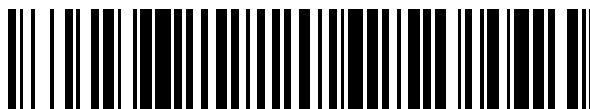


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 264**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2011** **E 15195081 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 3009130**

54 Título: **Composiciones de dipropionato de beclometasona en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida**

30 Prioridad:

06.08.2010 IT MI20101512

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

21.02.2019

73 Titular/es:

**SOFAR S.P.A. (100.0%)
Via Firenze, 40
20060 Trezzano Rosa (MI), IT**

72 Inventor/es:

LABRUZZO, CARLA

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 701 264 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 de dipropionato de beclometasona en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida que contienen dipropionato de beclometasona, tal como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas son un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por fases alternas de actividad y remisión. Estas son enfermedades de naturaleza inflamatoria, con aparición aguda o gradual, que principalmente, pero no exclusivamente, afecta al intestino, con transcurso crónico y actividad fluctuante y evolución a lo largo del tiempo.

- 15 Estas enfermedades representan un problema de importancia creciente, también debido a que su incidencia y prevalencia están aumentando o bien debido a los factores ambientales típicos de la sociedad industrializada, o bien debido a la mayor capacidad de diagnóstico de los profesionales sanitarios

- 20 En este grupo de enfermedades, las más significativas son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, ambas enfermedades graves e incapacitantes, que tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes así como en su estado de salud.

- 25 La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del colon que implica principalmente ulceración y hemorragia de la mucosa intestinal, dolor abdominal intenso y diarrea. Es una enfermedad que tiene habitualmente un transcurso crónico, con agravamiento agudo de los síntomas (dolor abdominal, diarrea, hemorragia rectal, defecación incontrolada, anemia, pérdida de peso, salud general mala). A veces se presenta con una aparición fulminante. La incidencia de colitis ulcerosa fluctúa entre 3 y 20 nuevos casos/100000 ciudadanos al año. El grupo de edad más susceptible es aquel entre los 20 y 40 años de edad. Las complicaciones de la enfermedad incluyen estenosis o perforación intestinal, hemorragia masiva, megacolon tóxico, cáncer. Las complicaciones son responsables de la muerte en el plazo de un año a partir de la aparición de la enfermedad en el 4-6 % de pacientes mayores de 60 años.

- 35 La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica que puede encontrarse en cualquier parte del tracto orodigestivo. La edad de aparición está normalmente entre los 15 y 40 años, pero también puede producirse en lactantes. En Italia la incidencia es de 4-5 casos/100000 ciudadanos al año (mucho mayor en Europa del Norte y EE. UU.), con una prevalencia de aproximadamente 52 casos/100000 ciudadanos. El tracto afectado con mayor frecuencia es el íleo terminal y el primer tracto del colon. El proceso inflamatorio afecta a la totalidad de la pared intestinal, y también puede provocar complicaciones en los órganos adyacentes. Puede asociarse con fenómenos autoinmunitarios, por ejemplo, que afectan a la piel, los ojos y las articulaciones. La complicación local más común está representada por bloqueo intestinal; en muchos casos, se necesita extirpación quirúrgica de un tracto intestinal. En general, la enfermedad tiene una mortalidad que es aproximadamente el doble de la de la población general.

- 45 Los corticosteroides o cortisonas representan una clase muy importante de fármacos usados en la terapia de enfermedades inflamatorias crónicas intestinales. Son análogos a sustancias hormonales producidas fisiológicamente en la glándula suprarrenal y se caracterizan por alta actividad antiinflamatoria.

- 50 Los glucocorticoides, que pertenecen a la clase de corticosteroides, suprimen la inflamación mediante la reducción del exudado inflamatorio, la reducción de la producción de mediadores inflamatorios, la reducción de reclutamiento de células inflamatorias en el punto de inflamación y la activación reducida de células inflamatorias.

- Su eficacia terapéutica en enfermedades intestinales inflamatorias se ha reconocido durante aproximadamente 50 años y, desde entonces, su uso ha cambiado enormemente la historia natural de enfermedades, que antes eran enfermedades tratadas principalmente de manera quirúrgica.

- 55 Se usan corticosteroides convencionales exclusivamente en las formas de enfermedad de moderadas a graves (por ejemplo, usando dosis altas de prednisona administrada por vía parenteral).

- 60 También es posible usar cortisonas administradas por vía tópica, asociados con enemas de mesalazina, que pueden por ejemplo ser particularmente eficaces en las formas distales de colitis ulcerosa. Sin embargo, debe recordarse que los cortisonas usados de manera sistémica, así como estos beneficios también implican, particularmente si se usan durante ciclos repetidos, una serie de importantes efectos adversos debido enormemente a su acción en el sistema hipofisario-corticosuprarrenal (por ejemplo diabetes, osteoporosis, hipertensión, cataratas, hirsutismo, trastornos mentales, etc.). Además, las cortisonas administradas por vía rectal, aunque tienen menos efectos secundarios, no permiten que se alcancen los tractos proximales del colon.

- 65 El dipropionato de beclometasona (BDP) es una cortisona 500 veces más potente que la hidrocortisona, con baja

solubilidad en agua, inactiva a nivel hepático, equipada con alta afinidad de receptor, con baja absorción intestinal y ausencia de inhibición del sistema hipofisario-corticosuprarrenal.

Se usa actualmente en el tratamiento de colitis ulcerosa tanto administrado por vía oral, en forma de comprimidos de liberación lenta, y como enema líquido o espuma rectal.

En general, actualmente, en el tratamiento de patologías del colon descendente o del recto, hay preferiblemente aplicación local del principio activo, mediante agregados o enemas, para evitar la absorción del principio activo durante el tránsito gastrointestinal antes de que alcancen el colon o el recto. Por consiguiente, la liberación de agentes farmacológicamente activos a nivel del colon o recto sólo puede obtenerse mediante administración rectal mediante, por ejemplo, espumas, enemas líquidos, geles o supositorios, asociados con una formulación adecuada tomada por vía oral que, en la mayoría de los casos, presenta mejor cumplimiento del paciente con respecto a la administración rectal.

Las únicas composiciones farmacéuticas para uso oral que contienen BDP actualmente en el mercado (Clipper®) están formuladas en comprimidos de liberación lenta.

La solicitud de patente US2006/0210631 describe composiciones farmacéuticas de liberación sostenida para la administración oral de un principio activo al colon en las que dicho principio activo es parte de un núcleo.

El hecho de que el principio activo se inserte dentro de un núcleo, como en las formulaciones de la técnica anterior, puede conducir a una liberación no homogénea del mismo y puede incluso no garantizar su liberación completa.

Saito M. *et al.* divulgan en el documento JP-A-7 126 153 partículas que se liberan en el intestino grueso y que tienen una secuencia de capas, concretamente:

a) núcleo inerte de azúcar, celulosa cristalina, almidón o lactosa;

b1): recubrimiento de núcleo con una mezcla de un principio activo, que puede ser BDP, y una sustancia macromolecular que es insoluble en el estómago;

b2): recubrimiento de las capas previas, que consiste en una sustancia macromolecular insoluble en agua y semipermeable;

c): recubrimiento de las capas previas con una sustancia macromolecular que es insoluble en el estómago.

El documento WO01/37808 divulga un portador sólido que comprende una partícula de sustrato y una cubierta de encapsulación sobre la partícula, en el que la cubierta de encapsulación comprende al menos un principio activo farmacéutico (API), que puede ser beclometasona y al menos un tensioactivo hidrófilo.

El documento US5958458 divulga formulaciones particuladas en forma de núcleos inertes con un tamaño en el intervalo de 90-225 μm , cubierta en primer lugar por una capa que comprende una sustancia activa, que puede ser beclometasona y en segundo lugar por una capa de liberación sostenida tal como un recubrimiento entérico.

Por tanto, existe la necesidad de composiciones orales sólidas que garanticen mejores niveles en cuanto a liberación, así como a distribución y homogeneidad del contenido del principio activo en sí con respecto a las composiciones de la técnica anterior.

Descripción de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que, precisamente mediante una técnica de formulación sofisticada, es posible obtener composiciones farmacéuticas mejoradas que contienen dipropionato de beclometasona en forma de microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida para administración oral, que pueden portar y liberar a nivel de la mucosa intestinal, preferiblemente del íleo y/o del colon, una cantidad adecuada y más modulada de principio activo con respecto a lo que se encuentra actualmente en el mercado.

La composición farmacéutica según la presente invención también garantiza una mayor superficie de contacto del principio activo con el tejido objetivo, es decir la mucosa alterada en el tracto intestinal, permitiendo por tanto una mejor respuesta a la acción farmacológica. El efecto antiinflamatorio de dipropionato de beclometasona se amplifica de esta manera efectivamente mediante la superficie de contacto aumentada del fármaco con la mucosa intestinal. La composición farmacéutica según la presente invención difiere de lo que se ha descrito en la técnica anterior puesto que el principio activo se nebuliza sobre un núcleo inerte de microesferas y no se inserta dentro de dicho núcleo. Por tanto, la composición farmacéutica según la presente invención conduce a una liberación homogénea y completa del principio activo a nivel del tejido objetivo, garantizando por tanto una respuesta farmacológica mejorada, así como teniendo una mejor distribución y homogeneidad del contenido del principio activo.

La composición farmacéutica según la presente invención también garantiza una liberación más específica del sitio de principio activo con respecto a lo que se encuentra actualmente en el mercado (por ejemplo con respecto a los comprimidos de liberación lenta Clipper®), es decir garantiza un porcentaje de liberación del principio activo de más de aproximadamente el 70 %, preferiblemente igual a aproximadamente el 80 %, en la mucosa intestinal, preferiblemente en el íleo, más preferiblemente en el íleo distal, y/o en el colon.

Un perfil de liberación de este tipo se produce a pH 7,2 después de aproximadamente una hora desde la llegada de las microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida al sitio específico de liberación mencionado anteriormente o afectado por la patología (véase la figura 1).

La presente invención se refiere, por tanto, a composiciones farmacéuticas de dipropionato de beclometasona (de aquí en adelante también indicado como "principio activo" o "BDP") en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida y a su uso oral en el tratamiento de patologías inflamatorias del tracto intestinal.

Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida, estando cada microesfera en forma de perla, gránulo o microgránulo con un tamaño menor de 2000 micrómetros (micras) y consistiendo en:

a) un núcleo que consiste en una microesfera de material inerte;

b) un primer recubrimiento intermedio que comprende dipropionato de beclometasona y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;

c) un segundo recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida,

caracterizada porque dicho al menos un excipiente fisiológicamente aceptable es una mezcla de un agente de suspensión y/o un agente deslizante, y un agente de formación de película, opcionalmente con un agente plastificante,

caracterizada porque dicho agente de formación de película se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y/o una mezcla de las mismas, y caracterizada porque dicho segundo recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida comprende polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico, ftalatos y/o una mezcla de los mismos.

También se divulga un procedimiento para obtener dichas composiciones.

Según la presente invención, el término "microesferas" pretende incluir perlas, gránulos, microgránulos con un tamaño menor de 2000 micras, incluso más preferiblemente menor de 1000 micras.

Según la presente invención, mediante el término "inerte" quiere decirse un sustrato, o núcleo, que es farmacológicamente inactivo y que no modifica la liberación del principio activo de la forma farmacéutica.

Según la presente invención, el término "microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida" indica microesferas gastrorresistentes que contienen BDP de la invención que pasan inalteradas a través del tubo gástrico liberando el principio activo a nivel intestinal, preferiblemente a nivel del íleo, más preferiblemente el íleo distal, y/o del colon.

Según la presente invención, los términos "recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida" y "película gastrorresistente de liberación sostenida" indican una capa que, cuando se aplica sobre las microesferas recubiertas con BDP según la presente invención, permite que dichas microesferas pasen inalteradas a través del tubo gástrico liberando el principio activo a nivel intestinal, preferiblemente a nivel del íleo, más preferiblemente del íleo distal, y/o del colon.

Por tanto, las composiciones divulgadas comprenden un núcleo que consiste en una microesfera de un material inerte sobre el que se aplican dipropionato de beclometasona y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable; el núcleo así obtenido se recubre a su vez con una película gastrorresistente de liberación sostenida, preferiblemente dependiente del pH y/o dependiente del tiempo. La microesfera de material inerte según la presente invención se caracteriza por tener un tamaño de grano promedio preferiblemente entre 100 y 1000 micras, más preferiblemente entre 350 y 500 micras.

Dichas microesferas consisten preferiblemente en sustratos inertes, más preferiblemente diluyentes. Dichos diluyentes se seleccionan preferiblemente de celulosa microcristalina, sacarosa, almidón de maíz, lactosa y/o una mezcla de los mismos.

El primer recubrimiento intermedio comprende dipropionato de beclometasona y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, preferiblemente que pueda proporcionar la acción de liberación deseada.

Los ejemplos de excipientes fisiológicamente aceptables divulgados se seleccionan preferiblemente de agentes de suspensión y/o agentes deslizantes, agentes de formación de película, agentes plastificantes y/o una mezcla de los mismos.

5 Según la invención, el excipiente fisiológicamente aceptable es una mezcla de un agente de suspensión y/o un agente deslizante, y un agente de formación de película, opcionalmente con un agente plastificante. Agentes de suspensión y/o agentes deslizantes según la presente invención se seleccionan preferiblemente de sílice anhidra coloidal, talco y/o una mezcla de los mismos.

10 Los agentes de formación de película divulgados se seleccionan preferiblemente de alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA) y/o una mezcla de los mismos. Dicha alquilcelulosa se selecciona preferiblemente de metilcelulosa, etilcelulosa y/o una mezcla de las mismas. Dicha hidroxialquilcelulosa se selecciona preferiblemente de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y/o una mezcla de las mismas. Según la invención, el agente de formación de película se selecciona de

15 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y/o una mezcla de las mismas.

Los agentes plastificantes según la presente invención se seleccionan preferiblemente de polialquilenglicoles, glicoles y/o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, dichos agentes plastificantes se seleccionan de polietilenglicol (PEG) 400, polietilenglicol (PEG) 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina y/o una mezcla de los mismos. El recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida divulgado comprende preferiblemente

20 polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico, ftalatos y/o una mezcla de los mismos.

Ejemplos de polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico son aquellos comúnmente disponibles en el mercado.

25 Preferiblemente, dichos polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico se seleccionan de copolímero de ácido metacrílico tipo B, copolímero de ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55) y/o una mezcla de los mismos.

30 Ejemplos de ftalatos según la presente invención son preferiblemente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de acetato de celulosa y/o una mezcla de los mismos.

El recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida divulgado también puede comprender uno o más excipientes fisiológicamente aceptables adicionales, preferiblemente agentes plastificantes, agentes de suspensión

35 y/o agentes deslizantes, agentes alcalinos y/o una mezcla de los mismos.

Los agentes plastificantes divulgados se seleccionan preferiblemente de polialquilenglicoles, glicoles y/o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, dichos agentes plastificantes se seleccionan de polietilenglicol (PEG) 400, polietilenglicol (PEG) 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina y/o una mezcla de los mismos.

40 Los agentes de suspensión y/o agentes deslizantes según la invención se seleccionan preferiblemente de sílice anhidra coloidal (Aerosil 200), talco y/o una mezcla de los mismos.

Los agentes alcalinos según la invención se seleccionan preferiblemente de sales inorgánicas de metales alcalinos o alcalinotérreos (la porción aniónica de los cuales, que no debe influir negativamente en las propiedades adhesivas del recubrimiento, puede consistir preferiblemente en boratos, silicatos, carbonatos) y/o amoníaco.

45 El dipropionato de beclometasona está presente en las composiciones de la invención en una cantidad que varía preferiblemente entre el 0,1 y el 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente entre el 0,5 y el 5 %.

Las microesferas de material inerte según la presente invención están preferiblemente presentes en las composiciones en una cantidad que varía entre el 50 y el 70 %, con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 66 %.

50 El recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida según la presente invención está preferiblemente presente en las composiciones en una cantidad que varía entre el 20 y el 40 %, con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente entre el 20 y el 35 %.

55 El recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida según la presente invención, es decir las microesferas de material inerte sobre las que se han aplicado el dipropionato de beclometasona y el recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida, se caracterizan por un tamaño de partícula promedio preferiblemente de entre 0,200 y 1,60 mm, más preferiblemente entre 0,500 y 0,710 mm.

60 La composición de microesferas según la invención se divide entonces en cápsulas, preferiblemente cápsulas de gelatina rígida, que contienen una cantidad de principio activo por cápsula preferiblemente entre 0,5 y 10 mg, más

preferiblemente entre 1 y 5 mg. También se divulga un procedimiento para preparar dichas composiciones en microesferas que comprende dos etapas:

I) etapa de carga del principio activo (API);

II) etapa de recubrimiento con una película gastrorresistente de liberación sostenida.

Dichas etapas mencionadas anteriormente hacen posible obtener las composiciones en microesferas divulgadas con la acción de liberación deseada.

La etapa de carga I) puede comprender las siguientes etapas:

Ia) precalentamiento de las microesferas de material inerte en un lecho fluidizado;

Ib) preparación de una suspensión que contiene el principio activo y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;

Ic) nebulización de la suspensión mencionada anteriormente en las microesferas mencionadas anteriormente en el lecho fluidizado (etapa de pulverización);

Id) secado;

Ie) enfriamiento hasta una temperatura comprendida preferiblemente entre 25 °C y 30 °C.

Preferiblemente, la suspensión según la etapa Ib) mencionada anteriormente contiene dipropionato de beclometasona junto con al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un agente de formación de película, al menos un agente plastificante y al menos un disolvente hidrófilo, preferiblemente agua.

Más preferiblemente, la suspensión según la etapa Ib) mencionada anteriormente contiene dipropionato de beclometasona junto con al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un agente de formación de película, al menos un agente plastificante y agua como único disolvente.

Los agentes de suspensión y/o agentes deslizantes divulgados se seleccionan preferiblemente de sílice anhidra coloidal (Aerosil 200), talco y/o una mezcla de los mismos.

Los agentes de formación de película divulgados se seleccionan preferiblemente de hidroxialquilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA) y/o una mezcla de los mismos. Dicha alquilcelulosa se selecciona preferiblemente de metilcelulosa, etilcelulosa y/o una mezcla de las mismas. Dicha hidroxialquilcelulosa se selecciona preferiblemente de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y/o una mezcla de las mismas. Los agentes plastificantes divulgados se seleccionan preferiblemente de polialquilenglicoles, glicoles y/o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, dichos agentes plastificantes se seleccionan de polietilenglicol (PEG) 400, polietilenglicol (PEG) 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina y/o una mezcla de los mismos.

Según una divulgación preferida, se usan microesferas de celulosa microcristalina con un tamaño de grano de entre 350 y 500 micras, Aerosil 200 (agente de suspensión), hidroxipropilmetilcelulosa HPMC (agente de formación de película) y agua purificada (disolvente).

En una realización divulgada, la suspensión se filtra, preferiblemente con una malla de entre 100 y 300 micras, más preferiblemente con una malla de entre 150 y 180 micras, incluso más preferiblemente con una malla de aproximadamente 150 micras antes de nebulizarse en el lecho fluidizado.

Una vez se han obtenido las microesferas con el dipropionato de beclometasona aplicado sobre su superficie, el procedimiento divulgado prevé la etapa II) de recubrimiento de las microesferas con una película gastrorresistente de liberación sostenida que a su vez comprende las siguientes etapas:

IIa) calentamiento en un lecho fluidizado de las microesferas obtenidas en la etapa de carga (I);

IIb) preparación de una suspensión y/o disolución que contiene al menos un agente para el recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables;

IIc) nebulización de la suspensión y/o disolución mencionada anteriormente en las microesferas mencionadas anteriormente en el lecho fluidizado (etapa de pulverización);

IId) secado;

IIf) enfriamiento hasta una temperatura preferiblemente entre 25 °C y 30 °C.

En una divulgación preferida, la etapa de recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida (formación de película) de las microesferas obtenidas durante la etapa de carga se produce en una única etapa, para garantizar la formación de una película gastrorresistente de liberación sostenida homogénea.

5 En una divulgación adicional, la etapa de recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida (formación de película) de las microesferas obtenidas durante la etapa de carga se produce en dos etapas. Se ha observado que la formación de película en dos etapas no afecta al perfil de disolución del dipropionato de beclometasona.

10 Preferiblemente, la suspensión y/o disolución según la etapa IIb) mencionada anteriormente contiene al menos un agente para el recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida y al menos un agente plastificante, al menos un agente de suspensión y/o agente deslizante, al menos un agente alcalino y al menos un disolvente hidrófilo, preferiblemente agua.

15 El recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida comprende preferiblemente polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico, ftalatos y/o una mezcla de los mismos.

Ejemplos de polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico son aquellos disponibles comúnmente en el mercado. Más preferiblemente, dicho recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida 20 comprende el copolímero de ácido metacrílico tipo B, el copolímero de ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55) y/o una mezcla de los mismos.

Ejemplos de ftalatos son preferiblemente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de acetato de celulosa y/o una mezcla de los mismos.

25 Los agentes plastificantes se seleccionan preferiblemente de polialquilenglicoles, glicoles y/o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, dichos agentes plastificantes se seleccionan de polietilenglicol (PEG) 400, polietilenglicol (PEG) 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina y/o una mezcla de los mismos.

30 Los agentes de suspensión y/o agentes deslizantes se seleccionan preferiblemente de sílice anhidra coloidal (Aerosil 200), talco y/o una mezcla de los mismos.

Los agentes alcalinos se seleccionan preferiblemente de sales inorgánicas de metales alcalinos o alcalinotérreos (la porción aniónica de los cuales, que no debe afectar negativamente a las propiedades adhesivas del recubrimiento, puede consistir preferiblemente en boratos, silicatos, carbonatos) y/o amoníaco.

35 Según una divulgación preferida, se usan copolímeros de ácido metacrílico (EUDRAGIT S100) (recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida), citrato de trietilo (plastificante), sílice anhidra coloidal (Aerosil 200) (agente de suspensión), una disolución de amoníaco al 30 % (agente alcalino) y agua purificada.

40 En una divulgación preferida, la suspensión para la película de recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida se filtra con una malla de entre 100 y 300 micras, más preferiblemente con una malla de entre 150 y 180 micras, incluso más preferiblemente con una malla de aproximadamente 180 micras antes de nebulizarse en el lecho fluidizado.

45 El procedimiento divulgado para la preparación de la composición farmacéutica se lleva a cabo preferiblemente usando un único aparato, más preferiblemente un lecho fluidizado, incluso más preferiblemente un lecho fluidizado INNOJET de la clase VENTILUS.

50 Además, el procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica divulgada se lleva a cabo preferiblemente usando al menos un disolvente hidrófilo, más preferiblemente agua como único disolvente.

Un objeto adicional consiste en las composiciones farmacéuticas que pueden obtenerse según el procedimiento descrito anteriormente.

55 Un objeto adicional de la presente invención son composiciones según la presente invención para su uso en el tratamiento de patologías inflamatorias del tracto intestinal, seleccionadas preferiblemente de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

60 Las composiciones divulgadas pueden administrarse a un humano, lo que significa tanto el sujeto adulto como la "población pediátrica", donde el término "población pediátrica" identifica la parte de la población desde el nacimiento hasta los dieciocho años de edad.

65 Además, dichas composiciones pueden administrarse a un paciente de manera simultánea, por separado o secuencialmente a la terapia convencional.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle. Los valores cuantitativos expresados en los siguientes ejemplos se expresan en porcentaje, con respecto al peso total de la composición.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Sobre microesferas de celulosa microcristalina, se nebuliza una suspensión que contiene BDP, Aerosil 200 (agente de suspensión), hidroxipropilmetilcelulosa HPMC (agente de formación de película) y agua purificada (disolvente).

Las cantidades en peso de los componentes de dicha formulación se resumen en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

Componente	% en seco	Cantidad teórica 100 kg (kg)
BDP	1,52	1,52
HPMC	2,64	2,64
Aerosil 200	0,66	0,66
Agua purificada*	--	43,35
Peso total de la suspensión	--	48,17
Microesferas de celulosa microcristalina	95,18	95,18

* Componente eliminado durante el procesamiento

La etapa de carga I) comprende las siguientes etapas:

la) precalentamiento de las microesferas de celulosa microcristalina en un lecho fluidizado;

lb) preparación de una suspensión que contiene el principio activo y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;

lc) nebulización de la suspensión mencionada anteriormente en las microesferas mencionadas anteriormente en el lecho fluidizado (etapa de pulverización);

ld) secado;

le) enfriamiento hasta una temperatura preferiblemente entre 25 °C y 30 °C.

La suspensión según la etapa lb) se prepara según el siguiente método:

1) dispersar HPMC con agitación en la cantidad total de agua purificada hasta que se disuelva completamente;

2) añadir a la fase 1) con agitación: Aerosil 200 y BDP;

3) dejar con agitación durante 20-40 minutos;

4) homogeneizar la fase 3) hasta que se obtenga una suspensión homogénea.

La carga del principio activo sobre las microesferas de celulosa microcristalina se lleva a cabo según la invención usando el lecho fluidizado INNOJET VENTILUS 1. Los parámetros de funcionamiento para elaborar la presente invención a escala de laboratorio se resumen en la tabla 2 dada a continuación.

Tabla 2

Fase	Unidades	Precalentamiento	Pulverización	Secado
Temperatura del producto	°C	32-36	34	40
Temperatura del aire de entrada	°C	38-40	34-36	40
Cantidad de aire de entrada	m ³ /h	40-44	44-46	46-50
Temperatura de aire de salida	°C	32-36	32-36	36-40
Presión de nebulización	bar		1,5-1,7	
Velocidad de bomba peristáltica	%		10-20	

Velocidad de flujo	g/min		0,7-2,5	
Duración		45-60 min	4-6 horas	15 min

La suspensión de recubrimiento se filtra con una malla de aproximadamente 150 micras antes de nebulizarse en el lecho fluidizado.

5 Ejemplo 2:

Para la preparación del recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida, se usan copolímeros de ácido metacrílico tipo B (EUDRAGIT S100) (recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida), citrato de trietilo (plastificante), sílice anhidra coloidal (Aerosil 200) (agente de suspensión), una disolución de amoníaco al 30 % (agente alcalino) y agua purificada.

Las cantidades en peso de los componentes de dicha formulación se resumen en la tabla 3 dada a continuación:

Tabla 3:

Componente	% en seco	Cantidad teórica 100 kg (kg)
EUDRAGIT S100	22,03	22,03
Citrato de trietilo	11,02	11,02
Aerosil 200	0,66	0,66
Disolución de amoníaco al 30 %	0,19	0,847
Agua purificada*	--	135,25
Peso total de la suspensión	--	169,81
Microesferas de BPD recubiertas 1,52 %	66,10	66,10

* Componente eliminado durante el procesamiento

En este caso, el porcentaje de BDP en la composición en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida es igual al 1 %.

La etapa de recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida II) comprende las siguientes subetapas:

IIa) calentamiento en un lecho fluidizado de las microesferas obtenidas en la etapa de carga (I);

IIb) preparación de una suspensión que contiene al menos un agente para el recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables;

IIc) nebulización de la suspensión mencionada anteriormente en las microesferas mencionadas anteriormente en el lecho fluidizado (etapa de pulverización);

IId) secado;

IIe) enfriamiento hasta una temperatura preferiblemente entre 25 °C y 30 °C.

La suspensión que contiene el recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida se prepara según los siguientes métodos:

1) solubilizar con agitación la disolución de amoníaco al 30 % en aproximadamente el 11 % del total de agua purificada hasta que se disuelva completamente;

2) verter en el disolvente final aproximadamente el 68 % de agua purificada y dispersar con agitación EUDRAGIT S100 durante aproximadamente 15 minutos;

3) combinar la fase 1) con la fase 2) todavía con agitación, hacer que percole lejos de la varilla de mezclado, evitando la formación de coágulos y dejarla con agitación durante al menos 60 minutos;

4) añadir el citrato de trietilo y dejarlo con agitación durante una hora;

5) dispersar, en un recipiente diferente, Aerosil 200 en aproximadamente el 20 % de agua purificada y homogeneizar;

6) combinar la fase 5) con la fase 4) con agitación.

La etapa II de recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida se lleva a cabo según la invención usando el lecho fluidizado INNOJET VENTILUS 1.

- 5 Los parámetros de funcionamiento para elaborar la presente invención a escala de laboratorio se resumen en la tabla 4 dada a continuación.

Tabla 4

Fase	Unidades	Calentamiento	Pulverización	Secado
Temperatura del producto	°C	29	34	40
Temperatura del aire de entrada	°C	38	36-38	40
Cantidad de aire de entrada	m ³ /h	40	40-44	44
Temperatura de aire de salida	°C	27-29	29-34	36-40
Presión de nebulización	bar		2	
Velocidad de bomba peristáltica	%		10-32	
Velocidad de flujo	g/min		0,7-2,0	
Duración		15-30 min	10-12 horas	60 min

- 10 La suspensión de recubrimiento se filtra con una malla de aproximadamente 180 micras antes de nebulizarse en el lecho fluidizado.

Ejemplo 3:

- 15 Según el método descrito en los ejemplos 1 y 2 se preparó una composición farmacéutica que tenía la composición cualicuantitativa mostrada a continuación.

Componente	% en peso	Función
BDP	0,50	API
Celulosa microcristalina	63,56	Sustrato inerte
Sílice anhidra coloidal	1,10	Agente de suspensión
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,74	Agente de formación de película
Copolímeros de ácido metacrílico	22,08	Agente gastrorresistente
Citrato de trietilo	11,02	Plastificante
Total	100,00	

- 20 Ejemplo 4:

Según el método descrito en los ejemplos 1 y 2 se preparó una composición farmacéutica que tenía la composición cualicuantitativa mostrada a continuación.

Componente	% en peso	Función
BDP	0,50	API
Celulosa microcristalina	63,36	Sustrato inerte
Sílice anhidra coloidal	1,10	Agente de suspensión
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,74	Agente de formación de película
PEG 400	0,20	Elastificante/potenciador
Copolímeros de ácido metacrílico	22,08	Agente gastrorresistente
Citrato de trietilo	11,02	Plastificante
Total	100,00	

- 25 Ejemplo 5:

Perfiles de disolución de las microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida que contienen el principio activo de 3 lotes (lote 1, lote 2, lote 3).

- 30 Lote 1

pH	Tiempo (min)	% de liberación
1	120	0,0
6,5	60	0,15

ES 2 701 264 T3

7,2	60	81,7
-----	----	------

Lote 2

pH	Tiempo (min)	% de liberación
1	120	0,0
6,5	60	0,0
7,2	60	79,12

5 Lote 3

pH	Tiempo (min)	% de liberación
1	120	0,0
6,5	60	0,0
7,2	60	75,93

La figura 1 muestra el perfil de disolución completo del lote 2, a pH 7,2.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida, estando cada microesfera en forma de perla, gránulo o microgránulo con un tamaño menor de 2000 micrómetros (micras) y consistiendo en:
 - a) un núcleo que consiste en una microesfera de material inerte;
 - b) un primer recubrimiento intermedio que comprende dipropionato de beclometasona y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;
 - c) un segundo recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida, caracterizada porque dicho al menos un excipiente fisiológicamente aceptable es una mezcla de un agente de suspensión y/o un agente deslizante, y un agente de formación de película, opcionalmente con un agente plastificante, caracterizada porque dicho agente de formación de película se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y/o una mezcla de las mismas, y caracterizada porque dicho segundo recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida comprende polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico, ftalatos y/o una mezcla de los mismos.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha microesfera de material inerte tiene un tamaño de partícula promedio de entre 100 y 1000 micrómetros (micras), preferiblemente entre 350 y 500 micrómetros (micras).
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque dicho material inerte es un diluyente.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque dicho diluyente se selecciona de celulosa microcristalina, sacarosa, almidón de maíz, lactosa y/o una mezcla de los mismos.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dichos agentes de suspensión y/o agentes deslizantes se seleccionan de sílice anhidra coloidal, talco y/o una mezcla de los mismos.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dichos agentes plastificantes se seleccionan de polialquilenglicoles, glicoles y/o una mezcla de los mismos, preferiblemente dichos agentes plastificantes se seleccionan de polietilenglicol (PEG) 400, polietilenglicol (PEG) 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina y/o una mezcla de los mismos.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dichos polímeros y/o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico se seleccionan del copolímero de ácido metacrílico tipo B, el copolímero de ácido metacrílico tipo C y/o una mezcla de los mismos.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho ftalato es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de acetato de celulosa y/o una mezcla de los mismos.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho segundo recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida comprende además agentes plastificantes, agentes de suspensión y/o agentes deslizantes, agentes alcalinos y/o una mezcla de los mismos.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque dichos agentes plastificantes se seleccionan de polialquilenglicoles, glicoles y/o una mezcla de los mismos, preferiblemente dichos agentes plastificantes se seleccionan de polietilenglicol (PEG) 400, polietilenglicol (PEG) 6000, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina y/o una mezcla de los mismos.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque dichos agentes de suspensión y/o agentes deslizantes se seleccionan de sílice anhidra coloidal, talco y/o una mezcla de los mismos.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque dichos agentes alcalinos se seleccionan preferiblemente de sales inorgánicas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y/o amoniaco.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dipropionato de beclometasona está presente en una cantidad que varía entre el 0,1 y el 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición, preferiblemente entre el 0,5 y el 5 %.

- 5
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dichas microesferas de material inerte están presentes en una cantidad que varía entre el 50 y el 70 %, con respecto al peso total de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 66 %.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho segundo recubrimiento gastrorresistente de liberación sostenida está presente en una cantidad que varía entre el 20 y el 40 %, con respecto al peso total de la composición, preferiblemente entre el 20 y el 35 %.
- 10
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque las microesferas gastrorresistentes de liberación sostenida tienen un tamaño de partícula promedio de entre 0,200 y 1,60 mm, preferiblemente entre 0,500 y 0,710 mm.
- 15
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque se divide en cápsulas que contienen una cantidad de principio activo por cápsula de entre 0,5 y 10 mg, preferiblemente entre 1 y 5 mg.
- 20
18. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento de patologías inflamatorias del tracto intestinal, preferiblemente colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Figura 1

