productos comerciales de fosfatidilcolina/lecitina, tales como Sigma P5638, contienen con frecuencia sólo menos de un 50 por ciento en peso de PC y grandes cantidades de v.g., fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilinositol (PI). Otros productos comerciales de fosfatidilcolina/lecitina contienen cantidades significativas de lípidos no polares y/o derivados de fosfatidiletanolamina. El producto de fosfatidilcolina (PC) según la presente invención puede ser descrito como "substancialmente libre de fosfatidilinositol (PI) y fosfatidiletanolamina (PE)", correspondiente a menos de un 0,1% p/p, respectivamente, del contenido lipídico total del producto.

65

C. Vetter describe diversas opciones de tratamiento en la enfermedad inflamatoria del intestino y nuevos aspectos para terapias establecidas en *European Gastroenterology and Hepatology Review* 2011 (Vol. 7, Nº 2, mayo de 2011, páginas 104-107); sin embargo, la publicación sólo describe, en general, un estudio clínico con un producto de lecitina sin describir la formulación farmacéutica utilizada.

5 Además, W. Stremmel desvela fosfatidilcolina para la colitis ulcerativa crónica refractaria a esteroides en *Annals of Internal Medicine*, New York (Vol. 147(9), 11.06.2007), pero el producto de fosfatidilcolina desvelado tiene grandes cantidades de fosfatidiletanolaminas y otros fosfolípidos.

10 La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica común del intestino en adultos y en niños. Se define como una afección inflamatoria difusa de la mucosa del colon que podría extenderse desde el recto hasta el ciego, causando erosiones de la mucosa del colon. Durante el curso clínico de la enfermedad, se puede observar una extensión proximal en muchos pacientes con proctosigmoiditis inicialmente diagnosticada. Las principales manifestaciones son pancolitis, colitis del lado derecho, colitis del lado izquierdo, proctosigmoiditis y proctitis. En algunos casos, se puede observar una implicación aislada del ciego además de inflamación rectal o sigmoidal. Son síntomas típicos diarrea con sangre, dolor durante la defecación, espasmos, fiebre, anemia y pérdida de peso.

15 La etiología de la colitis ulcerativa es desconocida. En base a exámenes epidemiológicos, se discute que, además de una disposición genética, otros factores, como las influencias ambientales, disparan la enfermedad. Una barrera mucosa alterada parece ser un factor de iniciación de la enfermedad, y posteriores ataques por parte de la flora bacteriana comensal del colon dan lugar a la inflamación de la mucosa. Normalmente, las células de la mucosa se protegen frente a dichos ataques por medio de una capa de moco continua, hidrofóbica y adherente. Esta capa contiene fosfolípidos, que están constituidos por fosfatidilcolinas y lisofosfatidilcolina.

20 El tratamiento clásico de la colitis ulcerativa se centra en el control de los brotes y en la reducción de las posibilidades de más brotes o complicaciones. Durante muchos años, el compuesto farmacológico Mesalazina (ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico) fue una terapia estándar para la colitis ulcerativa leve y moderada. La Mesalazina y los compuestos farmacológicos Sulfasalazina, Olsalazina y Balsalazina son también denominados conjuntamente compuestos 5-ASA. Existe, sin embargo, un número cada vez mayor de individuos refractarios a ASA. Muchos individuos se vuelven refractarios a 5-ASA o no toleran los compuestos 5-ASA, en particular el compuesto Mesalazina.

25 Otros tratamientos para la colitis ulcerativa y los brotes incluyen la terapia con esteroides, el uso de inmunosupresores, el uso de antagonistas del TNF y/o la cirugía. Aunque los esteroides son con frecuencia efectivos para reducir los episodios de inflamación, se asocian efectos colaterales adversos al uso de esteroides a largo plazo. Refractario a ASA en el contexto de esta invención significa que los síntomas de la enfermedad colitis ulcerativa no experimentan una notable mejoría mediante la utilización de los compuestos 5-ASA antes mencionados, y en particular del ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico.

30 La presente invención se relaciona con el tratamiento de la colitis ulcerativa usando formulaciones específicas de productos particulares de fosfatidilcolina. La invención se relaciona también con las nuevas formulaciones según se describe en las reivindicaciones de la patente.

35 Las fosfatidilcolinas son responsables del establecimiento de la superficie hidrofóbica protectora, desempeñando un papel clave en los procesos de defensa de la mucosa. Los pacientes con colitis ulcerativa tienen significativamente menos fosfatidilcolinas en su mucus intestinal en comparación con los pacientes de enfermedad de Crohn y los controles sanos. Una capa de fosfatidilcolina dañada puede dar lugar a inflamación y ulceración. Se vio en la literatura que las fosfatidilcolinas y otros lípidos inhibían los procesos de señales proinflamatorias y aliviaban la actividad inflamatoria causada por la colitis ulcerativa. Gracias a experimentos *in vitro* e *in vivo* en ratones y ratas, se puede ver que las fosfatidilcolinas son activamente segregadas al íleon. Las fosfatidilcolinas se mueven continuamente desde el ciego hasta el recto por la actividad del colon, siendo el recto el último área a la que se suministran fosfatidilcolinas.

40 Es un objeto de la invención proporcionar nuevas formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de la colitis ulcerativa, en particular para el tratamiento de la colitis ulcerativa en pacientes que son refractarios al tratamiento clásico (tal como 5-ASA, esteroides o inmunosupresores). Estas formulaciones tienen una mejor eficacia y/o consecuencias o efectos colaterales menos severos que las limitadas opciones de tratamiento con las formulaciones clásicas conocidas de las que se dispone. Además, se observan efectos colaterales (tales como flatulencia) con una menor frecuencia.

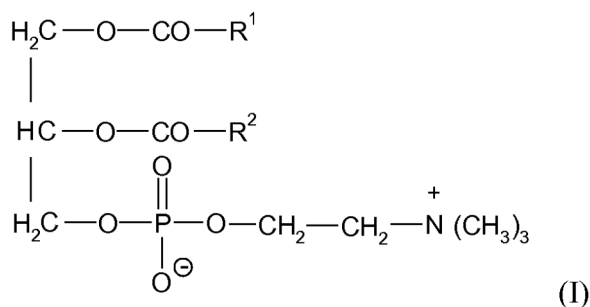
45 Además, la dosis diaria de PC en muchos casos puede mantenerse baja, lo que mejora la aceptación de los pacientes. Estas formulaciones son con frecuencia formas de dosificación de múltiples unidades que se presentan en un envase de dosis única que contiene la cantidad exacta de formulación para un punto de tiempo de administración, lo que permite una gran uniformidad de dosificación, contrariamente a las formulaciones existentes, que se presentan en envases multidosis y son dosificadas por los propios pacientes con una copa medidora.

Como algunos individuos tienen una progresión severa de la enfermedad, incluso con un tratamiento clásico a largo plazo de esteroides y/o 5-ASA, se necesitan también nuevas formulaciones para proporcionar una mejor terapia. Otros individuos no responden favorablemente o se vuelven substancialmente no respondedores al tratamiento con esteroides y/o 5-ASA. Para individuos que tienen una enfermedad refractaria a 5-ASA, puede resultar necesaria una extirpación del colon.

La presente invención se relaciona, en particular, con una formulación farmacéutica que contiene un producto de fosfatidilcolina (PC) particular para mejorar al menos un síntoma de la colitis ulcerativa. Este producto de fosfatidilcolina (PC) particular se combina con excipientes específicos para una formulación de liberación retardada, con frecuencia como una forma de dosificación de múltiples unidades, presentada en un envase de dosis única.

En una realización, la formulación farmacéutica de la invención incluye:

a) al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I),



donde:

R¹ es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 12 a 24 átomos de carbono y

R² es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 12 a 24 átomos de carbono.

R¹ y R² son con frecuencia residuos de un ácido graso saturado o insaturado de 14 a 22 átomos de carbono.

Las dos cadenas de ácido graso R¹ y R² en la fórmula (I) son con frecuencia diferentes. El porcentaje de residuos de ácido graso insaturado para R¹ en una realización de la invención es menor que para R², v.g., R¹ tiene menos de un 70% (en peso) de ácidos grasos insaturados, mientras que R² tiene más de un 90% de ácidos grasos insaturados.

El producto de fosfatidilcolina (PC) en general contiene las siguientes cantidades de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en el PC):

55 - 72	ácido linoleico
10 - 18	ácido palmítico
07 - 15	ácido oleico
02 - 08	ácido linolénico
02 - 08	ácido esteárico

El producto de fosfatidilcolina (PC) puede además contener pequeñas cantidades de otros residuos de ácido graso de 12 a 24 átomos de carbono (v.g., hasta un 1,5% en peso).

El producto de fosfatidilcolina (PC) representa preferiblemente al menos un 94% en peso de todos los componentes lipídicos/fosfolipídicos de la formulación.

El producto de fosfatidilcolina (PC) según la presente invención puede también ser descrito como "substancialmente libre de fosfatidilinositol (PI) y de fosfatidiletanolamina (PE)", lo que corresponde a menos de un 0,1% p/p de fosfatidilinositol (PI) y fosfatidiletanolamina (PE), respectivamente, de todos los componentes lipídicos/fosfolipídicos de la formulación.

En una realización de la invención, el producto de fosfatidilcolina (PC) utilizado contiene las siguientes cantidades de ácidos grasos, o consiste esencialmente en estos ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en el PC):

59 - 70	ácido linoleico
12 - 17	ácido palmítico
07 - 15	ácido oleico
03 - 07	ácido linolénico

Con frecuencia, el producto de fosfatidilcolina (PC) utilizado contiene de un 10 a un 15% de residuos de ácido oleico, preferiblemente también de más de un 10 a un 12% de residuos de ácido oleico.

5 Además, la formulación farmacéutica de la invención incluye:

b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (que no es un fosfolípido).

Con frecuencia, la formulación farmacéutica de la invención contiene varios (dos o más) excipientes diferentes.

10 El producto de fosfatidilcolina (PC) utilizado puede ser, *v.g.*, preparado a partir de una lecitina de soja usando etapas metodológicas de procedimiento conocidas. Los diferentes excipientes pueden ser comprados o pueden ser preparados por alguien experto.

15 La formulación que contiene PC con frecuencia contiene como componente fosfolipídico principalmente ($\geq 90\%$) de fosfatidilcolina (PC). Con frecuencia, los componentes lipídicos/fosfolipídicos consisten en $\geq 94\%$ en peso, frecuentemente en $\geq 95\%$ en peso, de fosfatidilcolina. Normalmente contienen sólo pequeñas cantidades de otros componentes lipídicos/fosfolipídicos. Los componentes lipídicos (en la formulación que contiene PC) contienen preferiblemente otros componentes fosfolipídicos en una cantidad de menos del 0,1% (tal como (PE) y (PI)). Además del mayor grado de enriquecimiento en la PC activa en el producto que contiene PC, el principio activo farmacéutico PC está mucho mejor caracterizado que los productos de lecitina conocidos, incluyendo la monitorización de la composición de ácidos grasos en el diglicérido fosfatidilcolina.

20 La invención se relaciona en particular con una formulación de PC con liberación controlada por el pH que muestra resistencia a los ácidos gástricos y asegura una gran liberación de PC en el intestino.

25 Se puede demostrar por análisis de cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) que los componentes lipídicos contenidos en la formulación consisten en $\geq 94\%$ en peso de PC y contienen $\leq 3\%$ en peso de lípidos no polares. Los componentes lipídicos totales en la formulación preferiblemente tienen un contenido $\leq 2\%$ en peso de triglicéridos (libres) y $\leq 3\%$ en peso de lisofosfatidilcolina. Los componentes lipídicos totales en la formulación preferiblemente tienen también $\leq 0,1\%$ en peso de fosfatidiletanolamina (PE) y $\leq 0,1\%$ en peso de fosfatidilinositol (PI).

30 La formulación farmacéutica en una realización de la invención libera al menos un 50% en peso, en particular al menos un 70%, preferiblemente al menos un 80%, del producto de fosfatidilcolina (PC) en el intestino. Se puede medir esto según modelos *in vitro* estándar (véase la Farmacopea Europea 7.6, Método 2.9.3 o métodos comparables).

35 Los excipientes de la formulación farmacéutica son seleccionados, en una realización preferida, de modo que al menos un 50%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, en peso del producto de fosfatidilcolina (PC) se libere en el intestino del individuo, según se valora por modelos *in vitro* estándar. Preferentemente, los excipientes de la formulación farmacéutica son seleccionados de tal forma que un gran porcentaje (al menos un 50%, preferiblemente al menos un 70%,) del producto de fosfatidilcolina (PC) alcance el colon.

40 Las formulaciones farmacéuticas de la invención según se describe son preferiblemente formulaciones orales, pero también son posibles, en principio, otras vías de aplicación. Las formulaciones farmacéuticas de la invención son presentadas con frecuencia en un envase de una sola dosis, tal como un sobrecito (*v.g.*, que contiene el número adecuado de bolitas de PC para un punto de tiempo de administración).

45 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que contiene al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I), donde R¹ es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 14 a 22, en particular de 14 a 20, átomos de carbono, y R² es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 14 a 22, en particular de 14 a 20, átomos de carbono, y donde el producto de fosfatidilcolina (PC) contiene las siguientes cantidades de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en el PC):

59 - 70	ácido linoleico
12 - 17	ácido palmítico
07 - 15	ácido oleico (con frecuencia, >10-12)
03 - 07	ácido linolénico
02 - 05	ácido esteárico

Son cantidades típicas de los ácidos grasos mencionados (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en el PC):

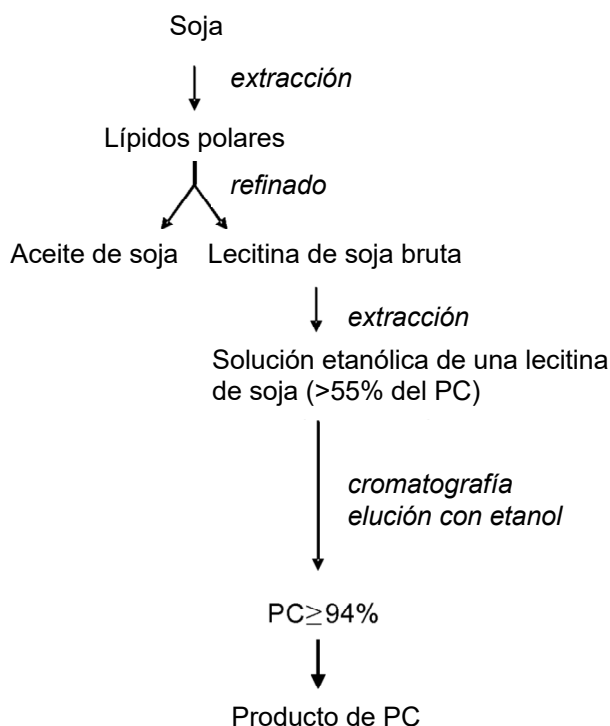
62 - 68	ácido linoleico
12 - 15	ácido palmítico
07 - 12	ácido oleico (con frecuencia, >10-12)
05 - 07	ácido linolénico
02 - 04	ácido esteárico

Con frecuencia, más del 78%, en particular más del 80%, en peso de los residuos de ácidos grasos R¹ y R² del PC son ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono.

5 El producto de fosfatidilcolina (PC) es preferiblemente obtenido de fuentes naturales específicas. Estas fuentes pueden ser, *v.g.*, vegetales, tales como vainas de soja. Estas fuentes pueden ser también, *v.g.*, animales, tales como yema de huevo. El producto de fosfatidilcolina (PC), sin embargo, puede ser también obtenido por síntesis química. Los métodos para la preparación química de productos de fosfatidilcolina con residuos de ácidos grasos específicos son conocidos para el químico.

10 El PC puede contener pequeñas cantidades de otros residuos de ácidos grasos, *v.g.*, una cantidad total del 0,1 al 1,5% (en peso), en particular del 0,1 al 1,0%, preferiblemente menos del 1%, de otros ácidos grasos saturados o insaturados, en particular de 14 a 22 átomos de carbono.

15 Se puede describir un procedimiento de fabricación para el producto de PC específico como sigue, donde el material de partida es soja:



20 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que contiene al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I), donde al menos un 75%, en particular al menos un 80%, en peso, con frecuencia más de un 80% en peso, de los residuos de ácidos grasos R¹ y R² son un ácido graso insaturado de 18 átomos de carbono.

25 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica, donde la formulación farmacéutica consiste en, o contiene, bolita(s) revestida(s) entérica(s), tableta(s) revestida(s) entérica(s), cápsula(s) revestida(s) entérica(s) o gránulo(s) revestido(s) entérico(s), que incluyen el producto de fosfatidilcolina (PC) y al menos una capa de al menos un revestimiento polimérico entérico, que es resistente a los ácidos gástricos. Resistente a los ácidos gástricos significa que, a un valor de pH de 1, después de 2 horas, se libera menos de un 10 por ciento de PC a partir de la formulación de PC revestida.

30 La invención se relaciona, en particular, con una formulación farmacéutica como una forma de dosificación de múltiples unidades (que contiene varias bolitas revestidas entéricas) presentada en un envase de dosis única (tal como un sobrecito) y que contiene la cantidad exacta de bolitas para un punto de tiempo de dosificación).

35

La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica, donde la razón de pesos de revestimiento polimérico entérico y producto de fosfatidilcolina (PC) es de 10 : 1 a 1 : 10, frecuentemente de 5 : 1 a 1 : 5. En algunas realizaciones, esta razón es de 3 : 1 a 1 : 3, en particular de 2 : 1 a 1 : 2.

5 La formulación farmacéutica tiene frecuentemente una razón de pesos de revestimiento polimérico entérico con respecto a producto de fosfatidilcolina (PC) de 3 : 1 a 1 : 3 y tiene el producto de PC en una forma de dosificación de múltiples unidades. Esta razón de pesos de revestimiento polimérico entérico a producto de fosfatidilcolina (PC) resultó prevenir algunos efectos colaterales, tales como la flatulencia.

10 Para algunas realizaciones, además del revestimiento polimérico entérico, se usan otros excipientes (tales como hipromelosa o amilosa) con objeto de formar un núcleo junto con la PC que proteja al principio activo.

15 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que contiene una o varias bolitas revestidas entéricas, consistentes en bolita(s) revestida(s) entérica(s) o cápsula(s) revestida(s) entérica(s) o gránulo(s) revestido(s) entérico(s) o tableta(s) revestida(s) entérica(s), que tienen un revestimiento polimérico entérico con un grosor de 10 a 800, en particular de 10 a 500, micrómetros. El grosor del revestimiento de las bolitas es frecuentemente de 10 a 300 micrómetros y el grosor del revestimiento de las cápsulas es frecuentemente de 50 a 800 micrómetros. La combinación de un grosor específico del revestimiento de las bolitas y de la consistencia del producto de PC da lugar a una mayor estabilidad.

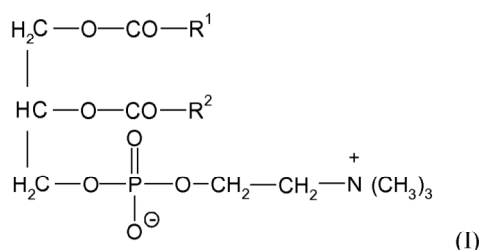
20 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que contiene el producto de fosfatidilcolina (PC) protegido por al menos un revestimiento polimérico entérico, que es resistente a los ácidos gástricos (pH 1) durante al menos 120 minutos (liberación de PC inferior al 10%), pero que permite que se libere al menos un 80% del producto de fosfatidilcolina (PC) a partir de la formulación a un pH de 5,5 o superior en 120 minutos.

25 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que contiene al menos un polímero entérico del grupo de homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres acrílicos y ésteres metacrílicos. También se pueden usar mezclas de homopolímeros y copolímeros. Los polímeros preferidos para uso como excipientes entéricos (tales como Eudragit® L30-D55 o L100-55) serán descritos más adelante.

30 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que contiene de un 20 a un 30% en peso de un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) y de un 70 a un 80% en peso de excipientes (total). Se mide el peso de los excipientes en forma seca. En algunos tipos de formulaciones, tales como cápsulas revestidas, la cantidad de producto de fosfatidilcolina (PC) puede ser superior, tal como, v.g., de hasta un 70% en peso. Con frecuencia, se combina de un 35 a un 70% en peso de PC con de un 55 a un 30% en peso de excipientes en estas cápsulas de PC revestidas.

35 La invención se relaciona también con una formulación farmacéutica que tiene una estabilidad a largo plazo, caracterizada por una cantidad de al menos un 95% en peso de PC de Ensayo (en relación al valor nominal) y menos de un 5% en peso de Liso-PC (en relación a la PC) tras 36 meses en almacenamiento refrigerado (5°C más/menos 3°C).

40 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica como se ha descrito anteriormente, que comprende la etapa de preparación de bolita(s) o tableta(s) o cápsula(s) o gránulo(s) que contiene(n) al menos una fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I),



45 donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente, donde el producto de fosfatidilcolina (PC) contiene las siguientes cantidades de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en la PC):

55 - 72	ácido linoleico
10 - 18	ácido palmítico
07 - 15	ácido oleico
02 - 08	ácido linolénico
02 - 08	ácido esteárico

y de dotar luego a la(s) bolita(s) o cápsula(s) o gránulo(s) o tableta(s) de al menos una capa de un revestimiento polimérico entérico. Los productos de PC preferidos (con los residuos de ácidos grasos más precisamente definidos) deben ser preparados por este método como se ha descrito anteriormente.

5 Otro aspecto de la invención se relaciona con una formulación como se ha descrito anteriormente para el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad entre las siguientes:

10 colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, colitis por desviación, enteritis infecciosa, colitis infecciosa, inflamación debida a irradiación e inflamación debida a agentes quimioterapéuticos o a agentes químicos, en particular para el tratamiento de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA.

15 Las formulaciones son usadas, en particular, para el tratamiento (incluyendo el mantenimiento del estado) o la prevención de la colitis ulcerativa, de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA o refractarios a los esteroides.

20 También se pueden usar para el tratamiento o la prevención de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA, donde se aplica una dosis de 0,5 a 8 g, en particular de 2 a 6 g, de un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) al día. Esta dosificación es frecuentemente aplicada en un envase de una sola dosis (v.g., sobrecito), que contiene la cantidad adecuada de forma de dosificación de múltiples unidades (v.g., bolitas de PC) para un punto de tiempo de dosificación. Para el tratamiento o la prevención de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA, se puede aplicar la dosis diaria de producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) (en porciones, frecuentemente en porciones iguales) dos veces o tres veces o cuatro veces al día, frecuentemente tres veces o cuatro veces al día.

25 En una realización, la formulación (v.g., formulación entérica) que contiene el producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) es aplicada a un individuo que tiene colitis ulcerativa, para lo cual se usa una cantidad terapéuticamente efectiva de fosfatidilcolina (PC) para mejorar al menos un síntoma de la colitis ulcerativa.

30 En otra realización, la presente invención se relaciona con una formulación para mejorar al menos un síntoma de la colitis ulcerativa en un individuo que tiene colitis ulcerativa refractaria a 5-ASA o refractaria a esteroides.

35 Utilizando formulaciones orales estándar, el producto de fosfatidilcolina, o al menos una parte significativa de la PC, entra en contacto con la superficie del estómago y se descompondrá. Con objeto de minimizar la interacción de la PC con el estómago animal o humano, se puede dirigir la liberación de la PC específica en el intestino delgado o grueso, en particular el colon. Para la liberación dirigida según esta invención, se pueden aplicar varias tecnologías de formulación. Una tecnología de formulación particular para la liberación retardada es la preparación de formulaciones entéricas, tales como tabletas revestidas, cápsulas revestidas, bolitas revestidas o gránulos revestidos. En particular, las bolitas de PC revestidas entéricas reducirán la degradación de la PC y la captación sistémica en el estómago y el tracto gastrointestinal superior.

40 Formulación entérica en este contexto significa, en particular, que una composición (v.g., gránulos o bolitas o cápsulas) que contiene la PC se combina con, v.g., se reviste con, un material que permite un tránsito de la PC a través del estómago ácido con sólo una liberación limitada o sin ninguna liberación de la PC en el estómago. La PC es transportada al intestino o a una parte especial del intestino antes de que la PC se libere a un pH de 5,5 o superior. El término "entérico" significa, en particular, que la liberación de la PC se desencadena en el intestino delgado o en el intestino grueso o en ambos compartimentos. La selección del sitio óptimo de liberación depende de las concentraciones locales deseadas y del perfil deseado de tiempo/concentración en el sitio diana (v.g., colon) de acción para la PC.

45 El término "excipiente" significará una sustancia farmacológicamente inactiva que se usa como soporte para el principio activo y/o el diseño de formulaciones de productos farmacológicos. El término "excipiente" incluirá un ingrediente farmacológicamente inactivo y farmacéuticamente aceptable, tal como un ligante, una carga, un compuesto formador de revestimiento, un plastificante para revestimientos y un compuesto que enmascara olores. Son algunos ejemplos de excipientes eventuales pigmentos, desintegrantes, antioxidantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, opacificantes, antiadhesivos, conservantes, deslizantes, lubricantes, sorbentes y agentes formadores de capa aislante. Las sustancias adecuadas son conocidas en la técnica. El término "excipiente" aplicado a formulaciones farmacéuticas de la invención se refiere también a un diluyente o un vehículo con el cual se administra un principio activo. Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser de origen animal, vegetal o sintético; véase también A. R. Gennaro (20ª Edición, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 2001).

50 El término "cápsula" significará una envuelta farmacéuticamente aceptable que encierra una dosis de un principio activo o una combinación de principios activos y un excipiente o una combinación de excipientes, que se recubre mediante una cubierta polimérica, la cual, v.g., consiste básicamente en gelatina, almidón o celulosa o derivados químicos y combinaciones de estos polímeros. Las cápsulas pueden ser cápsulas blandas o duras. Su contenido puede ser sólido, semisólido o líquido.

65

- El término "gránulo" significará agregados de partículas, *v.g.*, partículas de polvo, para formar una entidad multipartícula. En términos farmacéuticos, un gránulo abarca pequeñas partículas reunidas en un agregado permanente de mayor tamaño en el que las partículas originales pueden aún ser identificadas. Se pueden obtener gránulos en un procedimiento de granulación en el que las partículas de polvo se adhieren entre sí por diferentes mecanismos físicos. Procedimientos tales como la granulación termoplástica, la granulación en recipiente acuosa o basada en solventes orgánicos, la granulación en una mezcladora de volteo, la granulación en una granuladora de lecho fluidizado, la granulación por deshidratación por aspersion o la granulación seca por compactación son conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas.
- El término "liberación inmediata" significará una velocidad de liberación en la que al menos un 80% del principio activo se libera después de 30 minutos tras la aplicación oral de la formulación. Las condiciones experimentales para medir la liberación son las condiciones definidas en la Farmacopea de los EE.UU., *v.g.*, USP 35, Método 711 (2012); véase también la correspondiente Farmacopea Europea, *v.g.*, EP 7.6.
- Contrariamente a esta definición, el término "formulación de liberación retardada" abarca una forma de dosificación que libera un principio activo incorporado de un modo retardado y/o controlado puntual y/o rápida o lentamente y en una parte definida del tracto gastrointestinal a lo largo de un período de tiempo como se define con detalle. Este término abarca una formulación farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo (o de una sal, solvato, forma polimórfica o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable) y al menos un excipiente retardador de la liberación. El término incluye formulaciones con revestimiento entérico.
- El término "forma de dosificación de múltiples unidades" abarca una forma de dosificación que consiste en al menos dos unidades que contienen la cantidad efectiva de la PC. El término "forma de dosificación de una sola unidad" abarca una formulación que consiste en sólo una unidad que contiene la cantidad efectiva de la fosfatidilcolina.
- Sin embargo, frecuentemente las formas de dosificación de múltiples unidades se presentan en un envase de una sola dosis, tal como un sobrecito, que contiene la cantidad de bolitas de PC para un punto de tiempo de administración.
- En una realización de la invención, la formulación está en forma de un (único) sobrecito que contiene de 0,5 a 8,0 g de PC en forma de bolitas, en particular aproximadamente 3,2 g o 6,4 g de bolitas, en particular para el tratamiento diario de la colitis ulcerativa.
- El término "bolita" significará una partícula esférica típicamente creada por tecnologías de granulación especiales. Se puede producir una bolita depositando material activo sobre una partícula iniciadora o por extrusión y esferonización o por peletización en un lecho fluidizado o por fusión térmica, formación y procedimientos de enfriamiento. También se puede producir una bolita por granulación de los excipientes con una dispersión acuosa del material activo, seguida de extrusión, secado, revestimiento etc. Dichos procedimientos para producir bolitas son conocidos en el campo del desarrollo de formulaciones farmacéuticas.
- El término "farmacéuticamente aceptable" en relación a una sustancia significará un ingrediente o una sustancia que no afecta a la seguridad de un ser humano y/o que es bien tolerado por un ser humano tras la administración. El término "forma polimórfica" abarca un principio activo, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un isómero del mismo que forma diferentes estructuras o mallas cristalinas.
- El término "tableta" significará cualquier composición farmacéutica sólida que contenga el principio activo. El término abarca tanto formulaciones comprimidas como formulaciones no comprimidas. Se pueden fabricar formulaciones no comprimidas, *v.g.*, por procedimientos térmicos o de fusión. La tableta puede tener cualquier forma que sea común en el campo de las tabletas, tal como una forma redonda, una forma rectangular o una forma ovalada, o una forma convexa, o la forma de un disco, o la forma de una cuenta. La forma puede ser también irregular. El término también incluye el término "minitableta" y "microtableta". Dicho término es conocido en el campo de las composiciones farmacéuticas. Se puede producir una tableta a partir de gránulos y/o bolitas. El procesamiento de los gránulos y/o de las bolitas en tabletas es conocido para una persona experta en la materia.
- La invención se relaciona también con formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un producto de PC de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente y al menos un excipiente para la liberación retardada de la fosfatidilcolina. Estas formulaciones de PC reducen considerablemente la captación sistémica no deseada de la PC, reducen la degradación de la PC y permiten que una gran dosificación de la fosfatidilcolina, administrada oralmente, llegue al colon. Estas formulaciones farmacéuticas tienen también un alto grado de estabilidad (a lo largo del tiempo durante el almacenamiento).
- La fosfatidilcolina (PC) de la fórmula (I) antes mencionada puede ser administrada en una formulación de liberación retardada de una vez al día, preferiblemente en una formulación de liberación retardada de una vez al día oral, pero también son posibles formulaciones de dos veces al día, de cuatro veces al día y otras.

En una realización, la liberación retardada de la fosfatidilcolina (PC) es dependiente del pH. Las formulaciones de liberación retardada dependientes del pH pueden incluir uno o más excipientes, preferiblemente en forma de una capa que rodea a la PC o al núcleo que contiene la PC, que son resistentes a los ácidos gástricos (*v.g.*, pH 1,0) durante varias horas, tal como 2 horas o más.

5 Las bolitas que contienen PC según esta invención pueden incluir la PC antes descrita y ligantes (tales como celulosa) y desintegrantes (tales como sílice) y otros excipientes conocidos para la preparación de dichas formulaciones.

10 En una realización, el revestimiento dependiente del pH contiene también un componente basado en amilosa, que puede ser específicamente destruido por los microorganismos de la región del colon. El poder de estos componentes basados en amilosa en los revestimientos ha quedado demostrado en un estudio escintigráfico realizado por Ibekwe (*Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 28, 2008). Las cápsulas con un núcleo de PC o bolitas de PC con la combinación de Eudragit® (*v.g.*, L30-D55) y revestimientos de amilosa se desintegran en el
15 área del colon tal como se desea. En una realización, la formulación de liberación retardada dependiente del pH de la PC contiene al menos un excipiente controlador de la liberación, que es un polímero seleccionado entre el grupo de:

20 Homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres acrílicos y ésteres metacrílicos.

En una realización, también se pueden usar pequeñas cantidades (de hasta un 10%) de otros monómeros en las composiciones copoliméricas. También se pueden usar mezclas de homopolímeros y copolímeros para capas de liberación retardada. Los polímeros preferidos para uso como excipientes entéricos son productos comerciales del tipo Eudragit® L-30-D55.

25 En una realización, la formulación de la PC incluye un segundo excipiente, *v.g.*, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) o un alcohol polivinílico o acetato de polivinilo o un alcohol polivinílico injertado con polietilenglicol.

30 Otros componentes y polímeros adecuados para las formulaciones entéricas son lípidos y ceras controladores y modificadores de la liberación, por ejemplo, cera de abejas y mono-, di- y triglicéridos naturales o sintéticos de ácidos grasos de cadena media y larga.

En otra realización más, la formulación de la PC incluye goma laca como excipiente.

35 Algunos excipientes controladores de la liberación basados en polimetacrilato y/o copolímeros de polimetacrilato están, *v.g.*, comercializados bajo la denominación comercial Eudragit® (de Evonik Industries, Alemania). Los siguientes polímeros pueden ser usados para preparar, *v.g.*, bolitas o gránulos entéricos que contienen la PC: Eudragit® L y/o Eudragit® S. Son grados típicos, *v.g.*, Eudragit® L 30 y Eudragit® L30-D55. Otros grados son Eudragit® S100, Eudragit® FS, Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RL 30 D, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® RS PO y
40 Eudragit® NE 30 D, Eudragit® SS, Eudragit® L100-55 o una combinación de dos o más de ellos.

Eudragit® L30-D55 contiene un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo. Eudragit® L30-D55 es una dispersión acuosa que contiene un 30% en peso del copolímero. Este material de revestimiento resulta preferido.

45 Eudragit® S 100 contiene un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Eudragit® RL 30 contiene de un 10,18 a un 13,73% de restos de metacrilato de amonio en base a la sustancia seca determinado según Ph. Eur. 2.2.20.

50 La cantidad relativa de revestimiento entérico necesaria en la formulación de PC para conseguir las características de liberación deseadas depende, entre otros, del tipo y grado del polímero seleccionado, de la presencia o ausencia de otros excipientes que tengan impacto sobre la liberación del principio activo y de la carga de fármaco deseada.

55 La razón de pesos de este polímero entérico (calculada en relación al peso seco) con respecto al principio activo (PC) es típicamente seleccionada en el rango de 100 : 1 a 1 : 100, o de 50 : 1 a 1 : 100, o de 10 : 1 a 1 : 100. En una realización particular, la razón entre el excipiente polimérico y el principio activo es de 5 : 1 a aproximadamente 1 : 5, frecuentemente de 3 : 1 a aproximadamente 1 : 3 (peso/peso).

60 Por ejemplo, las sustancias resistentes a los ácidos gástricos (pH 1) pueden incluir materiales de revestimiento y de soporte, tales como los polímeros/copolímeros vendidos como Eudragit®. Los productos comerciales Eudragit® L y/o Eudragit® S y/o Eudragit® FS, y especialmente el polímero Eudragit® L30, pueden ser usados como excipientes. Las formulaciones de liberación retardada dependientes del pH preferidas ejemplares contienen de 0,5 a 10,0 g de bolitas por cada sobrecito, que contiene la fosfatidilcolina (PC) revestida con un polímero, tal como Eudragit® L30-D55 (o Eudragit® S100, Eudragit® FS o una mezcla de estos polímeros).
65

En realizaciones de la formulación antes descrita, la cantidad terapéuticamente efectiva de producto de fosfatidilcolina (PC) que se administra al individuo es de 0,5 g a 8 g al día. Un rango preferido incluye de 2 g a 5 g al día. En otra realización preferida, la cantidad terapéuticamente efectiva de fosfatidilcolina que se administra al individuo es de aproximadamente 3 a 4 g al día.

Según una realización, la formulación que contiene la fosfatidilcolina es administrada poco antes de las comidas, en particular al menos 60 minutos (tal como de 60 a 90 min.) antes de las comidas. La frecuencia de administración de la formulación de la fosfatidilcolina puede ser de 1 a 8 veces al día, siendo una frecuencia preferida de administración de 2 a 4 veces al día. La administración de la formulación puede ser continuada durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses o todo el tiempo que sea necesario a lo largo de la vida del individuo. En algunas realizaciones de la presente invención, la administración de la formulación que contiene PC antes descrita puede dar lugar a un mejoramiento de la puntuación del índice de calidad de vida de al menos un 25%, una reducción del índice de histología de al menos un 25%, un mejoramiento del índice de actividad endoscópica de al menos un 25%, un mejoramiento del índice de actividad clínica de al menos un 25%, o, en algunos casos, cese de la colitis ulcerativa clínicamente activa.

Otras realizaciones de la presente invención se relacionan con una formulación de la fosfatidilcolina (PC) específica para mejorar al menos un síntoma de colitis ulcerativa en un individuo identificado como con colitis ulcerativa refractaria a 5-ASA o refractaria a esteroides.

En ciertas realizaciones de la formulación antes descrita, el producto de fosfatidilcolina (PC) puede ser formulado como una formulación de liberación retardada para administración oral, donde la liberación retardada no es dependiente del pH, sino dependiente del tiempo, *v.g.*, liberando la PC sólo después de 3 a 4 horas tras la administración oral. G. Fiorino (Current Medicinal Chemistry, 2010, 17, 1851-1857) describe dichos tipos de revestimientos para la Mesalazina. También L.F.A. Asghar describe formulaciones multipartícula para fármacos dirigidos al colon (J. Pharm Pharmaceut. Sci, 9 (3), 327-338; 2006).

Las formulaciones orales con liberación retardada pueden ser preparadas revistiendo las bolitas (o los núcleos) que contienen fosfatidilcolina con una o varias capas de polímeros que sean resistentes a los ácidos gástricos y que liberen la fosfatidilcolina de un modo dependiente del pH en el intestino, tal como el íleon inferior o el colon. En una realización preferida, se aplican una o dos capas que contienen, o que consisten en, polímeros de liberación retardada dependiente del pH, tales como Eudragit®, sobre el núcleo que contiene PC. En particular, se usan Eudragit® L 30-55 y/o Eudragit® S para revestir la bolita (o el núcleo) de fosfatidilcolina. En algunas realizaciones, el revestimiento externo incluye Eudragit® L30-55 y/o Eudragit® L30D.

Las formulaciones de liberación retardada dependientes del pH orales pueden ser fabricadas, *v.g.*, como bolitas, gránulos, cápsulas o tabletas. Algunas formulaciones de fármacos dirigidas al colon fueron descritas por M.K. Chourasia (J. Pharm. Pharmaceut. Sci 6(1); 33-66; 2003). Las formulaciones según esta invención pueden contener además los excipientes farmacéuticos habituales, incluyendo ligantes, diluyentes, sustancias de soporte, agentes para el flujo, pigmentos, desintegrantes, antioxidantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, opacificantes, antiadhesivos, conservantes, deslizantes, lubricantes, sorbentes y agentes formadores de capas aislantes.

En una realización preferida de la presente invención, se proporcionan sobrecitos (u otros envases) que guardan las bolitas (o los gránulos) de liberación retardada dependiente del pH que contienen la fosfatidilcolina (PC), *v.g.*, con un contenido de 2 a 10 g de bolitas de PC.

En otra realización, se empaqueta la fosfatidilcolina de fórmula (I) en un gran volumen en cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina son entonces revestidas con al menos una capa de Eudragit® u otro polímero de acrilato o metacrilato para liberación retardada dependiente del pH. Estas cápsulas contienen frecuentemente mayores cantidades de PC en relación a los excipientes (*v.g.*, de un 65% a un 35% en peso) que, *v.g.*, las bolitas descritas.

Se puede valorar la eficacia de las formulaciones antes descritas monitorizando a los individuos tratados usando índices para la valoración de la severidad de la colitis ulcerativa, los cuales son conocidos en la técnica. Estos índices incluyen, aunque sin limitación, el índice de actividad clínica (IAC), el índice de actividad endoscópica (IAE), el índice de histología (IH), el Índice de Actividad de la Colitis Clínica Simple (IACCS), la Puntuación Mayo y el índice de calidad de vida (ICV o CEII-D). Un experto en la técnica conoce dichos índices como diagnósticos comunes usados para evaluar la progresión y/o la eficacia del tratamiento de la colitis ulcerativa.

El Índice de Actividad de la Colitis Clínica Simple (IACCS) registra la actividad clínica considerando el número de evacuaciones durante el día y la noche, la urgencia de defecación, la presencia de sangre visible en las heces, el bienestar general, el dolor abdominal y las manifestaciones extraintestinales. Esta puntuación considera principalmente la actividad clínica de la colitis ulcerativa que mostró correlación con la actividad endoscópica. Puede ser realizado por el investigador que entrevista al paciente o mediante un cuestionario relleno por el paciente que incluye preguntas acerca de su enfermedad.

La Puntuación Mayo, también conocida como la Puntuación de la Clínica Mayo o el Índice de Actividad de la Enfermedad, es un instrumento conocido para la evaluación de la colitis ulcerativa. Consiste en cuatro puntos: frecuencia de las heces, sangrado rectal, aspecto de la mucosa y valoración global de un médico (VGM). La puntuación varía de 0 a 12 puntos. A lo largo de los años de uso, esta puntuación conocida ha sido modificada para adaptarla a los conocimientos médicos modernos. Esta "Puntuación Mayo modificada" ha sido ya utilizada en otros estudios clínicos y se demostró que era una medida fiable para los cambios en la colitis ulcerativa. La Calidad de Vida (CDV) en pacientes que sufren colitis ulcerativa puede ser medida por medio del Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (CEII).

El rendimiento de las formulaciones descritas para el tratamiento de la colitis ulcerativa puede ser también valorado por métodos bioquímicos. Dos biomarcadores específicos, Calprotectina y S100A12, pertenecientes a la familia de las proteínas de unión a calcio S100, son liberadas con especificidad de tejido por las células activadas o dañadas en condiciones de estrés celular y, por lo tanto, representan marcadores no invasivos fiables de actividad inflamatoria. Se puede usar Calprotectina, un complejo de las dos proteínas específicas de fagocitos S100A8 y S100A9, en pruebas clínicas para evaluar la actividad inflamatoria y la respuesta al tratamiento. Se puede ver que la Calprotectina guarda una significativa correlación con la actividad clínica y endoscópica en las enfermedades inflamatorias del intestino. Es también un marcador sustituto fiable para la curación de la mucosa y un predictor de recaída en la colitis ulcerativa clínicamente quiescente. El segundo biomarcador, S100A12, puede tener una precisión diagnóstica incluso mayor y una mayor correlación con la inflamación de la mucosa que la Calprotectina.

En algunas realizaciones de las formulaciones descritas, la administración de producto de fosfatidilcolina (PC) a un individuo que tiene colitis ulcerativa refractaria a 5-ASA da como resultado un mejoramiento del índice de actividad endoscópica (IAE) de al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o un 100%.

En algunas realizaciones de las formulaciones aquí descritas, la administración de un producto de fosfatidilcolina de fórmula (I) a un individuo que tiene colitis ulcerativa refractaria a 5-ASA da como resultado una reducción del índice de histología de al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o un 100%.

En algunas realizaciones de las formulaciones aquí descritas, la administración del producto de fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerativa refractaria a 5-ASA da como resultado un mejoramiento del índice de actividad clínica de al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o un 100%.

En algunas realizaciones de las formulaciones aquí descritas, la administración de la fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerativa refractaria a 5-ASA da como resultado un mejoramiento del índice de calidad de vida de al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, o un 100%.

Los productos de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I), *v.g.*, los que contienen (o consisten esencialmente en) las siguientes cantidades de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en la PC):

62-66 ácido linoleico

12-15 ácido palmítico

>10-12 ácido oleico

05-07 ácido linolénico

02-04 ácido esteárico,

pueden ser fácilmente preparados con gran pureza en grandes cantidades (*v.g.*, 100 kilogramos).

La invención es además ilustrada en las reivindicaciones de patente y mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1a (Formulación de PC como bolitas)

Se prepara una formulación farmacéutica en forma de bolitas (diámetro de 0,5 a 1,8 mm), que contienen un 27% en peso de un producto de fosfatidilcolina (PC) específico de fórmula (I) y que contienen las siguientes cantidades de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en la PC):

ES 2 605 650 T3

64	ácido linoleico
14	ácido palmítico
11	ácido oleico
06	ácido linolénico
04	ácido esteárico
01	otros ácidos grasos C-14 a C-22

5 Este producto de fosfatidilcolina (PC) tiene un elevado grado de pureza y ciertamente contiene menos de un 0,1% de (PE) y (PI). Este producto de PC puede ser obtenido por preparación química o mediante el procedimiento antes descrito a partir de lecitina de soja, y se formuló con los siguientes excipientes en las siguientes proporciones (porcentaje en peso), donde los componentes nombrados en primer lugar fueron usados para preparar la bolita (núcleo) de PC y los excipientes nombrados en segundo lugar fueron usados para la capa de liberación retardada:

A) Para el núcleo de PC:

26,96	PC (incluyendo una pequeña cantidad de α -tocoferol
0,03	Palmitato de ascorbilo (antioxidante) y/o α -tocoferol
34,09	Celulosa microcristalina (Avicel® PH102; ligante)
4,88	Sílice hidratada coloidal (Syloid® 244FP; ligante)
1,39	Sílice anhidra coloidal (Carb-O-Sil M5P; desintegrante)
2,08	Croscarmelosa sodio (Ac-di-Sol; desintegrante)

10

B) Para el revestimiento:

1,21	Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa, Pharmacoat 606)
0,05	Polietilenglicol (Macrogol 6000; plastificante)
2,68	Talco (antiadherente)
24,16	Eudragit® L 30 D-55 (formador de película)
2,47	Citrato de trietilo (plastificante)

15

El producto de fosfatidilcolina (PC) del núcleo contiene al menos un 97% de materia insoluble en acetona. El núcleo de las bolitas contiene la fosfatidilcolina antes descrita en forma altamente purificada (con menos de un 0,1% en peso de fosfatidiletanolamina y menos de un 0,1% en peso de fosfatidilinositol). Para la preparación de la formulación de fosfatidilcolina para aplicación oral, se cubren las bolitas con una capa de copolímero de acrilato, Eudragit® L30-55, que asegura una liberación retardada a pH > 5,5 en el intestino delgado. Se preaislan las bolitas que tienen un tamaño de 0,5 a 1,4 mm (diámetro) con una capa que contiene hipromelosa y se revisten posteriormente con un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y polímero de acrilato de etilo (Eudragit® L30-55). Las bolitas revestidas finales tienen un diámetro de hasta 1,8 mm.

20

Ejemplo Ib (Preparación en lotes de bolitas de verum (C103) y bolitas de placebo (C104))

25 La formulación puede ser, por ejemplo, preparada con un alcance técnico como sigue:

	Bolitas de Verum (CLT-103) [kg/lote]	Bolitas de placebo (CLT-104) [kg/lote]
Componentes	Escala: 120 kg	Escala: 250 kg

	Bolitas de Verum (CLT-103) [kg/lote]	Bolitas de placebo (CLT-104) [kg/lote]
Componentes	Escala: 120 kg	Escala: 250 kg

Composición de las bolitas		
Producto de fosfatidilcolina	32,350	---
Palmitato de ascorbilo	0,034	---
Celulosa microcristalina	40,906	34,717
Sílice hidratada coloidal	5,858	17,357
Dióxido de silicio coloidal	1,667	3,473
Croscarmelosa sodio	2,499	5,207
Crospovidona		86,777
Almidón de patata		26,037
Riboflavina		7,500
Agua purificada ¹	37,491	266,477

Fórmula de lote del revestimiento de película para preaislamiento con laca aislante (con las cantidades indicadas

incluye un 10% de exceso de producción para todos los excipientes necesarios para los revestimientos de película).

Agua purificada ¹	37,328	77,767
Hipromelosa	1,595	3,323
Polietilenglicol 6000	0,072	0,150
	Bolitas de Verum (CLT-103)	Bolitas de placebo (CLT-104)
	[kg/lote]	[kg/lote]
	Escala:	Escala:
Componentes	120 kg	250 kg
Talco	0,715	1,490

Fórmula de lote del revestimiento de película con laca resistente a los jugos gástricos (véase lo anterior).

5

Eudragit L 30 D-55	106,322	221,503
Citrato de trietilo	3,254	6,780
Agua purificada ¹	77,464	161,383
Talco	2,821	5,877

1) Se elimina el agua durante la fabricación, no estando presente en la formulación final.

Ejemplo 2 (Liberación de PC y estabilidad)

10 Se estudiaron las bolitas que contenían el producto de fosfatidilcolina (PC) específico según los ejemplos 1 en cuanto a la estabilidad en diversas condiciones. La liberación de PC en condiciones ácidas (pH 1,0; HCl 0,1N) era menor del 10% en peso después de 120 minutos. La liberación sobre los tres medios de ensayo después de otros 60 minutos a pH 6,0 y después de otros 60 minutos a pH 7,2 era de más del 75% en peso.

15 Se envasaron las bolitas revestidas entéricas del ejemplo 1 en sobrecitos y se estudiaron en un estudio clásico de estabilidad. Se definieron los criterios de aceptación como 90 - 110% de PC de Ensayo (en relación al valor nominal) y un máximo del 5% de Liso-PC (en relación a la PC).

20 Se estudió un primer lote de la formulación dada después de 36 meses en almacenamiento refrigerado (5°C, más/menos 3°C) y se vio que las bolitas eran estables. Se encontraron los siguientes resultados de ensayo: (PC de Ensayo (en relación al valor nominal) = 96% y Liso-PC (en relación a la PC) = 3,35%.

25 Para otro lote, a través de 12 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C más/menos 2°C), las bolitas resultaron ser estables. Después de 12 meses, se encontraron los siguientes resultados de ensayo para los parámetros clave contenido en PC y Liso-PC como su producto principal de degradación: PC de Ensayo (en relación al valor nominal) = 97% y Liso-PC (en relación a la PC) = 4,97%.

30 Se vio que las formulaciones de fosfatidilcolina de liberación retardada conocidas (Stremmel *et al.*) eran considerablemente menos estables. Después de 4 meses en almacenamiento refrigerado (5°C, más/menos 3°C), el gránulo mostró un contenido en Liso-PC (en relación a la PC) = 13%. Después de 3 y 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C más/menos 2°C), se encontraron resultados de ensayo en los siguientes rangos: PC de Ensayo (en relación al valor inicial) entre un 97,8 y un 85,9% y Liso-PC (en relación a la PC) entre un 9,6 y un 14,0%.

Ejemplo 3 (Ensayos farmacológicos)

35 Se estudiaron las bolitas que contenían el producto de fosfatidilcolina (PC) específico del Ejemplo 1 en pacientes con colitis ulcerativa para mostrar la eficacia y la seguridad de la PC de liberación modificada en la colitis ulcerativa refractaria a mesalazina. En un estudio multicéntrico de fase IIb, se usó un diseño de 4 ramas de grupos paralelos controlado por placebo en el que se incluyó a 156 pacientes. En cuatro ramas aleatorizadas independientes, se aplicaron placebo y dosis diarias de 0,8 g, 1,6 g y 3,2 g de PC.

45 Las bolitas contenidas en un sobrecito habían de ser tomadas cuatro veces al día por vía oral con agua, o después de mezclarlas con agua, zumo, leche o yogur inmediatamente antes de la administración. Se usó la formulación del ejemplo 1 para todas las concentraciones de dosis como bolitas revestidas de liberación retardada. La cantidad de bolitas de una unidad de dosificación (sobrecito) era de aproximadamente 3,2 g de bolitas.

50 Para la concentración de dosis más alta de PC, los sobrecitos contienen bolitas de verum únicamente; se obtienen dosis más bajas mezclando bolitas de verum y bolitas de placebo (que contienen como excipiente de relleno crospovidona y almidón de patata en lugar del producto de PC) antes de llenar el sobrecito, mientras que los sobrecitos de PC-placebo contienen únicamente bolitas de placebo. El peso de relleno era idéntico para todas las formulaciones de PC.

Todos los pacientes tratados con el producto de fosfatidilcolina (PC) específico o placebo habían entregado un consentimiento informado por escrito para este estudio antes de iniciar la prueba. Se inició el estudio con una visita de cribado para elegibilidad general y la aleatorización tuvo lugar después de un período de una semana adecuado para determinar la actividad basal de la colitis ulcerativa (según el IACCS) y el cumplimiento de todos los demás criterios de inclusión/exclusión. Los pacientes que satisfacían todos los criterios comenzaron el tratamiento el mismo día y tomaron la medicación de PC durante 12 semanas en modo de doble ciego.

El período de tratamiento de 12 semanas incluía 2 visitas de estudio intermedias y una visita de final de tratamiento. Los pacientes que completaron la totalidad del tratamiento de 12 semanas y tuvieron una remisión parcial o completa en la visita de final de tratamiento recibieron luego un seguimiento durante otras 8 semanas o hasta producirse una recaída. Se realizó una Visita Telefónica de Seguridad 4 semanas después de finalizar el tratamiento para todos los pacientes que tomaron la medicación del estudio de PC al menos una vez.

Se realizó el estudio de fase clínica IIB para demostrar la eficacia y la seguridad de la PC como se describe en los ejemplos 1. Durante el estudio, se permitió el uso de cierta comedicación relacionada con la colitis si se continuaba en el valor basal, definido como una dosis estable al menos 4 semanas antes de entrar en el estudio. Por lo tanto, una parte de los pacientes recibieron mesalazina o sulfasalazina (5-ASA) durante el estudio. Además, también se permitió a los pacientes una comedicación con esteroides e inmunosupresores, tales como azatioprina. Los datos clínicos demuestran que la administración oral diaria de PC es bien tolerada y clínicamente activa en pacientes con colitis ulcerativa. Se vio que la formulación específica era más eficaz en la colitis ulcerativa que las anteriores formulaciones de fosfatidilcolina usadas en los estudios previos.

Un resultado importante del estudio fue un gran efecto global del tratamiento en todos los grupos de estudio. Sorprendentemente, el efecto del tratamiento en el grupo de la dosis de 3,2 g/día de PC según el procedimiento de análisis biométrico preespecificado dio lugar a un efecto significativamente mayor del tratamiento con respecto al placebo.

La actividad de la enfermedad en el grupo de 3,2 g/día de PC disminuyó en 4,3 puntos, en comparación con 3,0 puntos con el grupo del placebo, lo que se traduce en un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con respecto al placebo (con un valor de p de 0,0298). Los índices de remisión eran mayores en los grupos de tratamiento con PC en comparación con el placebo. A la dosis de 3,2 g de PC/día, el número de pacientes que experimentaron remisión completa o parcial (lo que significa que el estado clínico de los pacientes era normal o casi normal), era del 30% en comparación con el grupo del placebo, en el que sólo un 15% de los pacientes experimentaron remisión.

Un mayor análisis reveló que la comedicación para la colitis ulcerativa que se había permitido durante el estudio parecía tener un impacto sobre el resultado clínico.

Especialmente el grupo de pacientes sin cotratamiento con 5-ASA (v.g., mesalazina) se beneficiaron substancialmente en los criterios clínicos de valoración para la respuesta (puntuaciones clínicas, endoscopia, histología). Esto es cierto también para los índices de remisión, que en la dosis más alta de 3,2 g/día de PC alcanzaron el 60% en comparación con un índice de respuesta del 10% para los pacientes que recibieron placebo. Es notorio que un marcador estándar para la actividad inflamatoria, llamado proteína C reactiva (CRP), estaba alto y en el rango patológico en todos los pacientes en la línea basal. Al final del tratamiento, todos los pacientes que recibieron el tratamiento con PC tenían una notable mejora en este parámetro de laboratorio en comparación con los pacientes que recibieron placebo, lo que indica una disminución en la actividad inflamatoria causada por el tratamiento con PC.

Además de estos excelentes resultados en el mejoramiento del estado clínico de los pacientes con colitis ulcerativa que recibieron tratamiento con PC, es muy llamativo el hecho de que el perfil de efectos colaterales de esta formulación fuese muy benigno. No hubo hallazgos de seguridad (signos vitales, examen físico, laboratorio de seguridad) que estuviesen en modo alguno relacionados con la dosis. Los datos clínicos demuestran que la administración oral diaria de PC como se describe en el ejemplo 1 es bien tolerada y clínicamente activa en pacientes con colitis ulcerativa. Se vio que la formulación específica era muy eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerativa. La formulación como se ha descrito mostró menos efectos colaterales y un mejor perfil de estabilidad que las anteriores formulaciones de fosfatidilcolina usadas en estudios previos.

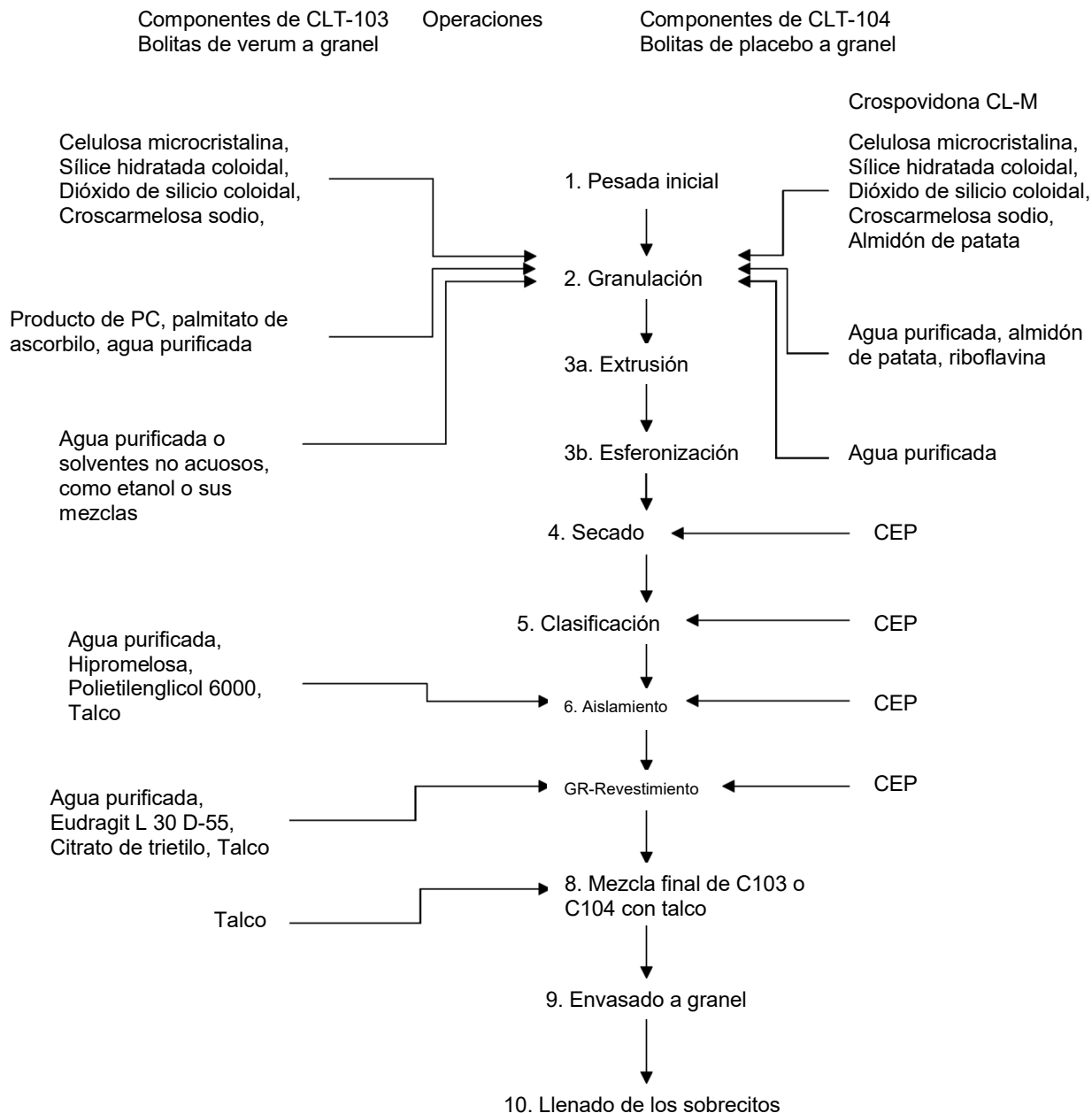
Ejemplo 4 (Formulación de PC como cápsulas)

Como una segunda formulación de liberación controlada que contiene la PC específica del ejemplo 1 como principio activo, se preparan cápsulas usando cápsulas de gelatina dura comerciales estándar (tamaños estándar de 0 a 4). Se llenan éstas con una mezcla del producto de fosfatidilcolina del ejemplo 1 y un excipiente oleoso (Miglyol 812 a una razón de pesos del 65% de PC/35% de excipiente) o con una mezcla del producto de fosfatidilcolina del ejemplo 1 (65% en peso) y Tween 80 (17,5% en peso) y Myglyol (17,5% en peso). Para obtener una formulación de liberación retardada para el tratamiento de la colitis ulcerativa, se revisten estas cápsulas de gelatina con una capa

de un polímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo (tal como los productos Eudragit® descritos anteriormente).

Ejemplo 5 (Procedimiento técnico de fabricación)

5



CEP significa control en procedimiento.

10 Comenzando con la Etapa 3a, los procedimientos de fabricación de las bolitas a granel de verum (C103), formulación según la invención, y de las bolitas a granel de placebo (C104) son idénticos.

Se aplicó el siguiente equipamiento de fabricación:

15

Etapas de fabricación	Equipamiento
Etapa 1 Pesada inicial	Balanza
Etapa 2 Granulación	Agitador de paletas Recipiente de acero inoxidable
Etapa 3 Extrusión/esferonización	Mezcladora de alta cizalladura Diosna
Etapa 4 Secado	Extrusor (NICA E220) Esferonizador (NICA S700)
	GPCG o Aeromatic Fielder

ES 2 605 650 T3

Etapa 5 Clasificación	Tamiz 1,40 y 0,50 mm
Etapa 6 Revestimiento de película con película aislante	Agitador de paletas Recipiente de acero inoxidable Aeromatic Fielder
Etapa 7 Revestimiento de película con película resistente a los ácidos gástricos	Agitador de paletas Recipiente de acero inoxidable Aeromatic Fielder
Etapa 8 Mezcla de bolitas de verum o placebo con talco	Tamiz manual 1,00 mm Recipiente de mezcladora de caída libre
Etapa 10 Llenado de los sobrecitos	Máquina de llenado (LA 300)

Las operaciones de fabricación son llevadas a cabo en conformidad con las reglas GMP. El método de fabricación consiste en las siguientes etapas convencionales: fabricación del solvente de granulación, granulación, extrusión y esferonización, secado, clasificación y revestimiento con película. A continuación, se realiza la mezcla de las bolitas a granel de verum (C103) o de las bolitas a granel de placebo (C104) con talco tras la adición de un 2,5% de talco, para obtener las mezclas de bolitas finales adecuadas para el llenado de sobrecitos.

Se dispersa el producto de PC en un recipiente de acero inoxidable en agua caliente (40°C-50°C) y se agita durante un tiempo definido. Se añade luego palmitato de ascorbilo y se continúa agitando. Se usa la dispersión resultante como solución de granulación.

Se pone una mezcla de celulosa microcristalina, sílice hidratada coloidal, dióxido de silicio coloidal y croscarmelosa sodio en un Diosna y se mezclan. Se añade después la solución de granulación y se continúa con la mezcla. El tiempo de reposo para la solución en esta etapa de fabricación se limita a doce horas. Tras la granulación, se transfiere el gránulo a un recipiente de acero inoxidable.

Se transfiere el gránulo a un extrusor, donde tiene lugar en una primera etapa una extrusión y posteriormente una esferonización. Se secan las bolitas resultantes en una secadora de lecho fluido para reducir la humedad residual. Se criban las bolitas secadas para eliminar las bolitas mayores de 1,40 mm y las bolitas menores de 0,50 mm de diámetro. Se determina el rendimiento de la fracción resultante con un tamaño de bolita de entre 0,50 y 1,40 mm. Después del cribado, se almacenan las bolitas a una temperatura de entre 2 y 8°C hasta su posterior procesado. Se determina la distribución de tamaños de las bolitas por análisis de cribado; se dan los resultados.

Para la preparación de la solución de revestimiento con película para las bolitas, se ponen hipromelosa y polietilenglicol 6000 en agua purificada y se agitan. A continuación, se añade talco y se continúa agitando. Se revisten las bolitas con la laca aislante por revestimiento de película en lecho fluidizado.

Se pone Eudragit® L30 D-55 mediante un tamiz en un recipiente de agitador de paletas. Mientras se agita constantemente, se añade citrato de trietilo, se añade a continuación agua purificada y se continúa agitando apropiadamente. Finalmente, se añade talco y se sigue continuando con la agitación de la solución de revestimiento resultante. Se revisten entonces las bolitas preaisladas con la laca resistente a los jugos gástricos por revestimiento de película en lecho fluidizado.

Se añade a las bolitas de verum o placebo un 2,5% de talco en relación al peso de las bolitas a granel y se realiza la mezcla, con objeto de vencer la carga electrostática de las bolitas a granel.

Después de llevar las muestras a las pruebas de liberación de las mezclas finales, se envasan las mezclas de bolitas a granel en bolsas de polietileno, bolsita de desecante, bolsa de protección frente a la luz y CurTecs de 13 l. Se determina la cantidad por envase. Se almacenan las mezclas de bolitas a granel a una temperatura de entre 2°C y 8°C.

Se preconditionan las mezclas de bolitas a granel a temperatura ambiente durante 1 h antes de iniciar el llenado de los sobrecitos. A continuación, se introducen las mezclas con purga de nitrógeno en sobrecitos con pesos idénticos de llenado diana para la formulación según la invención y sobrecitos de placebo, correspondientes a una cantidad teórica de 800 mg de PC por sobrecito para la formulación de verum.

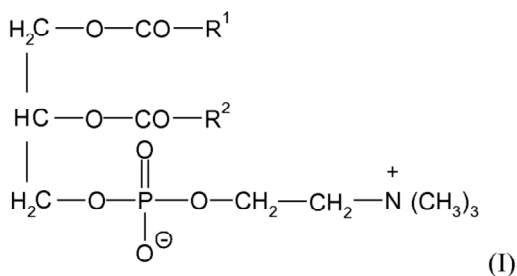
Se calcula aquí el peso de llenado diana para los sobrecitos en base al contenido teórico en PC de la mezcla de bolitas, teniendo en cuenta el contenido en PC y el contenido en agua del producto de PC de los lotes API usado para la fabricación.

Como queda probado por estos experimentos, esta invención se relaciona con formulaciones para el tratamiento de la colitis ulcerativa mediante el uso de productos particulares de fosfatidilcolina y también mediante el uso de nuevas formulaciones con excipientes mejorados. No se esperaba que al tener una mayor pureza de PC, de más del 94%, y v.g., una alta proporción (tal como 3:1) de PC con respecto a Eudragit®, pudiera aumentar la estabilidad de la formulación, y la medicación mostró menos efectos colaterales, tales como flatulencia, como las formulaciones de PC conocidas.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica, que contiene:

5 al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I),



donde:

10 R^1 es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 12-24 átomos de carbono, y R^2 es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 12-24 átomos de carbono, y donde el producto de fosfatidilcolina (PC) contiene las siguientes cantidades de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en la PC):

15	55 - 72	ácido linoleico
	10 - 18	ácido palmítico
	07 - 15	ácido oleico
	02 - 08	ácido linolénico
	02 - 08	ácido esteárico

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para la liberación retardada del producto de fosfatidilcolina (PC),

20 donde el producto de fosfatidilcolina (PC) representa al menos un 94% en peso de todos los componentes lipídicos/fosfolipídicos de la formulación.

2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I), donde:

25 R^1 es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 14-20 átomos de carbono, y R^2 es el residuo de un ácido graso saturado o insaturado de 14-20 átomos de carbono, y donde el producto de fosfatidilcolina (PC) contiene las siguientes cantidades de residuos de ácidos grasos (en porcentaje en peso de la cantidad total de ácidos grasos en la PC):

30	59 - 70	ácido linoleico
	12 - 17	ácido palmítico
	07 - 15	ácido oleico
	03 - 07	ácido linolénico
	02 - 05	ácido esteárico

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la formulación farmacéutica libera al menos un 50%, en particular al menos un 70%, en peso del producto de fosfatidilcolina (PC) en el intestino.

35 3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la formulación farmacéutica contiene al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I), donde más del 78%, en particular más del 80%, en peso de los residuos de ácidos grasos R^1 y R^2 son un ácido graso insaturado de 18 átomos de carbono.

40 4. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde la formulación farmacéutica contiene bolita(s) revestida(s) entérica(s), cápsula(s) revestida(s) entérica(s), gránulo(s) revestido(s) entérico(s) o tableta(s) revestida(s) entérica(s), que contienen el producto de fosfatidilcolina (PC) y al menos una capa de un revestimiento polimérico entérico, que es resistente a los ácidos gástricos.

45 5. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde la razón de pesos entre el revestimiento polimérico entérico y el producto de fosfatidilcolina (PC) es de 3 : 1 a 1 : 3 y donde la PC está en forma de dosificación de múltiples unidades.

6. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene bolita(s) revestida(s) entérica(s) o cápsula(s) revestida(s) entérica(s) o gránulo(s) revestido(s) entérico(s) o tableta(s) revestida(s) entérica(s), que tienen un revestimiento polimérico entérico con un grosor de 10 a 500 micrómetros.
- 5 7. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene el producto de fosfatidilcolina (PC) protegido por un revestimiento polimérico entérico, que es resistente a los ácidos gástricos (pH 1) durante al menos 120 minutos, pero que permite que se libere al menos un 80% del producto de fosfatidilcolina (PC) a partir de la formulación a un pH de 5,5 o superior en el plazo de 120 minutos.
- 10 8. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene al menos un revestimiento con al menos un polímero entérico del grupo de homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres acrílicos y ésteres metacrílicos.
- 15 9. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene de un 20 a un 30% en peso de un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) y de un 70 a un 80% en peso de excipientes.
- 20 10. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene una estabilidad a largo plazo, **caracterizada por** una cantidad de al menos un 95% en peso de PC de Ensayo (en relación al valor nominal) y menos de un 5% en peso de Liso-PC (en relación a la PC) después de 36 meses en almacenamiento refrigerado (5°C más/menos 3°C).
- 25 11. Procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, que incluye la etapa de preparación de bolita(s) o cápsula(s) o gránulo(s) o tableta(s), que contienen al menos un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I), y dotación después a la(s) bolita(s) o a la(s) cápsula(s) o al/a los gránulo(s) o a la(s) tableta(s) de al menos una capa de al menos un revestimiento polimérico entérico.
- 30 12. Formulación según una de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad de las siguientes: colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, colitis por desviación, enteritis infecciosa, colitis infecciosa, inflamación debida a irradiación e inflamación debida a agentes quimioterapéuticos o químicos, en particular para el tratamiento de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA.
- 35 13. Formulación según la reivindicación 12 para el tratamiento o la prevención de la colitis ulcerativa, de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA o refractarios a esteroides.
- 40 14. Formulación según una de las reivindicaciones 12 ó 13 para el tratamiento o la prevención de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA, donde se aplica una dosis de 0,5 a 8 g, en particular de 2 a 6 g, de un producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) al día.
- 45 15. Formulación según una de las reivindicaciones 12 a 14 para el tratamiento o la prevención de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA, donde la dosis diaria de producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) es aplicada dos veces o tres veces o cuatro veces al día.
16. Formulación según una de las reivindicaciones 12 a 15 para el tratamiento de la colitis ulcerativa en pacientes refractarios a 5-ASA, donde se aplica una dosis diaria de 0,5 a 8 g de producto de fosfatidilcolina (PC) de fórmula (I) en forma de bolitas que contienen PC en un envase de una sola dosis.