

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 622**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012** E 12166110 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** EP 2659881

54 Título: **Una formulación de fármaco de liberación retardada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2018

73 Titular/es:

TILLOTTS PHARMA AG (100.0%)
Baslerstrasse 15
4310 Rheinfelden, CH

72 Inventor/es:

BRAVO GONZÀLES, ROBERTO CARLOS;
BUSER, THOMAS;
GOUTTE, FRÉDÉRIC JEAN-CLAUDE;
BASIT, ABDUL WASEH;
VARUM, FELIPE JOSÉ OLIVEIRA y
FREIRE, ANA CRISTINA

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 655 622 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

Una formulación de fármaco de liberación retardada

5 La presente invención se refiere a una formulación de fármaco de liberación retardada con un núcleo que comprende un fármaco y un recubrimiento de liberación retardada. En particular, se refiere a una formulación de liberación retardada para administrar un fármaco al colon.

El direccionamiento de los fármacos hacia el intestino es bien conocido y se conoce desde hace más de cien años. 10 Comúnmente, el objetivo de los fármacos es el intestino delgado, si bien se puede utilizar el colon como un medio para lograr la terapia local o el tratamiento sistémico. Los requisitos para los recubrimientos sobre los fármacos son diferentes, dependiendo del sitio diana. Para llegar al colon, es necesario que los fármacos pasen a través del intestino delgado y, por lo tanto, es un requisito que un recubrimiento de liberación retardada diseñado para liberar el fármaco en el colon no libere el fármaco en el intestino delgado.

15 Los productos recubiertos para la liberación en el intestino delgado usan comúnmente recubrimientos de polímero que se disuelven o se desintegran de un modo dependiente del pH. En el entorno de pH bajo del estómago, el recubrimiento de polímero es insoluble. Sin embargo, al llegar al intestino delgado, el pH aumenta hasta 5 y más, y el recubrimiento polimérico se disuelve o se desintegra. Un recubrimiento usado comúnmente es el que contiene 20 grupos carboxílicos ionizables. A niveles de pH superiores, los grupos carboxílicos se ionizan, permitiéndolo que los recubrimientos de polímero se desintegren o se disuelvan. Los polímeros comunes de este tipo que se utilizan incluyen Eudragit® L y Eudragit® S. Se conocen diversos métodos para mejorar la liberación en el intestino delgado asegurando una liberación anterior del fármaco. El documento US-A-2008/0200482 es una de las varias referencias que divulgan la neutralización parcial de los grupos carboxílicos para reducir el pH al cual se produce la 25 desintegración. El documento WO-A-2008/135090 divulga un comprimido con un recubrimiento interno de material parcialmente neutralizado y un recubrimiento externo con una neutralización menor o inexistente. Se dice que esto da como resultado la desintegración en un punto en el tiempo anterior cuando se transfiere desde el estómago.

La liberación de fármacos en el colon requiere típicamente un abordaje alternativo. El colon es susceptible a varias 30 patologías, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, diarrea, infección y carcinoma. En dichas afecciones, el direccionamiento del fármaco hacia el colon maximizará la eficacia terapéutica del tratamiento. El colon también puede utilizarse como un portal para la entrada de fármacos en la circulación sistémica. Se han desarrollado diversas formulaciones para la administración de fármacos al colon, incluyendo profármacos, así como también formas de dosificación formuladas, siendo éstas las más populares dado 35 que el concepto, una vez probado, puede aplicarse a otros fármacos.

También se ha aprovechado la mayor población bacteriana en el colon en el desarrollo de formas de dosificación de administración de fármacos del colon a través del uso, como materiales portadores, de polisacáridos de origen 40 natural que constituyen sustratos para las diversas enzimas de las bacterias residentes del colon. Estos materiales pueden pasar a través de las regiones gastrointestinales superiores de forma intacta pero se digieren tras la entrada en el colon. Los que se han estudiado hasta ahora incluyen amilosa amorfa, pectina, quitosano y galactomanano.

La amilosa amorfa es resistente a la digestión por parte de las enzimas del tracto gastrointestinal superior. Sin embargo se fermenta en el colon por las enzimas α -amilasa producidas por más de la mitad de las 400 especies de 45 bacterias residentes en el colon.

Una atracción importante del uso de polisacáridos en este enfoque de las enzimas bacterianas para la administración del fármaco al colon es que los materiales utilizados tienen grado alimentario y serán seguros para el uso en seres humanos. Se aplican con frecuencia como recubrimientos o se incorporan en el material de núcleo 50 como un vehículo de matriz, y su digestión a la entrada en el colon por parte de las enzimas bacterianas del colon conduce a la liberación de la carga del fármaco. Un ejemplo de tal formulación, que emplea un recubrimiento de amilosa, se divulga en el documento EP 0 343 993 A (BTG International Limited).

Sin embargo, una limitación importante con estos materiales de origen natural es que se hinchan excesivamente en 55 medios acuosos, lo que conduce a la lixiviación de la carga del fármaco en las regiones gastrointestinales superiores. Para evitar este problema, los materiales de origen natural se han utilizado en una mezcla con diversos materiales impermeables.

El documento EP 0 502 032 A (British Technology Group Ltd) indica el uso de un recubrimiento externo que

comprende una celulosa de formación de película o un material polimérico de acrilato y una amilosa amorfa para un comprimido que comprende un compuesto activo. El material polimérico usado es un material polimérico de liberación independiente de pH.

- 5 Un artículo en Journal of Controlled Release (Milojevic et al; 38; (1996); 75-84) informa de los resultados de investigaciones con respecto a la incorporación de una gama de polímeros insolubles en un recubrimiento de amilosa con el fin de controlar la hinchazón de la amilosa. Se evalúa una gama de copolímeros a base de celulosa y acrilatos, y se encuentra que una etilcelulosa disponible en el mercado (Ethocel®) controla la hinchazón más eficazmente. Se emplea un recubrimiento soluble dependiente del pH de Eudragit® L100 pero solamente en un sistema de multicapas que comprende un bioactivo recubierto con un recubrimiento interno de amilosa y luego un recubrimiento externo de Eudragit® L100.

Una composición adicional de recubrimiento a base de amilosa se divulga en el documento WO 99/21536 A (BTG International Limited). La composición de recubrimiento comprende una mezcla de amilosa y un polímero de formación de película independiente del pH insoluble en agua que se forma a partir de un material celulósico o de polímero de acrilato insoluble en agua.

El documento WO 99/25325 A (BTG International Limited) también divulga un recubrimiento de liberación retardada que comprende amilosa y (preferiblemente) etilcelulosa o, como alternativa, un polímero de acrilato insoluble, cuya degradación es independiente del pH. La composición de recubrimiento también incluye un plastificante y el método encuentra una aplicación particular en la preparación de formas de dosificación que comprenden materiales activos que son inestables a temperaturas que exceden los 60 °C, dado que la composición se forma a temperaturas inferiores a ésta.

El documento WO 03/068196 A (Alizyme Therapeutics Ltd) divulga un recubrimiento de liberación retardada específico para el bioactivo metasulfobenzatoato de prednisolona sódico que comprende amilosa vítrea, etilcelulosa y sebacato de dibutilo.

El uso de polisacáridos diferentes a la amilosa amorfa en un recubrimiento de liberación retardada se divulga en el documento GB 2367002 (British Sugar PLC). Los ejemplos incluyen goma guar, goma karaya, goma de tragacanto y goma xantana. Las micropartículas de estos polisacáridos se dispersan en una matriz de polímero de formación de película insoluble en agua formada, por ejemplo, a partir de un derivado de celulosa, un polímero acrílico o una lignina.

El documento WO 01/76562 A (Tampereen Patenttöimistö Oy) divulga una formulación farmacéutica peroral que contiene un fármaco y un quitosano (un polisacárido obtenido a partir de la quitina) para controlar su liberación. El fármaco y el quitosano se mezclan en una mezcla de polvo mecánica homogénea que se granula y luego se comprime opcionalmente. La granulación puede realizarse con un polímero entérico (tal como un copolímero de un ácido metacrílico) o los granulos pueden proporcionarse con un recubrimiento entérico poroso.

El documento WO 2004/052339 A (Salvona LLC) divulga un sistema de liberación de fármaco dependiente del pH que es un polvo de flujo libre de nanoesferas hidrófobas sólidas que comprende un fármaco encapsulado en una microesfera sensible al pH. Las nanoesferas se forman a partir del fármaco junto con un material de cera, y la microesfera sensible al pH formada a partir de un polímero sensible al pH (tal como el polímero Eudragit®) junto con un material sensible al agua tal como un polisacárido.

Un artículo en el European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et al; 28; March 2006; 307-314) informa de los resultados de investigaciones en el uso de ciertos polímeros de polimetacrilato, para, entre otros, controlar la hinchazón de la inulina. Los polímeros de polimetacrilato evaluados fueron Eudragit® RS; Eudragit® RL; mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® RL; Eudragit® FS; y mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® S.

El documento US 5.422.121 (Röhm GmbH) divulga una forma de dosificación oral que contiene al menos un principio activo envuelto dentro de un material de cubierta que comprende un polisacárido que se descompone en el colon. El material de cubierta contiene un polímero de formación de película en mezcla con el polisacárido. La relación en peso entre el polisacárido con respecto al polímero de formación de película es de 1:2 a 5:1, preferiblemente de 1:1 a 4:1. La referencia ilustra el uso de mezclas de goma guar (o tragacanto) con un polímero de formación de película seleccionado de Eudragit RL 30 D, Eudragit RL 30 D, Eudragit® L 30 D o Eudragit® S 100 como un recubrimiento de comprimido.

El documento WO96/36321A divulga una forma de dosificación oral que comprende un núcleo que contiene bisacodilo, y un recubrimiento de polímero entérico para el núcleo, comprendiendo el recubrimiento al menos una capa de recubrimiento interna y una capa de recubrimiento externa. La capa o cada capa de recubrimiento interna es un polímero entérico que comienza a disolverse en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 5 a 5 aproximadamente 6,3, y la capa de recubrimiento externa es un polímero entérico que comienza a disolverse en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2. Los materiales de recubrimiento de polímero entérico para la capa o capas internas se seleccionan del grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metil) 1:1, poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1, y mezclas compatibles de los mismos.

El documento WO 2007/122374 A divulga una formulación de administración de fármaco al colon en la que se usa una mezcla de un material polimérico de formación de película dependiente del pH y un polisacárido tal como almidón. Si bien se sabe que esta formulación muestra una liberación retardada seguida de una liberación relativamente rápida del fármaco, será preferible que la liberación del fármaco sea más rápida en el colon.

El documento US2004/028737A divulga una forma de dosificación oral revestida entérica. El recubrimiento entérico es una bicapa que comprende una capa interna de pH neutro o casi neutro de 7 a 7,5, y una capa externa de pH ácido de 2 a 6.

El documento titulado "Studies on lactulose formulations for colon specific drug delivery" (Katsuma et al; Int. J. Pharm. 249 (2002) 33-43) divulga los resultados de estudios sobre la liberación de fármacos a partir de formas de dosificación oral que comprenden un núcleo que contiene lactulosa y un fármaco, una capa de material soluble en ácido interno y una capa externa de material enterosoluble.

El documento titulado "Bacteria and pH-sensitive polysaccharide polymer films for colon targeted delivery" (Esseku et al; Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 28(5) (2011) 395-445) describe formas de dosificación oral para la administración de fármaco en el colon que tiene un recubrimiento que comprende una mezcla de un polisacárido digerible y un polímero que es insoluble en fluidos gastrointestinales.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada para la administración oral para administrar un fármaco al colon de un sujeto, comprendiendo dicha formulación un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, comprendiendo el núcleo un fármaco y comprendiendo el recubrimiento una capa externa y una capa interna, en la que la capa externa comprende una mezcla de un primer material polimérico que es susceptible al ataque de las bacterias del colon y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH de aproximadamente pH 6,5 o superior, y en la que la capa interna comprende un tercer material polimérico que es soluble en fluido intestinal, siendo dicho tercer material polimérico un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y en la que al menos el 10 % de los grupos de ácido carboxílico del polímero de ácido policarboxílico están en forma de aniones de carboxilato.

Los inventores han descubierto que un recubrimiento que tiene una capa interna que comprende un polímero de ácido policarboxílico parcial o totalmente neutralizado que es soluble en fluido intestinal, y una capa externa de una mezcla de un primer material polimérico susceptible al ataque de las bacterias del colon, por ejemplo, un polisacárido, y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH a aproximadamente pH 6,5 o superior, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico del mismo tipo que el polímero de la capa interna pero no neutralizado o parcialmente neutralizado en menor grado que el tercer material polimérico, tiene propiedades superiores de liberación en el colon con respecto a recubrimientos comparativos diseñados para la liberación de sitio específico en el colon. De este modo, la liberación del fármaco a partir de las formulaciones de acuerdo con la presente invención parece acelerarse en el colon al compararse con formulaciones comparativas de liberación en el colon. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los inventores creen que, una vez que el fluido intestinal penetra la capa externa, la capa interna comienza a disolverse antes de que la capa externa forme una región fluida entre el núcleo y la capa externa. La región fluida no solo facilita la disolución y/o desintegración de la capa externa desde el interior, sino que también ablanda y comienza a romper el núcleo de manera que, cuando la capa externa se degrada, el fármaco se libera desde el núcleo más rápidamente.

Es preferible que el primer material polimérico comprenda al menos un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenano; escleroglucano; quitina; quitina, curdulano y levano. Es particularmente preferible que el primer material polimérico sea almidón.

En realizaciones preferidas, el segundo material polimérico es un material polimérico aniónico, y más preferiblemente un copolímero aniónico de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico.

5 El tercer material polimérico es un material polimérico aniónico y más preferiblemente un copolímero al menos parcialmente neutralizado, preferiblemente completamente neutralizado, de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico.

10 En una realización preferida, el segundo material polimérico es el mismo tipo de copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico como el tercer material polimérico antes de la neutralización.

15 En una realización particularmente favorable, la presente invención se refiere a una formulación de fármaco de liberación retardada que comprende un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, comprendiendo el núcleo un fármaco; y comprendiendo el recubrimiento una capa externa y una capa interna, en la que la capa externa comprende una mezcla de almidón y un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico; y la capa interna comprende un copolímero totalmente neutralizado de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico.

20 La hinchazón desventajosa de materiales susceptibles al ataque de las bacterias del colon, por ejemplo amilosa, se controla mediante la inclusión de un material dependiente de pH que tiene un umbral de pH de pH 6,5 o superior.

25 Una ventaja técnica adicional de la presente invención (en comparación, por ejemplo, con la formulación divulgada en el documento WO 01/76562 A) es que sustancialmente no se libera ningún fármaco durante un periodo extendido (es decir, mientras que el recubrimiento esté intacto y se esté disolviendo/desintegrando), después de lo cual el fármaco se libera relativamente rápido. Esto contrasta con los comprimidos homogéneos a partir de los cuales el perfil de liberación del fármaco es gradual desde el comienzo en vez de retardado y después pulsátil.

Aún una ventaja técnica adicional de la presente invención comparada con el documento WO 2007/122374 A es la liberación acelerada del fármaco una vez que la formulación se expone a las condiciones del entorno del colon.

30

Primer material polimérico

35 El primer material polimérico comprende típicamente un polisacárido, que contiene preferiblemente una pluralidad de unidades de glucosa, por ejemplo un poliglucósido. En una realización preferida, el polisacárido es al menos un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en almidón; amilosa; amilopeptina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenano; escleroglucano; quitina; curdulano y levano. Es también preferible que el polisacárido sea almidón, amilosa o amilopeptina, mucho más preferiblemente almidón.

40 El experto en la técnica es capaz de determinar si un material polimérico es susceptible al ataque de las bacterias del colon usando técnicas que comprenden parte del conocimiento general común. Por ejemplo, una cantidad predeterminada de un material determinado puede exponerse a un ensayo que contiene una enzima de una bacteria encontrada en el colon y se puede medir el cambio en peso del material con el tiempo.

45 El polisacárido es preferiblemente almidón. Los almidones se extraen habitualmente de fuentes naturales tales como cereales; legumbres; y tubérculos. Los almidones adecuados para su uso en la presente invención son típicamente almidones de calidad alimentaria e incluyen almidón de arroz; almidón de trigo; almidón de maíz; almidón de guisante; almidón de patata; almidón de batata; almidón de tapioca; almidón de sorgo; almidón de sago; y almidón de arruzuz. El uso de almidón de maíz se ilustra a continuación.

50 El almidón es típicamente una mezcla de dos polisacáridos diferentes, concretamente amilosa y amilopeptina. Los diferentes almidones pueden tener proporciones diferentes de estos dos polisacáridos. Los almidones de maíz más naturales (sin modificar) tienen de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso de amilosa, estando el resto hecho al menos sustancialmente de amilopeptina. Los almidones adecuados para su uso en la presente invención típicamente tienen al menos el 0,1 % en peso, por ejemplo, al menos el 10 % o el 15 %, 55 preferiblemente al menos el 35 % en peso, de amilosa.

Son adecuados los almidones con "alto contenido de amilosa", es decir, almidones que tienen al menos el 50 % en peso de amilosa. Los almidones particularmente adecuados tienen de aproximadamente el 55 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 60 % en peso o aproximadamente el 70 % en

peso de amilosa.

Los almidones adecuados para su uso en la presente invención pueden tener hasta el 100 % de amilopectina, más típicamente de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 99,9 % en peso de amilopectina. Los 5 almidones con "bajo contenido de amilosa", es decir, almidones que no tienen más del 50 % en peso de amilosa y al menos el 50 % en peso de amilopectina, por ejemplo hasta el 75 % en peso de amilopectina e incluso hasta el 99 % en peso de amilopectina, son aún adecuados. El almidón puede ser, por ejemplo, almidón de maíz oleoso sin modificar. Esto comprende típicamente aproximadamente el 100 % de amilopectina.

10 Los almidones preferidos no tienen más del 50 % en peso de amilopectina. Como se ha indicado anteriormente, los almidones particularmente adecuados son almidones con "alto contenido de amilosa" que tienen de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 45 % en peso de amilopectina.

El experto en la técnica es capaz de determinar las proporciones relativas de amilosa y amilopectina en cualquier 15 almidón determinado. Por ejemplo, se podría usar la espectroscopia de infrarrojo cercano ("NIR") para determinar el contenido de amilosa y amilopectina de un almidón usando curvas de calibración obtenidas mediante NIR usando mezclas producidas en laboratorio de cantidades conocidas de estos dos componentes. Adicionalmente, el almidón puede hidrolizarse y convertirse en glucosa usando amiloglucosidasa. Una serie de reacciones de fosforilación y oxidación catalizadas mediante enzimas da como resultado la formulación de nicotinamida adenina dinucleótido 20 fosfato ("NADPH") reducido. La cantidad de NADPH formada es estequiométrica con el contenido de glucosa original. Los kits de evaluación adecuados para este procedimiento se encuentran disponibles (por ejemplo, R-Biopharm GmbH, Alemania). Otro método que podría usarse implica someter al recubrimiento a la digestión mediante enzimas bacterianas, por ejemplo α -amilasa, para producir ácidos grasos de cadena corta ("SCFA") que pueden cuantificarse mediante cromatografía de gases-líquida usando una columna capilar.

25 Los almidones preferidos tienen amilosa en su forma vítrea, si bien la amilosa en su forma amorfa también puede usarse junto con la presente invención.

Los almidones preferidos son almidones "listos para usar", es decir, almidones que no requieren un procesamiento 30 anterior al uso en el contexto de la presente invención. Los ejemplos de almidones con "alto contenido de amilosa" particularmente adecuados incluyen Hylon™ VII (National Starch, Germany), Eurylon™ VI o Amylo N-460 (Roquette, Lestrem, Francia), o Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, Estados Unidos), cada uno de los cuales son ejemplos de almidón de maíz que tienen de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 75 % en peso de amilosa.

35 Segundo material polimérico

La presente invención implica el uso de un segundo material polimérico que se disuelve de un modo dependiente del pH. El segundo material es un polímero de formación de película que es sensible al pH, es decir, tiene un "umbral de 40 pH" que es el pH debajo del cual es insoluble en un medio acuoso y en o por encima del cual es soluble en un medio acuoso. Por lo tanto, el pH del medio circundante activa la disolución del segundo material polimérico y ninguno (o esencialmente ninguno) del segundo material polimérico se disuelve por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circundante alcanza (o excede) el umbral de pH, el segundo material polimérico se vuelve soluble.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, el término "insoluble" se usa para referirse a que 1 g de un material 45 polimérico requiere más de 10.000 ml de disolvente o "medio circundante" para disolverse a un pH determinado. Además, el término "soluble" se usa para referirse a que 1 g de un material polimérico requiere menos de 10.000 ml, preferiblemente menos de 5.000 ml, más preferiblemente menos de 1000 ml, incluso más preferiblemente menos de 100 ml o 10 ml de disolvente o medio circundante para disolverse a un pH determinado.

50 Por "medio circundante", los inventores pretenden incluir el fluido intestinal. Como alternativa, el medio circundante puede ser una solución diseñada para recrear fluido intestinal *in vitro*.

El pH normal de los jugos gástricos está habitualmente en el intervalo de pH de 1 a 3. El segundo material polimérico es insoluble por debajo de pH 6,5 y soluble a aproximadamente pH 6,5 o superior y, por lo tanto, es 55 habitualmente insoluble en los jugos gástricos. Tal material puede denominarse material gastrorresistente o material "entérico".

El segundo material polimérico tiene un umbral de pH de pH 6,5 o superior. El segundo material polimérico tiene típicamente un umbral de pH de no más de aproximadamente pH 8, por ejemplo, no más de aproximadamente pH

7,5, y preferiblemente no más de aproximadamente pH 7,2. Preferiblemente, el segundo material polimérico tiene un umbral de pH dentro de un intervalo de pH que se encuentra en el fluido intestinal. El pH del fluido intestinal puede variar de una persona a otra, pero en seres humanos sanos es generalmente pH de aproximadamente 5 a 6 en el duodeno, de aproximadamente 6 a 8 en el yeyuno, de aproximadamente 7 a 8 en el íleon, y de aproximadamente 6 a 8 en el colon. El segundo material polimérico tiene un umbral de pH de aproximadamente 6,5, es decir, es insoluble por debajo de pH 6,5 y soluble a pH de aproximadamente 6,5 o superior, y más preferiblemente tiene un umbral de pH de aproximadamente 7, es decir, es insoluble por debajo de pH 7 y soluble a pH de aproximadamente 7 o superior.

10 El umbral de pH al que el material se vuelve soluble puede determinarse por una simple técnica de titulación que será parte del conocimiento general común para el experto en la técnica.

El segundo material polimérico es típicamente un material polimérico de formación de película tal como un polímero de polimetacrilato, un polímero de celulosa o un polímero a base de polivinilo. Los ejemplos de polímeros de celulosa adecuados incluyen acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS).

El segundo material es preferiblemente un material polimérico "aniónico", es decir un material polimérico que contiene grupos que son ionizables en un medio acuoso para formar aniones (véase a continuación), y más preferiblemente un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y un éster metílico de ácido metacrílico. Tal polímero se conoce como un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Los ejemplos adecuados de dichos copolímeros son habitualmente polimetacrilatos aniónicos y de liberación no sostenida. La relación entre los grupos de ácido carboxílicos y los grupos de éster metílico (la relación "ácido:éster") en estos copolímeros determina el pH al que el copolímero es soluble. La relación ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, por ejemplo, aproximadamente 1:1 o, preferiblemente, aproximadamente 1:2. El peso molecular ("PM") de los copolímeros aniónicos preferidos es habitualmente de aproximadamente 120.000 a 150.000 g/mol, preferiblemente aproximadamente 135.000.

Los copolímeros aniónicos de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) preferidos incluyen Eudragit® S (relación ácido:éster de aproximadamente 1:2; PM de aproximadamente 135.000; umbral de pH de aproximadamente 7); y Eudragit® FS (poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/ácido metacrílico); relación ácido:éster de aproximadamente 1:10; PM de aproximadamente 220.000; umbral de pH de aproximadamente 7).

Los copolímeros de Eudragit® se fabrican y/o se distribuyen por Evonik GmbH, Darmstadt, Alemania.

Se pueden usar mezclas de materiales de polímeros de formación de película según sea apropiado. Un ejemplo de una mezcla adecuada incluirá una mezcla, por ejemplo, una mezcla 1:1, de Eudragit® L (un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) aniónico) que tiene una relación ácido:éster de aproximadamente 1:1; PM de aproximadamente 135.000; y umbral de pH de aproximadamente 6) y Eudragit® S. Sin embargo, se prefiere el uso en solitario de un material de polímero de formación de película particular, por ejemplo, un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Se prefiere en particular el uso de Eudragit® S en solitario como el segundo material polimérico.

Capa externa

La proporción del primer material polimérico con respecto al segundo material polimérico es de típicamente al menos 1:99, por ejemplo, al menos 10:90 y preferiblemente al menos 25:75. La proporción es típicamente de no más de 99:1, por ejemplo, no más de 75:25, y preferiblemente, no más de 60:40. En algunas realizaciones, la proporción no puede de más de 35:65. En algunas realizaciones preferidas, la proporción es de 10:90 a 75:25, por ejemplo, de 10:90 a 60:40 y preferiblemente de 25:75 a 60:40. En algunas realizaciones particularmente preferidas, la proporción es de 15:85 a 35:65, por ejemplo, de 25:75 a 35:65 y preferiblemente aproximadamente 30:70. En otras realizaciones particularmente preferidas, la proporción es de 40:60 a aproximadamente 60:40, por ejemplo aproximadamente 50:50.

La mezcla del primer y segundo materiales poliméricos es preferiblemente sustancialmente homogénea.

Opcionalmente, pueden incluirse excipientes convencionales tales como los excipientes seleccionados de plastificantes para la formación de películas (por ejemplo, citrato de trietilo), agentes antiadherentes (tales como monoestearato de glicerilo o GMS) y tensioactivos (tal como polisorbato 80), en cantidades de hasta el 30 % en peso

de la composición final de la preparación de recubrimiento externo.

El espesor del recubrimiento externo del núcleo es típicamente de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 150 μm . Sin embargo, el espesor de un recubrimiento específico dependerá de la composición del recubrimiento. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento es directamente proporcional a la cantidad de polisacárido en el recubrimiento. Por lo tanto, en realizaciones en las que el recubrimiento comprende almidón con alto contenido de amilosa y Eudragit™ S a una relación de aproximadamente 30:70, el espesor del recubrimiento puede ser de aproximadamente 70 μm a aproximadamente 130 μm , y preferiblemente de aproximadamente 90 μm a aproximadamente 110 μm . El espesor (en μm) para una composición de recubrimiento determinada es independiente del tamaño del núcleo.

El espesor del recubrimiento externo no está relacionado con el tamaño del núcleo pero es típicamente equivalente a aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2 , preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , y mucho más preferiblemente de aproximadamente 4 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , en base al peso en seco del segundo material polimérico, para núcleos que tienen un diámetro de aproximadamente 5×10^{-4} m a aproximadamente 25 mm.

Tercer material polimérico

20 La formulación de acuerdo con la presente invención tiene adicionalmente una capa interna que se posiciona entre el núcleo y la capa externa. La capa interna comprende un tercer material polimérico que es soluble en fluido intestinal.

Por "fluido intestinal", los inventores se refieren al fluido en el lumen del intestino de un mamífero, particularmente un ser humano. El fluido intestinal es un líquido acuoso de color amarillo pálido secretado por las glándulas que recubren las paredes del intestino. El fluido intestinal incluye fluido que se encuentra en el intestino delgado, es decir, líquido que se encuentra en el duodeno (o "fluido duodenal"), líquido que se encuentra en el yeyuno (o "líquido yeyunal") y líquido en el íleon (o "fluido ileal"), y fluido que se encuentra en el intestino grueso, por ejemplo, "fluido de colon".

30 El experto puede determinar fácilmente si un polímero es soluble en fluido intestinal. Si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa, por ejemplo, una solución tampón) a un pH de 5 a 8, entonces ese polímero será típicamente soluble en el fluido intestinal. Como alternativa, la composición del fluido intestinal es conocida y puede replicarse *in vitro*. Si un polímero es soluble en fluido intestinal artificial *in vitro*, entonces será soluble en fluido intestinal *in vivo*.

La solubilidad de los polímeros solubles en agua puede depender del pH, es decir, el tercer material polimérico puede ser un polímero sensible al pH que tenga un umbral de pH. En dichas realizaciones, el umbral de pH del tercer material polimérico es menor de, típicamente al menos 0,5 unidades de pH, menor de, y preferiblemente 0,5 a 3,5 unidades de pH, menor que el umbral de pH del segundo material polimérico. El umbral de pH del tercer material polimérico es típicamente de aproximadamente pH 4,5 a aproximadamente pH 7,5.

45 El tercer material polimérico puede ser soluble en al menos un fluido seleccionado de fluido duodenal, fluido yeyunal y fluido ileal. Sin embargo, en realizaciones preferidas, la solubilidad del tercer material polimérico en agua no depende del pH; al menos no dentro del intervalo de pH encontrado en el intestino. En realizaciones preferidas, el tercer material polimérico es soluble en fluido en cualquier punto del intestino.

Los polímeros adecuados para su uso como el tercer material polimérico contienen grupos que son ionizables en medios acuosos para formar aniones. Dichos polímeros se conocen en la técnica como polímeros "aniónicos". Los polímeros aniónicos adecuados son polímeros de ácido policarboxílico, es decir, polímeros o copolímeros que contienen una pluralidad de grupos funcionales de ácido carboxílico que son ionizables en medios acuosos tales como fluido intestinal, para formar aniones carboxilato.

55 El tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado con al menos el 10 %, preferiblemente al menos el 25 %, más preferiblemente al menos el 50 %, y mucho más preferiblemente al menos el 90 % de los grupos de ácido carboxílico que están en forma de aniones carboxilato. En realizaciones particularmente preferidas, todos los grupos de ácido carboxílico en el tercer material polimérico están en forma de aniones carboxilato. Dichos polímeros se denominan en el presente documento como "completamente neutralizados".

En realizaciones preferidas, el segundo y tercer materiales poliméricos se basan en el mismo polímero de ácido policarboxílico, teniendo el tercer material polimérico un mayor grado de neutralización que el segundo material polimérico. Por ejemplo, para un polímero de ácido policarboxílico particular, el segundo material polimérico puede estar en forma no neutralizada con el tercer material polimérico en forma parcial o totalmente neutralizada. Como alternativa, el segundo material polimérico puede estar en forma parcialmente neutralizada, con el tercer material polimérico también en forma parcialmente neutralizada (aunque parcialmente neutralizada en mayor medida), o en forma completamente neutralizada.

10 Los ejemplos de polímeros de ácido policarboxílico adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), acetato trimelitato de celulosa (CAT), goma de xantano, alginatos y goma laca. Sin embargo, el polímero de ácido policarboxílico se selecciona preferiblemente de copolímeros de un ácido (met)acrílico y un alquilo de ácido (met)acrílico, por ejemplo, éster alquílico C₁₋₄, y es particularmente adecuado un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Tal polímero se conoce como un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) o un "polimetacrilato". La relación entre los grupos de ácido carboxílicos y los grupos de éster metílico (la relación "ácido:éster") en estos copolímeros determina el pH al que el copolímero es soluble. La relación ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, por ejemplo, aproximadamente 1:1 o, preferiblemente, aproximadamente 1:2. El peso molecular ("PM") de los copolímeros aniónicos preferidos es habitualmente de aproximadamente 120.000 a 150.000 g/mol, preferiblemente aproximadamente 135.000. Los copolímeros preferidos incluyen Eudragit® L; Eudragit® S; Eudragit® FS; y Eudragit® L100-55.

Los polímeros ilustrativos se pueden usar como el tercer material polimérico en forma no neutralizada (siempre que el umbral de pH del polímero sea menor que el umbral de pH del segundo material polimérico - véase más arriba) o se puede usar al menos parcialmente, más preferiblemente completamente, de forma neutralizada.

Los polímeros parcialmente neutralizados adecuados para su uso como el tercer material polimérico, y sus métodos de producción, son conocidos en la técnica, por ejemplo, a partir de los documentos US 2008/0200482 A y WO 2008/135090 A. Estos polímeros pueden ser completamente neutralizados por la adición de más base a las soluciones de recubrimiento.

En las realizaciones preferidas, el tercer material polimérico es un copolímero al menos parcialmente, preferiblemente completamente, neutralizado de ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico. En realizaciones particularmente preferidas, el tercer material polimérico es un copolímero completamente neutralizado de ácido (met)acrílico y éster metílico del ácido (met)acrílico, particularmente Eudragit® S.

Los inventores han observado que Eudragit® S completamente neutralizado es capaz de formar una película y es fácil y completamente soluble en agua independientemente de al menos el intervalo de pH encontrado en el intestino, por ejemplo, pH de aproximadamente 5 a pH de aproximadamente 8. Eudragit® S completamente neutralizado es particularmente preferido para su uso como el tercer material polimérico en la presente invención.

Se pueden usar mezclas de materiales de polímeros de formación de película según sea apropiado. Los componentes poliméricos en dichas mezclas pueden ser polímeros aniónicos o una mezcla de polímeros aniónicos y no iónicos. Un ejemplo de una mezcla adecuada incluirá una mezcla, por ejemplo, una mezcla 1:1, de Eudragit® L y Eudragit® S, y una mezcla, por ejemplo, una mezcla 1:1, de Eudragit® S y HPMC. Sin embargo, se prefiere el uso de un material polimérico de formación de película particular en solitario, por ejemplo, un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) y Eudragit® S en particular.

50 Base

En realizaciones preferidas, la capa interna comprende al menos una base. El objetivo de la base es proporcionar un entorno alcalino en la parte inferior de la capa externa una vez que el fluido intestinal comienza a penetrar en la capa externa. Sin quedar ligado a ninguna teoría particular, los inventores creen que el entorno alcalino facilita la desintegración de la capa externa ya que el pH del entorno alcalino está por encima del umbral de pH del segundo material polimérico, acelerando de este modo la liberación del fármaco de la formulación una vez el recubrimiento externo se disuelve y/o se desintegra.

En principio, se puede usar cualquier base farmacológicamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen bases

inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido amónico, y bases orgánicas tales como trietanolamina, bicarbonato sódico, carbonato potásico, fosfato trisódico, citrato trisódico o aminas fisiológicamente toleradas tales como trietilamina. Se prefieren las bases de hidróxido en general, e hidróxido sódico en particular.

- 5 En realizaciones en las que el tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico completamente neutralizado, la base atrapada dentro de la capa interna suele ser la base que se usó para neutralizar el polímero y para ajustar el pH de la preparación de recubrimiento interno a un pH de aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 10 (véase a continuación).
- 10 La cantidad de base presente en la capa interna dependerá, al menos en parte, del pH final de la preparación de recubrimiento interno antes de revestir un lote determinado de núcleos; la cantidad de núcleos a recubrir en el lote; la cantidad de la preparación de recubrimiento interno usada en el proceso de recubrimiento del lote; y la eficacia del proceso de recubrimiento en términos de la cantidad de preparación de recubrimiento desperdiciada.

15 Agente tampón

El recubrimiento interno preferiblemente comprende al menos un agente tampón. El propósito del agente tampón es proporcionar la capacidad de tampón de pH en la parte inferior de la capa externa una vez que el fluido intestinal comienza a penetrar en la capa externa. Sin desear quedar ligado a alguna teoría particular, los inventores creen que el agente tampón aumenta la capacidad de tampón en la capa interna de disolución y facilita la ionización y la disolución del polímero en la capa externa. Se cree que, para un pH dado, cuanto mayor es la capacidad del tampón, más rápida es la velocidad de disolución del polímero. En realizaciones en las que hay una base en la capa interna, el agente tampón ayuda a mantener el entorno alcalino debajo de la capa externa una vez que el fluido intestinal penetra en la capa externa.

25 El agente tampón puede ser un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico farmacológicamente aceptable que tiene de 1 a 16, preferiblemente de 1 a 3, átomos de carbono. Los ácidos carboxílicos adecuados se divulgan en el documento WO 2008/135090 A. El ácido cítrico es un ejemplo de tal ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos se pueden usar en forma de sal de carboxilato, y también se pueden usar mezclas de ácidos carboxílicos, sales de carboxilato o ambas.

35 El agente tampón también puede ser una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio, y una sal de metal soluble. Como metales para las sales metálicas solubles, se pueden mencionar manganeso, hierro, cobre, cinc y molibdeno. Además, preferiblemente, la sal inorgánica se selecciona de cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato y borato. Los fosfatos tales como el dihidrogenofosfato de potasio se prefieren sobre otras sales de tampón inorgánicas y tampones de ácidos orgánicos debido a su mayor capacidad de tampón al pH de la solución de recubrimiento, por ejemplo pH 8.

40 El tampón o tampones están usualmente presentes en la capa interna en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 4 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 3 % en peso, y más preferiblemente aproximadamente el 1 % en peso, basándose en el peso en seco del tercer material polimérico.

Capa interna

45 Además del agente tampón y/o la base, la capa interna puede comprender excipientes convencionales para películas poliméricas, incluyen los excipientes seleccionados de plastificantes (tales como citrato de trietilo), agentes antiadherentes (tales como GMS), y tensioactivos (tales como polisorbato 80).

50 El espesor del recubrimiento interno del núcleo es típicamente de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 150 μm . Al igual que con la capa externa, el espesor de la capa interna no está relacionado con el tamaño del núcleo pero es típicamente equivalente a de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2 , preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , y mucho más preferiblemente de aproximadamente 3 mg/cm^2 a aproximadamente 7 mg/cm^2 , basándose en el peso en seco del tercer material polimérico, para núcleos

55 que tienen un diámetro de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 30 mm.

Capas adicionales opcionales

La formulación de la presente invención puede tener una capa adicional (o de aislamiento) entre el núcleo activo y la

capa interna y/o una capa de recubrimiento superior que recubre la capa externa. Se prefiere la presencia de una capa de aislamiento entre el núcleo activo y la capa interna. Se puede usar cualquier capa de aislamiento adecuada conocida por el experto. En una realización preferida, la capa de aislamiento comprende un polímero no iónico tal como HMPC o PVA. La capa de aislamiento puede comprender adicionalmente polietilenglicol.

5

El núcleo

El "núcleo" es el cuerpo sólido sobre el que se aplica la capa interna. El núcleo puede ser cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, un comprimido, un sedimento, un gránulo, una micropartícula, una cápsula dura o blanda, o una microcápsula.

10

El núcleo comprende el fármaco o los fármacos. El fármaco o los fármacos pueden estar contenidos dentro del cuerpo del núcleo, por ejemplo, dentro de la matriz de un comprimido o un gránulo, o dentro de los contenidos encapsulados dentro de una cápsula. Como alternativa, el fármaco puede estar en un recubrimiento aplicado al núcleo, por ejemplo, cuando el núcleo es una perla de material comestible tal como azúcar, por ejemplo, donde el núcleo está en forma de una perla o gragea sin igual.

15

El núcleo puede consistir en el fármaco o los fármacos, o más habitualmente puede consistir en el fármaco o los fármacos y al menos un excipiente farmacológicamente aceptable. A este respecto, el núcleo es típicamente un comprimido o gránulo y consiste en una mezcla del fármaco o los fármacos con una carga o material diluyente, por ejemplo, material de lactosa o celulosa tal como celulosa microcristalina; un aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona ("PVP") o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); un disgregante, por ejemplo, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™) y almidón glicolato sódico (por ejemplo, Explotab™); y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y talco. El núcleo puede ser un granulado comprimido que comprende al menos algunos de estos materiales.

20

25

El núcleo puede estar sin recubrir o, como se ha indicado anteriormente, el propio núcleo puede comprender un recubrimiento tal como una capa de aislamiento sobre la cual se aplica la capa interna.

El diámetro mínimo de cada núcleo es típicamente al menos aproximadamente 10<-4> m, usualmente al menos aproximadamente 5 x 10<-4> m y, preferiblemente, al menos aproximadamente 10<-3> m. El diámetro máximo usualmente no es más de 30 mm, típicamente no más de 25 mm y, preferiblemente, no más de 20 mm. En realizaciones preferidas, el núcleo tiene un diámetro de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 25 mm, y preferiblemente de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 4 mm (por ejemplo, para gránulos o mini-comprimidos) o de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 25 mm (por ejemplo, para ciertos comprimidos o cápsulas). El término "diámetro" se refiere a la dimensión lineal más grande a través del núcleo.

30

35

La formulación puede comprender una pluralidad de núcleos recubiertos con el fin de proporcionar una única dosis del/de los fármacos, particularmente en realizaciones en las que el núcleo es "pequeño", por ejemplo, que tiene un diámetro de menos de 5 mm. Pueden preferirse formas de dosificación de unidades múltiples que comprenden núcleos recubiertos que tienen un diámetro de menos de 3 mm.

40

La presente invención tiene aplicación en una formulación de liberación de fármaco multifásica que comprende al menos dos pluralidades de núcleos recubiertos, por ejemplo, gránulos recubiertos, en la misma forma de dosificación, por ejemplo, una cápsula, en la que los núcleos recubiertos de una pluralidad se diferencian de los núcleos recubiertos de la o las otras pluralidades por el recubrimiento. Los recubrimientos pueden diferir de una pluralidad a la siguiente en términos de espesor o composición del recubrimiento, por ejemplo, la relación y/o identidad de los componentes. Las formulaciones de liberación de fármaco multifásicas serán particularmente adecuadas para quienes padecen la enfermedad de Crohn que afecta a diferentes regiones a lo largo del intestino.

45

50

La liberación de las formulaciones de acuerdo con la presente invención típicamente se retrasa hasta al menos el ileon distal y, preferiblemente, el colon. La liberación de ciertas formulaciones también puede ser sostenida. Sin embargo, en las formulaciones preferidas, la liberación es pulsátil.

El tiempo entre la exposición inicial a las condiciones adecuadas para la liberación del fármaco y el inicio de la liberación del fármaco se conoce como el "tiempo de desvanecimiento". El tiempo de desvanecimiento depende de varios factores, incluidos el espesor y la composición del recubrimiento, y puede variar de un paciente a otro. Las formulaciones de acuerdo con la presente invención muestran habitualmente un tiempo de desvanecimiento en condiciones colónicas de al menos 10 minutos. En la mayoría de las realizaciones, el tiempo de desvanecimiento es

55

de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas. Por ejemplo, el tiempo de desvanecimiento en la suspensión fecal a pH 6,8 puede ser de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas. La liberación completa del medicamento se puede lograr en no más de 5 horas, por ejemplo, no más de 4 horas, después de la exposición a estas condiciones.

5

Una formulación se define usualmente como gastroresistente si hay menos del 10 % en peso de liberación de fármaco en medios ácidos después de 2 horas. Las formulaciones de acuerdo con la presente invención típicamente muestran mucho menos del 10 % en peso de liberación del fármaco en medios ácidos y pueden considerarse gastroresistentes. Las formulaciones normalmente muestran menos del 1 % en peso de liberación de fármaco en medios ácidos y, típicamente, no muestran sustancialmente liberación de fármaco en medios ácidos. Cuando el almidón se combina con un material de formación de película de acrilato para formar la capa externa del recubrimiento para el núcleo, se produce típicamente menos del 5 % de liberación del fármaco durante 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado.

10

15 En una realización, el núcleo es un comprimido que tiene un diámetro de 15-25 mm. La capa externa preferiblemente comprende una mezcla 30:70 de almidón con alto contenido de amilosa, por ejemplo, Eurylon™ VII o VI, y un polímero de polimetacrilato, por ejemplo, Eudragit™ S, y la capa interna preferiblemente comprende un polímero de polimetacrilato completamente neutralizado, por ejemplo, Eudragit™ S, aplicado a partir de una preparación de recubrimiento interno que tiene un pH de aproximadamente 8. El núcleo está preferiblemente recubierto con la capa interna a un espesor de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 mg/cm² (basado en el peso en seco del polímero de polimetacrilato) para formar un núcleo recubierto de capa interna, que después se recubre con la capa externa hasta un espesor de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 mg/cm² (basado en el peso en seco del polímero de polimetacrilato).

20

25 Diferentes aspectos

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de acuerdo con el primer aspecto para su uso en un método de tratamiento médico del cuerpo humano o animal por terapia.

30 El núcleo comprende al menos un fármaco. La formulación se usa generalmente para administrar un solo fármaco como el único componente terapéuticamente activo. Sin embargo, más de un medicamento se puede administrar en una sola formulación.

35 La formulación de la presente invención está diseñada para administrar una amplia gama de fármacos. Los fármacos adecuados incluyen aquellos fármacos que se conocen para administración intestinal usando formulaciones orales de liberación retardada conocidas. La presente invención se puede usar para administrar fármacos que tienen un efecto local o sistémico.

40 La formulación de la presente invención tiene una aplicación particular en la administración intestinal de un fármaco que comprende al menos un grupo ácido tal como un grupo ácido carboxílico. Dichos medicamentos pueden ser medicamentos ácidos o zwitteriónicos. Un ejemplo de tal medicamento es el ácido 5-aminosalicílico (5ASA o mesalazina).

45 La identidad del fármaco o los fármacos en la formulación obviamente depende de la afección a tratar. A este respecto, la formulación tiene una aplicación particular en el tratamiento de la IBD (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección; y carcinoma, particularmente cáncer de colon o colorrectal.

50 Para el tratamiento o la prevención de la IBD, la formulación puede comprender al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, 5ASA); esteroides (por ejemplo, prednisolona, budesonida o fluticasona); inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina y metotrexato); y antibióticos.

55 Para el tratamiento o prevención del cáncer, la formulación puede comprender al menos un agente antineoplásico. Los agentes antineoplásicos adecuados incluyen fluorouracilo; metotrexato; dactinomicina; bleomicina; etopósido; taxol; vincristina; doxorubicina; cisplatino; daunorrubicina; VP-16; raltitrexed; oxaliplatino; y derivados farmacológicamente aceptables y sales de los mismos. Para la prevención de cáncer de colon o cáncer colorrectal, principalmente en pacientes que padecen colitis, la formulación puede comprender el agente antiinflamatorio, 5ASA.

Para el tratamiento o la prevención de IBS, estreñimiento, diarrea o infección, la formulación puede comprender al

menos un agente activo adecuado para el tratamiento o la prevención de estas afecciones.

Se pueden usar también derivados y/o sales farmacológicamente aceptables de los fármacos en la formulación. Un ejemplo de una sal adecuada de prednisolona es metilprednisolona, succinato sódico. Un ejemplo adicional es el
5 propionato de fluticasona.

La presente invención tiene una aplicación particular en el tratamiento de IBD (particularmente, colitis ulcerosa) o la prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal (principalmente en pacientes con colitis), ambos usando 5ASA. También tiene aplicación como un portal de entrada de medicamentos en la circulación sistémica a través del colon.
10 Esto es particularmente ventajoso para los fármacos peptídicos y proteínicos que son inestables en el tracto gastrointestinal superior. La presente invención también se puede utilizar con el propósito de cronoterapia.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para dirigir un fármaco al colon que comprende administrar a un paciente una formulación como se ha definido anteriormente.
15

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de IBD (particularmente colitis ulcerosa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección; y cáncer.

20 También se proporciona el uso de al menos un fármaco seleccionado de agentes antiinflamatorios y esteroides en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de IBD. Además, también se proporciona el uso de al menos un agente antineoplásico en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de carcinoma. Además, también se proporciona el uso de 5ASA en la fabricación de un medicamento
25 que comprende una formulación como se ha definido anteriormente para su uso en la prevención del cáncer de colon o cáncer colorrectal.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento médico o prevención de IBD o carcinoma que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéutica de una
30 formulación como se ha definido anteriormente.

La formulación típicamente comprenderá una cantidad terapéuticamente eficaz del o de cada fármaco que puede ser de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso, basado en el peso total de la formulación. La dosificación real se determinará por el experto usando su conocimiento general común. Sin
35 embargo, a modo de ejemplo, las formulaciones de dosis "bajas" típicamente comprenden no más de aproximadamente el 20 % en peso del fármaco, y preferiblemente comprenden de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 5 % en peso, del fármaco. Las formulaciones de dosis "altas" típicamente comprenden al menos el 40 % en peso del fármaco, y preferiblemente de aproximadamente el 45 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 50 % en
40 peso o aproximadamente el 80 % en peso.

Método

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir una formulación
45 de fármaco de liberación retardada para administración oral con el fin administrar un fármaco al colon de acuerdo con el primer aspecto. El método comprende:

formar un núcleo que comprende un fármaco;
recubrir el núcleo usando una preparación de recubrimiento interno que comprende un tercer material
50 polimérico que es soluble en el fluido intestinal, en un sistema de disolvente para formar un núcleo revestido interno;
revestir el núcleo revestido interno con una preparación de recubrimiento externo que comprende un primer material polimérico que es susceptible al ataque por bacterias del colon, y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH de aproximadamente 6,5 o superior en un sistema disolvente, para formar un
55 núcleo revestido externo,

en el que dicho tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, en el que al menos 10 % de los grupos ácido carboxílico del polímero de ácido policarboxílico están en forma de aniones carboxilato.

El sistema disolvente de la preparación de recubrimiento interno es preferiblemente acuoso.

El método comprende típicamente dispersar un polímero de ácido policarboxílico en un disolvente, opcionalmente con un agente tampón, y añadir base para neutralizar al menos parcialmente el polímero de ácido policarboxílico para formar la preparación de recubrimiento interno. En realizaciones preferidas, la cantidad de base añadida es al menos suficiente para neutralizar completamente el polímero de ácido policarboxílico.

El pH de la preparación de recubrimiento interno se ajusta preferiblemente para que sea de aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 10, por ejemplo, de aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 8,5, preferiblemente de aproximadamente pH 7,8 a aproximadamente pH 8,2, y más preferiblemente de aproximadamente pH 8.

El recubrimiento externo se puede aplicar usando el método descrito en el documento WO 2007/122374 A.

Ejemplos

Las realizaciones preferidas de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos, en los que:

La FIG. 1 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo a partir de comprimidos de 400 mg de comprimidos de 5ASA recubiertos con (a) una única capa de Eudragit® S en solitario (Ejemplo comparativo 1), (b) una única capa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo comparativo 2), (c) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de Eudragit® S (Ejemplo comparativo 3), o (d) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo 1), cuando se expone a HCl 0,1 N durante 2 horas y después tampón de Krebs (pH 7,4) durante 8 horas;

la FIG. 2 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo a partir de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con (a) una única capa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo comparativo 2), (b) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de Eudragit® S (Ejemplo comparativo 3), o (c) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo 1), cuando se expone a lodo fecal a pH 6,8 durante 24 horas;

la FIG. 3 es un gráfico que compara la liberación del fármaco en función del tiempo a partir de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con (a) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de Eudragit® S (Ejemplo comparativo 3), o (b) una capa interna de Eudragit® S completamente neutralizada y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo 1), cuando se expone a lodo fecal a pH 6,5 durante 24 horas; y

la FIG. 4 es un gráfico que representa la liberación del fármaco en función del tiempo a partir de comprimidos de 400 mg de 5ASA recubiertos con una capa interna de totalmente neutralizada Eudragit® S y una capa externa de una mezcla 30:70 de almidón y Eudragit® S (Ejemplo 1), al exponerse a tampón de Hanks a pH 6,8.

Materiales

Se adquirió ácido 5-aminosalicílico (mesalazina EP) en Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Suecia. La lactosa (Tabletose 80) se adquirió en Meggle, Hamburgo, Alemania. El almidón glicolato sódico (Explotab™) se adquirió en JRS Pharma, Rosenberg, Alemania. El talco se adquirió en Luzenac Deutschland GmbH, Düsseldorf, Alemania. Se adquirió polivinilpirrolidona (PVP) en ISP Global Technologies, Köln, Alemania. El estearato de magnesio se adquirió en Peter Greven GmbH, Bad Münstereifel, Alemania. Eudragit® S 100 se adquirió en Evonik, Darmstadt, Alemania. El almidón de maíz (N-460) se adquirió en Roquette, Lestrem, Francia. El polisorbato 80, butan-1-ol e hidróxido de sodio se adquirieron todos en Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza. El dihidrogenofosfato de potasio, el monoestearato de glicerilo (GMS) y el citrato de trietilo (TEC) se adquirieron todos en VWR international LTD, Poole, Reino Unido.

Preparación de núcleos de comprimidos de 400 mg de 5ASA

Se prepararon comprimidos de forma alargada con dimensiones de 14,5 x 5,7 mm mediante granulación en lecho fluido seguido de mezcla y compresión. Cada comprimido contiene el 76,9 % en peso de 5ASA (400 mg; fármaco); 14,7 % en peso de lactosa (carga); 1,7 % en peso de PVP (aglutinante); 3,5 % en peso de almidón glicolato sódico (disgregante); y el 2 % en peso de talco y el 1,2 % en peso de estearato de magnesio (lubricantes).

Los núcleos de comprimido obtenidos se recubrieron como se analiza a continuación.

Ejemplo 1 (Doble capa de Eudragit® S y almidón)

5

Capa interna

La capa de recubrimiento interna se aplicó usando una preparación acuosa de Eudragit® S 100, donde el pH se ajusta a pH 8. La composición de la capa interna también incluye el 50 % de citrato de trietilo (basado en el peso en seco del polímero), el 10 % de dihidrogenofosfato de potasio (basado en el peso en seco del polímero), el 10 % de monoestearato de glicerilo (GMS, basado en el peso en seco del polímero), y el 40 % de polisorbato 80 (basado en el peso de GMS). El pH se ajustó usando NaOH 1 M hasta que se obtuvo el pH 8. El dihidrogenofosfato de potasio y el citrato de trietilo se disolvieron en agua destilada, seguido de la dispersión del Eudragit® S 100 en agitación mecánica. El pH de la dispersión se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y se dejó mezclar durante 1 hora.

15

Se preparó una dispersión de GMS a una concentración del 10 % p/p. El polisorbato 80 (40 % basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. La dispersión se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

20

La dispersión de GMS se añadió a la solución Eudragit® S 100 neutralizada y la preparación final se recubrió sobre 400 mg de núcleos de comprimidos de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento por pulverización en lecho fluido hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm². El contenido total de sólidos de la solución de recubrimiento es del 10 %. Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 20 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40 °C.

25

Capa externa

La capa de recubrimiento externa se aplicó a partir de una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una solución Eudragit® S 100 orgánica. La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición y luego se enfrió en agitación durante una noche. El % de contenido de sólidos de la preparación enfriada se calculó en base al peso final de la dispersión (considerando la evaporación durante el calentamiento).

35

La solución Eudragit® S 100 orgánica se preparó disolviendo Eudragit® S 100 en etanol al 96 % con agitación a alta velocidad. La solución final contenía aproximadamente el 6 % de sólidos de polímero. Se añadió gota a gota la dispersión de almidón a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una relación de almidón:Eudragit® S de 30:70.

40

La mezcla se mezcló durante 2 horas y se añadieron citrato de trietilo al 20 % (basado en peso total del polímero) y monoestearato de glicerilo al 5 % (GMS, basado en el peso total del polímero), y se mezclaron durante 2 horas más.

Se añadió el GMS en forma de una dispersión preparada a una concentración del 5 % p/p. El polisorbato 80 (40 % basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta dispersión se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

45

La preparación final se revistió sobre núcleos de comprimidos de 5ASA, previamente recubiertos con la capa de recubrimiento interna, usando una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido hasta que se obtuvo un recubrimiento que tenía 7 mg de polímero Eudragit®/cm². Los parámetros de recubrimiento de pulverización fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 14 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40 °C.

50

Ejemplo comparativo 1 (recubrimiento de capa única de Eudragit® S)

55

La capa de recubrimiento que contiene Eudragit® S 100 se aplicó como una composición de recubrimiento orgánico. La composición de recubrimiento contenía citrato de trietilo al 20 % (basado en el peso del polímero en seco), monoestearato de glicerilo al 10 % (basado en el peso del polímero en seco) y polisorbato 80 al 40 % (basado en el peso de GMS). Brevemente, se disolvió citrato de trietilo en etanol al 96 % seguido de Eudragit® S 100 bajo

agitación mecánica y la mezcla continuó durante 1 hora.

Se añadió el GMS en forma de una dispersión preparada a una concentración del 10 % p/p. El polisorbato 80 (40 % basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta preparación se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

La dispersión de GMS se añadió a la solución de Eudragit® S orgánica y la solución de recubrimiento final se revistió sobre los núcleos de comprimidos de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido para conseguir una cantidad de recubrimiento de 5 mg de polímero/cm². Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 16 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40 °C.

Ejemplo comparativo 2 (recubrimiento de capa única de Eudragit® S y almidón)

La composición de capa de recubrimiento contiene una mezcla de una dispersión acuosa de almidón y una solución Eudragit® S 100 orgánica. La dispersión acuosa de almidón se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido de agua, bajo agitación magnética. La relación de almidón de maíz:butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición y luego se enfrió en agitación durante una noche. El % de contenido de sólidos de la preparación enfriada se calculó en base al peso final de la dispersión (considerando la evaporación durante el calentamiento).

La solución Eudragit® S orgánica se preparó por disolución de Eudragit® S 100 en etanol al 96 % con agitación a alta velocidad. La solución final contenía aproximadamente el 6 % de sólidos de polímero. Se añadió gota a gota la dispersión de almidón a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una relación de almidón:Eudragit S de 30:70. La mezcla se mezcló durante 2 horas y se añadieron citrato de trietilo al 20 % (basado en peso total del polímero) y monoestearato de glicerilo al 5 % (basado en el peso total del polímero), y la mezcla se mezcló durante 2 horas más.

Se añadió el GMS en forma de una dispersión preparada a una concentración del 5 % p/p. El polisorbato 80 (40 % basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta preparación se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

La preparación final se revistió sobre los núcleos de comprimidos de 5ASA en una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido hasta que se obtuvieron 7 mg de polímero Eudragit® S/cm². Los parámetros de recubrimiento de pulverización fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 14 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40 °C.

Ejemplo comparativo 3 (Recubrimiento de capa doble de Eudragit® S)

Capa interna

La capa de recubrimiento interna está compuesta por una preparación acuosa de Eudragit® S 100, donde el pH se ajusta a pH 8. La composición de la capa interna también incluye el 50 % de citrato de trietilo (basado en el peso en seco del polímero), el 10 % de dihidrogenofosfato de potasio (basado en el peso en seco del polímero), el 10 % de monoestearato de glicerilo (basado en el peso en del polímero seco), y el 40 % de polisorbato 80 (basado en el peso de GMS). El pH se ajustó usando NaOH 1 M hasta que se obtiene el pH 8. El dihidrogenofosfato de potasio y el citrato de trietilo se disolvieron en agua destilada, seguido de la dispersión del Eudragit® S 100 en agitación mecánica. El pH se ajustó entonces a pH 8 con NaOH 1 M y se dejó mezclar durante 1 hora.

Se preparó una dispersión de GMS a una concentración del 10 % p/p. El polisorbato 80 (40 % basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta preparación se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.

La dispersión de GMS se añadió a la solución Eudragit® S neutralizada y la preparación final se recubrió sobre núcleos de comprimidos de 5ASA, usando una máquina de recubrimiento por pulverización en lecho fluido hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm². El contenido total de sólidos de la solución de recubrimiento es del 10 %. Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de

pulverización 20 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40 °C.

Capa externa

- 5 La capa de recubrimiento externa está compuesta por Eudragit® S 100, aplicado como una solución orgánica. La solución de recubrimiento contiene citrato de trietilo al 20 % (basado en el peso del polímero en seco), monoestearato de glicerilo al 10 % (basado en el peso del polímero en seco) y polisorbato 80 al 40 % (basado en el peso de GMS). Brevemente, se disolvió citrato de trietilo en etanol al 96 % seguido de Eudragit® S 100 bajo agitación mecánica y la mezcla continuó durante 1 hora.
- 10 Se preparó una dispersión de GMS a una concentración del 10 % p/p. El polisorbato 80 (40 % basado en el peso de GMS) se disolvió en agua destilada seguido de dispersión del GMS. Esta dispersión se calentó después a 75 °C durante 15 minutos bajo fuerte agitación magnética para formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y bajo agitación.
- 15 La preparación de GMS se añadió a la solución de Eudragit® S 100 y la solución de recubrimiento final se revistió sobre núcleos de comprimidos de 5ASA, previamente recubiertos con la capa de recubrimiento interna, utilizando una máquina de recubrimiento por pulverización de lecho fluido para lograr una cantidad de recubrimiento de 5 mg de polímero Eudragit® S/cm². Los parámetros de recubrimiento fueron como se indica a continuación: velocidad de pulverización 16 ml/min/kg de comprimidos, presión de atomización 0,2 bar y temperatura del aire de entrada 40 °C.
- 20

Ensayo de liberación del fármaco n.º 1: efecto del pH en solitario

- Se realizaron estudios de disolución *in vitro* en un aparato USP de tipo II usando una velocidad de paletas de 50 rpm y una temperatura del medio de 37 ± 0,5 °C. Los comprimidos se ensayaron primero en HCl 0,1 M durante 2 horas, seguido de 8 horas en tampón de Krebs (pH 7,4). El pH del tampón se estabilizó a 7,4 ± 0,05 mediante burbujeo continuo con CO₂ al 5 %/O₂ al 95 %. Las medidas de absorbancia se tomaron a intervalos de 5 minutos, con una longitud de onda de absorbancia de 301 nm en HCl y 330 nm en tampón de Krebs. La composición por litro del tampón de Krebs es 0,16 g de KH₂PO₄, 6,9 g de NaCl, 0,35 g de KCl, 0,29 g de MgSO₄·7H₂O, 0,376 g de CaCl₂·2H₂O y 2,1 g de NaHCO₃. Solamente se representan en la FIG. 1 las medidas tomadas a intervalos de 15 minutos.
- 25
- 30

Ensayo de liberación del fármaco Drug n.º 2 - lodo fecal a pH 6,8

- 35 Los ensayos de fermentación usados para ensayar las formulaciones se basaron en el método descrito por Hughes et al. ("In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota" FEMS Microbiol. Ecol.; 2008; 64(3); págs. 482 a 493).

- El medio basal usado para permitir el crecimiento de bacterias se preparó de acuerdo con la publicación citada anteriormente y la composición por litro es como se indica a continuación: 2 g de agua de peptona; 2 g de extracto de levadura; 0,1 g de NaCl; 0,04 g de K₂HPO₄; 0,01 g de MgSO₄·7H₂O; 0,01 g de CaCl₂·6H₂O; 2 g de NaHCO₃; 0,005 g de hemina; 0,5 g de L-cisteína HCl; 0,5 g de sales biliares; 2 ml de Tween 80; 10 ml de vitamina K; y 4 ml de solución de resazurina al 0,025 % (p/v). Esta composición se mezcló en una relación de 1:1 con un lodo fecal, que se preparó homogeneizando heces humanas frescas (3 donantes diferentes) en solución salina tamponada con fosfato a pH 6,8 a una concentración del 40 % p/p. La concentración final del lodo fecal preparado (diluido con medio basal) es del 20 % p/p. Los donantes no habían recibido tratamiento con antibióticos durante al menos 3 meses antes del estudio.
- 40
- 45

- Cada experimento se repitió 3 veces, es decir, los comprimidos de cada lote de ensayo se probaron en 3 recipientes diferentes con lodo fecal (un comprimido por recipiente).
- 50

- El pH del lodo se ajustó a 6,8 añadiendo gota a gota NaOH 4 M, dispersando el NaOH con una cuchara estéril y volviendo a medir el pH. El medidor de pH se dejó equilibrar dentro de la estación de trabajo anaerobia (a 37 °C y 70 % de HR) durante aproximadamente 10 minutos antes de la calibración. El electrodo de pH se calibró usando un método de dos puntos con soluciones de tampón a pH 7,01 y 4,01.
- 55

Cada comprimido que se ensayó se puso en un recipiente transparente de plástico individual que contenía 210 ml de lodo.

Los recipientes se colocaron en un agitador orbital de sobremesa Vibrax® básico IKA® VXR a una velocidad de 100 sacudidas por minuto. Esta velocidad de agitación no causó daños mecánicos a los recubrimientos de los comprimidos.

- 5 Se eliminaron muestras de 1,5 ml a las 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 24 horas en tubos Eppendorf etiquetados de 1,5 ml. Después del tiempo 0, antes de que se retirara una muestra, el lodo se agitó manualmente para asegurar que el fármaco activo se disolviera homogéneamente en el lodo. Las muestras se retiraron de 2 sitios diferentes.

- Se encontró que el pH cayó por debajo de pH 6,8 durante las primeras cuatro horas. Por lo tanto, durante este período, el pH se midió cada 30 minutos y se ajustó a pH 6,8 usando NaOH 4 M. Después de 4 horas, el pH se verificó cada hora y se ajustó usando NaOH o HCl cuando fue necesario.

- Todos los tubos Eppendorf se centrifugaron a 13.000 rpm desde los 10 minutos utilizando una Centrifuga Internacional Eppendorf 5415. El sobrenadante se recogió de los tubos Eppendorf usando una jeringa de 1 ml y se filtró a través de una unidad de filtro accionada por jeringa Millex GP de 0,22 µm en pocillos de plástico.

- Se midieron 100 µl del sobrenadante filtrado usando una micropipeta en viales de HPLC de vidrio de color ámbar de 2 ml etiquetados y se diluyeron con 900 µl de fase móvil (agua al 95 %, metanol al 5 % y ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA)).

- Las muestras se analizaron para determinar el contenido de 5ASA usando una HPLC Agilent Technologies Serie 1200 usando las siguientes condiciones:

Columna de HPLC:	LichroCart 250-4 (Merck Chemicals)
Fase móvil:	agua al 95 %, metanol al 5 % y ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA)
Caudal:	1 ml/minuto
Temperatura:	40 °C
Detección UV:	228 nm

25 Ensayo de liberación del fármaco Drug n.º 3 - lodo fecal a pH 6,5

En cuanto al Ensayo de liberación del fármaco n.º 2, el pH del lodo fecal se mantuvo a pH 6,5.

Ensayo de liberación del fármaco n.º 4 - Disolución en tampón de Hanks a pH 6,8

- Se realizaron estudios de disolución *in vitro* en un aparato USP de tipo II usando una velocidad de paletas de 50 rpm y una temperatura del medio de $37 \pm 0,5$ °C. Los comprimidos se ensayaron primero en HCl 0,1 M durante 2 horas, seguido de 8 horas en tampón de Hanks (pH 6,8). El pH del tampón se estabilizó a $6,8 \pm 0,05$ mediante burbujeo continuo con CO₂ al 5 %/O₂ al 95 %. Las medidas de absorbancia se tomaron a intervalos de 5 minutos, con una longitud de onda de absorbancia de 301 nm en HCl y 330 nm en tampón de Hanks a pH 6,8. La composición por litro del tampón de Hanks es de 0,06 g de KH₂PO₄, 0,06 g de Na₂HPO₄·2H₂O, 8,0 g de NaCl, 0,4 g de KCl, 0,2 g de MgSO₄·7H₂O, 0,139 g de CaCl₂·2H₂O y 0,350 g de NaHCO₃.

Resultados

- Los resultados presentados en las FIGS. 1 a 4 demuestran que los comprimidos recubiertos de acuerdo con la presente invención son significativamente superiores a los comprimidos de los ejemplos comparativos. A este respecto, se observa una aceleración de la liberación del fármaco para los comprimidos de acuerdo con la presente invención, tanto a un pH mayor (pH 7,4) que el umbral de pH (7) del segundo material polimérico como a un pH inferior (pH 6,8) o pH 6,5) al umbral de pH, con respecto a los comprimidos comparativos.

- En una solución acuosa a pH 7,4 (ensayo de liberación del fármaco n.º 1; FIG. 1), no se produjo liberación de 5ASA de ninguno de los comprimidos ensayados en las 2 horas desde la exposición de los comprimidos a condiciones gástricas simuladas. Sin embargo, debe apreciarse que, una vez que los comprimidos se expusieron a pH 7,4, la liberación inicial de 5ASA de los comprimidos del Ejemplo 1 tuvo lugar significativamente antes que en el Ejemplo comparativo 1 (que es una formulación de liberación en el colon de sitio específico convencional) y que en el Ejemplo comparativo 2 (que es una formulación de liberación en el colon de sitio específico descrita en el documento WO 2007/122374). El perfil de liberación de 5ASA del Ejemplo 1 siguió de cerca al del Ejemplo comparativo 3. Los perfiles de liberación similares pueden explicarse por las similitudes en las propias formulaciones (Ejemplo 1 que

difiere solamente en la presencia de almidón en el recubrimiento externo) y la ausencia de cualquier enzima del colon en el medio circundante para digerir el almidón.

5 En el lodo fecal a pH 6,8 (ensayo de liberación del fármaco n.º 2; FIG. 2), se produjo la liberación inicial de 5ASA de los comprimidos del Ejemplo 1 después de aproximadamente 1 hora, y se produjo la liberación completa en aproximadamente 3 horas después de la liberación inicial. Por el contrario, la liberación inicial de los comprimidos de ambos Ejemplos comparativos 2 y 3 se produjo después de aproximadamente 2 horas, produciéndose una liberación significativa de los comprimidos del Ejemplo comparativo 3 solamente después de 6 horas. Además, aunque los comprimidos del Ejemplo comparativo 2 proporcionaron una liberación completa después de 10 aproximadamente 5 horas, los comprimidos del Ejemplo comparativo 3 proporcionaron menos del 40 % de liberación durante 24 horas. Los resultados indican que la presencia de la capa soluble interna acelera la liberación del fármaco en condiciones colónicas a partir de comprimidos que tienen una capa externa que comprende una mezcla de almidón y Eudragit S. Los resultados también indican que, sin el polisacárido en la capa externa (Ejemplo comparativo 3), la liberación en condiciones del colon no está completa.

15 En una suspensión fecal a pH 6,5 (ensayo de liberación del fármaco n.º 3; FIG. 3), se produjo la liberación inicial de 5ASA de los comprimidos del Ejemplo 1 después de aproximadamente 2 horas, mientras que la liberación inicial de los comprimidos comparativos solamente se produjo después de aproximadamente 8 horas. Además, aunque el pH del medio circundante estaba significativamente por debajo del umbral de pH de Eudragit S, los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 1 tenían una liberación de aproximadamente el 40 % de 5ASA después de 20 aproximadamente 8 horas. Por el contrario, las tabletas del Ejemplo comparativo 3 habían liberado menos del 10 % de 5ASA después de 24 horas. Estos resultados indican que la presencia de almidón en la capa externa permite la liberación de una cantidad significativa de la sustancia activa al exponerse a enzimas del colon aunque el pH del medio circundante está muy por debajo del umbral de pH del segundo material polimérico.

25 Los inventores también han observado que menos del 10 % de 5ASA se libera de los comprimidos del Ejemplo 1 al exponerse a una solución acuosa a pH 6,8 durante 24 horas (véase el ensayo de liberación del fármaco n.º 4; FIG. 4). Este resultado demuestra el requisito de la presencia de enzimas del colon en el medio circundante para lograr una liberación significativa del activo de los comprimidos de acuerdo con la presente invención.

30 Por lo tanto, se puede observar que la formulación de liberación retardada de acuerdo con la presente invención es significativamente superior a las formulaciones comparativas.

35 Aunque la invención se ha descrito con referencia a una realización preferida, se apreciará que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique expresamente otra cosa, la palabra "o" se usa en el sentido de un operador que devuelve un valor verdadero cuando se cumplen una o ambas de las condiciones establecidas, en oposición al operador "exclusivo o" que requiere que solamente se cumpla una de las condiciones. La expresión 40 "que comprende" se usa en el sentido de "que incluye" en lugar de significar "que consiste en".

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral con el fin de administrar un fármaco al colon de un sujeto, comprendiendo dicha formulación un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, 5 comprendiendo el núcleo un fármaco y comprendiendo el recubrimiento una capa externa y una capa interna, en la que la capa externa comprende una mezcla de un primer material polimérico que es susceptible al ataque de las bacterias del colon y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH a pH 6,5 o superior, y en la que la capa interna comprende un tercer material polimérico que es soluble en fluido intestinal, siendo dicho tercer material polimérico un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y en la que al menos el 10 10 % de los grupos de ácido carboxílico del polímero de ácido policarboxílico están en forma de aniones de carboxilato.
2. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1, en la que al menos el 90 % de los grupos de ácido carboxílico del polímero de ácido policarboxílico están en forma de aniones carboxilato. 15
3. Una formulación de fármaco de liberación retardada según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el tercer material polimérico está completamente neutralizado.
4. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el segundo y tercer materiales poliméricos se basan en el mismo polímero de ácido policarboxílico con el tercer material polimérico que tiene un grado de neutralización mayor que el segundo material polimérico. 20
5. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tercer material polimérico se selecciona de polimetacrilatos; acetato ftalato de celulosa (CAP); acetato ftalato de polivinilo (PVAP); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS); acetato trimelitato de celulosa (CAT); goma de xantano; alginatos; y goma laca. 25
6. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tercer material polimérico es un copolímero al menos parcialmente neutralizado de ácido (met)acrílico y un éster alquílico C₁₋₄ de ácido (met)acrílico. 30
7. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tercer material polimérico es un copolímero completamente neutralizado de ácido (met)acrílico y éster metílico de ácido (met)acrílico. 35
8. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa interna comprende un agente tampón seleccionado de una sal inorgánica o un ácido carboxílico farmacológicamente aceptable que tiene de 1 a 16 átomos de carbono. 40
9. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa interna comprende una base farmacológicamente aceptable seleccionada de una base inorgánica o una amina fisiológicamente tolerada. 45
10. Una formulación de fármaco de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tercer material polimérico es soluble en agua independientemente del pH.
11. Un método para producir una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para administrar un fármaco al colon según la reivindicación 1, comprendiendo dicho método: 50
- formar un núcleo que comprende un fármaco;
recubrir el núcleo usando una preparación de recubrimiento interno que comprende un tercer material polimérico que es soluble en el fluido intestinal, en un sistema de disolvente para formar un núcleo revestido interno; y 55
- revestir el núcleo revestido interno con una preparación de recubrimiento externo que comprende un primer material polimérico que es susceptible al ataque por bacterias del colon, y un segundo material polimérico que tiene un umbral de pH de pH 6,5 o superior en un sistema disolvente, para formar un núcleo revestido externo;
en el que dicho tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico que está al menos

parcialmente neutralizado, en el que al menos 10 % de los grupos ácido carboxílico del polímero de ácido policarboxílico están en forma de aniones carboxilato.

12. Un método según la reivindicación 11, en el que el sistema de disolvente de la preparación de recubrimiento interno es acuoso.

13. Un método según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, comprendiendo dicho método dispersar un polímero de ácido policarboxílico en un disolvente, opcionalmente con un agente tampón, y añadir base para neutralizar al menos parcialmente el polímero de ácido policarboxílico para formar la preparación de recubrimiento interno.

14. Un método según la reivindicación 13, en el que la cantidad de base añadida es al menos suficiente para neutralizar al menos el 90 % de los grupos de ácido carboxílico en el polímero de ácido policarboxílico.

15. Un método según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que la cantidad de base añadida es más que suficiente para neutralizar completamente el polímero de ácido policarboxílico.

16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que el pH de la preparación de recubrimiento interno se ajusta para tener un pH de 7,5 a 10.

20

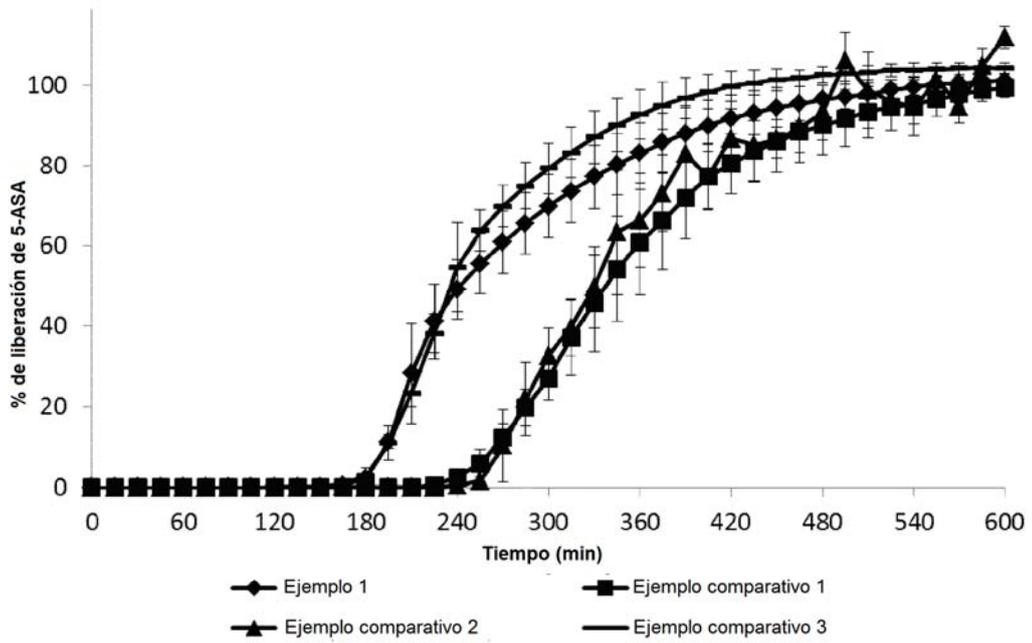


FIG. 1

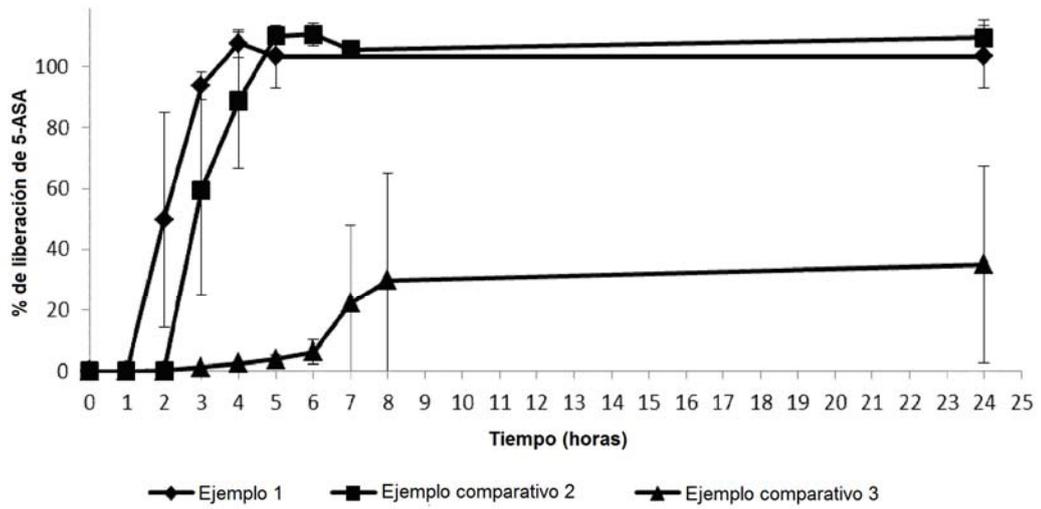


FIG. 2

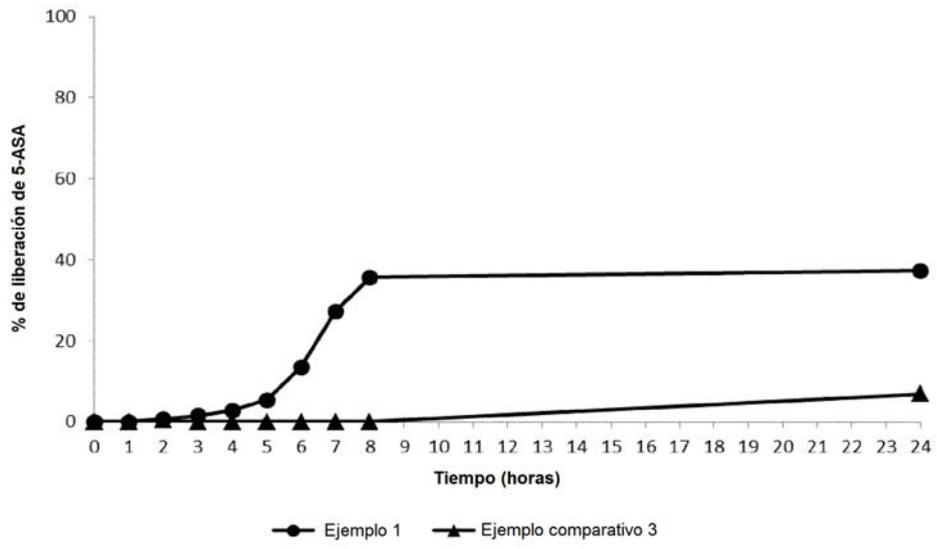


FIG. 3

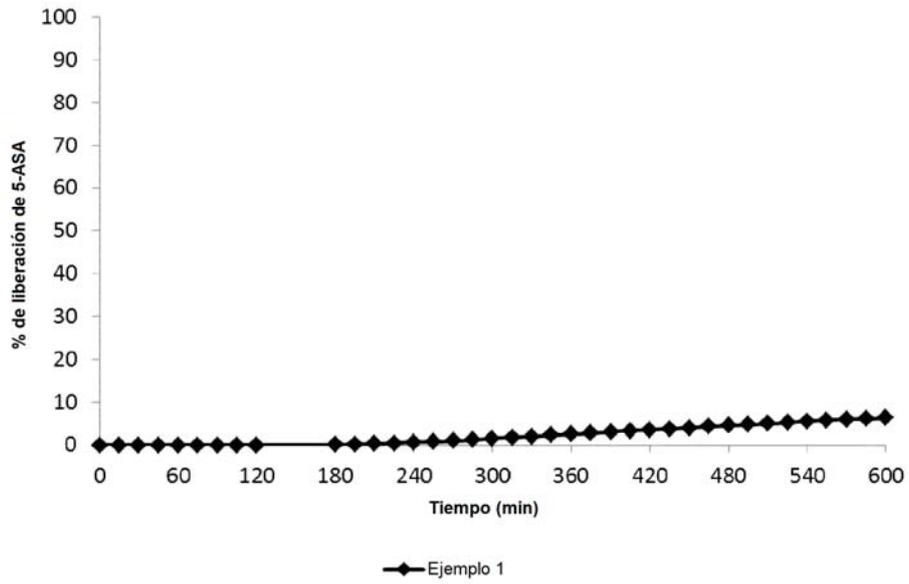


FIG. 4