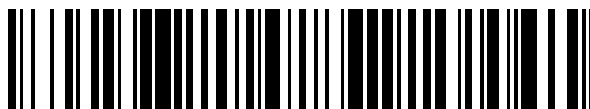


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 098**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2010** **PCT/IB2010/053329**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011** **WO11015964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010** **E 10752187 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2461802**

54 Título: **Composiciones granulares de liberación controlada que contienen mesalazina y procedimiento para la fabricación de las mismas**

30 Prioridad:

06.08.2009 IT MI20091434

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

25.09.2018

73 Titular/es:

SOFAR SPA (100.0%)
Via Firenze 40
20060 Trezzano Rosa (MI), IT

72 Inventor/es:

MANNELLO, ANTONIO y
LABRUZZO, CARLA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 683 098 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

Composiciones granulares de liberación controlada que contienen mesalazina y procedimiento para la fabricación de las mismas

La mesalazina, o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), es una molécula con actividad antiinflamatoria, ampliamente utilizada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas del tracto intestinal. Las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas son un grupo de enfermedades inflamatorias, de inicio agudo o insidioso, que afectan principalmente, pero no exclusivamente, al intestino; tienen un curso crónico y actividades y progresiones fluctuantes a lo largo del tiempo. En este grupo de enfermedades, las más importantes son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, enfermedades graves e incapacitantes que afectan negativamente a la calidad de vida de los pacientes además de a su salud.

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del colon que implica principalmente ulceraciones y sangrado de la mucosa intestinal, fuerte dolor abdominal y diarrea. La enfermedad suele tener un curso crónico, con exacerbaciones agudas de los síntomas (dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, urgencia fecal, anemia, pérdida de peso, enfermedad general). A veces, el curso es fulminante. La incidencia de colitis ulcerosa varía entre 3 y 20 casos nuevos/100.000 habitantes cada año. La franja de edad más afectada es la comprendida entre los 20 y los 40 años. Entre las complicaciones de la enfermedad, también hay estenosis o perforación intestinal, hemorragia masiva, megacolon tóxico, cáncer. Las complicaciones son responsables de la muerte, dentro del año de aparición de la enfermedad, en el 4-6 % de los sujetos mayores de 60 años.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica que puede localizarse a cualquier nivel del canal oral-digestivo. La edad de inicio suele ser entre los 15 y los 40 años, pero también puede aparecer en niños. La incidencia en Italia es de 4-5 casos/100.000 habitantes por año (mucho mayor en el norte de Europa y en los Estados Unidos) con una prevalencia de alrededor de 52 casos/100.000 habitantes. El tracto más frecuentemente afectado es el íleon terminal y el primer tracto del colon. El proceso inflamatorio afecta a toda la pared intestinal; también puede causar complicaciones en los órganos adyacentes. También se pueden asociar efectos remotos, de tipo autoinmune, por ejemplo, en la piel, los ojos y las articulaciones. La complicación local más común está representada por la oclusión intestinal; en algunos casos, es necesaria la resección del tracto intestinal. En general, la enfermedad conduce a una mortalidad que es aproximadamente el doble de la de la población de referencia.

Aunque el mecanismo de acción de la mesalazina aún no se conoce por completo, se sabe que actúa localmente, reduciendo los procesos inflamatorios.

La mesalazina se administra normalmente por vía oral o rectal; en particular, la mayoría de las composiciones orales actualmente presentes en el mercado están formuladas en comprimidos o gránulos. Las formas orales actualmente presentes en el mercado están formuladas principalmente de tal manera que el principio activo va más allá del estómago, y a menudo también más allá del intestino delgado, para ser esencialmente liberado de manera específica en el sitio de la inflamación, donde actúa de manera tópica en contacto directo con la mucosa.

Con el fin de obtener tal especificidad de sitio, y la eficacia tópica relativa, se sabe que las formas orales de mesalazina están recubiertas por una o más capas que permiten controlar su liberación.

Los comprimidos o gránulos actualmente presentes en el mercado se preparan, por lo tanto, a partir de un núcleo central de mesalazina, sobre el que se aplica el recubrimiento externo que garantiza el control de la liberación y/o la resistencia gastrointestinal. Por lo tanto, el principio activo constituye, hasta ahora, el núcleo de las formulaciones, que posteriormente se recubre.

La solicitud internacional WO01/68058 desvela un producto farmacéutico multicapa que comprende sustancialmente a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa, que puede ser mesalazina, b) un recubrimiento interno y c) un recubrimiento externo. El documento WO01/68058 no menciona la presencia de mesalazina y plastificante en combinación con agentes de suspensión o agentes deslizantes o agentes formadores de película en la capa intermedia, es decir, en la capa que contiene el fármaco. Es extremadamente importante garantizar el máximo cumplimiento del paciente con el tratamiento con mesalazina ya que, por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa que no se adhieran al tratamiento tienen un riesgo de recaída de más de cinco veces el de los pacientes con mayor cumplimiento. El aumento de la actividad de la enfermedad tiene un impacto negativo no solo en la salud de los pacientes enfermos y en su calidad de vida, sino que también conduce a un aumento de las hospitalizaciones, de las visitas médicas y de los gastos en fármacos, para recurrir posteriormente a tratamientos alternativos que sin duda son más caros y que se caracterizan por un perfil de tolerabilidad reducido (por ejemplo, esteroides sistémicos, inmunosupresores, fármacos biológicos).

Las formulaciones orales de mesalazina presentes en el mercado requieren el consumo de un gran número de comprimidos/gránulos varias veces al día, para alcanzar una dosificación diaria óptima para el tratamiento. Esto se debe a que las técnicas de formulación actualmente conocidas no permiten la introducción de grandes cantidades de

mesalazina en las formulaciones únicas (comprimidos o gránulos) y, en consecuencia, es necesaria una ingesta repetida para alcanzar la dosis diaria efectiva de tratamiento.

Para lograr la remisión en pacientes que tienen localizaciones distales de la enfermedad, también es necesario administrar formulaciones rectales de mesalazina (espumas, enemas líquidos, geles, supositorios) en asociación con los comprimidos/gránulos. Todo lo anterior se traduce en complejos esquemas de tratamiento y dosificación que, además de interferir fuertemente en las actividades diarias normales de los pacientes, inducen al incumplimiento de las dosis prescritas, por ejemplo, en aplicaciones dirigidas a la "población pediátrica", definición con la que se identifica al segmento de población desde el nacimiento hasta los dieciocho años.

El incumplimiento por parte de los pacientes de los esquemas de tratamiento de las enfermedades crónicas ya está ampliamente documentado y confirmado por la recurrencia de los síntomas, sobre todo en pacientes con colitis ulcerosa.

Por lo tanto, existe la necesidad de una administración oral simplificada de mesalazina, que prevea la adaptabilidad de la dosificación a cada paciente y/o la posible reducción del número de tomas diarias, a modular en función del paciente a tratar y del nivel inflamatorio presente en la patología.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que, a través de una técnica de formulación específica, es posible obtener formas granulares para la administración oral de mesalazina capaces de liberar una gran cantidad de principio activo en la mucosa intestinal, asegurando la simplicidad de la ingesta y una mayor superficie de contacto entre el principio activo y la mucosa alterada.

El objeto de la presente invención comprende, por lo tanto, composiciones orales granulares de liberación controlada de mesalazina que de preferencia comprenden y esencialmente consisten en:

- a) un núcleo central que consiste en un sustrato inerte, en el que dicho sustrato inerte es un diluyente seleccionado entre celulosa microcristalina, almidón de maíz o una mezcla de los mismos;
- b) una capa intermedia que comprende mesalazina, al menos un plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante y al menos un agente formador de película, en la que dicho al menos un plastificante se selecciona entre polialquilenglicoles, glicoles, preferentemente polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, propilenglicol o una mezcla de los mismos, y en la que dicho al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante se selecciona entre dióxido de silicio coloidal, talco o una mezcla de los mismos, y en la que dicho al menos un agente formador de película se selecciona entre hidroxialquilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona o una mezcla de los mismos, preferentemente entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona o una mezcla de las mismas;
- c) un recubrimiento gastrorresistente seleccionado entre polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo o una mezcla de los mismos.

Las composiciones granulares de la presente invención comprenden, por lo tanto, un núcleo central que consiste en un sustrato adecuado, sobre el que se aplica el principio activo mesalazina, a su vez recubierto con una película gastrorresistente, preferentemente dependiente del pH.

Los sustratos adecuados para el núcleo de las composiciones de acuerdo con la presente invención son sustratos inertes, concretamente diluyentes, opcionalmente con propiedades de desagregación. Tales diluyentes de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón de maíz o una mezcla de los mismos.

Con el término "inerte" de acuerdo con la invención, se designa un sustrato o núcleo sin principio activo.

Los agentes formadores de película útiles de acuerdo con la invención se seleccionan entre hidroxialquilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, dichos agentes formadores de película se seleccionan entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona (por ejemplo, povidona K30) o una mezcla de los mismos.

Los plastificantes útiles de acuerdo con la invención se seleccionan entre polialquilenglicoles, glicoles o una mezcla de los mismos. Preferentemente, dichos plastificantes se seleccionan entre polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, propilenglicol o una mezcla de los mismos.

Los agentes de suspensión y/o agentes deslizantes útiles de acuerdo con la invención se seleccionan entre sílice coloidal anhidra, talco o una mezcla de los mismos.

Los recubrimientos gastrorresistentes útiles de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo o una mezcla de los mismos. El ftalato de acetato de polivinilo de acuerdo con la invención es preferentemente de tipo dependiente del pH.

Los polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico son, por ejemplo, los comúnmente disponibles en el mercado como Eudragit®, Kollicoat MAE o una mezcla de los mismos. Preferentemente, dicho recubrimiento gastrorresistente es el copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S100), el copolímero de ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55) o una mezcla de los mismos.

Debido a la presente formulación específica, que prevé la presencia del principio activo mesalazina en una capa intermedia con respecto al núcleo central, que comprende un sustrato y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, y al recubrimiento gastrorresistente externo, se obtiene una liberación continua y homogénea del principio activo a través de todo el tracto intestinal, asegurando una mejor respuesta farmacológica.

En particular, la eficacia de las composiciones de la presente invención viene dada por el hecho de que el principio activo mesalazina se aplica sobre un núcleo inerte inicial, mientras que, en los productos conocidos en la técnica, el principio activo mesalazina está contenido dentro del núcleo inicial, lo que conduce a una liberación no homogénea y no asegura la liberación completa del fármaco.

La forma granular de las composiciones de la invención también asegura una mayor superficie de contacto entre el ingrediente activo mesalazina y los tejidos objetivo, contribuyendo significativamente a la obtención de una respuesta farmacológica mejorada.

El efecto tópico antiinflamatorio de la mesalazina se amplifica de hecho por el aumento de la superficie de contacto.

Las composiciones granulares de la invención se formulan preferentemente en microgránulos, más preferentemente en microgránulos con dimensiones comprendidas entre 0,3 y 2,5 mm.

La mesalazina está contenida en las composiciones de la invención en una cantidad que varía de 20 a 50 % en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente de 30 a 35 %.

El sustrato del núcleo de acuerdo con la presente invención está contenido en las composiciones en una cantidad que varía de 10 a 20 % con respecto al peso total de la composición, de preferencia aproximadamente 15 %.

El polímero de recubrimiento gastrorresistente de acuerdo con la presente invención está presente en las composiciones en una cantidad que varía de 20 a 40 % con respecto al peso total de la composición, preferentemente de 25 a 35 %.

El perfil de disolución de las composiciones granulares de liberación controlada de la invención muestra una liberación del principio activo inferior al 5 % (media del 2,6 %) en las primeras dos horas a pH 1, y una liberación igual o superior al 75 % (media del 104 %) a pH 7,5 después de 45 minutos.

Debido a su formulación específica, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden llegar a contener grandes cantidades de mesalazina, asegurando un cumplimiento de administración mejorado, en el que la modulación o división de la dosificación es posible, como la administración diaria. El término "cumplimiento" de acuerdo con la presente invención se refiere a la facilidad de adhesión por parte de los sujetos a ser tratados a la dosificación de tratamiento, y al consiguiente mayor efecto del tratamiento en sí mismo.

Las composiciones granulares de la presente invención se obtienen preferentemente por medio de un procedimiento que comprende una o más etapas de ampliación (I) y una etapa de recubrimiento (II).

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de las composiciones granulares anteriormente mencionadas que comprende las siguientes etapas:

I) etapa de ampliación:

- a) calentamiento del sustrato en lecho fluido;
- b) preparación de una suspensión que contiene el principio activo y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables;
- c) nebulización de la suspensión sobre el sustrato en un lecho fluido, llamada etapa de pulverización;
- d) secado del producto obtenido en el lecho fluido;
- e) enfriamiento del producto;
- f) calibración opcional de los microgránulos.

La suspensión a la que se hace referencia en la etapa b) mencionada anteriormente contiene mesalazina en asociación con al menos un plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un agente formador de película y al menos un disolvente hidrofílico, preferentemente agua. El disolvente hidrofílico se elimina durante el tratamiento.

Los agentes formadores de película útiles de acuerdo con la invención se seleccionan entre hidroxialquilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona (por ejemplo, povidona K30) o una mezcla de los mismos. Preferentemente, se seleccionan entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona (por ejemplo, povidona K30) o una mezcla de los mismos.

Los plastificantes útiles de acuerdo con la invención se seleccionan entre polialquilenglicoles, glicoles o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, dichos plastificantes se seleccionan entre polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, propilenglicol o una mezcla de los mismos.

Los agentes de suspensión y/o agentes deslizantes útiles de acuerdo con la invención se seleccionan entre sílice coloidal anhidra, talco o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, se emplean polietilenglicol 400 (plastificante), sílice coloidal anhidra (agente de suspensión), hidroxipropilmetilcelulosa (agente formador de película) y agua purificada (disolvente).

Después de la posible etapa de calibración f), se prevé la posibilidad de repetir la etapa de ampliación para alcanzar la granulometría y el porcentaje del principio activo deseados.

Una vez que se han obtenido los microgránulos deseados, el procedimiento de la presente invención prevé la etapa de revestimiento que, a su vez, comprende las siguientes etapas:

II) etapa de recubrimiento:

- g) calentamiento en lecho fluido de los gránulos o microgránulos obtenidos en la etapa de ampliación (I);
- h) preparación de una suspensión que contiene al menos un agente de recubrimiento gastrorresistente y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables adicionales;
- i) nebulización de la suspensión sobre los microgránulos en el lecho fluido (etapa de pulverización);
- j) secado del producto en el lecho fluido;
- k) enfriamiento del producto.

En particular, la suspensión a la que se hace referencia en la etapa h) mencionada anteriormente contiene al menos un agente de recubrimiento gastrorresistente y al menos un plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un neutralizador y al menos un disolvente hidrofílico, preferentemente agua.

El disolvente y el neutralizador se eliminan durante el procesamiento.

Los recubrimientos gastrorresistentes útiles de acuerdo con la presente invención son dependientes del pH, y se seleccionan entre polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con la invención, se usan polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico tales como, por ejemplo, los comúnmente disponibles en el mercado Eudragit®, Kollicoat, tipo de ftalato de acetato de polivinilo dependiente del pH o una mezcla de los mismos. Preferentemente, dicho recubrimiento gastrorresistente es el copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S100), el copolímero de ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55) o una mezcla de los mismos.

Los plastificantes útiles de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente entre polialquilenglicoles, glicoles o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina o una mezcla de los mismos.

Los agentes de suspensión y/o agentes deslizantes útiles de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente entre sílice coloidal anhidra, talco o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, se emplean copolímeros de ácido metacrilato (recubrimiento gastrorresistente), citrato de trietilo (plastificante), sílice coloidal anhidra (agente de suspensión), una solución de amoníaco al 30 % (neutralizador) y agua purificada.

Al final de la etapa de enfriamiento k) antes mencionada, la composición granular se controla analíticamente y se divide en sobres de peso preferentemente igual a, aproximadamente, 4 gramos en total, que contienen una cantidad de mesalazina preferentemente igual a, aproximadamente, 1,2 gramos.

El control analítico se dirige preferentemente a la evaluación del título del principio activo, perfil de disolución y pérdida por secado (LOD).

En particular, el título del principio activo está comprendido preferentemente entre 90 y 100 %, un valor de LOD $\leq$ 5 %.

Cada una de las etapas descritas anteriormente se lleva a cabo de acuerdo con la invención utilizando un lecho fluido, por ejemplo, un lecho fluido Innojet Ventulus.

De acuerdo con una realización de la presente invención a escala de laboratorio, el calentamiento al que se hace referencia en la etapa a) de la etapa de ampliación (I) anteriormente mencionada se produce a una temperatura comprendida preferentemente entre 32 y 36 °C, durante un intervalo de tiempo comprendido preferentemente entre 10 y 60 minutos.

La etapa de pulverización a la que se hace referencia en la etapa c) de la etapa (I) tiene lugar a una temperatura del producto preferentemente comprendida entre 32 y 36 °C durante un intervalo de tiempo suficiente para suministrar la suspensión completa que contiene el principio activo.

El secado al que se hace referencia en la etapa d) de la etapa (I) se produce preferentemente a una temperatura de aproximadamente 40 °C, durante un tiempo suficiente para obtener una humedad inferior al 5 % aproximadamente, preferentemente del 2 %.

El enfriamiento al que se hace referencia en la etapa e) de la etapa (I) se lleva a cabo preferentemente hasta alcanzar una temperatura del producto que es menor o igual a 30 °C.

La posible calibración de la granulometría a la que se hace referencia en la etapa f) de la etapa (I) se lleva a cabo preferentemente con una red de aproximadamente 0,5 mm.

Con respecto a la etapa de recubrimiento (II) anteriormente mencionada, el calentamiento al que se hace referencia en la etapa g) tiene lugar a una temperatura del producto preferentemente comprendida entre 29 y 32 °C durante un intervalo de tiempo preferentemente comprendido entre 10 y 60 minutos.

La etapa de pulverización a la que se hace referencia en la etapa i) de la etapa (II) preferentemente se produce a una temperatura comprendida entre 29 y 32 °C durante el tiempo necesario para consumir la suspensión gastrorresistente.

El secado al que se hace referencia en la etapa j) de la etapa (II) se produce preferentemente a una temperatura del producto de aproximadamente 40 °C, durante unos 60 minutos, hasta que se haya obtenido una humedad inferior al 5 % aproximadamente, preferentemente del 2 %.

El enfriamiento al que se hace referencia en la etapa k) de la etapa (II) se lleva a cabo preferentemente hasta la obtención de una temperatura del producto inferior o igual a 30 °C.

El procedimiento de la presente invención se basa esencialmente en la nebulización (pulverización) de una suspensión, que contiene el principio activo en la etapa (I) anteriormente mencionada, o el polímero de recubrimiento en la etapa (II) anteriormente mencionada, en un lecho fluido de polvo orbitante (sustrato o núcleo), mantenido por un flujo de aire constante, termostatzado a una temperatura capaz de permitir la formación de la composición granular de mesalazina a través del equilibrio simultáneo de humectación y secado.

Dicha nebulización se produce debido a una tobera giratoria de tamaño particular que aprovecha el aire presurizado formando microgotas (atomización) que entran en contacto con el sustrato anteriormente mencionado.

De acuerdo con la realización de la invención a escala de laboratorio, la presión de nebulización está comprendida preferentemente entre 1 y 2 bares, mientras que la cantidad de aire entrante (IN) en las diferentes etapas del procedimiento varía de 25 a 65 m3/hora. Preferentemente, aproximadamente 30 m3/hora en la etapa de calentamiento, aproximadamente de 30 a 45 m3/hora en la etapa de pulverización y aproximadamente de 50 a 60 m3/hora en el secado.

El calentamiento en las etapas iniciales de las etapas I (a) y II (g) es, por lo tanto, necesario para el acondicionamiento previo del sustrato, y de la suspensión, a la etapa de nebulización posterior, para la cual debe alcanzarse preferentemente una temperatura del producto de al menos 34-35 °C para la etapa I, y preferentemente 29-30 °C para la etapa II; en cualquier caso, es importante que el valor de la temperatura del aire (saliente) sea lo más cercano posible al del producto antes de comenzar el suministro atomizado (pulverización) de la suspensión dentro del lecho, que se realiza por medio de una bomba peristáltica. Dicha bomba peristáltica funciona a una velocidad comprendida entre 22 y 50 %.

Dicha nebulización (pulverización) se produce con un caudal o flujo de aire comprendido entre 30 y 45 m3/h.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención también comprende las composiciones granulares de liberación controlada que se pueden obtener a través del procedimiento descrito anteriormente.

- 5 Otro objeto de la presente invención son las composiciones granulares anteriormente mencionadas para uso en el tratamiento de las patologías inflamatorias del tracto intestinal.

Las patologías anteriormente mencionadas se seleccionan preferentemente entre la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la flogosis intestinal aguda y crónica, localizadas en el íleon y en el colon.

- 10 Debido a la posibilidad de dividir la dosificación y a la facilidad de deglución, las composiciones de la invención también se dirigen al uso en el tratamiento geriátrico y el tratamiento de la "población pediátrica", identificándose con la definición de "población pediátrica" el segmento de población desde el nacimiento hasta los dieciocho años, por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Crohn de inicio infantil.

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle sin limitarla en modo alguno. Los valores cuantitativos expresados en los siguientes ejemplos se expresan como porcentaje con respecto al peso total de la composición.

Ejemplos

- 20 Ejemplo 1

Composición microgranular de mesalazina

25	<u>Núcleo:</u>	<u>%</u>
	• celulosa microcristalina (sustrato)	14,88
	<u>Capa intermedia:</u>	<u>%</u>
	• mesalazina (API)	30
	• polietilenglicol 400 (plastificante)	3,26
	• sílice coloidal anhidra (agente de suspensión)	0,79
	• hidroxipropilmetilcelulosa (agente formador de película)	3,26
	<u>Recubrimiento gastrorresistente:</u>	<u>%</u>
	• Eudragit S100 + Eudragit L100-55 (recubrimiento)	31,38
	• Citrato de trietilo (plastificante)	15,68
	• Sílice coloidal anhidra (agente de suspensión)	0,75

Ejemplo 2

- 30 Composición microgranular de mesalazina

	<u>Núcleo:</u>	<u>%</u>
	• celulosa microcristalina (sustrato)	16,46
	<u>Capa intermedia:</u>	<u>%</u>
	• mesalazina (API)	35,57
	• polietilenglicol 400 (plastificante)	3,56
	• sílice coloidal anhidra (agente de suspensión)	0,75
	• hidroxipropilmetilcelulosa (agente formador de película)	3,56
	<u>Recubrimiento gastrorresistente:</u>	<u>%</u>
	• Eudragit S100 + Eudragit L100-55 (recubrimiento)	26,27
	• Citrato de trietilo (plastificante)	13,12
	• Sílice coloidal anhidra (agente de suspensión)	0,71

- 35 Ejemplo 3

Procedimiento de obtención

Etapas de ampliación (I)

- 40 Usando el lecho fluido Innojet ventilus 1, se procede a la etapa de ampliación del gránulo, a partir de la celulosa microcristalina (Vivapur 12, sustrato central) que se inserta en el lecho fluido mediante una función de carga de succión.

Luego, se procede al calentamiento, que prepara el lecho de polvo del sustrato para la posterior etapa de pulverización (suministro atomizado) a una temperatura entre 32 y 36 °C durante aproximadamente 10 minutos; una vez que el producto y el aire saliente alcanzan una temperatura de aproximadamente 35 °C, se procede con la pulverización de la suspensión que contiene la mesalazina dentro del lecho, mediante el accionamiento de una bomba peristáltica.

La bomba peristáltica se emplea en el presente procedimiento a una velocidad comprendida entre 22 y 50 %, mientras que la presión de nebulización está comprendida entre 1 y 1,5 bares.

La pulverización se produce con un caudal o flujo de aire comprendido entre 30 y 45 m³/h.

Una vez que se consume la suspensión a pulverizar, se procede con el secado del producto a una temperatura de aproximadamente 40 °C durante 15 minutos, con el fin de reducir la humedad del producto final a un mínimo (% LOD).

Por último, está la etapa de enfriamiento del producto a aproximadamente 25-30 °C, que consiste esencialmente en excluir el calentamiento y la recirculación de aire.

Al final de la etapa de ampliación, se puede proceder con una repetición de la misma etapa para alcanzar el tamaño granular preestablecido y/o el título del principio activo.

La suspensión utilizada en la etapa de ampliación del ejemplo 2 contiene:

sustancia	% en suspensión	función
Mesalazina	18,15	API
Polietilenglicol 400	1,18	Plastificante
Sílice coloidal anhidra-Aerosil 200	0,37	agente de suspensión
Hidroxipropilmetilcelulosa -pharmacoat 615	1,18	agente formador de película
Agua purificada*	c.s. hasta 100	Disolvente
*se elimina durante el procesamiento		

Para la preparación de la suspensión anterior, la hidroxipropilmetilcelulosa se dispersa en el 50 % del agua purificada total hasta su completa disolución.

En un recipiente separado, se vierte el agua purificada restante y se añaden la sílice coloidal y la mesalazina bajo agitación mecánica durante un tiempo de 20 a 40 minutos. Lo anterior se homogeniza a máxima velocidad hasta que se obtiene una suspensión homogénea.

A continuación, se procede a combinar la suspensión homogénea con la solución de agua e hidroxipropilmetilcelulosa anteriormente mencionada, sin dejar de agitar. Se continúa agregando polietilenglicol 400, siempre bajo agitación.

Finalmente, la solución obtenida se pasa a través de una red de aproximadamente 500 µm.

La suspensión así obtenida está lista para ser suministrada dentro del lecho fluido, como se describió anteriormente.

Etapas de recubrimiento (II)

La etapa de recubrimiento se produce en una sola etapa, a fin de obtener una película lo más homogénea posible.

Todavía utilizando el lecho fluido Innojet ventilus, se procede a la etapa final de recubrimiento gastrorresistente de los microgránulos obtenidos en la anterior etapa de ampliación (I). Luego se procede a cargar el lecho fluido mediante succión con el 59,63 % de los gránulos obtenidos en la etapa anterior.

A continuación, se procede al calentamiento de los gránulos y a la posterior etapa de pulverización de la suspensión que contiene el polímero gastrorresistente.

En la etapa de recubrimiento, la temperatura del producto no supera 32 °C y la presión de nebulización es igual a aproximadamente 1 bar.

También en esta etapa, se procede al secado a una temperatura del producto de aproximadamente 40 °C durante 60 minutos, con el fin de reducir la humedad del producto final a un mínimo (% LOD).

Finalmente está la etapa de enfriamiento del producto a temperatura ambiente, que consiste en excluir el calentamiento y la recirculación de aire.

Al final de todo el procedimiento, se lleva a cabo el control analítico del producto obtenido, evaluando el título del principio activo, el perfil de disolución relativo, la densidad y la pérdida por secado (LOD).

La suspensión utilizada en la etapa de recubrimiento del ejemplo 2 contiene:

sustancia	% en suspensión	función
Copolímero de ácido metacrílico- Eudragit S100	12,52	Agente gastrorresistente
Copolímero de ácido metacrílico- Eudragit L100-55	4,60	Agente gastrorresistente
Citrato de trietilo	6,48	plastificante
Sílice coloidal anhidra-Aerosil 200	0,37	agente de suspensión
30 % de amoniaco*	0,47	neutralizador
Agua purificada*	c.s. hasta 100	disolvente
*se elimina durante el procesamiento		

Para la preparación de la suspensión anterior, se procede con la solubilización de la solución de amoniaco en el 10 % del agua purificada total hasta su completa disolución.

En un recipiente separado, se vierte 55 % del agua purificada total y se dispersa Eudragit S100 durante aproximadamente 10 minutos.

A continuación, se agrega 97,5 % de la solución de amoniaco anterior a la solución que contiene Eudragit S100 y se continúa la agitación durante al menos 60 minutos.

En un recipiente adecuado, Eudragit L100-55 se dispersa en el 2,5 % del agua purificada y se agrega la parte restante de la solución de amoniaco anterior. La agitación continúa durante al menos 60 minutos.

En otro recipiente, la sílice coloidal anhidra se dispersa en el 32,5 % del agua purificada total y se homogeniza durante aproximadamente 2 minutos.

Finalmente, las fases que contienen Eudragit S100 y Eudragit L100-55 se añaden bajo agitación, combinando la dispersión que contiene sílice coloidal.

El citrato de trietilo se agrega lentamente al total, lejos del agitador. La agitación continúa durante al menos otra hora.

La suspensión obtenida se pasa a continuación a través de una red de aproximadamente 500 µm.

La suspensión así obtenida está lista para ser suministrada dentro del lecho fluido, como se describió anteriormente.

PARTE EXPERIMENTAL

Se verificó la bioequivalencia entre la composición granular del ejemplo 1 y los comprimidos de liberación controlada de mesalazina de 400 mg disponibles en el mercado (formulación de referencia).

En primer lugar, por lo tanto, se llevó a cabo una prueba *in vitro* para evaluar la cinética de disolución de la composición de la invención con respecto a la composición de referencia, esta última representada por 3 comprimidos de mesalazina de 400 mg (1200 mg en total) disponibles en el mercado.

El porcentaje de liberación del principio activo de la composición de referencia fue 0 % a pH 1 después de 2 horas y 70 % ± 5 % a pH 7,5 después de 45 minutos.

El porcentaje de liberación del principio activo de la composición de la invención (ejemplo 1) fue 0 % a pH 1 después de 2 horas y 78 % ± 3 % a pH 7,5 después de 45 minutos.

Por lo tanto, tales datos muestran que la relación de disolución *in vitro* de la mesalazina para la composición de la invención es mayor que la de la composición de referencia (comprimidos).

Se realizó un estudio de 23 voluntarios sanos para verificar los niveles plasmáticos de mesalazina no modificada (5-ASA) y del metabolito relativo N-acetil-5-ASA.

5 El estudio preveía la administración aleatoria de tres comprimidos de 400 mg de mesalazina en una sola administración (para un total de 1200 mg de principio activo) a 11 pacientes, evaluados con respecto a la administración a 13 pacientes de un sobre de microgránulos que contenían 1200 mg de mesalazina (ejemplo 1) de acuerdo con la presente invención (ejemplo 1).

10 La dosis de la formulación de referencia se adaptó de tal manera que se probara la misma dosificación que la composición de la invención.

15 Todos los pacientes se sometieron a extracción de 8 ml de sangre en el tiempo 0 (inmediatamente antes de la administración del fármaco), 1 h, 2 h, 4 h, 6, 8 h, 12, 18 h, 24 h, 32 h y 48 h después de la administración. Las muestras se centrifugaron a 2000 revoluciones durante 10 minutos y las fracciones de plasma resultantes se congelaron a -80 °C hasta el momento del análisis.

20 Los resultados del estudio demostraron la bioequivalencia de las dos formulaciones de mesalazina, medidas en términos de variables primarias con respecto al valor de concentración plasmática de mesalazina y/o su metabolito N-acetil-5-ASA en el tiempo ABC (0-t) (0-∞), y la concentración máxima del principio activo y/o su metabolito N-acetil-5-ASA en el plasma (C_{máx}) mediante el método ANOVA (tablas 1 y 2). La bioequivalencia de las dos formulaciones se evaluó finalmente por medio de la prueba "t" de Schuirmann.

Tabla 1: Estadísticas de resumen de los parámetros farmacocinéticos de 5-ASA para el tratamiento (población)

		Microgránulos (n=23)	Comprimidos (n=23)
C _{máx}	Media (±D.E.)(ng/ml)	795 (±363)	835 (± 557)
	Mín-Máx (mg/ml)	265-1350	240-1480
	Coefficiente de variación (%)	45,6	66,7
	Media geométrica (ng/ml)	700	689
t _{máx}	Media (±D.E.)(h)	8,1 (±1,4)	10,6 (±4,3)
	Mín-Máx (h)	6,0-12,0	6,0-18,0
	Coefficiente de variación (%)	17,5	40,4
	Media geométrica (h)	8,0	9,9
ABC0-t	Media (±D.E.)(ng.h/ml)	9060 (±4170)	9180 (±4040)
	Mín-Máx (ng.h/ml)	3570-23120	3490-27340
	Coefficiente de variación (%)	46,1	53,9
	Media geométrica (h)	8070	8070
ABCO-∞	Media (±D.E.)(ng.h/ml)	9490 (±4120)	9380 (±4950)
	Mín-Máx (ng.h/ml)	4250-22040	4370-25990
	Coefficiente de variación (%)	43,4	52,7
	Media geométrica (h)	8550	8260
t _{1/2}	Media (±D.E.)(h)	8,0 (±6,0)	6,0 (±3,8)
	Mín-Máx (ng.h/ml)	2,3-18,2	2,4-15,3
	Coefficiente de variación (%)	74,9	63,9
	Media geométrica (h)	6,5	5,1

Tabla 2: Estadísticas de resumen de los parámetros farmacocinéticos de N-Acetil-5-ASA para el tratamiento (población).

		Microgránulos (n=23)	Comprimidos (n=23)
C _{máx}	Media (±D.E.)(ng/ml)	1554(±612)	1471 (±585)
	Mín-Máx (mg/ml)	762-3290	802-3110
	Coeficiente de variación (%)	39,4	39,8
	Media geométrica (ng/ml)	1460	1378
T _{máx}	Media (±D.E.)(h)	8,0 (±1,5)	11,5 (±4,5)
	Mín-Máx (h)	6,0-12,0	6,0-24,0
	Coeficiente de variación (%)	18,5	39,4
	Media geométrica (h)	7,9	10,7
ABC _{0-t}	Media (±D.E.)(ng.h/ml)	28120 (±7820)	28770 (±9770)
	Mín-Máx (ng.h/ml)	13430-48170	13550-56650
	Coeficiente de variación (%)	27,8	34,0
	Media geométrica (h)	27030	27246
ABC _{0-∞}	Media (±D.E.)(ng.h/ml)	33190 (±8830)	34500 (±13730)
	Mín-Máx (ng.h/ml)	15270-50980	13550-74600
	Coeficiente de variación (%)	26,6	39,8
	Media geométrica (h)	31950	32060
t _{1/2}	Media (±D.E.)(h)	15,6 (±7,2)	14,2 (±6,9)
	Mín-Máx (ng.h/ml)	2,4-36,1	2,4-24,8
	Coeficiente de variación (%)	46,5	48,4
	Media geométrica (h)	13,9	12,2

Los gráficos A y B, respectivamente, presentados en la Figura 1 y en la Figura 2, muestran los resultados obtenidos con mayor detalle.

Además, el estudio farmacocinético ha mostrado una aparición plasmática más precoz de la mesalazina (5-ASA) después de la administración granular de la invención (t_{máx} de 8,1 horas), con respecto a la mostrada después de la administración de mesalazina en los comprimidos de referencia (t_{máx} 10,6 horas). Los valores de C_{máx} y ABC resultaron similares para ambas formulaciones y la cinética de desaparición plasmática de la composición ensayada fue ligeramente más rápida.

Se demostró que la variabilidad entre los sujetos era menor después de la administración de la composición de la invención, con un CV % de aproximadamente el 17,5 %, con respecto al 40,4 % de los comprimidos de referencia; esto se debe a la liberación controlada más homogénea de la forma granular de acuerdo con la invención.

El metabolito N-acetil-5-ASA tiene un perfil plasmático similar a la mesalazina en ambas composiciones.

El uso de la composición granular de la invención es por lo tanto seguro y permite reducir las dosis diarias, mejorando el cumplimiento del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Composición granular de liberación controlada de mesalazina que comprende:

- a) un núcleo central que consiste en un sustrato inerte;
- b) una capa intermedia que comprende mesalazina, al menos un plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante y al menos un agente formador de película;
- c) un recubrimiento gastrorresistente seleccionado entre polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo o una mezcla de los mismos, en la que dicho sustrato inerte es un diluyente seleccionado entre celulosa microcristalina, almidón de maíz o una mezcla de los mismos,

en la que dicho al menos un plastificante se selecciona entre polialquilenglicoles, glicoles, preferentemente polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, propilenglicol o una mezcla de los mismos, y en la que dicho al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante se selecciona entre dióxido de silicio coloidal, talco o una mezcla de los mismos, y en la que dicho al menos un agente formador de película se selecciona entre hidroxialquilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, preferentemente entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona o una mezcla de las mismas.

2. Composición granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho recubrimiento gastrorresistente es un copolímero de ácido metacrílico tipo B, copolímero de ácido metacrílico tipo C o una mezcla de los mismos.

3. Composición granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mesalazina está contenida en una cantidad que varía de 20 a 50 % en peso, preferentemente de 30 a 35 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

4. Composición granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene dimensiones de partícula comprendidas entre 0,3 y 2,5 mm.

5. Composición granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma microgranular.

6. Composición granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho sustrato inerte está presente en una cantidad que varía de 10 a 20 % en peso, de preferencia aproximadamente 15 % en peso, dicha mesalazina está presente en una cantidad que varía de 20 a 50 % en peso, preferentemente de 30 a 35 % en peso y dicho recubrimiento gastrorresistente está presente en una cantidad que varía de 20 a 40 % en peso, preferentemente de 25 a 35 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho núcleo a) contiene 14,88 % en peso de celulosa microcristalina, dicha capa intermedia b) contiene 30 % en peso de mesalazina, 3,26 % en peso de polietilenglicol 400, 0,79 % en peso de dióxido de silicio coloidal, 3,26 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y dicho recubrimiento gastrorresistente c) contiene 31,38 % en peso de copolímero de ácido metacrílico, 15,68 % en peso de citrato de trietilo y 0,75 % en peso de dióxido de silicio coloidal, con respecto al peso total de la composición.

8. Composición granular de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho núcleo a) contiene 16,46 % en peso de celulosa microcristalina, dicha capa intermedia b) contiene 35,57 % en peso de mesalazina, 3,56 % en peso de polietilenglicol 400, 0,75 % en peso de dióxido de silicio coloidal, 3,56 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y dicho recubrimiento gastrorresistente c) contiene 26,27 % en peso de copolímero de ácido metacrílico, 13,12 % en peso de citrato de trietilo y 0,71 % en peso de dióxido de silicio coloidal, con respecto al peso total de la composición.

9. Composición granular de acuerdo con las reivindicaciones 7 y 8, en la que dicho copolímero de ácido metacrílico es una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo B y copolímero de ácido metacrílico tipo C.

10. Composición granular de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento de patologías inflamatorias del tracto intestinal.

11. Composición granular de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa, de la enfermedad de Crohn y de la flogosis aguda o crónica.

12. Composición granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento de la población pediátrica.

13. Procedimiento para la preparación de la composición granular de las reivindicaciones 1-12 que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) calentamiento de un sustrato inerte en lecho fluido, en el que dicho sustrato inerte es un diluyente seleccionado entre celulosa microcristalina, almidón de maíz o una mezcla de los mismos;
- b) preparación de una suspensión que contiene mesalazina, al menos un plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un agente formador de película y al menos un disolvente hidrofílico, en la que dicho al menos un plastificante se selecciona entre polialquilenglicoles, glicoles, preferentemente polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, propilenglicol o una mezcla de los mismos, y en la que dicho al menos
- 10 un agente de suspensión y/o agente deslizante se selecciona entre dióxido de silicio coloidal, talco o una mezcla de los mismos, y en la que dicho al menos un agente formador de película se selecciona entre hidroxialquilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, preferentemente entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona o una mezcla de las mismas;
- c) nebulización de la suspensión sobre el sustrato en el lecho fluido;
- 15 d) secado del producto obtenido en el lecho fluido;
- e) enfriamiento del producto;
- f) calibración opcional de los gránulos o microgránulos;
- g) aplicación de un recubrimiento gastrorresistente.

20 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha etapa g) comprende los siguientes pasos:

- h) calentamiento en lecho fluido de los gránulos o microgránulos obtenidos en las etapas a) - f);
- i) preparación de una suspensión que contiene al menos un agente de recubrimiento y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, en la que el agente de recubrimiento gastrorresistente se selecciona entre polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo o una mezcla de los mismos;
- 25 j) nebulización de la suspensión sobre los gránulos o microgránulos en el lecho fluido;
- k) secado del producto en el lecho fluido;
- l) enfriamiento del producto.

30 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha suspensión según la etapa i) contiene al menos un agente de recubrimiento gastrorresistente, al menos un plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un neutralizador y/o a al menos un disolvente hidrofílico.

35 16. Composición granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 que se puede obtener de acuerdo con un procedimiento de las reivindicaciones 13-15.

Gráfico A
Tratamiento promedio con 5-ASA

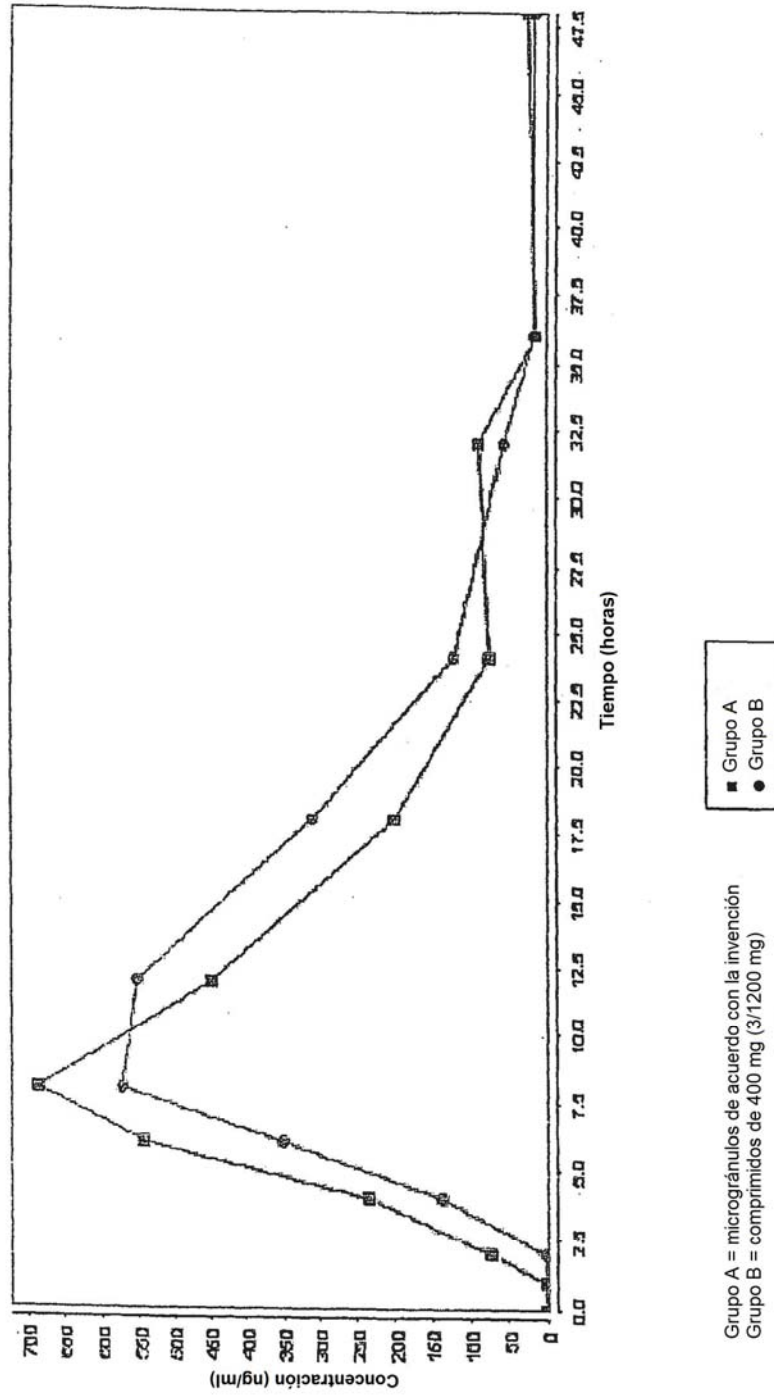


Fig. 1

Grupo A = microgránulos de acuerdo con la invención
Grupo B = comprimidos de 400 mg (3/1200 mg)

Gráfico B

Tratamiento promedio con N-acetil-5-ASA

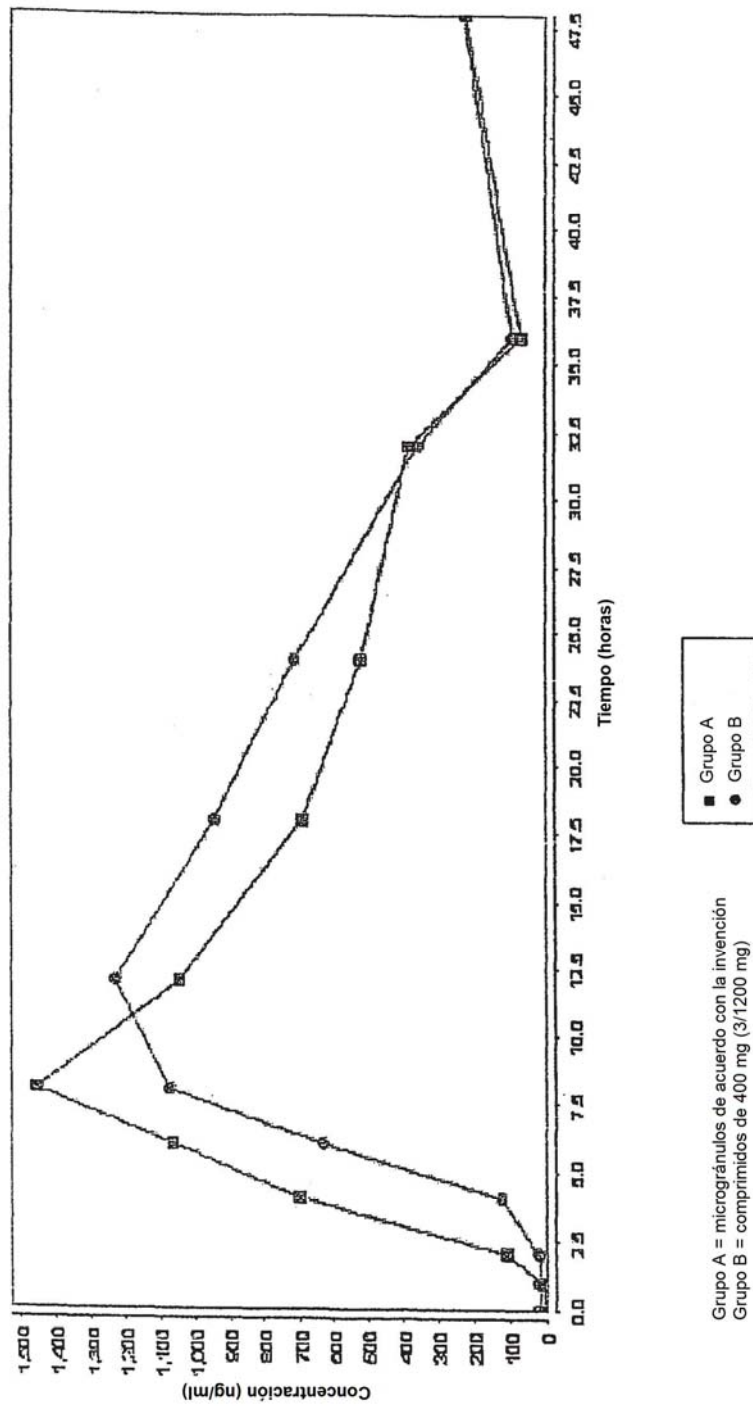


Fig. 2