

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 570**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2011 PCT/EP2011/065155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12028698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2011 E 11752210 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2611429**

54 Título: **Comprimido de mesalazina que tiene una disolución mejorada**

30 Prioridad:

**01.09.2010 EP 10174940**

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

**28.05.2018**

73 Titular/es:

**DISPHAR INTERNATIONAL B.V. (100.0%)  
Winkelskamp 6  
7255 PZ Hengelo, NL**

72 Inventor/es:

**DE FLUITER, HENDRIK CORNELIS**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 669 570 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

Comprimido de mesalazina que tiene una disolución mejorada

5 **Antecedentes de la invención**

Mesalazina o mesalamina es un aminosalicilato que se prescribe para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La EII puede manifestarse en una variedad de formas, las más comunes de las cuales son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU). La enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación transmural crónica del intestino que puede afectar todo el tubo gastrointestinal, generalmente en un patrón discontinuo. La localización inicial de la EC es más frecuentemente en el íleon inferior. A partir de aquí, la inflamación típicamente se disemina hacia las partes proximales del intestino delgado. Sin embargo, el colon también está a menudo afectado. La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta solo al colon y muestra una distribución continua en la mucosa gastrointestinal. En la mayoría de los pacientes, principalmente la parte distal del colon y el recto están inflamados, a menudo con una diseminación proximal. En los casos más graves, todo el colon se ve afectado ("pancolitis").

Hasta la fecha, no es posible curar la enfermedad de Crohn ni la colitis ulcerosa. La mesalazina desempeña un papel importante en el tratamiento de ambas enfermedades al inducir y mantener la remisión en las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas. Su principal principio de acción es un efecto tópico en la mucosa inflamada. La absorción sistémica debe minimizarse, ya que esto da lugar a efectos secundarios sistémicos no deseados y una redistribución ineficaz de la mesalazina a las localizaciones de inflamación. Por lo tanto, las formas farmacéuticas orales de mesalazina deberían liberar el principio activo selectivamente en las áreas inflamadas en el tubo gastrointestinal. Debido a los diferentes patrones de enfermedad de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, se requieren diferentes formulaciones para tratar adecuadamente diferentes subgrupos de pacientes.

Salofalk® es un comprimido con un recubrimiento entérico conocido, disponible en el mercado. Está compuesto por un núcleo con un recubrimiento entérico, en el que el recubrimiento entérico es un éter poliacrílico. Salofalk® es un comprimido compuesto de mesalazina, carbonato de sodio, glicina, povidona, celulosa microcristalina (E460), sílice coloidal anhidra, estearato de calcio, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), copolímero de ácido metacrílico, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro (E172), polietilenglicol y polimetacrilato. De acuerdo con el Resumen de las características del producto, se dice que el sitio principal de acción de Salofalk® es el íleon terminal y el colon ascendente.

El documento WO 98/26767 divulga un comprimido que comprende 400 mg de mesalazina, con una capa intermedia que representa de un 10 a un 50 % del peso del núcleo (por lo tanto, un espesor de 200 a 840 µm) y un recubrimiento gastrorresistente externo. La disolución a pH de 7,5 tardó  $256 \pm 10,8$  minutos, evidenciando una formulación de liberación sostenida. Se dice que la capa intermedia en el presente documento tiene un grosor de 30 µm a 3 mm y/o un aumento de peso basado en el peso del núcleo de un 5 a un 200 %.

El documento EP 2072043 divulga un comprimido de liberación retardada de mesalazina que comprende un núcleo del comprimido, una primera capa de recubrimiento que está en contacto con el núcleo del comprimido y lo recubre, y una segunda capa de recubrimiento que está en contacto con la primera capa de recubrimiento y la recubre, en el que el núcleo del comprimido comprende mesalazina, un aglutinante y al menos un superdisgregante intergranular; la primera capa de recubrimiento que está libre o sustancialmente libre de ácido metacrílico/copolímero de metacrilato de metilo y que comprende un derivado de celulosa y/o povidona; y la segunda capa de recubrimiento comprende un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y un agente antiadherente, en el que la cantidad de agente antiadherente está presente en una cantidad de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 60 % en peso del copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo.

Los comprimidos de mesalazina 500 mg con recubrimiento entérico (EC) están disponibles en Disphar. Estos comprimidos tienen la misma indicación que Salofalk®, es decir, el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Se ha encontrado que los comprimidos no son bioequivalentes a Salofalk®. Se llevaron a cabo estudios de gammagráficos para establecer que el principio activo se administra realmente en la región ileocecal y en el colon ascendente (véase Brunner et al, Aliment Pharmacol Ther 23, 137-144). Debido a la presencia de un excipiente que crea un entorno básico, se cree que la mesalazina de los comprimidos de Salofalk® se absorbe de alguna manera más que la mesalazina de los comprimidos de mesalazina 500 mg EC. Sin embargo, estos comprimidos Disphar, dado que no son bioequivalentes, no han demostrado ser no inferiores a Salofalk®; en otras palabras, no se ha demostrado que los dos productos sean igualmente efectivos.

A partir de las pruebas de disolución in vitro, parece que los comprimidos con recubrimiento entérico comercializados actualmente muestran alguna variación en las características de liberación; la disolución puede variar dentro de amplios límites.

Por lo tanto, existe la necesidad de un novedoso comprimido que resuelva los problemas anteriores.

**Breve resumen de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para fabricar comprimidos, en el que la dureza del núcleo del comprimido se controla dentro de límites especificados, concretamente entre 80 a 105 N, preferentemente 83 y 103 N, más preferentemente 88 N a 98 N, más preferentemente 90 a 96 N, especialmente aproximadamente 92 a 94 N, por el que se obtiene la disolución con una baja variabilidad y por el que el comprimido EC resultante es igual de eficaz que Salofalk® a pesar de no ser bioequivalente. Este resultado es sorprendente, ya que en general se acepta que los genéricos requieren bioequivalencia. El solicitante ha demostrado que una selección adecuada de la dureza, debidamente controlada, junto con una capa intermedia adecuada, producirá comprimidos con una disolución específica y que no será inferior a Salofalk®. Se ha demostrado que la dureza está relacionada con la velocidad de disolución del comprimido. La velocidad de disolución puede no estar directamente relacionada con la dureza; más bien está relacionado a través de la disgregación. De acuerdo con L. Lachman et al (L. Lachman, H.A Lieberman, J.L Kanig, The theory and practice of industrial pharmacy. 1976. Segunda edición pp 112-116. Lea & Febiger), el tiempo de disgregación de los comprimidos es directamente proporcional a la fuerza de compresión y a la dureza del comprimido. Además, indican que una alta fuerza de compresión puede disminuir la velocidad de disolución del comprimido disgregado. Por otro lado, se ha informado de acuerdo con M.E. Aulton (M.E. Aulton, Pharmaceutics, The science of dosage form design. 2002. Segunda edición. pp 411-412. Churchill Livingstone) de que una alta fuerza de compresión puede en algunos casos dar como resultado un tiempo de disgregación prolongado y en otros casos dar como resultado un tiempo de disgregación corto. Para comprimidos de mesalazina con recubrimiento entérico, J.N.C. Healey (J. N. C. Healey (1990) Gastrointestinal Transit and Release of Mesalazine Tablets in Patients with Inflammatory Bowel Disease, Scandinavian Journal of Gastroenterology, Vol. 25, N.º s172, pp 47 -51, DOI 10.3109/00365529009091910) ha indicado que también existe una correlación entre la disgregación y la absorción del fármaco en el cuerpo humano. Lo que puede concluirse de las referencias anteriores es que la disolución no puede pronosticarse directamente a partir de la dureza del comprimido. El solicitante ha podido demostrar esta relación en un comprimido con una capa intermedia adecuada y, de manera sorprendente, ha podido demostrar que la disolución resultante podría dar un comprimido que no sea inferior a Salofalk®.

Los comprimidos de la invención comprenden un núcleo, una capa intermedia y un recubrimiento entérico dispuesto sobre la misma. La invención proporciona además un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad inflamatoria intestinal utilizando los comprimidos preparados de este modo.

La invención proporciona de este modo un método para preparar un comprimido con recubrimiento entérico de mesalazina que comprende:

- (i) granular una composición que comprende mesalazina, una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en granulados de mesalazina;
- (ii) compactar una composición de núcleo que comprende los granulados de mesalazina obtenidos en (i) para obtener un núcleo del comprimido;
- (iii) recubrir el núcleo del comprimido obtenido en (ii) con al menos una capa intermedia y un recubrimiento entérico

en el que la dureza del núcleo del comprimido se controla para que esté comprendida entre 80 N y 105 N y la capa intermedia representa menos de un 2 % en peso del comprimido.

De acuerdo con un modo de realización, la dureza final del núcleo se controla para que esté comprendida entre aproximadamente 83 N y 103 N, preferentemente entre 88 N y 98 N, más preferentemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 96 N, especialmente aproximadamente 92-94 N.

De acuerdo con un modo de realización, la capa intermedia está presente en una cantidad, en peso del comprimido, de aproximadamente un 0,1 % o más, preferentemente aproximadamente un 0,5 % o más, y en una cantidad de aproximadamente un 2 % o menos, preferentemente aproximadamente un 1 % o menos, preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %, y más preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,9 %.

De acuerdo con un modo de realización, la capa intermedia está libre o sustancialmente libre de un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y/o comprende un derivado de celulosa y/o polivinilpirrolidona, opcionalmente con un poliol.

De acuerdo con otro modo de realización, el comprimido libera no menos de aproximadamente un 80 % de mesalazina después de 40 minutos cuando se mide usando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm, tampón fosfato a pH 7,2, 37 °C.

De acuerdo con otro modo de realización, el comprimido libera no más de aproximadamente un 10% de mesalazina después de 15 minutos cuando se mide usando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm, tampón fosfato a pH 7,2, 37 °C.

De acuerdo con otro modo de realización, el comprimido es un comprimido de liberación retardada.

5 De acuerdo con otro modo de realización, el comprimido libera mesalazina en la región ileocecal y el colon ascendente, preferentemente este último.

10 De acuerdo con otro modo de realización, la capa de recubrimiento entérico comprende un polímero acrílico, preferentemente un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o un copolímero de tipo B de acrilato de etilamonio o mezclas de los mismos.

15 De acuerdo con otro modo de realización, el copolímero acrílico entérico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % o más, aproximadamente un 3 % o más, o aproximadamente un 5 % o más, y/o en una cantidad de aproximadamente un 20 % o menos, aproximadamente un 15 % o menos, o aproximadamente un 12 % o menos, en peso del comprimido.

De acuerdo con otro modo de realización, el proceso comprende una etapa de precompresión.

20 De acuerdo con otro modo de realización, el comprimido comprende 500 mg, 750 mg, 800 mg o 1000 mg de mesalazina.

El comprimido es especialmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn y/o la colitis ulcerosa.

**Breve descripción de los dibujos**

25 La figura 1 representa los perfiles de disolución de las composiciones sometidas a prueba (tanto para las composiciones de la invención como para las composiciones de Salofalk®), cuando se mide utilizando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm, tampón fosfato pH 7,2, 37 °C.

**Descripción detallada de modos de realización de la invención**

30 Los comprimidos de la invención se fabrican de acuerdo con la práctica estándar, excepto que la dureza del núcleo final se controla con precisión. Los comprimidos comprenden un núcleo con el principio activo, en el que el núcleo se fabrica primero granulando una mezcla en gránulos, opcionalmente mezclando con fase extragranular, comprimiendo en núcleos de comprimido y recubriendo con un recubrimiento intermedio y un recubrimiento entérico que rodea un núcleo de comprimido recubierto y proporciona comprimidos de mesalazina de liberación retardada. Por lo tanto, la mesalazina se libera preferentemente en la región ileocecal y el colon ascendente del paciente, especialmente este último. Los comprimidos pueden diseñarse para liberar mesalazina comenzando a pH 6,5 y para continuar liberando a pH más altos, por ejemplo, a pH 7,0.

40 El comprimido de la presente invención incluye, por lo tanto, un núcleo de comprimido y al menos una capa intermedia y al menos una capa de recubrimiento. Opcionalmente, pueden estar presentes otros recubrimientos, tales como un recubrimiento que proporcione un aspecto atractivo que mejora el cumplimiento por parte del paciente.

45 El proceso para fabricar los comprimidos de la invención es como sigue.

50 La fabricación de los comprimidos de mesalazina EC de la invención se divide en tres etapas principales; granulación, compresión y recubrimiento. Un lote de mesalazina suele dividirse en lotes secundarios. Cada lote secundario se granula por separado en un mezclador de alto cizallamiento, utilizando técnicas conocidas. Los gránulos se tamizan y se secan. Los gránulos se comprimen a continuación en núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se recubren a continuación.

55 La etapa de granulación es como sigue.

60 En el proceso de granulación como se usa en la invención, se usa un aparato estándar. Una cortadora está instalada en el aparato, como saben los expertos en la técnica. La mezcla en seco suele realizarse con la cortadora apagada, pero la cortadora también se puede activar. El líquido de granulación se añade a continuación de un suministro adecuado. El líquido de granulación suele ser agua, pero también se pueden usar otros líquidos de granulación usados frecuentemente. El líquido de granulación puede añadirse simplemente vertiéndolo desde un depósito, o puede pulverizarse sobre la mezcla. La adición de líquido también se lleva a cabo típicamente con la cortadora apagada, pero la cortadora también se puede activar. Por último, hay una etapa de granulación en sí misma, para obtener gránulos. Aunque es posible tener la cortadora apagada, el modo de realización preferente es con la cortadora encendida. Se usaría menos agua, especialmente si se añadía el agua pulverizándola sobre la mezcla. Además, sería posible un tiempo de granulación más prolongado.

Los gránulos se tamizan a continuación para minimizar las variaciones. Se puede usar un tamiz con un diámetro de agujero variable (por ejemplo, de 1 a 3 mm, preferentemente de 1,5 a 2,5 mm). Preferentemente, la fracción de partícula >850 µm representa una pequeña parte de las partículas. En el modo de realización preferente, se evitan partículas más grandes para mejorar la disolución.

5 A continuación se secan los gránulos. Se pueden usar armarios secadores, aunque este no es el proceso preferente. Se puede usar un secador de lecho fluido (FBD) para secar los gránulos. El secado al vacío también es posible. Se prefiere el FBD. Se prefiere una humedad relativa baja y constante durante la etapa de secado. La temperatura constante (tanto del aire de entrada como de los gránulos) también se prefiere durante la etapa de  
10 secado. El secado se puede controlar monitorizando el LoD. Unas especificaciones estrictas mejorarán la disolución; típicamente el LoD es 0,5-2,5 % en los gránulos. También es posible utilizar la temperatura del producto como valor final para el secado, en lugar del LoD.

15 Como la calidad del gránulo puede afectar a las propiedades de compresión, se prefiere obtener una calidad de gránulos uniforme, para permitir unas propiedades estrictas del comprimido final.

Por ejemplo, la distribución del tamaño de partícula de los gránulos es tal que  $d(0,1)$  es de 6 a 20 µm,  $d(0,5)$  es de 100 a 350 µm y  $d(0,9)$  es de 500 a 1000 µm, preferentemente  $d(0,1)$  es de 8 a 15 µm, el  $d(0,5)$  es de 150 a 280 µm y el  $d(0,9)$  es de 580 a 830 µm.

20 El proceso de compresión es como sigue:

25 Los gránulos resultantes se comprimen a continuación, después de añadir una fase extragranular en un mezclador (por ejemplo, un mezclador de tambor). La compresión se lleva a cabo con equipo estándar. Puede usarse cualquier forma de punzón, y las formas adecuadas del núcleo del comprimido incluyen redondas, de forma ovalada, cónicas, en forma de cápsula y bicónicas; una forma preferente es oblonga, preferentemente con una cintura de comprimido alta.

30 Las especificaciones para la dureza del núcleo del comprimido son estrictas y la dureza se selecciona de manera que el núcleo del comprimido (es decir, sin ningún recubrimiento en él) tenga una dureza de 80 a 105 N, preferentemente de 83 a 103 N, más preferentemente de 90 a 96 N, especialmente aproximadamente 92-94 N. Se ha encontrado que la dureza precisa y estricta del núcleo del comprimido permite obtener una disolución definida y permite que el comprimido CE final sea tan eficaz como Salofalk®, a pesar de la falta de bioequivalencia. Dicho resultado es sorprendente, ya que en general la bioequivalencia es el factor determinante para garantizar que dos  
35 formulaciones de fármaco diferentes tengan sustancialmente el mismo efecto. Además, el documento WO-A-2009/090484 indica que la cantidad de recubrimiento aplicada puede proporcionar perfiles de disolución diferentes. El solicitante ha descubierto que controlando estrechamente la dureza del comprimido y usando una capa intermedia delgada, el recubrimiento final tendrá un impacto mínimo y el factor determinante será la dureza del núcleo del comprimido.

40 Preferentemente se usa una etapa de precompresión. Esta etapa de precompresión se realiza en el mismo aparato que la etapa de compresión. Esta etapa de precompresión es una técnica estándar, generalmente llevada a cabo con una presión diferente de la presión de compresión.

45 El control del proceso comprende diferentes mediciones. La primera medición que se lleva a cabo en cada lote es la medición de la dureza del núcleo del comprimido. Si la dureza no está dentro del intervalo prescrito, o si se desea tener un valor de 92-94 N para aproximarse más, es posible ajustar los parámetros del proceso. El parámetro habitual que se ajusta es la fuerza de compresión y/o la fuerza de precompresión (si se usa precompresión); sin embargo, se pueden ajustar otros parámetros (como los parámetros de granulación, véase anteriormente). El control  
50 de la dureza comprende la medición de la dureza usando herramientas apropiadas como se conoce en la técnica. El experto puede remitirse a la Farmacopea Europea, sección 2.9.8. En particular, las herramientas cumplirán con los estándares de calidad necesarios. Los durómetros para comprobar la dureza del comprimido son conocidos en la técnica. Un posible aparato de comprobación es un aparato Schleuniger. Cuando se detecta una desviación, las condiciones del proceso se modificarán para dar lugar a un cambio en la dureza, de modo que se alcance el valor objetivo. En particular, pueden adaptarse las fuerzas de compresión. Por lo tanto, es posible garantizar que el  
55 comprimido final muestre la dureza requerida.

El proceso de recubrimiento es como sigue:

60 Los núcleos de comprimido se recubren a continuación. Las capas de recubrimiento se pueden aplicar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, las capas de recubrimiento se aplican en un lecho fluidizado automatizado o en una cuba de recubrimiento pulverizando la composición de recubrimiento en un disolvente sobre los núcleos del comprimido. En este proceso, el disolvente acuoso u orgánico se extrae mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante secado o durante el curado. Las condiciones preferentes para el  
65 recubrimiento incluyen temperatura de recubrimiento tal como 35 °C-70 °C y presión de atomización tal como 1,5-6 bares, así como un control preciso de la velocidad de pulverización. Se puede usar cualquier concentración

adecuada de la suspensión. Los núcleos suelen recubrirse en tres etapas. Primero se aplica una capa de aislamiento (capa intermedia). El objetivo de este recubrimiento es proporcionar una buena superficie de unión para la segunda capa de recubrimiento, que es el recubrimiento gastrorresistente (entérico). La tercera capa es un barniz que se añade para mejorar el aspecto del comprimido y facilitar la administración del comprimido. Cuando se usan dispersiones para el recubrimiento, la dispersión de recubrimiento tiene un contenido sólido, por ejemplo, un contenido sólido promedio, que varía de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 20 %, preferentemente de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 15 %, más preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 12 % en peso de la dispersión. Los disolventes adecuados incluyen agua, etanol, metanol, alcohol isopropílico, cloroformo, acetona, éter o mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente es agua o una mezcla de etanol y agua.

El núcleo del comprimido comprende mesalazina, una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, un aglutinante y al menos un disgregante intergranular. Cualquier cantidad adecuada del fármaco puede estar presente en el núcleo del comprimido, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 100 mg o más, 200 mg o más, 300 mg o más; o, en una cantidad de aproximadamente 1000 mg o menos, 900 mg o menos, 600 mg o menos, 500 mg o menos. Por ejemplo, la mesalazina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 500 mg o aproximadamente 750 mg o aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1000 mg. De forma alternativa, la mesalazina, sal o éster de la misma puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 10 % o más, aproximadamente un 20 % o más, o aproximadamente un 30 % o más, en peso, o aproximadamente un 95 % o menos, aproximadamente un 85 % o menos, o aproximadamente un 75 % o menos en peso del núcleo del comprimido. En modos de realización, la mesalazina, sal o éster de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 90 %, preferentemente de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 80 %, y más preferentemente de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 77 % en peso del núcleo del comprimido.

De acuerdo con la invención, se puede emplear cualquier aglutinante adecuado. El aglutinante contiene los componentes del núcleo del comprimido juntos. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina (que también realiza la función de carga), povidona, almidón, hidroxipropilcelulosa y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiléter de celulosa de baja sustitución, por ejemplo, un hidroxipropiléter de celulosa que tiene un grado de sustitución de un 5 a un 16 % en masa cuando se determina sobre una base seca ( US Pharmacopoeia, 23.<sup>a</sup> ed., pp 22 53-2254), glucosa, carboximetilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. La povidona es el aglutinante preferente.

Se puede emplear cualquier cantidad adecuada de aglutinante para preparar el núcleo del comprimido. Por ejemplo, el aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % o más, un 2 % o más, aproximadamente un 4 % o más, o aproximadamente un 8 % o más, o en una cantidad de aproximadamente un 30 % o menos, aproximadamente un 25 % o menos, o aproximadamente un 20 % o menos en peso del núcleo del comprimido. En ciertos modos de realización, el aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 10 % en peso del núcleo del comprimido.

De acuerdo con la invención, un disgregante intergranular o superdisgregante puede estar presente en el núcleo del comprimido. Un disgregante es una sustancia en una formulación en comprimidos que permite que el comprimido se disgregue en fragmentos más pequeños y en general se usa a un nivel bajo en la forma farmacéutica sólida, típicamente un 1-10 % en peso con respecto al peso total de la unidad de dosificación (comprimido recubierto final). Los ejemplos de disgregantes intergranulares adecuados incluyen crospovidona, croscarmelosa de sodio y glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos. El disgregante preferente es crospovidona. Se puede emplear cualquier cantidad adecuada del disgregante intergranular. Por ejemplo, el disgregante intergranular está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % o más, aproximadamente un 4 % o más, o aproximadamente un 6 % o más, o en una cantidad de aproximadamente un 8 % o menos, aproximadamente un 5 % o menos, o aproximadamente un 3 % o menos en peso del núcleo del comprimido. En ciertos modos de realización, el disgregante intergranular está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, preferentemente de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 7 %, y más preferentemente de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 5 % en peso del núcleo del comprimido. De forma alternativa, el disgregante también se puede usar como un disgregante intragranular, es decir, en el que el disgregante se usa dentro del granulado de mesalazina.

El núcleo del comprimido puede incluir opcionalmente uno o más excipientes. Estos excipientes incluyen cargas, deslizantes, lubricantes y/o agentes humectantes. Las cargas adecuadas incluyen etilcelulosa y lactosa. Los deslizantes adecuados incluyen sílice amorfa, celulosa en polvo y almidón. Los agentes humectantes adecuados incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS).

Se puede emplear cualquier lubricante adecuado. Un lubricante evita que la mezcla se adhiera al equipo durante el proceso de compresión. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearil fumarato de sodio (PRUV®), estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y talco. El lubricante puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % o más, aproximadamente un 0,5 % o más, o

aproximadamente un 0,8 % o más, o en una cantidad de aproximadamente un 2 % o menos, aproximadamente un 1 % o menos, o aproximadamente un 0,5 % o menos, en peso del núcleo del comprimido. En ciertos modos de realización, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %, y preferentemente de aproximadamente un 0,8 % a aproximadamente un 1 % en peso del núcleo del comprimido.

De acuerdo con la presente invención, el núcleo del comprimido se recubre a continuación, típicamente con una primera capa de recubrimiento intermedia y una segunda capa de recubrimiento entérico. Se cree que el primer recubrimiento aumenta la adhesión de la segunda capa de recubrimiento y/o elimina cualquier incompatibilidad entre el núcleo del comprimido y la segunda capa de recubrimiento. La primera capa de recubrimiento típicamente está libre o sustancialmente libre (por ejemplo, menos de un 1 %, un 0,5 % o un 0,1 % en peso de la primera capa de recubrimiento) de un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo. La primera capa de recubrimiento típicamente comprende un derivado de celulosa y/o polivinilpirrolidona (o povidona). Se puede emplear cualquier derivado de celulosa adecuado, por ejemplo, un polímero de éter de celulosa, preferentemente un polímero de éter de celulosa hidrófilo tal como hidroxipropilmetilcelulosa. Los aditivos opcionales pueden estar presentes en la primera capa de recubrimiento, por ejemplo, un poliol tal como polietilenglicol, en el que la proporción de derivado de celulosa:poliol puede ser de 5:1 a 10:1.

La primera capa de recubrimiento está presente en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, aproximadamente un 0,1 % o más, aproximadamente un 0,5 % o más, aproximadamente un 0,8 % o más, y en una cantidad aproximadamente un 2 % o menos, aproximadamente un 1 % o menos, o aproximadamente un 0,5 % o menos, en peso del comprimido. En modos de realización, la primera capa de recubrimiento está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %, y preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,9 %, en peso del comprimido.

La segunda capa de recubrimiento es la capa de recubrimiento entérico y comprende, en función del peso del recubrimiento, de un 60 a un 80 % en peso de un polímero acrílico tal como un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo. De forma alternativa, este recubrimiento puede consistir esencialmente en (por ejemplo, comprende más de un 90 % en peso, especialmente más de un 95 % en peso) un polímero acrílico tal como un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo.

La capa de recubrimiento entérico puede incluir componentes adicionales, por ejemplo, agentes antiadherentes, plastificantes y agentes colorantes tales como pigmentos, lacas y colorantes. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilacetilo, triacetina, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, polietilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos. Los agentes colorantes adecuados incluyen lacas de aluminio, dióxidos de titanio, óxidos de hierro o colores naturales tales como riboflavina o carotenoides.

La capa de recubrimiento entérico puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, aproximadamente un 1 % o más, aproximadamente un 5 % o más, o aproximadamente un 8 % o más, o en una cantidad aproximadamente un 20 % o menos, aproximadamente un 15 % o menos, o aproximadamente un 12 % o menos, en peso del comprimido. La segunda capa de recubrimiento (entérica) está presente en una cantidad en general de aproximadamente un 10 % en peso del comprimido.

La primera capa de recubrimiento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 % en peso del comprimido y la segunda capa de recubrimiento está presente en una cantidad de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 % en peso del comprimido.

Se puede usar cualquier copolímero acrílico adecuado, tal como un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o un copolímero de tipo B de acrilato de etilamonio. Por ejemplo, el copolímero acrílico está disponible con el nombre comercial EUDRAGIT® (Rohm Pharma GmbH, ahora Evonik, Alemania). Una composición preferente es una mezcla de Eudragit® 100L/100S.

El copolímero acrílico entérico puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, aproximadamente un 1 % o más, aproximadamente un 3% o más, o aproximadamente un 5% o más, o en una cantidad aproximadamente un 20 % o menos, aproximadamente un 15 % o menos, o aproximadamente un 12 % o menos, en peso del comprimido.

Se puede emplear un agente antiadherente en la capa de recubrimiento entérico. Un agente antiadherente es un compuesto que se usa para reducir o minimizar la adhesividad (es decir, la pegajosidad) entre los comprimidos recubiertos tanto durante como después del proceso de recubrimiento. El talco, el monoestearato de glicerilo y la sílice (coloidal) (o dióxido de silicona) o mezclas de los mismos son ejemplos de agentes antiadherentes adecuados. Se puede usar cualquier cantidad adecuada del agente antiadherente en la segunda capa de recubrimiento.

La capa de recubrimiento entérico puede contener cualquier cantidad adecuada de plastificante, por ejemplo, aproximadamente un 5 % o más, aproximadamente un 10 % o más, o en una cantidad de aproximadamente un 25 % o menos, aproximadamente un 20 % o menos, en peso del copolímero acrílico. En ciertos modos de realización,

el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 15 %, en peso del copolímero acrílico.

5 Opcionalmente, se puede añadir una capa de pulido encima de la segunda capa de recubrimiento. Adecuadamente, la composición de la capa de pulido comprende polietilenglicol.

10 De acuerdo con un modo de realización de la invención, el comprimido libera no menos de aproximadamente un 80 % de mesalazina después de 40 minutos cuando se mide utilizando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm (aunque la USP indica 50 rpm), tampón fosfato a pH 7,2, 37 °C, de acuerdo con el estándar de referencia de la USP USP32-NF27 o "el método analítico de disolución de las paletas de la USP".

15 De acuerdo con un modo de realización de la invención, el comprimido libera no más de aproximadamente un 10% de mesalazina después de 15 minutos cuando se mide utilizando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm (aunque la USP indica 50 rpm), tampón fosfato a pH 7,2, 37 °C, de acuerdo con el estándar de referencia de la USP USP32-NF27 o "el método analítico de disolución de las paletas de la USP".

20 La invención proporciona de este modo un método para preparar un comprimido de mesalazina con recubrimiento entérico que tiene valores de dureza específicos, garantizando una menor variabilidad en la disolución (que en particular no es de liberación sostenida) y una eficacia que es similar a la de Salofalk®

25 La invención también proporciona comprimidos y lotes de comprimidos producidos de acuerdo con modos de realización de la invención. La presente invención proporciona además un método para tratar a un paciente por una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un comprimido de liberación retardada de mesalazina descrito anteriormente.

El siguiente ejemplo ilustra además la invención pero, por supuesto, no debe interpretarse de ninguna manera como limitante de su alcance.

**Ejemplo**

30 Este ejemplo ilustra un método de preparación de un comprimido con recubrimiento entérico de acuerdo con un modo de realización de la invención (concentración de 500 mg para un peso total de comprimido de 750 mg y un peso del núcleo de 656 mg).

35 Se prepara un granulado húmedo de mesalazina, celulosa microcristalina, dióxido de silicio y polivinilpirrolidona. Después de secar, los gránulos se tamizan a través de un tamiz. Posteriormente, los gránulos tamizados se combinan con celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada y estearato de magnesio. La combinación resultante se comprime para obtener núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se recubren a continuación con un recubrimiento entérico que comprende una mezcla de Eudragit® 100L/100S, talco, estearato de magnesio, citrato de trietilo y colorantes, con capas intermedias y de acabado. El recubrimiento intermedio está compuesto por metilhidroxipropilcelulosa y PEG6000, para una cantidad total de 5 mg, representando, por lo tanto, un 0,7 % del peso del comprimido y un 0,8 % del peso del núcleo.

45 La dureza del núcleo del comprimido se mide para tener una dureza del núcleo entre 83 N y 103 N, con un objetivo en 92-94 N.

50 Los lotes HA758A, FH772C, GD793A y EE767B se fabrican de acuerdo con el proceso anterior, los lotes que no cumplen los requisitos de dureza se descartan. Las velocidades de disolución (80 %) y la dureza se proporcionan en la tabla 1 a continuación. Los perfiles de disolución para las composiciones sometidas a pruebas se proporcionan en la figura 1, que evidencia el perfil de liberación retardada (ya que la liberación a pH básico es muy rápida). Los 05G, 06K, 05F y 06E son lotes de comprimidos de Salofalk®. Se puede observar una variabilidad muy alta de los valores del tiempo que tarda en alcanzarse un 80 % disuelto con el producto Salofalk®. En cambio, la invención muestra valores más bajos (por lo tanto una disolución más rápida) y menos variación.

55 Tabla 1

Lote	Dureza (N)	Tiempo que tarda en alcanzarse un 80 % disuelto (min.)
HA758A	86,7	28,7
FH772C	83,5	36,0
GD793A	100,2	36,1
EE767B	91,8	39,4
05G18076R	nd	37,4

## ES 2 669 570 T3

06K24355L	nd	43,6
05F02068R	nd	38,2
06E021664	nd	59,7

5 Se ha llevado a cabo un estudio de no inferioridad para la colitis ulcerosa para determinar si el medicamento del estudio (Mesalazina EC comprimidos 500 mg) es al menos tan eficaz (prueba de no inferioridad) como el medicamento comparativo (Salofalk® comprimidos 500 mg) en la pauta posológica frecuente de 3 × 2 comprimidos (= 3 g diarios). Los números de lote para el producto sometido a prueba de acuerdo con la invención fueron FH772C, GD793A y EE767B. La duración del tratamiento fue de 8 semanas, con una dosis de 3 × 2 comprimidos (= 3 g diarios). El tratamiento de referencia fue Salofalk® comprimidos 500 mg, misma dosis.

10 Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, de eficacia comparativa y de seguridad.

15 Selección: En la selección se llevó a cabo una anamnesis completa y una evaluación de los principales órganos, aparatos o sistemas. Se realizaron análisis de hematología básica, química sérica y orina y prueba de embarazo y se valoraron la evaluación de laboratorio para patógenos fecales, la puntuación DAI para la CU (índice de actividad de la enfermedad de la colitis ulcerosa) y la clasificación colonoscópica de la enfermedad en los 7 días previos a la visita basal.

20 Visita n.º I: Los medicamentos del estudio se administraron de acuerdo con la pauta de aleatorización en la dosis común de 3 g/día de Mesalazina EC 500 mg o Salofalk® en un régimen de doble ciego, 3 veces al día. Se distribuyó a los pacientes el diario de UC DAI. Si la evaluación de laboratorio para agentes patógenos fecales resultó ser positiva, los pacientes fueron excluidos del ensayo.

25 Visita n.º II (semana 4 +/- 4 días): Cuando el paciente no cumplía con los criterios de retirada prematura, se calculó la puntuación DAI de la CU basada en el diario de la DAI de la CU, se evaluaron el examen de orina, la evaluación física global, el muestreo de sangre y orina y los acontecimientos adversos, y se distribuyó la medicación para las siguientes 4 semanas.

30 Visita n.º III (semana 8 +/- 4 días): La misma evaluación que la visita n.º II más la evaluación de cumplimiento mediante el cálculo de la medicación devuelta. Si el paciente fue retirado antes de la semana 8, la visita n.º III se registró como la última visita.

Criterios para la evaluación:

*Meta primaria de eficacia:*

35 Proporciones de pacientes que se considera que alcanzaron la remisión clínica (puntuación DAI para la CU ≤ 2 puntos)

*Metas secundarias de eficacia:*

40 • Cambio en la puntuación total DAI de la CU (frecuencia de las heces, rectorragia, evaluación endoscópica, evaluación global del médico).

• Proporciones de pacientes que se considera que han alcanzado:

45 - respuesta parcial: reducción en la evaluación global de los médicos + otro componente de la reducción de la puntuación DAI de la CU y puntuación DAI de la CU al menos de 2 puntos, pero la puntuación DAI final de la CU no es inferior a 3 puntos

- sin respuesta: sin remisión clínica, sin respuesta parcial

50 Comparación de los elementos de la puntuación DAI de la CU en cada paciente: frecuencia de las heces, rectorragia, evaluación endoscópica, evaluación global del médico, evaluación funcional del paciente.

Cumplimiento por parte del paciente (forma y dosis del medicamento)

55 El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo y siguió estrictamente las directrices de BPC del ICH. En total, 248 pacientes fueron asignados aleatoriamente en el estudio y recibieron medicación en doble ciego. Se incluyeron 122 pacientes en el grupo de mesalazina y 126 pacientes en el grupo de Salofalk®. La variable principal fue alcanzar la puntuación DAI de la CU de, como máximo, 2 en la visita 3 (remisión clínica). La tasa de remisión clínica observada fue de un 60,5 % en el grupo de mesalazina en comparación con un 56,0 % en el grupo de Salofalk®. La diferencia entre los tratamientos (Mesalazina - Salofalk®) fue de un 4,5 %, el IC del 95 % bilateral fue (-8.1 %; 17.1

60

5 %). El margen de no inferioridad predefinido en el protocolo de estudio fue de un -15 % y, por lo tanto, se pudo concluir la no inferioridad de la mesalazina. No se detectaron diferencias entre los tratamientos estadísticamente significativas para las siguientes variables: cambio respecto al periodo basal en la DAI de la CU, respuesta clínica, rectorragia, mucosa, evaluación global del médico y evaluación funcional del paciente. Estas variables secundarias fueron mediciones complementarias relacionadas con el objetivo primario. El hecho de que no se pudieran detectar diferencias significativas entre los tratamientos se considera una prueba justificativa para concluir la no inferioridad del fármaco experimental.

10 Se notificaron 37 AA (acontecimientos adversos), 14 de ellos en el grupo de mesalazina, 23 en el grupo de Salofalk®. Hubo dos acontecimientos adversos notificados que se consideraron relacionados con el fármaco (un dolor abdominal moderado en el grupo de Salofalk® y un dolor abdominal leve en el grupo de mesalazina). No se notificaron acontecimientos adversos graves.

15 El análisis reveló que los comprimidos de mesalazina de la invención no eran inferiores a Salofalk®, según las metas primaria y secundarias y, por lo tanto, se demostró una eficacia similar entre ambos fármacos investigados en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa leve a moderada.

20 Se ha llevado a cabo un estudio de no inferioridad para la enfermedad de Crohn para determinar si el medicamento del estudio (Mesalazina EC comprimidos 500 mg) es al menos tan eficaz (prueba de no inferioridad) como el medicamento comparativo (Salofalk® comprimidos 500 mg) en la pauta posológica frecuente de 3 x 3 comprimidos (= 4,5 g diarios). Los números de lote para el producto sometido a prueba de acuerdo con la invención fueron FH772C y HA758A. La duración del tratamiento fue de 12 semanas, con una dosis de 3 x 3 comprimidos (= 4,5 g diarios). El tratamiento de referencia fue Salofalk® comprimidos 500 mg, misma dosis.

25 Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, de eficacia comparativa y de seguridad.

El diagnóstico y los principales criterios para la inclusión fueron:

30 - Diagnóstico establecido de enfermedad de Crohn en estado activo moderado verificado mediante evaluación clínica, pruebas de laboratorio y mediante examen de rayos X y/o colonoscopia e histología

- Enfermedad de Crohn de al menos 3 meses de duración

35 - Exacerbación aguda de la enfermedad de Crohn moderada con una puntuación CDAI (índice de actividad de la enfermedad de Crohn) de entre 220-400 puntos

- Pacientes entre 18-75 años, ambos sexos

40 Los criterios de evaluación, eficacia, sí incluyeron remisión (variable primaria), CDAI, IBDQ (Cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal) (variables secundarias).

45 La tasa de remisión se comparó entre los grupos de tratamiento. La tasa de remisión observada fue ligeramente mayor para los comprimidos de mesalazina de la invención (58,1 %) en comparación con Salofalk® (55,1 %). Sus intervalos de confianza (IC) del 95 % se superponen entre sí casi por completo. El IC del 95 % para la diferencia entre los tratamientos (Mesalazina - Salofalk®) fue del 10,6 % al 16,6 % y no excluyó el cero, lo que significa que no se pudo detectar ninguna diferencia entre los tratamientos estadísticamente significativa con un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ . En el estudio, no hay diferencia en la frecuencia de los acontecimientos adversos. Los comprimidos de mesalazina EC se declaran no inferiores a los comprimidos de Salofalk® del tratamiento comparativo activo de referencia. Ambos tratamientos fueron bien tolerados y seguros.

50 Se debe interpretar que el uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Se deben interpretar los términos “comprendiendo”, “teniendo”, “incluyendo” y “conteniendo” como términos abiertos (es decir, que significan “incluyendo, pero no limitado a”) a menos que se señale de otro modo. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento pretenden meramente servir como un método abreviado de hacer referencia individualmente a cada valor separado que se encuentre en el intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) provisto en el presente documento, pretende meramente aclarar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique de otro modo. No se debe interpretar ningún lenguaje en la memoria descriptiva como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial con respecto a la práctica de la invención.

Los modos de realización preferentes de la presente invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de estos modos de realización preferentes se pueden volver evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen dichas variaciones según sea apropiado y los inventores pretenden que la invención sea puesta en práctica de otro modo que como se describe específicamente en el presente documento. En consecuencia, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto enumerados en las reivindicaciones adjuntas a la misma según se permite por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está englobada por la invención a menos que se indique de otro modo en el presente documento o a menos que se contradiga claramente por el contexto.

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para preparar un comprimido con recubrimiento entérico de mesalazina que comprende:

- 5 (i) granular una composición que comprende mesalazina, una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en granulados de mesalazina;
- (ii) compactar una composición de núcleo que comprende los granulados de mesalazina obtenidos en (i) para  
10 obtener un núcleo del comprimido;
- (iii) recubrir el núcleo del comprimido obtenido en (ii) con al menos una capa intermedia y un recubrimiento entérico  
15 en el que la dureza del núcleo del comprimido se controla para que esté comprendida entre 80 N y 105 N y la capa intermedia representa menos de un 2 % en peso del comprimido.
2. El proceso de acuerdo con la reclamación 1, en el que la dureza del núcleo del comprimido se controla para que  
20 esté comprendida entre aproximadamente 83 N y 103 N, preferentemente entre 88 N y 98 N, más preferentemente entre aproximadamente 90 N y aproximadamente 96 N, especialmente aproximadamente 92-94 N.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la capa intermedia está presente en una cantidad, en  
25 peso del comprimido, de aproximadamente un 0,1 % o más, preferentemente aproximadamente un 0,5 % o más, y en una cantidad de aproximadamente un 2 % o menos, preferentemente aproximadamente un 1 % o menos, preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %, y más preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,9 %.
4. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa intermedia está libre o  
sustancialmente libre de un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y/o comprende un derivado de  
celulosa y/o polivinilpirrolidona, opcionalmente con un poliol.
- 30 5. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el comprimido libera no menos de aproximadamente un 80 % de mesalazina después de 40 minutos cuando se mide usando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm, tampón fosfato a pH 7,2, 37 °C.
6. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el comprimido libera no más de  
35 aproximadamente un 10% de mesalazina después de 15 minutos cuando se mide usando el aparato de disolución USP II (método de paletas), 100 rpm, tampón fosfato a pH 7,2, 37 °C.
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el comprimido es un  
40 comprimido de liberación retardada.
8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el comprimido libera mesalazina  
en la región ileocecal y el colon ascendente, preferentemente este último.
9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la capa de recubrimiento  
45 entérico comprende un polímero acrílico, preferentemente un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o un copolímero de tipo B de acrilato de etilamonio o mezclas de los mismos.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el copolímero acrílico entérico  
50 está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % o más, aproximadamente un 3 % o más, o aproximadamente un 5 % o más, y/o en una cantidad de aproximadamente un 20 % o menos, aproximadamente un 15 % o menos, o aproximadamente un 12 % o menos, en peso del comprimido.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el proceso comprende una  
55 etapa de compresión.
12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el comprimido comprende  
500 mg, 750 mg, 800 mg o 1000 mg de mesalazina
13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el comprimido es para el  
60 tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el comprimido es para el tratamiento de la enfermedad  
de Crohn y/o la colitis ulcerosa.

Perfiles de disolución de los lotes usados en estudios clínicos

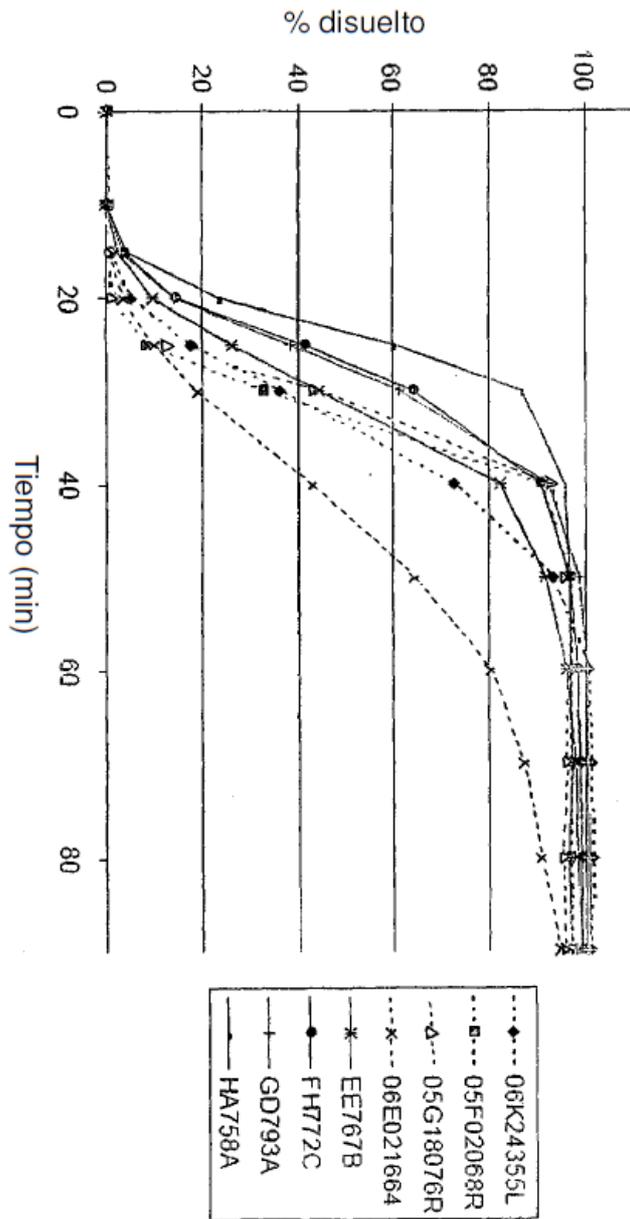


Fig. 1