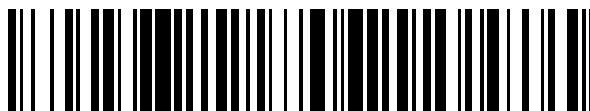


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 856**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2007 PCT/IB2007/002029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2007 WO07119177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2007 E 07789491 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 1993517**

54 Título: **Formulaciones de liberación modificada y procedimientos para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria**

30 Prioridad:

10.03.2006 US 371958

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

04.02.2020

73 Titular/es:

**ALLERGAN PHARMACEUTICALS
INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
Clonshaugh Industrial Estate, Coolock
Dublin 17, IE**

72 Inventor/es:

**DEVANE, JOHN y
BUTLER, JACKIE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 739 856 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

Formulaciones de liberación modificada y procedimientos para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad para la solicitud de patente de los EE. UU. N.º 11/371,958 presentada el 10 de marzo de 2006, que es una continuación en parte de la Solicitud de patente de los EE. UU. N.º 10/930,743 presentada el 1 de septiembre de 2004, que reivindica prioridad para la Solicitud de patente provisional de los EE. UU. N.º 60/499,365, presentada el 3 de septiembre de 2003.
- 10 La presente divulgación está dirigida a procedimientos y formulaciones para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria. Los procedimientos y formulaciones incluyen, pero no se limitan a, procedimientos y formulaciones para administrar concentraciones efectivas de ácido 4-aminosalicílico y/o ácido 5-aminosalicílico y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a áreas afectadas del intestino. Los procedimientos y formulaciones comprenden elementos convencionales y/o de liberación modificada, que proporcionan el suministro
- 15 de medicamentos al área afectada. Las enfermedades y afecciones tratables con los procedimientos y formulaciones de la presente divulgación incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Las afecciones gastrointestinales suponen un importante problema de salud en todo el mundo. Las enfermedades intestinales inflamatorias, cuyo género abarca una gama de enfermedades que incluyen la enfermedad de Crohn y la

20 colitis ulcerosa, afectan a casi 1 millón de personas en los Estados Unidos cada año.

Las dos afecciones inflamatorias más comunes del intestino, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), se conocen colectivamente como enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Estas afecciones son enfermedades del

25 delgado superior). Entre las dos, la colitis ulcerosa afecta principalmente al colon, mientras que la enfermedad de Crohn también afecta al intestino delgado distal.

Aunque las condiciones son distintas, los mismos medicamentos se usan comúnmente para tratar la CU y la EC. Los medicamentos comúnmente utilizados en su tratamiento incluyen esteroides (p. ej., budesonida y otros

30 corticosteroides y esteroides suprarrenales como la prednisona y la hidrocortisona); citoquinas tales como interleucina-10; antibióticos; agentes inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina y agentes del factor de necrosis antitumoral (TNF) tales como el receptor de TNF soluble y anticuerpos producidos contra el TNF; y también agentes antiinflamatorios como el zinc. Los agentes más comúnmente prescritos para la EII

35 incluyen la sulfasalazina (salicilazo-sulfapiridina o "SASP") y los productos relacionados con el ácido 5-aminosalicílico ("5-ASA").

Se reconoce que la SASP se descompone en el intestino inferior por bacterias colónicas para producir sulfapiridina ("SP") y 5-ASA, de las cuales se cree que 5-ASA es el principal componente activo. El 5-ASA liberado en el colon se absorbe pobremente y se cree comúnmente que actúa localmente dentro de las células del intestino distal.

40

Debido a que la SP se absorbe ampliamente y está asociada con varios efectos secundarios, los investigadores han propuesto utilizar 5-ASA solo como tratamiento para la EII. De hecho, el 5-ASA, o mesalamina, ahora se ha establecido como un tratamiento habitual para la EII y se prescribe y utiliza ampliamente para este propósito. Sin embargo, la

45 terapia con 5-ASA todavía tiene problemas, incluidos los efectos secundarios que se detallarán a continuación. Además, el 5-ASA muestra un perfil de eficacia inferior al máximo, reflejado en dosis diarias altas (1,5 g/día a 4 g/día), menores tasas de respuesta y remisión, y mayores tasas de recaída, relacionadas con su sitio y mecanismo de acción y eficiencia de administración a las células del intestino distal.

La administración de 5-ASA se ve obstaculizada por algunas complicaciones asociadas con su administración. Por

50 ejemplo, el compuesto es inestable en los fluidos gástricos, y su absorción extensiva por parte del intestino delgado reduce su disponibilidad en los sitios distales del intestino, que son los sitios del efecto terapéutico y los sitios preferidos de administración, por lo que se requiere administrar dosis altas. Idealmente, el compuesto deberá alcanzar el intestino distal (íleon y/o colon) en forma inalterada (es decir, como el compuesto original), pero no deberá ser absorbido a la

55 circulación sistémica como el compuesto original desde allí. La absorción a la circulación sistémica desde los sitios proximales y/o distales como compuesto original produce efectos secundarios asociados con el fármaco absorbido y sus efectos sistémicos.

Una vez que la forma de dosificación alcanza el intestino distal, el compuesto debe liberarse y posteriormente absorberse a una velocidad consistente con el metabolismo máximo en el enterocito del intestino distal. Por lo tanto,

60 el enterocito del intestino distal (es decir, el sitio de acción del fármaco) tiene una exposición máxima a la forma activa del fármaco (es decir, el compuesto original), por lo que se minimiza la dosis requerida y además la exposición sistémica al compuesto original y sus efectos secundarios asociados se minimizan al maximizar el metabolismo

presistémico (es decir, en el enterocito intestinal).

Las terapias orales basadas en 5-ASA existentes se dividen en dos categorías principales. Una implica el uso de formas de dosificación farmacéutica basadas en formulaciones de liberación modificada (MR, por sus siglas en inglés), la otra se basa en los profármacos. En relación con las técnicas basadas en formas de dosificación, se han desarrollado y descrito diversas formas de liberación modificada. Se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada/sostenida y formulaciones de liberación retardada con la intención de limitar la liberación de 5-ASA en el intestino superior y concentrar su liberación en el intestino distal.

Por ejemplo, una formulación de liberación sostenida (PENTASA®) ha sido aprobada y utilizada durante muchos años. PENTASA® libera 5-ASA continuamente, con aproximadamente el 50 % liberada en el intestino delgado y el 50 % disponible para su liberación en el intestino grueso, y en su forma de etiqueta aprobada informa una absorción sistémica del 20-30 %. Esta absorción refleja las características de liberación y absorción proximales de esta formulación, además de cualquier absorción de bajo nivel del intestino distal, ya que en el intestino distal, el 5-ASA se libera de forma incompleta por la PENTASA® y se absorbe pobremente. Ver la hoja de datos del vademécum de PENTASA®. Además, esta absorción refleja la exposición sistémica a 5-ASA sin cambios (aproximadamente el 17 % del fármaco absorbido) y su metabolito acetilado (aproximadamente el 83 % del fármaco absorbido). La proporción relativamente alta de 5-ASA que se absorbe como compuesto original refleja la absorción en el intestino delgado, donde el metabolismo intestinal es limitado, y/o se produce la liberación del fármaco de la formulación en el intestino distal a una velocidad mayor que la velocidad a la que se produce la saturación del metabolismo en el intestino intestinal. Las patentes de los EE. UU. N.º 4.496.553, 4.880.794, 4.980.173 y 5.041.431 están todas dirigidas a formas de liberación prolongada del 5-ASA o sus sales o ésteres.

La patente de EE. UU. N.º 5.840.332 describe un sistema de administración GI que logra la ubicación deseada de liberación de 5-ASA en el intestino a través de la inclusión de material particulado insoluble en agua incrustado en un recubrimiento insoluble en agua en un núcleo que contiene fármaco. La patente de los EE.UU. N.º 6.004.581 describe una formulación que contiene gránulos esféricos multiparticulados que proporciona una liberación modificada y dirigida de 5-ASA, particularmente al intestino delgado y al intestino grueso. En todos estos casos, sin embargo, no se han superado los problemas fundamentales de la liberación proximal que limitan la eficacia local máxima y dan como resultado efectos secundarios importantes relacionados con la absorción sistémica de 5-ASA sin cambios.

Otras técnicas se basan en un recubrimiento dependiente del pH para lograr la liberación deseada. Por ejemplo, un producto comercial con recubrimiento entérico, ASACOL®, se basa en un recubrimiento de barrera a base de acrílico dependiente del pH, que se disuelve en valores de pH superiores a 7 para lograr un suministro distal de 5-ASA. Otros ejemplos de este tipo de formulación se describen en las patentes de los EE. UU. N.º 5.541.170 y 5.541.171, que describen una forma de dosificación sólida de 5-ASA, o sus sales o ésteres, que logran el suministro al intestino grueso a través de un recubrimiento que es insoluble en condiciones gástricas e intestinales (pH menor que 7) pero soluble en el colon (pH mayor que 7).

El inconveniente de las formulaciones como estas es que el pH intestinal regional puede variar significativamente de una persona a otra, y puede verse influido por la presencia de alimentos u otras condiciones. De hecho, enfermedades como la EII pueden hacer que el pH intestinal varíe. La información del envase de ASACOL® indica que su absorción sistémica es tan alta como el 28 %, del cual aproximadamente el 20 % del fármaco absorbido se encuentra en la circulación sistémica como fármaco sin cambios y aproximadamente el 80 % del fármaco absorbido está en la circulación sistémica como metabolito. Debido a que la absorción se produce principalmente en el intestino delgado, con un nivel bajo de absorción por parte del intestino distal, debido a las características de solubilidad y absorción del 5-ASA en este sitio, la absorción sistémica relativamente alta del fármaco original sugiere una variabilidad importante en el sitio de liberación de ASACOL® y/o la liberación de 5-ASA de la formulación en el intestino distal a una velocidad mayor que la velocidad a la que se produce la saturación del metabolismo en el enterocito intestinal.

En general, los sistemas dependientes del pH para dirigir la liberación de 5-ASA a una ubicación específica en el intestino pueden ser poco fiables por varias razones. Por ejemplo, la liberación prematura y la absorción sistémica asociada del compuesto original pueden resultar de un pH intestinal proximal en o por encima del pH de activación crítica. Alternativamente, la liberación incompleta o mínima puede resultar de la aparición del pH crítico en un sitio distal del área afectada. Nugent et al., Gut 48, páginas 571-577 (2001), revisa los problemas potenciales de la técnica de la administración intestinal distal dependiente del pH. Señalan que existen variaciones entre los sujetos en el pH intestinal. Estos problemas han llevado a mejoras propuestas en la orientación de la administración de 5-ASA al intestino distal.

La patente de los EE. UU. N.º 5.716.648 describe una composición oral que se basa en un recubrimiento soluble dependiente del pH, pero también incluye un material alcalino que regula el pH para intentar compensar a los pacientes con "pH intestinal insuficiente". Otras técnicas incluyen las descritas en la patente de los EE. UU. N.º 5.866.619, que

generalmente se dirige a un sistema de administración de fármaco colónico no dependiente del pH que involucra a un polímero que contiene sacárido, que es degradado enzimáticamente por el colon. Otro ejemplo es proporcionado por la patente de los EE. UU. N.º 6.506.407, que generalmente describe un sistema de liberación de fármaco específico para el colon que combina un recubrimiento externo dependiente del pH con la inclusión de un sustrato de sacárido, que al descomponerse enzimáticamente por enterobacterias produce un ácido orgánico que posteriormente disuelve un recubrimiento interno soluble en ácido.

Otros ejemplos se describen en la solicitud de los EE. UU. N.º 2002/0098235, que describe el uso de múltiples recubrimientos dependientes del pH para reducir el impacto de las fracturas de recubrimiento. La solicitud de los EE. UU. N.º 2001/0055616 describe una formulación de gránulos para tratar afecciones del tracto intestinal, que utiliza un recubrimiento entérico dependiente del pH para atacar la liberación de un núcleo de matriz polimérica que contiene fármaco y que no forma un gel. La solicitud de los EE. UU. N.º 2001/0036473 describe un recubrimiento dependiente del pH en una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa para administración entérica y colónica. Y la solicitud de los EE. UU. N.º 2001/0026807 describe varios recubrimientos, que incluyen materiales dependientes del pH, materiales sensibles a la oxidorreducción y materiales sujetos a descomposición por bacterias, en una cápsula de almidón para lograr la administración en el colon.

A pesar de las descripciones de las mejoras propuestas en estos documentos, todavía no está disponible comercialmente un sistema de administración de 5-ASA colónico o al intestino distal que no se vea afectado por la variabilidad en el pH intestinal entre sujetos. Además, cuando se logra la administración de 5-ASA al intestino distal, la liberación de fármaco de la formulación es incompleta, debido a las características de solubilidad del 5-ASA y al medio limitado donde se disuelve en el intestino distal. Además, la absorción del fármaco en el intestino distal (el sitio de acción del fármaco) es deficiente y se da a una velocidad que es mayor que la tasa a la que se produce la saturación de las enzimas metabolizadoras de enterocitos. Esto hace que una gran proporción de 5-ASA sin cambios se absorba a través del intestino distal y entre en la circulación sistémica. La exposición sistémica a la forma inalterada de 5-ASA da como resultado los efectos secundarios no deseados de estos tratamientos. Por lo tanto, las dificultades inherentes en la administración de 5-ASA aún no se han resuelto de una manera comercialmente aceptable.

Un compuesto relacionado con, pero más estable que el 5-ASA, es el 4-ASA, también conocido como ácido para-aminosalicílico. Al igual que el 5-ASA, el 4-ASA es eficaz en el tratamiento de la EII, aunque nunca se ha aprobado en forma oral para tal uso. Ha sido aprobado para su uso en ciertos países europeos como un enema rectal, es *decir*, QUADRAS® de Norgine. Desde la década de 1940, el 4-ASA también se ha utilizado como una preparación oral para el tratamiento de la tuberculosis (TB).

El ácido para-aminosalicílico tiene ciertas ventajas sobre el 5-ASA en el tratamiento de la EII. Por ejemplo, el 4-ASA tiene una mayor estabilidad acuosa. Además de su mayor estabilidad acuosa, está recogido que muestra una ausencia de nefrotoxicidad, y en base a una amplia experiencia y uso en dosis diarias tan altas como 8-12 g en el tratamiento de la TB, el 4-ASA parece ser seguro y generalmente bien tolerado. Ginsberg et al., *Gastroenterology* 102, 448-452, 1998.

Como una forma aprobada para su uso en TB, el 4-ASA se presenta comúnmente como una formulación entérica para minimizar la degradación del fármaco en el estómago. También se han descrito formas de dosificación oral de liberación modificada de 4-ASA para uso en la TB. Debido a que la absorción del 4-ASA es importante en el tratamiento de la TB, tales formulaciones están diseñadas para maximizar la absorción del 4-ASA en el intestino proximal.

A diferencia de la situación con el 5-ASA, las formas de dosificación oral de liberación modificada del 4-ASA para uso en EII no se han descrito ampliamente. La patente de los EE. UU. N.º 5.716.648 describe una composición oral para el 4-ASA en el tratamiento de la EII. Sin embargo, esta descripción está dirigida específicamente a composiciones farmacéuticas orales que incluyen un material alcalino que regula el pH para tratar el pH intestinal insuficiente.

Además de fijar como objetivo a EII con productos 5-ASA de liberación modificada, EII ha sido objetivo de medicamentos que son autodirigidos. Por ejemplo, la olsalazina, que se forma a partir de dos moléculas de 5-ASA unidas por un enlace azo (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), se dirige naturalmente al colon. Es estable en condiciones gástricas, por lo tanto puede pasar por alto el estómago y se absorbe intacto desde el intestino (2,4 %). Sin embargo, un efecto secundario importante de la olsalazina es la diarrea, que se informa en el 12-25 % de los pacientes. Los mecanismos sugeridos para este efecto secundario incluyen el aumento de la secreción de agua y electrolitos ileales y/o la inhibición del transporte de ácidos biliares ileales. Ambos de estos efectos se producirían como resultado de la exposición directa del ileon a la molécula de olsalazina.

La olsalazina se convierte rápidamente en dos moléculas de 5-ASA en el colon a través de la acción de las bacterias colónicas. Este mecanismo administra inherentemente 5-ASA al sitio de acción deseado. La forma comercializada de olsalazina, DIPENTUM®, es una simple cápsula rellena de polvo de liberación no modificada o comprimido. Además

del efecto secundario de la diarrea, otro problema con esta formulación es que toda la dosis está expuesta a la acción de las enzimas intestinales al entrar en el colon. Así, al entrar en el colon, toda la olsalazina se escinde en 5-ASA, esencialmente al proporcionar una dosis de bolo a un área concentrada en el colon proximal. Después de una absorción bastante sustancial (aproximadamente el 20 %), del cual el 12 % del fármaco absorbido ingresa a la circulación sistémica como fármaco original y el 88 % del fármaco absorbido ingresa a la circulación sistémica como metabolito, el resto de la dosis en bolo se deja para que transite por todo el colon y se excreta en las heces. Además, la proporción relativamente alta de fármaco que ingresa a la circulación sistémica como fármaco original (es decir, como resultado de la presentación del fármaco a las enzimas metabolizadoras de enterocitos intestinales a una velocidad mayor que la que ocurre la saturación) se asocia con efectos secundarios.

10

Debido a que la olsalazina es autodirigida al colon, se ha prestado poca atención a las formas de liberación modificadas de olsalazina u otras formas profármaco de bis-azo ASA. La solicitud de patente de los EE. UU. N.º 2002/0192282 describe una formulación farmacéutica multicapa para la liberación de diversos fármacos, incluida la olsalazina, en el colon e incluye una capa de revestimiento externa dependiente del pH. El problema con una formulación de este tipo se describió anteriormente con respecto a otras formulaciones dependientes del pH: debido a la posible variabilidad en el pH del intestino, estos sistemas pueden no liberarse adecuadamente en los sitios afectados debido a los valores de pH del intestino distal por debajo del valor crítico. Además, estas formulaciones no tienen en cuenta la tasa de saturación del metabolismo y, por lo tanto, no minimizan la exposición sistémica al fármaco original.

15

20 La patente de los EE. UU. N.º 4.374.932 describe un sistema de administración de fármacos para el ácido 5,5'-azo-bis salicílico diseñado para eludir la absorción de la entidad del ácido 5,5'-azo-bis salicílico en el estómago y el intestino delgado, y utilizar un complejo de intercambio iónico de ácido 5,5'-azo-bis salicílico diácido y una resina de intercambio aniónico. Sin embargo, la absorción de olsalazina de la cápsula de polvo convencional ya produce solo un 2,4 % de absorción, y por lo tanto esta formulación no proporciona una ventaja terapéutica importante.

25

WO 2005/021009 A describe procedimientos y formulaciones para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria. Los procedimientos y formulaciones incluyen procedimientos y formulaciones para administrar ácido 4-aminosalicílico y/o ácido 5-aminosalicílico o sus sales y profármacos, tales como ácido 4,4'-azo-bis salicílico, a áreas afectadas del intestino.

30

WO 02/17887 A describe un medicamento para administración oral que libera su sustancia activa sustancialmente en las secciones inferiores del intestino.

WO 00/76481 A describe composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada que contienen como ingrediente activo ácido 5-amino-salicílico.

35

WO 95/16451 A describe una forma galénica de ácido amino-4-hidroxi-2-benzoico, que es una potente sustancia antiinflamatoria no esteroidea conocida como 4-ASA. Los comprimidos pueden administrarse por vía oral para proporcionar la liberación controlada de 4-ASA.

40

Un artículo de revisión por Camilleri and Choi (Review article; irritable bowel syndrome", *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 3-15) analiza el síndrome del intestino irritable, incluida la definición, la epidemiología, los mecanismos que conducen al síndrome del intestino irritable, la estrategia de diagnóstico y las perspectivas futuras.

45 Khan et al. ("A pH-Dependent Colon-Targeted Oral Drug Delivery System Using Methacrylic Acid Copolymers. II. Manipulation of Drug Release Using Eudragit® L100 and Eudragit S100 Combinations", *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000; 26(5): 549-554) describe comprimidos que contienen mesalazina recubierta usando varias combinaciones de dos copolímeros de ácido metacrílico, Eudragit® L100 y Eudragit S100, por pulverización de un sistema acuoso, y pruebas *in vitro* de su idoneidad para la administración de fármacos orales dirigidos al colon dependientes de pH.

50

En vista de lo anterior, sigue existiendo una necesidad en la técnica de procedimientos y formulaciones farmacéuticas que puedan utilizarse para administrar 4-ASA y/o 5-ASA y/o profármacos de los mismos en concentraciones terapéuticamente eficaces en áreas afectadas del aparato digestivo a una velocidad que minimice la exposición sistémica al fármaco original. La presente invención propone soluciones a al menos uno de estos problemas identificados en la técnica, y proporciona tales formulaciones y formulaciones para uso en tales procedimientos.

55

Esta invención es ventajosa en proporcionar formulaciones y formulaciones para uso en procedimientos para tratar enfermedades intestinales inflamatorias. La invención propone administrar concentraciones efectivas de 4-ASA y/o 5-ASA y profármacos de los mismos en áreas afectadas del tracto gastrointestinal, con una absorción sistémica minimizada del fármaco original. La invención está dirigida, entre otras cosas, a una composición farmacéutica, como se define en las reivindicaciones adjuntas a esta descripción, para la administración a un sujeto que la necesite, que

60

comprende

una dosis de un agente activo de aminosalicilato elegido entre

5 ácido 4-amino salicílico,

ácido 5-amino salicílico,

10 un profármaco de ácido 4-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 4-amino salicílico en algún momento después de la administración, y

un profármaco de ácido 5-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 5-amino salicílico en algún momento después de la administración, y

15 donde el profármaco del ácido 4-amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4'-azo-bis salicílico y balsalazida,

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables,

20

al menos un polímero soluble en agua elegido entre alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y mezclas de los mismos o al menos un polímero insoluble en agua elegido entre etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato), poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y mezclas de los mismos;

25

30

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable elegido entre portadores, rellenos, extensores, aglutinantes, absorbentes, lubricantes y estabilizantes;

donde la composición muestra:

35

(a) un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante y

(b) un perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo U.S.P. Tipo II (palas) a 37 °C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:

40

1 hora: menor que o igual al 20 % de fármaco liberado;

2 hora: menos que o igual al 35 % de fármaco liberado;

45

3 hora: menos que o igual al 50 % de fármaco liberado;

4 hora: menos que o igual al 60 % de fármaco liberado;

6 hora: menos que o igual al 75 % de fármaco liberado;

50

12 horas: aproximadamente del 25 % al 100 % de fármaco liberado; y

donde tras la administración, la composición muestra:

55

(c) al menos una relación elegida entre una recuperación en orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo mayor o igual que 10:1, y una relación C_{max} entre el metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo mayor o igual que 5:1; y

60

(d) de mayor que el 30 % al 100 % de la dosis del agente activo excretado en la orina como metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo.

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender además un

excipiente farmacéuticamente aceptable elegido entre humectantes, agentes desintegrantes, agentes retardantes de la disolución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, agentes colorantes, agentes tamponantes, agentes dispersantes, conservantes, ácidos orgánicos y bases orgánicas.

- 5 Las composiciones de liberación modificada de la invención pueden comprender un núcleo de liberación inmediata y una membrana semipermeable. En algunas realizaciones, las composiciones de liberación modificada de la invención pueden comprender un núcleo de matriz de liberación modificada y una membrana semipermeable. En algunas realizaciones, el agente activo aminosalicilato se elige entre ácido 4-aminosalicílico y ácido 5-aminosalicílico, o al menos una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, la composición
10 comprende ácido 4-aminosalicílico y ácido 5-aminosalicílico, o al menos una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el agente activo de aminosalicilato se elige entre ácido 5,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también incluye una composición farmacéutica para uso en procedimientos de tratamiento de la
15 enfermedad intestinal inflamatoria que comprende administrar a un sujeto que la necesita, la composición farmacéutica que comprende una dosis de un agente activo de aminosalicilato elegido entre ácido 4-amino salicílico, ácido 5-amino salicílico, un profármaco de ácido 4-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 4-amino salicílico en algún momento después de la administración, y un profármaco de ácido 5-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 5-amino salicílico en algún momento después de la administración, y donde el profármaco del ácido 4-
20 amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4'-azo-bis salicílico y balsalazida, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, al menos un polímero soluble en agua elegido entre alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y mezclas de los mismos o al menos un polímero insoluble en agua elegido entre etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de
25 celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato),
30 poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y mezclas de los mismos; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable elegido entre portadores, rellenos, extensores, aglutinantes, absorbentes, lubricantes y estabilizantes, donde la composición muestra:

- (a) un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante y
35 (b) un perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo U.S.P. Tipo II (palas) a 37 °C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:
- 1 hora: menor que o igual al 20 % de fármaco liberado;
40 2 horas: menos que o igual al 35 % de fármaco liberado;
3 horas: menos que o igual al 50 % de fármaco liberado;
45 4 horas: menos que o igual al 60 % de fármaco liberado;
6 horas: menos que o igual al 75 % de fármaco liberado; y
50 12 horas: aproximadamente del 25 % al 100 % de fármaco liberado; y
donde tras la administración, la composición muestra:
- (c) al menos una relación elegida entre una recuperación en orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo mayor o igual que 10:1, y una relación C_{max} entre el
55 metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo mayor o igual que 5:1; y
(d) de mayor que el 30 % al 100 % de la dosis del agente activo excretado en la orina como metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo.

60 Se entiende que tanto la descripción general anterior como la descripción más detallada siguiente son meramente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal y como se reivindica.

Esta invención está relacionada con formulaciones y formulaciones para uso en procedimientos para tratar enfermedades intestinales inflamatorias. El término "enfermedad intestinal inflamatoria" incluye, entre otras, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Otras enfermedades contempladas para el tratamiento o la prevención por la presente invención incluyen colitis no ulcerativa y carcinomas, pólipos y/o quistes del colon y/o recto. Todas estas enfermedades están dentro del alcance del término "enfermedad intestinal inflamatoria" tal como se utiliza en esta memoria descriptiva, pero la invención no requiere la inclusión de cada miembro recitado. Así, por ejemplo, la invención se puede dirigir al tratamiento de la enfermedad de Crohn, con exclusión de todos los demás miembros; o a la colitis ulcerosa, con exclusión de todos los demás miembros; o a cualquier enfermedad o afección individual, o combinación de enfermedades o afecciones, con exclusión de cualquier otra enfermedad o afección única, o combinación de enfermedades o afecciones.

Las formulaciones de la invención y formulaciones para uso en los procedimientos descritos proporcionan la administración de concentraciones eficaces de 4-ASA y/o 5-ASA al área deseada o afectada, *por ejemplo*, el intestino delgado y/o colon distal, del tracto intestinal. La invención incluye formulaciones de liberación modificada de 4-ASA y/o 5-ASA, incluidas formulaciones que exhiben características de liberación retardada y/o prolongada.

Las formulaciones incluyen un "profármaco" de 4-ASA y/o 5-ASA, donde el profármaco del ácido 4-amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre la sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4' azo-bis salicílico y balsalazida. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa cualquier compuesto o composición que produzca un agente activo en algún momento después de la administración. Así, por ejemplo, un profármaco de 4-ASA es uno que produce 4-ASA; un profármaco de 5-ASA, es uno que produce 5-ASA. No hay ningún requisito de que el profármaco esté inactivo; en algunos casos, el profármaco puede estar activo y aun así producir un agente activo distinto. Tampoco existe el requisito de que un profármaco produzca solo un agente activo; un profármaco puede producir dos o más agentes activos, y los agentes producidos pueden ser iguales o distintos. Los ejemplos de profármacos útiles según esta invención incluyen, pero no se limitan a, sulfasalazina, que produce 5-ASA en el colon, y olsalazina, que comprende dos moléculas de 5-ASA unidas por un enlace azoico, es *decir*, ácido 5,5'-azo-bis salicílico, y produce dos moléculas de 5-ASA.

La olsalazina, como se discutió anteriormente, tiene la ventaja de ser estable en condiciones gástricas y de ser absorbida intacta desde el intestino (2,4 %). Sin embargo, la exposición directa del íleon a la molécula de olsalazina produce una alta incidencia de diarrea. La olsalazina se convierte rápidamente en dos moléculas de 5-ASA en el colon a través de la acción de las bacterias colónicas. Este es el mismo mecanismo por el cual el 5-ASA se forma a partir de la sulfasalazina en el colon.

Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención están dirigidas a modificar la liberación de, por ejemplo, olsalazina para que el profármaco no se libere en el íleon y la escisión de 5-ASA de la olsalazina en el colon se produzca de manera lenta y controlada. Las ventajas de esta nueva técnica son proteger el íleon de la exposición directa a la molécula de olsalazina y reducir la rápida y extensa conversión de olsalazina a 5-ASA por la acción de las bacterias colónicas y el bajo potencial de oxidorreducción predominante. Mientras que DIPENTUM® (forma de olsalazina disponible comercialmente) tiene una alta incidencia de diarrea y también produce una alta concentración local de 5-ASA en el intestino distal, lo que produce una absorción sistémica de 5-ASA sin cambios (aproximadamente el 12 % del fármaco absorbido) debido a la saturación de las enzimas metabolizantes en el enterocito, las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, al prevenir la liberación del profármaco en el íleon y regular la velocidad a la cual el profármaco está disponible para la conversión y por lo tanto para la formación del principio activo y la presentación a enzimas en el enterocito, superan al menos uno de estos problemas y proporcionan una forma más segura y más eficaz.

Además de la olsalazina, la presente invención también se refiere al uso del ácido 4,5'-azo-bis salicílico, descrito en la patente de los EE. UU. N.º 4.591.584, que se convierte en el intestino distal a 4-ASA y 5-ASA. También se incluye dentro del alcance de esta invención el ácido 4,4'-azo-bis salicílico, que no se ha descrito previamente como un agente para tratar la EII. Esta forma se convertirá exclusivamente a 4-ASA y se puede administrar en formas de liberación modificada y no modificada. Las formulaciones de liberación modificada de 5,5'-azo-bis, 5,4'-azo-bis, 4,4'-azo-bis, y combinaciones de los mismos, también están dentro del alcance de esta invención. De hecho, los inventores contemplan expresamente el uso de cualquier profármaco que produzca 4-ASA y/o 5-ASA.

En este sentido, se hace referencia a la patente de los EE. UU. N.º 6.602.915, dirigido a azo-compuestos terapéuticos para la administración de fármacos. Esta patente generalmente se dirige a polímeros de azo-compuestos, que incluyen polímeros de 4-ASA unidos por enlaces azoicos y polímeros de 5-ASA unidos por enlaces azoicos.

La balsalazida es un profármaco de 5-ASA disponible en el mercado que se escinde en el colon para liberar 5-ASA junto con una porción inerte y en gran parte no absorbida, 4-aminobenzoil-beta-alanina. La patente de los EE. UU. N.º

6.458.776 describe un derivado de 5-ASA que, al reducirse el enlace azo en el colon, libera tanto 5-ASA como un antibiótico no absorbible. Estos compuestos profármacos se pueden formular como formulaciones de liberación modificada.

5 De hecho, la presente divulgación no se limita a ninguno de los compuestos azo-bis particulares descritos en este documento. La presente divulgación se extiende al uso y formulación de cualquier compuesto azo-bis que produzca 4-ASA y/o 5-ASA. Las formulaciones de liberación modificada de cualquiera de tales compuestos azo-bis se contemplan específicamente. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "fármaco" se refiere a compuestos útiles en el tratamiento de la EII u otras enfermedades según esta invención, que incluyen pero no se
10 limitan a SASP, 5-ASA y/o 4-ASA; el término "profármaco" se refiere a cualquier compuesto que produzca dichos fármacos, incluidos, entre otros, olsalazina, balazalazina y/o cualquier otro compuesto que contenga azo que produzca dicho fármaco o fármacos. Según la presente invención, el profármaco del ácido 4-amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4'-azo-bis salicílico y balsalazida.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término formulación de "liberación modificada" o forma de dosificación incluye preparaciones farmacéuticas que logran una liberación deseada del fármaco de la formulación. Se puede diseñar una formulación de liberación modificada para modificar la manera en que el ingrediente activo se expone al objetivo deseado. Por ejemplo, una formulación de liberación modificada puede diseñarse para centrar la
20 administración del agente activo completamente en el intestino grueso distal, comenzando en el ciego y continuando a través del colon ascendente, transversal y descendente, y finalizando en el colon sigmoide. Alternativamente, por ejemplo, una composición de liberación modificada puede diseñarse para centrar la administración del fármaco en el intestino delgado proximal, comenzando en el duodeno y terminando en el íleon. En aún otros ejemplos, las formulaciones de liberación modificada pueden diseñarse para comenzar a liberar agente activo en el yeyuno y
25 terminar su liberación en el colon transversal. Las posibilidades y combinaciones son numerosas, y claramente no se limitan a estos ejemplos.

El término "liberación modificada" abarca formulaciones de "liberación prolongada" y "liberación retardada", así como formulaciones que tienen características tanto de liberación prolongada como de liberación retardada. Una formulación
30 de "liberación prolongada" puede extender el período durante el cual el fármaco se libera o se dirige al sitio deseado. Se puede diseñar una formulación de "liberación retardada" para retrasar la liberación del compuesto farmacéuticamente activo durante un período específico. Dichas formulaciones se denominan en el presente documento formulaciones o formas de dosificación de "liberación retardada" o de "inicio tardío". Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención incluyen aquellas que exhiben tanto una liberación retardada como una
35 prolongada, *por ejemplo*, formulaciones que solo comienzan a liberarse después de un período de tiempo fijo o después de un cambio físico-químico, *por ejemplo*, y que luego continúan liberándose durante un período prolongado.

Tal como se usa en el presente documento, el término "formulación de liberación inmediata" pretende describir aquellas formulaciones donde más de aproximadamente el 50 % del ingrediente activo se libera de la forma de
40 dosificación en menos de aproximadamente 2 horas. Tales formulaciones también se denominan en el presente documento como "formulaciones convencionales".

Como se usa en este documento, la frase "perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante" significa efectivamente una composición de fármaco que comprende un sistema polimérico que no es entérico o cuyas
45 propiedades de permeabilidad y solubilidad no cambian con el pH ambiental, es decir, externo. Es decir, una composición de fármaco que tiene características de liberación (*por ejemplo*, disolución) sustancialmente no afectadas por el pH o independientemente de los cambios de pH en el ambiente. Esto es en comparación con un perfil de liberación que depende del pH donde las características de liberación (*por ejemplo*, disolución) varían según el pH del ambiente.

50 Las formulaciones de la presente invención pretenden incluir formulaciones que son genéricas para tratar todas las formas de EII y, por lo tanto, su contenido está dirigido tanto al intestino delgado distal como al intestino grueso. Otras formulaciones dentro del alcance de la invención incluyen aquellas que están diseñadas más específicamente para tratar una enfermedad específica. *Por ejemplo*, una formulación para el tratamiento de la colitis ulcerosa puede
55 diseñarse para administrar su contenido por completo al colon.

Las formulaciones de la presente invención pueden existir como formulaciones de múltiples unidades o de una sola unidad. El término "multiunidad" como se usa en este documento significa una pluralidad de partículas discretas o agregadas, perlas, microesferas, gránulos, comprimidos o mezclas de los mismos, *por ejemplo*, sin tener en cuenta
60 su tamaño, forma o morfología. Las formulaciones de una sola unidad incluyen, *por ejemplo*, comprimidos, comprimidos oblongos y pastillas.

Las formulaciones y formulaciones para uso en los procedimientos de la presente invención están destinadas a abarcar todas las combinaciones posibles de componentes que muestran propiedades de liberación modificada y de liberación inmediata. Por ejemplo, una formulación y/o procedimiento de la invención puede contener componentes que exhiben propiedades de liberación prolongada y liberación inmediata, o propiedades de liberación retardada y liberación inmediata, o propiedades de liberación extendida y liberación retardada, o una combinación de las tres propiedades. Por ejemplo, una formulación multiparticulada que incluye componentes tanto de liberación inmediata como de liberación prolongada se puede combinar en una cápsula, que luego se reviste con una capa entérica para proporcionar un efecto de liberación retardada. O, por ejemplo, un comprimido oblongo de liberación retardada y extendida puede comprender una pluralidad de partículas discretas de liberación extendida mantenidas juntas con un aglutinante en la cápsula, que está recubierta con un recubrimiento entérico para crear un retraso en la disolución.

Las modificaciones en las tasas de liberación, como para crear un retraso o extensión en la liberación, se pueden lograr de varias formas. Los mecanismos pueden ser dependientes o independientes del pH local en el intestino, y también pueden depender de la actividad enzimática local para lograr el efecto deseado. Ejemplos de formulaciones de liberación modificada son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. N.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566.

A continuación se describen varias formas de dosificación modificadas adecuadas para su uso. Una exposición más detallada de tales formas también se puede encontrar, por ejemplo, en *The Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, D. L. Wise (ed.), Marcel Decker, Inc., New York (2000); y también en *Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, and Applications*, A. Kydonieus (ed.), Marcel Decker, Inc., New York, (1992). Los ejemplos de formulaciones de liberación modificada incluyen, entre otros, sistemas modificados con membrana, matriz, osmóticos e intercambio iónico. Todo esto puede ser en forma de dosificación de una sola unidad o de unidades múltiples, como se mencionó anteriormente.

Con formas de dosificación de liberación prolongada modificadas con membrana, una membrana semipermeable puede rodear la formulación que contiene la sustancia activa de interés. Las membranas semipermeables incluyen aquellas que son permeables en mayor o menor medida tanto al agua como al soluto. Esta membrana puede incluir polímeros insolubles en agua y/o hidrosolubles, y puede exhibir características de solubilidad dependientes del pH y/o independientes del pH. Los polímeros de estos tipos se describen en detalle a continuación. En general, las características de la membrana polimérica, que puede ser determinada por, *por ejemplo*, la composición de la membrana determinará la naturaleza de la liberación de la forma de dosificación.

35 **Formas de dosificación basadas en matriz**

Los sistemas de tipo matriz comprenden un agente activo de aminosalicilato, mezclado con cualquiera de ellos hidrosolubles, *por ejemplo*, polímeros hidrófilos, o insolubles en agua, *por ejemplo*, polímeros hidrófobos. En general, las propiedades del polímero utilizado en una forma de dosificación de liberación modificada afectarán el mecanismo de liberación. Por ejemplo, la liberación del agente activo a partir de una forma de dosificación que contiene un polímero hidrófilo puede proceder a través de la difusión superficial y/o la erosión. Los mecanismos de liberación de sistemas farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los sistemas de tipo matriz también pueden ser monolíticos o de múltiples unidades, y pueden recubrirse con membranas poliméricas hidrosolubles y/o insolubles en agua, ejemplos que se describen anteriormente.

Las formulaciones de matriz de la presente invención pueden prepararse usando, por ejemplo, compresión directa o granulación húmeda. Un recubrimiento funcional, como se indicó anteriormente, puede aplicarse luego según la invención. Además, se puede aplicar una capa de barrera o sellador sobre un núcleo de tableta de matriz antes de la aplicación de un revestimiento funcional. La capa de barrera o sellante puede servir para separar un ingrediente activo de un revestimiento funcional, que puede interactuar con el ingrediente activo, o puede evitar que la humedad entre en contacto con el ingrediente activo. Los detalles de las barreras y selladores se proporcionan a continuación.

En una forma de dosificación basada en la matriz según la presente invención, el fármaco y/o profármaco y los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales se dispersan dentro de una matriz polimérica, que típicamente comprende uno o más polímeros hidrosolubles y/o uno o más polímeros insolubles en agua. El fármaco se puede liberar de la forma de dosificación por difusión y/o erosión. Wise y Kydonieus describen tales sistemas matriciales en detalle.

Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos.

Los polímeros insolubles en agua adecuados también incluyen etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de

celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli
5 (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato), poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y/o mezclas de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, vehículos tales como citrato de sodio y fosfato dicálcico; rellenos o extensores, tales como estearatos, sílices, yeso, almidones, lactosa, sacarosa,
10 glucosa, manitol, talco y ácido silícico; aglutinantes, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata y tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, EXPLOTAB™, crosprovidona y carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y
15 monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y laurilsulfato de sodio; estabilizantes, tales como ácido fumárico; agentes colorantes; agentes de tamponamiento; agentes dispersantes; conservantes; ácidos orgánicos; y bases orgánicas. Los excipientes mencionados anteriormente se dan solo a modo de ejemplo y no pretenden incluir todas las opciones posibles. Además, muchos excipientes pueden tener más de una tarea o función,
20 o pueden clasificarse en más de un grupo; las clasificaciones son solo descriptivas y no pretenden limitar el uso de un excipiente en particular.

En un ejemplo, una forma de dosificación basada en matriz puede comprender el fármaco o profármaco, un relleno, como almidón, lactosa o celulosa microcristalina (AVICEL™); un polímero aglutinante/de liberación controlada, tal
25 como hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona; un desintegrante, como EXPLOTAB™, crosprovidona o almidón; un lubricante, tal como estearato de magnesio o ácido esteárico; un tensioactivo, tal como laurilsulfato de sodio o polisorbatos; y un deslizante, como el dióxido de silicio coloidal (AEROSIL™) o el talco.

Las cantidades y tipos de polímeros, y la relación de polímeros hidrosolubles a polímeros insolubles en agua en las
30 formulaciones de la invención se seleccionan generalmente para lograr un perfil de liberación deseado del fármaco o profármaco, como se describe a continuación. Por ejemplo, al aumentar la cantidad de polímero insoluble en agua en relación con la cantidad de polímero hidrosoluble, la liberación del fármaco puede retrasarse o reducirse. Esto se debe, en parte, a una mayor impermeabilidad de la matriz polimérica y, en algunos casos, a una disminución de la tasa de erosión durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal.

35 Por supuesto, las formas de dosificación basadas en matriz pueden recubrirse con una membrana de control de difusión, como una membrana semipermeable o selectivamente permeable. De hecho, muchos de los componentes de formulación descritos aquí se pueden utilizar en combinación: núcleos de liberación instantánea con membranas controladas por difusión o núcleos de matriz con membranas controladas por difusión, por ejemplo.

40

Formas de dosificación de bomba osmótica

En otra realización, las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se proporcionan como formas de dosificación de bomba osmótica. En una forma de dosificación de bomba osmótica, un núcleo que contiene un
45 agente activo de aminosalicilato como se define en las reivindicaciones y opcionalmente, al menos un excipiente osmótico, está típicamente cubierto por una membrana selectivamente permeable que tiene al menos un orificio. La membrana selectivamente permeable es generalmente permeable al agua, pero impermeable al fármaco. Cuando el sistema se expone a los fluidos corporales, el agua penetra a través de la membrana selectivamente permeable en el núcleo que contiene el medicamento y los excipientes osmóticos opcionales. La presión osmótica aumenta dentro de
50 la forma de dosificación. En consecuencia, el fármaco se libera a través del orificio(s) en un intento de igualar la presión osmótica a través de la membrana permeable selectivamente.

En bombas más complejas, la forma de dosificación puede contener dos compartimentos internos en el núcleo. El primer compartimento contiene el medicamento y el segundo compartimento puede contener un polímero, que se
55 hincha en contacto con el fluido acuoso. Después de la ingestión, este polímero se hincha en el compartimento que contiene el fármaco, lo que disminuye el volumen ocupado por el fármaco, lo que obliga al fármaco desde el dispositivo a una velocidad controlada durante un período prolongado de tiempo. Tales formas de dosificación se usan a menudo cuando se desea un perfil de liberación de orden cero.

60 Las bombas osmóticas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la patente de los EE. UU. N.º 4.088.864, 4.200.098 y 5.573.776 describe las bombas osmóticas y los procedimientos de su fabricación. Las bombas osmóticas de la presente invención pueden formarse comprimiendo un comprimido de un fármaco osmóticamente activo, o un

fármaco osmóticamente inactivo en combinación con un agente osmóticamente activo, y luego recubriendo el comprimido con una membrana permeable selectivamente que es permeable a un líquido de base acuosa exterior, pero impermeable al fármaco y/o agente osmótico.

- 5 Se pueden perforar uno o más orificios de entrega a través de la pared de membrana permeable de forma selectiva. Alternativamente, uno o más orificios en la pared pueden formarse incorporando materiales de formación de poros lixiviables en la pared. En funcionamiento, el líquido de base acuosa exterior se embebe a través de la pared de la membrana permeable de manera selectiva y se pone en contacto con el medicamento para formar una disolución o suspensión del medicamento. La disolución o suspensión del medicamento se bombea a través del orificio, a medida
10 que el líquido fresco se embebe a través de la membrana selectivamente permeable.

Los materiales típicos para la membrana selectivamente permeable incluyen, por ejemplo, polímeros selectivamente permeables que se sabe que son útiles en ósmosis y membranas de ósmosis inversa, tales como acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, agar
15 acetato, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, acetaldehído dimetil acetato, acetato de celulosa etil carbamato, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, acetato de celulosa ftalato, acetato de celulosa metil carbamato, acetato de celulosa succinato, acetato de celulosa dimetil aminoacetato, acetato de celulosa etil carbamato, acetato de celulosa cloracetato, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanoato de celulosa, acetato de celulosa valerato, acetato de celulosa succinato, propionato de celulosa succinato,
20 metil celulosa, acetato de celulosa p-tolueno sulfonato, acetato de celulosa butirato, derivados de poliestireno ligeramente reticulados, poli(sulfonato de sodio estireno) reticulado, poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio), acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa y/o mezclas de los mismos.

El al menos un excipiente osmótico que se puede usar en la bomba es generalmente soluble en el fluido que ingresa
25 al dispositivo después de la administración, lo que resulta en un gradiente de presión osmótica a través de la pared selectivamente permeable contra el fluido exterior. Los excipientes osmóticos adecuados incluyen, entre otros, sulfato de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, D-manitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, polímeros hidrófilos tales como polímeros de celulosa y/o mezclas de los mismos.
30

Como se discutió anteriormente, la forma de dosificación de bomba osmótica puede contener un segundo compartimento que contiene un polímero hinchable. Los polímeros hinchables adecuados típicamente interactúan con agua y/o fluidos biológicos acuosos, lo que hace que se hinchen o se expandan a un estado de equilibrio. Los polímeros aceptables muestran la capacidad de hincharse en agua y/o fluidos biológicos acuosos, reteniendo una
35 porción significativa de dichos líquidos embebidos dentro de su estructura polimérica, a fin de aumentar la presión hidrostática dentro de la forma de dosificación. Los polímeros pueden hincharse o expandirse en un grado muy alto, generalmente mostrando un aumento de volumen de 2 a 50 veces. Los polímeros pueden ser no reticulados o reticulados. En una realización, los polímeros hinchables son polímeros hidrófilos.

40 Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli (metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de 30.000 a 5.000.000; kappa-carragenina; polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de polielectrolitos; poli (alcohol vinílico) que tiene bajas cantidades de acetato, reticulado con glioxal, formaldehído o glutaraldehído, y que tiene un grado de polimerización de 200 a 30,000; una mezcla que incluye metilcelulosa, agar reticulado y carboximetilcelulosa; un copolímero insoluble en agua e
45 hinchable en agua producido mediante la formación de una dispersión de anhídrido maleico finamente dividido con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno; polímeros hinchables en agua de N-vinil lactamas; y/o mezclas de cualquiera de los anteriores.

El término "orificio" como se usa en el presente documento comprende medios y procedimientos adecuados para
50 liberar el fármaco de la forma de dosificación. La expresión incluye uno o más aberturas u orificios que se han perforado a través de la membrana selectivamente permeable por procedimientos mecánicos. Alternativamente, se puede formar un orificio incorporando un elemento erosionable, tal como un tapón de gelatina, en la membrana selectivamente permeable. En tales casos, los poros de la membrana selectivamente permeable forman un "pasaje" para el paso del fármaco. Tales formulaciones de "pasaje" se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N.º
55 3.845.770 y 3.916.899.

Las bombas osmóticas útiles según esta invención pueden fabricarse mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, el fármaco y otros ingredientes pueden molerse juntos y prensarse en un sólido que tenga las dimensiones deseadas (por ejemplo, correspondientes al primer compartimento). El polímero hinchable se forma luego, se coloca en contacto
60 con el medicamento y ambos están rodeados con el agente permeable selectivamente. Si se desea, el componente de fármaco y el componente de polímero se pueden presionar juntos antes de aplicar la membrana selectivamente permeable. La membrana selectivamente permeable se puede aplicar mediante cualquier procedimiento adecuado,

por ejemplo, mediante moldeo, pulverización o inmersión.

Formas de dosificación modificada por membrana

5 Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención también pueden proporcionarse como formulaciones modificadas por membrana. Las formulaciones modificadas por membrana de la presente invención se pueden hacer preparando un núcleo de liberación rápida, que puede ser de tipo monolítico (*por ejemplo, comprimido*) o multiunidad (*por ejemplo, microesferas*), y el recubriendo el núcleo con una membrana. El núcleo modificado por membrana se puede recubrir adicionalmente con un recubrimiento funcional. Entre el núcleo modificado por membrana
10 y el recubrimiento funcional, se puede aplicar una barrera o sellador. Los detalles de las formas de dosificación modificadas por membrana se proporcionan a continuación.

Por ejemplo, el agente activo de aminosalicilato, es decir, el fármaco o profármaco como se define en las reivindicaciones, puede proporcionarse en una formulación multiparticulada modificada por membrana. El fármaco o
15 profármaco se puede formar en un núcleo activo aplicando el compuesto a una semilla sin igual que tiene un diámetro promedio en el rango de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,1 mm, o de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1 mm. El fármaco o profármaco se puede aplicar con o sin excipientes adicionales en los núcleos inertes, y se puede rociar desde la disolución o suspensión utilizando un recubridor de lecho fluidizado (*por ejemplo, recubrimiento Wurster*) o sistema de recubrimiento en bandeja. Alternativamente, el fármaco o profármaco se puede
20 aplicar como un polvo en los núcleos inertes utilizando un aglutinante para unir el fármaco o profármaco en los núcleos. Los núcleos activos también pueden formarse por extrusión del núcleo con plastificantes adecuados (descritos a continuación) y cualquier otro auxiliar de procesamiento según sea necesario.

Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención comprenden al menos un material polimérico
25 como se define en las reivindicaciones, que puede aplicarse como un recubrimiento de membrana a los núcleos que contienen fármaco. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos.

Los polímeros insolubles en agua adecuados también incluyen etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de
30 celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato),
35 poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y/o mezclas de los mismos.

Los polímeros EUDRAGIT™ (disponibles en Rohm Pharma) son sustancias de laca poliméricas a base de acrilatos y/o metacrilatos. Un polímero adecuado que es libremente permeable al ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT™ RL. Un polímero adecuado que es ligeramente permeable al ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT™ RS. Otros
40 polímeros adecuados que son ligeramente permeables al ingrediente activo y al agua y muestran una permeabilidad dependiente del pH incluyen, entre otros, EUDRAGIT™ L, EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ E.

EUDRAGIT™ RL y RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. Los grupos amonio están presentes como sales y dan lugar
45 a la permeabilidad de las películas de laca. EUDRAGIT™ RL y RS son libremente permeables (RL) y ligeramente permeables (RS), respectivamente, independientes del pH. Los polímeros se hinchan en agua y jugos digestivos, de manera independiente del pH. En el estado inflamado, son permeables al agua y a los compuestos activos disueltos.

EUDRAGIT™ L es un polímero aniónico sintetizado a partir de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico.
50 Es insoluble en ácidos y agua pura. Se vuelve soluble en condiciones neutras a débilmente alcalinas. La permeabilidad de EUDRAGIT™ L depende del pH. Por encima de pH 5,0, el polímero se vuelve cada vez más permeable.

En una realización que comprende una forma de dosificación modificada con membrana, el material polimérico comprende copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio, o una mezcla de los mismos.
55 Los copolímeros de ácido metacrílico tales como EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L (Rohm Pharma) son particularmente adecuados para uso en las formulaciones de liberación modificada de la presente invención. Estos polímeros son polímeros gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas de polímero son insolubles en agua pura y ácidos diluidos. Se disuelven a pH más altos, según su contenido de ácido carboxílico. EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L se pueden utilizar como componentes individuales en el recubrimiento de polímero o en combinación
60 en cualquier proporción. Al usar una combinación de los polímeros, el material polimérico puede mostrar una solubilidad a un pH entre los pH a los que EUDRAGIT™ L y EUDRAGIT™ S son solubles por separado.

- El revestimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción importante (es decir, más del 50 % del contenido polimérico total) de al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (es decir, menos del 50 % del contenido total de polímero) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el revestimiento de membrana
- 5 puede comprender un material polimérico que comprende una proporción importante (es decir, más del 50 % del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (es decir, menos del 50 % del contenido total de polímero) de al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable.
- 10 Los copolímeros de ácido metacrílico tales como Eudragit RS y Eudragit RL (Rohm Pharma) son particularmente adecuados para uso en las formulaciones de liberación modificada de la presente invención. Estos polímeros son insolubles en agua pura, ácidos diluidos, disoluciones tampón o fluidos digestivos en todo el rango de pH fisiológico. Los polímeros se hinchan en agua y fluidos digestivos independientemente del pH. En el estado inflamado, son permeables al agua y a los compuestos activos disueltos. La permeabilidad de los polímeros depende de la proporción
- 15 de grupos de acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MMA) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAMCI) en el polímero. Aquellos polímeros que tienen relaciones EA:MMA:TAMCI de 1:2:0,2 (Eudragit RL) son más permeables que aquellos con relaciones de 1:2:0,1 (Eudragit RS). Los polímeros de Eudragit RL son polímeros insolubles de alta permeabilidad. Los polímeros de Eudragit RS son películas insolubles de baja permeabilidad.
- 20 Los copolímeros de metacrilato de amonio se pueden combinar en cualquier proporción deseada. Por ejemplo, se puede utilizar una proporción de Eudragit RS:Eudragit RL (90:10). Además, las relaciones pueden ajustarse para proporcionar un retraso en la liberación del fármaco o profármaco. Por ejemplo, la relación de Eudragit RS:Eudragit RL puede ser aproximadamente 100:0 a aproximadamente 80:20, aproximadamente 100:0 a aproximadamente 90:10, o cualquier relación intermedia. En tales formulaciones, el polímero Eudragit RS menos permeable generalmente
- 25 comprendería la mayoría del material polimérico.
- Los copolímeros de metacrilato de amonio se pueden combinar con los copolímeros de ácido metacrílico dentro del material polimérico para lograr el retraso deseado en la liberación del fármaco o profármaco. Proporciones de copolímero de metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit RS) al copolímero de ácido metacrílico en el rango de
- 30 aproximadamente 99:1 a aproximadamente 20:80. Los dos tipos de polímeros también pueden combinarse en el mismo material polimérico, o proporcionarse como capas separadas que se aplican al núcleo.
- Además de los polímeros de Eudragit descritos anteriormente, pueden utilizarse varios otros copolímeros de este tipo para controlar la liberación del fármaco. Estos incluyen copolímeros de éster de metacrilato (por ejemplo, Eudragit NE
- 35 30D). Puede encontrar más información sobre los polímeros Eudragit en "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems," in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., New York, pg 109-114).
- La membrana de recubrimiento puede comprender además uno o más excipientes solubles para aumentar la
- 40 permeabilidad del material polimérico. Adecuadamente, el excipiente soluble se selecciona entre un polímero soluble, un tensioactivo, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar. Dichos excipientes solubles incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, cloruro de sodio, tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbatos, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico, azúcares como la dextrosa, fructosa, glucosa,
- 45 lactosa y sacarosa, alcoholes de azúcar como el lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, goma de xantano, dextrinas y maltodextrinas. En algunas realizaciones, la polivinilpirrolidona, el manitol y/o el polietilenglicol se pueden utilizar como excipientes solubles. El(los) excipiente(s) soluble(s) se pueden utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 80 % en peso, basado en el peso seco total del polímero.
- 50 En otra realización, el material polimérico comprende uno o más polímeros insolubles en agua, que también son insolubles en fluidos gastrointestinales, y uno o más compuestos formadores de poros hidrosolubles. Por ejemplo, el polímero insoluble en agua puede comprender un terpolímero de cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y/o alcohol polivinílico. Los compuestos formadores de poros hidrosolubles adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, polivinilpirrolidona y/o polietilenglicol. Los compuestos formadores de poros
- 55 pueden distribuirse de manera uniforme o aleatoria en todo el polímero insoluble en agua. Típicamente, los compuestos formadores de poros comprenden de aproximadamente 1 parte a aproximadamente 35 partes por cada aproximadamente 1 a aproximadamente 10 partes de los polímeros insolubles en agua.
- Cuando tales formas de dosificación entran en contacto con los medios de disolución (por ejemplo, fluidos intestinales),
- 60 los compuestos formadores de poros dentro del material polimérico se disuelven para producir una estructura porosa a través de la cual se difunde el fármaco. Tales formulaciones se describen con más detalle en la patente de los EE. UU. N.º 4.557.925. La membrana porosa también puede recubrirse con un recubrimiento entérico, como se describe

aquí, para inhibir la liberación en el estómago.

En un ejemplo, una forma de dosificación de liberación modificada formadora de poros puede comprender el fármaco o profármaco, un relleno, como almidón, lactosa o celulosa microcristalina (AVICEL™); un polímero aglutinante/de liberación modificada, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona; un desintegrante, como EXPLOTAB™, crospovidona o almidón; un lubricante, tal como estearato de magnesio o ácido esteárico; un tensioactivo, tal como laurilsulfato de sodio o polisorbatos; y un deslizante, como el dióxido de silicio coloidal (AEROSIL™) o el talco.

El material polimérico también puede incluir uno o más agentes auxiliares tales como rellenos, plastificantes y/o agentes antiespumantes. Las cargas representativas incluyen talco, sílice ahumado, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, caolín, sílice coloidal, yeso, sílice micronizado y trisilicato de magnesio. La cantidad de relleno utilizado típicamente varía de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 300 % en peso, y puede variar de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 100 %, basado en el peso seco total del polímero. En una realización, el talco es el relleno.

Las membranas de recubrimiento y los recubrimientos funcionales también pueden incluir un material que mejora el procesamiento de los polímeros. Dichos materiales se denominan generalmente plastificantes e incluyen, por ejemplo, adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, isoebucados, ftalatos, sebacatos, estearatos y glicoles. Los plastificantes representativos incluyen monoglicéridos acetilados, ftalilo de butilo, glicolato de butilo, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalilo de etilo, glicolato de etilo, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, citrato de triacetina, triacetina, tripropinoína, diacetina, ftalato de dibutilo, acetil monoglicérido, polietilenglicoles, aceite de ricino, citrato de trietilo, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil trietilo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butil octilo, azelato de dioctilo, tallato epoxidado, trimelitato de trisocitilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de di-i-octilo, ftalato de di-i-decilo, ftalato de di-n-undecilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de tri-2-etilhexilo, adipato de di-2-etilhexilo, sebacato de di-2-etilhexilo, azelato de di-2-etilhexilo, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo y monocaprato de glicerilo. En una realización, el plastificante es sebacato de dibutilo. La cantidad de plastificante utilizado en el material polimérico varía típicamente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 50 %, por ejemplo, aproximadamente 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40 o 50 %, según el peso del polímero seco.

También se pueden incluir agentes antiespumantes. En una realización, el agente reticulante es simeticona. La cantidad de agente antiespumante utilizado comprende típicamente de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 0,5 % de la formulación final.

La cantidad de polímero que se utilizará en las formulaciones modificadas por membrana generalmente se ajusta para lograr las propiedades de administración de medicamentos deseadas, incluida la cantidad de medicamento que se administrará, la velocidad y la ubicación de la administración del medicamento, el retraso de tiempo de la liberación del medicamento y el tamaño de las multipartículas en la formulación. La cantidad de polímero aplicado típicamente proporciona una ganancia de peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 100 % en los núcleos. En una realización, la ganancia de peso a partir del material polimérico varía de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 70 %.

La combinación de todos los componentes sólidos del material polimérico, incluidos los copolímeros, rellenos, plastificantes y excipientes opcionales y auxiliares de procesamiento, típicamente proporciona una ganancia de peso de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 450 % en los núcleos. En una realización, el aumento de peso es de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 160 %.

El material polimérico se puede aplicar por cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, mediante pulverización utilizando un recubridor de lecho fluidizado (*por ejemplo*, Recubrimiento Wurster) o sistema de recubrimiento en bandeja. Los núcleos recubiertos se secan o curan típicamente después de la aplicación del material polimérico. El curado significa que los multiparticulados se mantienen a una temperatura controlada durante un tiempo suficiente para proporcionar tasas de liberación estables. El curado se puede realizar, por ejemplo, en un horno o en un secador de lecho fluido. El curado se puede realizar a cualquier temperatura por encima de la temperatura ambiente.

También se puede aplicar un sellante o barrera al recubrimiento polimérico. También se puede aplicar una capa sellante o barrera al núcleo antes de aplicar el material polimérico. Una capa de sellante o barrera no tiene la intención de modificar la liberación del fármaco o profármaco. Los selladores o barreras adecuados son agentes permeables o solubles, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa y goma de xantano.

Se pueden agregar otros agentes para mejorar la procesabilidad del sellador o la capa de barrera. Tales agentes incluyen talco, sílice coloidal, poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio, sílice micronizado, sílice ahumado, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos. La capa de

sellante o barrera se puede aplicar desde la disolución (*por ejemplo*, acuosa) o suspensión utilizando cualquier medio conocido, como un revestimiento de lecho fluidizado (*por ejemplo*, Recubrimiento Wurster) o sistema de recubrimiento en bandeja. Los selladores o barreras adecuados incluyen, por ejemplo, OPADRY WHITE Y-1-7000 y OPADRY OY/B/28920 WHITE, cada uno de los cuales está disponible en Colorcon Limited, Inglaterra.

5 La invención también proporciona una forma de dosificación oral que contiene un fármaco multiparticulado o una formulación profármaco como se definió aquí anteriormente, en forma de comprimidos oblongos, cápsulas, partículas para suspensión antes de la dosificación, sobres o comprimidos. Cuando la forma de dosificación es en forma de comprimidos, los comprimidos pueden ser comprimidos desintegrantes, comprimidos de disolución rápida, comprimidos efervescentes, comprimidos de fusión rápida y/o minicomprimidos. La forma de dosificación puede ser de cualquier forma adecuada para la administración oral de un fármaco, como esferoidal, cúbica, ovalada o elipsoidal. Las formas de dosificación pueden prepararse a partir de los multiparticulados de cualquier manera conocida y pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

15 Todas las realizaciones particulares descritas anteriormente, incluidas pero no limitadas a las basadas en matriz, basadas en bombas osmóticas, cápsulas de gelatina blanda y/o formas modificadas por membrana, que pueden además tomar la forma de dosis monolíticas y/o multiunidad, pueden tener un recubrimiento funcional. Dichos recubrimientos generalmente sirven para retrasar la liberación del fármaco durante un período predeterminado. Por ejemplo, tales recubrimientos pueden permitir que la forma de dosificación pase a través del estómago sin ser sometida a ácido estomacal o jugos digestivos. Por lo tanto, dichos recubrimientos pueden disolverse o erosionarse al alcanzar un punto deseado en el tracto gastrointestinal, como el intestino superior.

Tales recubrimientos funcionales pueden exhibir perfiles de solubilidad dependientes del pH o independientes del pH. Aquellos con perfiles independientes del pH generalmente se erosionan o disuelven después de un período predeterminado, y el período generalmente es directamente proporcional al espesor del recubrimiento. Las personas con perfiles dependientes del pH, por otro lado, pueden mantener su integridad mientras se encuentran en el pH ácido del estómago, pero se erosionan o disuelven rápidamente al ingresar al intestino superior más básico.

Por lo tanto, una formulación basada en matriz, basada en bomba osmótica o modificada por membrana puede revestirse adicionalmente con un recubrimiento funcional que retrasa la liberación del fármaco. Por ejemplo, una formulación modificada por membrana puede recubrirse con un recubrimiento entérico que retrasa la exposición de la formulación modificada por membrana hasta que se alcanza el intestino superior. Al abandonar el estómago ácido y entrar en el intestino más básico, el recubrimiento entérico se disuelve. La formulación modificada por membrana se expone luego a fluido gastrointestinal y libera un fármaco o profármaco durante un período prolongado, según la invención. Ejemplos de recubrimientos funcionales como estos son conocidos en la técnica.

El espesor del polímero en las formulaciones, las cantidades y tipos de polímeros, y la relación de polímeros hidrosolubles a polímeros insolubles en agua en las formulaciones de liberación modificada se seleccionan generalmente para lograr un perfil de liberación deseado del fármaco o profármaco. Por ejemplo, al aumentar la cantidad de polímero insoluble en agua en relación con el polímero hidrosoluble, la liberación del fármaco puede retrasarse o reducirse.

Formulaciones de liberación inmediata según la presente invención, cuando se miden por un dispositivo Tipo 1 (cestas) de la Farmacopea Estadounidense (USP) o un dispositivo Tipo 2 (palas) de la Farmacopea Estadounidense (USP) a 37 °C y 50 rpm o más en tampón fosfato a pH 6,8 o superior durante el período de medición, pueden presentar el siguiente perfil de disolución: aproximadamente el 45 % o más se libera en aproximadamente 1 hora o menos, aproximadamente el 50 % o más se libera en aproximadamente 2 horas o menos, y aproximadamente el 100 % o más se libera en aproximadamente 3 horas o menos.

50 Las presentes formulaciones y formulaciones de la invención para uso en los procedimientos descritos proporcionan formulaciones de liberación modificadas independientes del pH que comprenden una dosis de un agente activo de aminosalicilato como se define en las reivindicaciones o una sal y un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, que exhiben (a) cuando se miden mediante un dispositivo Tipo I (cestas) de la Farmacopea Estadounidense (USP) o un dispositivo Tipo II (palas) de la Farmacopea Estadounidense (USP) a 37 °C y 50 rpm o más en tampón fosfato a pH 6,8 o superior durante el período de medición, la liberación es menor o igual que el 20 %, menor que el 10 % o menor que aproximadamente el 5 % *in vitro* en menos de 1 hora; la liberación es menor o igual que el 60 %, menor que el 50 %, menor que el 40 % o menor que el 20 %, en 4 o más horas; y la liberación es mayor o igual que el 25 %, mayor que el 50 % o mayor que el 90 % en 12 o más horas; y en la administración, la composición presenta: (b) al menos una relación elegida entre una recuperación en la orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito del agente activo y agente activo mayor o igual que 10:1, y una proporción de C_{max} entre metabolito del agente activo y agente activo mayor o igual que 5:1; y (c) de más del 30 % al 100 % de la dosis del agente activo excretado en la orina como metabolito del agente activo y el agente activo.

- Por ejemplo, las formulaciones de liberación modificada independientes del pH según la presente invención pueden exhibir perfiles de disolución, cuando se miden mediante un dispositivo Tipo 1 (cestas) de la Farmacopea Estadounidense (USP) o un dispositivo Tipo 2 (palas) de la Farmacopea Estadounidense (USP) a 37 °C y 50 rpm o
- 5 más en tampón de fosfato a pH 6,8 o superior para el período de medición, dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual que el 20 %; 2 horas: menor o igual que el 35 %; 3 horas: menor o igual que el 50 %; 4 horas: menor o igual que el 60 %; 6 horas: menor o igual que el 75 %; y 12 horas: del 25 % al 100 %. En otras realizaciones, los perfiles de disolución pueden caer dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual que el 20 %; 2 horas: del 5 % al 30 %; 3 horas: del 20 % al 50 %; 4 horas: del 25 % al 60 %; 6 horas: del 35 % al 75 %; y 12 horas: del 70 % al
- 10 100 %. Incluso en otra realización, los perfiles de disolución pueden caer dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual que el 5 %; 2 horas: menor o igual que el 10 %; 3 horas: del 5 % al 30 %; 4 horas: del 10 % al 40 %; 6 horas: del 20 % al 50 %; y 12 horas: del 40 % al 100 %. En otra realización, los perfiles de disolución pueden caer dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual que el 10 %; 2 horas: menor o igual al 20 %; 3 horas: menor o igual que el 30 %; 4 horas: menor o igual que el 40 %; 6 horas: menor o igual al 50 %; y 12 horas: del 25 % al 100 %.
- 15 En otra realización adicional, los perfiles de disolución pueden caer dentro de las siguientes ventanas: 1 hora: menor o igual que el 5 %; 2 horas: menor o igual que el 5 %; 3 horas: menor o igual que el 5 %; 4 horas: menor o igual que el 10 %; 6 horas: menor o igual que el 20 %; y 12 horas: del 10 % al 50 %. Tenga en cuenta que las formulaciones de esta invención pueden caer dentro de una o más de estas ventanas de disolución.
- 20 Las formulaciones y formulaciones de la presente invención para uso en los procedimientos descritos también utilizan al menos una relación elegida entre una recuperación en la orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo mayor o igual a 10:1. Por ejemplo, un índice de recuperación en la orina total del metabolito N-acetilado del agente activo con el agente activo que es mayor o igual a 10:1. Esta relación se basa en el agente activo y el metabolito N-acetilado del agente activo que se excreta en la orina y, como
- 25 tal, debe reflejar el agente activo que se absorbió en el enterocito intestinal. Además, por ejemplo, la proporción urinaria de metabolito con el fármaco original puede ser mayor que 20:1, tal como mayor que 100:1 y mayor, por ejemplo, que 200:1 a 300:1. Dentro del intestino y, por ejemplo, en el intestino inferior, existe una capacidad importante para el metabolismo, aunque con cinética saturable, las formulaciones de la presente invención proponen limitar la exposición sistémica del fármaco original, es decir, el agente activo del aminosalicilato, y cambiar la exposición post-enterocito al
- 30 metabolito inactivo del agente activo de aminosalicilato.

Además, las formulaciones y formulaciones de la presente invención para uso en los procedimientos descritos presentan de más del 30 % al 100 % de una dosis administrada del agente activo excretado en la orina como el metabolito N-acetilado del agente activo aminosalicilato y agente activo aminosalicilato excretado en la orina. Ha sido

35 una práctica común en la técnica evaluar la excreción urinaria como un sustituto inverso de la eficacia, por ejemplo, si el 20 % del fármaco se excreta en la orina, entonces el 80 % del fármaco permanece en el intestino para la actividad local. Es decir, cuanto más bajo sea el fármaco que está en la orina, mayor será el suministro local y la actividad local. En su lugar, las formulaciones y formulaciones de la presente invención para uso en los procedimientos descritos buscan maximizar el porcentaje del fármaco excretado en la orina, bajo la justificación propuesta de que el enterocito

40 intestinal ha sido expuesto al fármaco. Las formulaciones y formulaciones de la presente invención para uso en los procedimientos descritos también buscan maximizar la cantidad de metabolito N-acetilado del fármaco original en el plasma u orina y minimizar la cantidad del fármaco original en el plasma u orina, ya que el fármaco original que es absorbido en la circulación sistémica es responsable de los efectos secundarios de estos tratamientos. Además, el fármaco absorbido, idealmente metabolito N-acetilado, debería aparecer en el plasma u orina después de 3 a 4 horas

45 después de la administración, lo que sugiere la exposición del fármaco original al nivel de enterocitos distales del intestino, es decir, el sitio de acción del fármaco.

Además, la relación en plasma total (AUC) de metabolito con fármaco original también puede sugerir si la ubicación de la absorción local es consistente con el sitio de acción objetivo, es decir, el intestino distal. Como tal, además de o

50 en lugar de la relación de recuperación en orina total, se puede usar la relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado y fármaco original. La relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado y fármaco original puede ser mayor que 10:1, tal como mayor que 20:1. Las formulaciones de la presente invención, además, utilizan una relación de C_{max} entre metabolito N-acetilado y agente activo mayor o igual a 5:1, tal como mayor o igual a 10:1. Como se usa en este documento, el término "C_{max}" es la concentración máxima en plasma obtenida durante un

55 intervalo de dosificación.

La presente invención supera las deficiencias y problemas en la técnica anterior al proporcionar formulaciones y formulaciones nuevas y efectivas para usar en procedimientos para reducir, evitar y/o tratar la enfermedad intestinal inflamatoria y sus síntomas. Las formulaciones para uso en procedimientos para reducir, evitar y/o tratar la enfermedad

60 intestinal inflamatoria implican administrar una cantidad efectiva de un medicamento o profármaco como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesite dicha reducción, prevención y/o tratamiento. La enfermedad intestinal inflamatoria puede estar asociada con al menos una afección

intestinal. Por lo tanto, la presente invención también se puede usar para reducir, evitar y/o tratar de manera directa o indirecta tales afecciones intestinales mediante el uso de estos fármacos o profármacos como se define en las reivindicaciones. Los ejemplos de afecciones intestinales que se pueden reducir, evitar y/o tratar según la presente invención incluyen, entre otros, la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), la colitis ulcerativa, la enteritis
 5 granulomatosa, la enfermedad de Crohn, las enfermedades infecciosas de los intestinos grueso y delgado, espasmos pilóricos, calambres abdominales, trastornos gastrointestinales funcionales, disenterías leves, diverticulitis, enterocolitis aguda, trastornos neurogénicos intestinales, incluido el síndrome de flexión esplénica y colon neurogénico, colitis espástica, quistes, pólipos y carcinoma, y/o síntomas de cualquiera de las anteriores. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con otros tipos de afecciones intestinales que producen enfermedades intestinales
 10 inflamatorias, que pueden beneficiarse de la presente invención.

Como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que son toleradas fisiológicamente por un sujeto. Estas sales se preparan típicamente haciendo reaccionar el agente activo con un
 15 contraíón orgánico o inorgánico adecuado conocido en la técnica. Los ejemplos de sales adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio, etanolamina, clorhidrato, sulfato, mesilato(metanosulfato), tosilato(toluenosulfato) piridina, picolina y metilato. Además, las formas de sal pueden ser aquellas que dan como resultado un aumento apreciable en la velocidad de disolución intrínseca tal como un aumento de 5, 10, 50, 100 o 200 veces en la velocidad de disolución intrínseca en comparación con la del ácido libre. En una
 20 realización, la sal farmacéuticamente aceptable se elige entre sal de sodio y potasio. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es sal de sodio.

Según la invención, el fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula y/o dosifica de una manera que maximice sus efectos terapéuticos, al tiempo que minimiza al menos un efecto secundario sistémico.

25 La presente invención también proporciona formulaciones y formulaciones para su uso en procedimientos para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una dosis de un agente activo de aminosalicilato elegido entre ácido 4-amino salicílico, ácido 5-amino salicílico, un profármaco de ácido 4-amino salicílico que es un compuesto que
 30 produce ácido 4-amino salicílico en algún momento después de la administración, y un profármaco de ácido 5-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 5-amino salicílico en algún momento después de la administración, y donde el profármaco del ácido 4-amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4'-azo-bis salicílico y balsalazida, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. al menos un
 35 polímero soluble en agua elegido entre alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y mezclas de los mismos o al menos un polímero insoluble en agua elegido entre etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo),
 40 poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato), poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y mezclas de los mismos; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable elegido de vehículos, rellenos, extensores, aglutinantes, absorbentes, lubricantes y estabilizantes, formulado como una composición
 45 farmacéutica de liberación modificada, donde la composición presenta:

(a) un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante y

(b) un perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo U.S.P. Tipo II (palas) a 37 °C y 50 rpm, en tampón
 50 de pH 6,8 para la prueba:

1 hora: menor que o igual que aproximadamente el 20 % de fármaco liberado;

2 horas: menor o igual que el 35 % de fármaco liberado;

3 horas: menor o igual que el 50 % de fármaco liberado;

4 horas: menor o igual que el 60 % de fármaco liberado;

60 6 horas: menor o igual que el 75 % de fármaco liberado; y

12 horas: del 25 % al 100 % de fármaco liberado; y

donde tras la administración, la composición muestra:

5 (c) al menos una relación elegida entre una recuperación en orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo mayor o igual que 10:1, y una relación Cmax entre el metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo mayor o igual que 5:1; y

10 (d) de mayor que el 30 % al 100 % de una dosis administrada del agente activo excretado en la orina como metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo.

15 Los ejemplos de otros compuestos farmacéuticamente activos que se pueden utilizar en combinación con el medicamento o profármaco incluyen, entre otros, esteroides (por ejemplo, budesonida y otros corticosteroides y esteroides suprarrenales como la prednisona y la hidrocortisona), citocinas tales como interleucina-10, antibióticos, agentes inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, y agentes de factor de necrosis tumoral (TNF) tales como receptores de TNF solubles y anticuerpos creados para TNF, y también agentes antiinflamatorios como el zinc.

20 El fármaco o profármaco, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar con al menos uno de dichos compuestos farmacéuticamente activos. Las combinaciones pueden administrarse de manera tal que un fármaco o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el al menos otro compuesto farmacéuticamente activo estén contenidos en la misma forma de dosificación. Alternativamente, las combinaciones pueden administrarse de manera tal que el fármaco o profármaco y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional estén contenidos en formas de dosificación separadas y se administren de forma concomitante o secuencial.

25 El fármaco o profármaco utilizado según la presente invención se puede obtener mediante cualquier procedimiento. Ejemplos de tales procedimientos se describen, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. N.º 4.591.584; 4.559.330; y 6.602.915. Las modificaciones de los protocolos descritos en estas patentes, así como otras rutas de síntesis, son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden emplearse según la presente invención.

30 Las formulaciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento pueden proporcionarse en forma de una formulación farmacéutica para uso según la presente invención. Tales formulaciones incluyen opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de excipientes adecuados y se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (Kibbe (ed.), 3rd Edition (2000), American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.), and Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro (ed.), 20th edition (2000), Mack Publishing, Inc., Easton, PA) (de ahora en adelante "Remington"). Excipientes adecuados incluyen, pero sin limitarse, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes con perfume, conservantes, plastificantes, agentes gelificantes, espesantes, endurecedores, agentes de fraguado, agentes de suspensión, tensioactivos, humectantes, portadores, estabilizadores, antioxidantes y combinaciones de estos.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen, pero sin limitarse, cápsulas, obleas, pastillas, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base con sabor, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, disoluciones, suspensiones en una solución acuosa o no acuosa, emulsiones líquidas aceite en agua o agua en aceite, elixires, jarabes, grageas (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), enjuagues bucales, pastas y similares, donde cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de medicamento o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para proporcionar una cantidad terapéutica del medicamento en una o más dosis.

50 El fármaco o profármaco, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables en la preparación de formas de dosificación para administración oral (cápsulas, tabletas, pastillas, polvos, gránulos y similares). Los excipientes adecuados incluyen, entre otros, vehículos, tales como citrato o fosfato dicálcico; rellenos o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; aglutinantes, tales como hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos o carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, 60 tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes de tamponamiento; agentes dispersantes; conservantes; y diluyentes.

Los excipientes mencionados anteriormente se dan solo a modo de ejemplo y no pretenden incluir todas las opciones posibles. Las formulaciones sólidas se pueden empelar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Cualquiera de estas formas de dosificación se puede marcar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, 5 tales como recubrimientos entéricos y recubrimientos para modificar la velocidad de liberación, ejemplos de los cuales son bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

Dichos recubrimientos pueden comprender carboximetilcelulosa sódica, acetato de celulosa, acetato de celulosa ftalato, etilcelulosa, gelatina, glaseado farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de 10 hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, ftalato de polivinil acetato, laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera o zeína. En una realización, el material de recubrimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa. El material de recubrimiento puede comprender además antiadhesivos, tales como talco; plastificantes (según el tipo de material de recubrimiento elegido), como aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo; 15 opacificantes, tales como dióxido de titanio; y/o agentes colorantes y/o pigmentos. El procedimiento de recubrimiento puede llevarse a cabo por cualquier medio adecuado, por ejemplo, utilizando un sistema de bandeja perforada como los aparatos GLATT™, ACCELACOTA™ y/o HICOATER™.

Los comprimidos pueden formarse mediante cualquier procedimiento adecuado, cuyos ejemplos son conocidos por 20 los expertos en la técnica. Por ejemplo, los ingredientes pueden ser granulados en seco o granulados en húmedo mediante la mezcla en un aparato adecuado antes de la preparación de comprimidos. Los gránulos de los ingredientes a ser comprimidos también se pueden preparar utilizando técnicas adecuadas de rociado/fluidización o extrusión/esferonización.

25 Los comprimidos pueden formularse con excipientes adecuados para actuar como un comprimido de disolución rápida y/o fusión rápida en la cavidad oral. Además, el comprimido puede estar en forma de una forma de dosificación masticable o efervescente. Con formas de dosificación efervescentes, el comprimido se puede agregar a un líquido adecuado que hace que se desintegre, se disuelva y/o se disperse.

30 Los comprimidos pueden diseñarse para tener una dureza y friabilidad adecuadas para facilitar la fabricación a escala industrial utilizando equipos para producir comprimidos a alta velocidad. Además, los comprimidos se pueden envasar o rellenar en cualquier tipo de envase. Cabe señalar que la dureza de los comprimidos, entre otras propiedades, puede verse influida por la forma de los comprimidos. Se pueden utilizar distintas formas de comprimidos según la presente invención. Los comprimidos pueden ser circulares, oblatos, oblongos o de cualquier otra forma. La forma de los 35 comprimidos también puede influir en la tasa de desintegración.

Cualquiera de las formulaciones de la invención se puede encapsular en cápsulas de gelatina blanda y dura, que también pueden incluir cualquiera de los excipientes descritos anteriormente. Por ejemplo, la forma de dosificación 40 encapsulada puede incluir rellenos, tales como lactosa y microcristalino; deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal y talco; lubricantes, tales como estearato de magnesio; y agentes desintegrantes, como el almidón (por ejemplo, almidón de maíz). Al utilizar el equipo de llenado de cápsulas, los ingredientes a encapsular pueden molerse juntos, tamizarse, mezclarse, envasarse y luego administrarse en una cápsula. Los lubricantes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 2,0 % (p/p).

45 Las formulaciones de la invención, que comprenden fármaco o profármaco como se define en las reivindicaciones, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden formularse en una forma de dosificación líquida para administración oral. Las formulaciones adecuadas pueden incluir emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires. El fármaco o profármaco se puede formular como un complejo de resina de intercambio iónico, una partícula microencapsulada, una partícula de liposoma o una partícula o gránulo recubierto de 50 polímero. Estas formulaciones incluyen opcionalmente diluyentes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Los emulsionantes incluyen, pero no están limitados a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden 55 incluir adyuvantes como por ejemplo agentes humectantes, agentes de suspensión y emulsionantes, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes. Los agentes de suspensión adecuados incluyen, pero sin limitarse, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos. Las formulaciones líquidas pueden suministrarse tal como están, o pueden proporcionarse en cápsulas duras o blandas, 60 por ejemplo.

La cantidad de agente de suspensión presente variará según el agente de suspensión particular utilizado, y la

- presencia o ausencia de otros ingredientes que tienen la capacidad de actuar como agente de suspensión o contribuir significativamente a la viscosidad de la formulación. La suspensión también puede contener ingredientes que mejoran su sabor, por ejemplo, edulcorantes; enmascaradores de sabor amargo, como el cloruro de sodio; sabores que enmascaran el sabor, como el contramarum; potenciadores del sabor, tales como el glutamato monosódico; y agentes aromatizantes. Los ejemplos de edulcorantes incluyen edulcorantes en masa, tales como sacarosa, jarabe de glucosa hidrogenada, los alcoholes de azúcar sorbitol y xilitol; y agentes edulcorantes tales como ciclamato de sodio, sacarina de sodio, aspartamo y glicirricinato de amonio. Las formulaciones líquidas pueden comprender además uno o más agentes tamponadores, según sea necesario, para mantener un pH deseado.
- 5
- 10 Las formulaciones líquidas de la presente invención también se pueden rellenar en cápsulas de gelatina blanda. El líquido puede incluir una disolución, suspensión, emulsión, microemulsión, precipitado o cualquier otro medio líquido deseado que contenga el compuesto farmacéuticamente activo. El líquido puede diseñarse para mejorar la solubilidad del compuesto farmacéuticamente activo tras la liberación, o puede diseñarse para formar una emulsión que contiene un fármaco o una fase dispersa después de la liberación. Ejemplos de tales técnicas son bien conocidos en la técnica.
- 15 Las cápsulas de gelatina blanda pueden recubrirse, según se desee, con un recubrimiento funcional. Dichos recubrimientos funcionales generalmente sirven para retrasar la liberación del fármaco durante un período predeterminado. Por ejemplo, tales recubrimientos pueden permitir que la forma de dosificación pase a través del estómago sin ser sometida a ácido estomacal o jugos digestivos. Por lo tanto, dichos recubrimientos pueden disolverse o erosionarse al alcanzar un punto deseado en el tracto gastrointestinal, como el intestino superior.
- 20 Para la administración rectal, las formulaciones de la invención se pueden proporcionar como un supositorio. Los supositorios pueden comprender uno o más excipientes no irritantes tales como, por ejemplo, polietilenglicol, una cera de supositorio o un aminosalicilato. Tales excipientes pueden seleccionarse en base a las propiedades físicas deseables. Por ejemplo, un compuesto que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura corporal se fundirá en el recto y liberará el compuesto activo. La formulación puede proporcionarse alternativamente como un enema para la administración rectal.
- 25

La cantidad de la dosis administrada, así como la frecuencia de la dosis, variarán dependiendo de la forma de dosificación particular utilizada y la vía de administración. La cantidad y la frecuencia de administración también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del sujeto individual. Los regímenes de dosificación típicos pueden ser determinados fácilmente por un médico competente sin experiencia excesiva. Además, se observa que el médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

30

En general, la dosis diaria total para reducir, evitar y/o tratar la enfermedad intestinal inflamatoria y/o las afecciones intestinales que causan la misma, con cualquiera de las formulaciones según la presente invención, es de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 8000 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 8000 mg, o de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 6000 mg, o de aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 4000 mg. Los profármacos deben formularse para administrar una dosis equivalente. Se puede formular una dosis oral única que contenga aproximadamente 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg o 3000 mg, o cualquier cantidad intermedia.

35

40

Las formulaciones farmacéuticas que contienen medicamentos y/o profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse en dosis únicas o divididas, 1, 2, 3, 4, 5 o más veces al día. Alternativamente, la dosis se puede administrar una o más veces cada 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días. En una realización, las formulaciones farmacéuticas se administran una vez al día.

45

A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, etc., que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas siguientes son aproximaciones que pueden variar dependiendo de propiedades deseadas que se pretenden obtener en la presente invención. Al menos, sin intención de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe considerarse en vista de la cantidad de dígitos significativos y de los enfoques de redondeo comunes.

50

55

A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que exponen el amplio alcance son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se reseñan lo más precisamente posible. No obstante, todo valor numérico contiene inherentemente algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentran en sus mediciones de análisis respectivas. El siguiente ejemplo pretende ilustrar la presente divulgación sin limitar el alcance como resultado.

60

La invención se ilustra con más detalle mediante los ejemplos siguientes. Será evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse muchas modificaciones, tanto de los materiales como de los procedimientos, sin apartarse del propósito y alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas a esta descripción.

5 EJEMPLOS

EJEMPLO 1: FORMULACIÓN DE LA SAL DE SODIO DE 4-ASA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

El 4-aminosalicilato se formuló en un comprimido de matriz. La formulación del comprimido de matriz de 4-aminosalicilato y los detalles de procesamiento se dan a continuación.

Formulación de matriz

Ingrediente	(g / lote)
Sodio de 4-aminosalicilato	897,00
METHOCEL *PREMIUM K100M	273,00
Fosfato de calcio dibásico anhidro	622,70
CABOSIL (dióxido de silicio)	9,1
Estearato de magnesio	18,20
TOTAL	1902,80
* El grado de metocel se puede cambiar o, alternativamente, puede ser un polímero de liberación controlada adecuado de la lista de ejemplos.	

15

PROCESO - PROCESO DE GRANULACIÓN HÚMEDO (utilizando la formulación de matriz anterior)

1. Los ingredientes fueron pesados.

20

2. Se mezclaron cabosil y fosfato de calcio dibásico (*por ejemplo*, Planetary (Hobart), High Shear (Diosna / Fielder)) y se tamizaron a través de 30 mesh.

3. A la mezcla Cabosil / fosfato de calcio dibásico, se añadieron Methocel y sal de sodio 4-ASA en un granulador de campo.

25

4. La mezcla continuó durante al menos un minuto y luego se añadió agua purificada hasta que se alcanzó un punto final de granulación adecuado.

30

5. Los gránulos se secaron (utilizando un horno o un equipo de fluidización) hasta un nivel aceptable de humedad (< alrededor del 3 %). Se puede usar un equilibrio de humedad infrarrojo para determinar el contenido de agua, y se puede usar un cromatógrafo de gases para solventes orgánicos.

6. El granulado seco se pasó a través de un equipo de trituración adecuado (por ejemplo, molino Co-Mill o Fitzpatrick) equipado con una pantalla de tamaño adecuado (*por ejemplo*, 20 de malla).

35

7. La mezcla se comprimió en comprimidos de forma ovalada (peso objetivo 100 mg) en una máquina de comprimidos adecuada.

Revestimiento del comprimido de matriz

40

La formulación de comprimido de matriz descrita anteriormente se recubrió con una capa base y distintos niveles de un recubrimiento de liberación retardada no entérica.

Recubrimiento de matriz

45

Ingrediente	A (g)	B (g)	C (g)
Recubrimiento base:	-	-	-

Ingrediente	A (g)	B (g)	C (g)
Opadry II	54,6	54,6	54,6
Recubrimiento de liberación retardada no entérica:	-	-	-
Aquacoat	29,38	58,76	88,14
Citrato de trietilo	7,8	15,6	23,4

Proceso de revestimiento

- 5 1. Los comprimidos se cargaron en una máquina de recubrimiento adecuada (*por ejemplo*, Glatt, Acelacota).
2. La disolución de recubrimiento base se pulverizó sobre los comprimidos.
3. Cuando se aplicó la cantidad requerida de disolución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento.
4. Luego se pulverizó el recubrimiento de liberación retardada no entérica.
5. Cuando se aplicó la cantidad requerida de disolución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento.

Cuando se prueba en un dispositivo Tipo II (palas) de la U.S.P. a 37 °C y 50 rpm, en un tampón de pH 6,8, las tres formulaciones con distintos recubrimientos dieron como resultado los perfiles de disolución *in vitro* siguientes encontrados en la tabla A.

TABLA A

Tiempo (hora)	A (% liberado)	B (% liberado)	C (% liberado)
0,5	3,6	0,4	0,0
1	9,6	1,4	0,0
2	23,0	4,8	0,1
3	36,1	10,0	0,4
4	47,6	16,5	1,3
6	66,6	30,2	4,8
12	95,3	68,6	37,6

EJEMPLO 2: FORMULACIÓN 5-ASA

El 5-aminosalicilato se formuló en un comprimido de matriz. La formulación del comprimido de matriz de 5-aminosalicilato y los detalles de procesamiento se dan a continuación.

Formulación de matriz

Ingrediente	(g / lote)
5- ASA	650
METHOCEL *PREMIUM K100M	197,6
Fosfato de calcio dibásico anhidro	450,32
CABOSIL (dióxido de silicio)	6,60
Estearato de magnesio	13,18
TOTAL	1317,7

Ingrediente	(g / lote)
* El grado de metocel se puede cambiar o, alternativamente, puede ser un polímero de liberación controlada adecuado de la lista de ejemplos.	

PROCESO - PROCESO DE GRANULACIÓN HÚMEDO (utilizando la formulación de matriz anterior)

- 5 1. Los ingredientes fueron pesados.
2. Se mezclaron cabosil y fosfato de calcio dibásico (*por ejemplo*, Planetary (Hobart), High Shear (Diosna / Fielder)) y se tamizaron a través de 30 mesh.
- 10 3. A la mezcla Cabosil / fosfato de calcio dibásico, se añadieron Methocel y 5-ASA en un granulador de campo.
4. La mezcla continuó durante al menos un minuto y luego se añadió agua purificada hasta que se alcanzó un punto final de granulación adecuado.
- 15 5. Los gránulos se secaron (utilizando un horno o un equipo de fluidización) hasta un nivel aceptable de humedad (< alrededor del 3 %). Se puede usar un equilibrio de humedad infrarrojo para determinar el contenido de agua, y se puede usar un cromatógrafo de gases para solventes orgánicos.
6. El granulado seco se pasó a través de un equipo de trituración adecuado (por ejemplo, molino Co-Mill o Fitzpatrick)
- 20 equipado con una pantalla de tamaño adecuado (*por ejemplo*, 20 de malla).
7. La mezcla se comprimió en comprimidos de forma ovalada (peso objetivo 100 mg) en una máquina de comprimidos adecuada.

25 EJEMPLO 3: FORMULACIÓN DE LA OLSALAZINA

La olsalazina, es decir, el ácido 5,5'-azo-bis-salicílico, se formula en un comprimido de matriz. La formulación del comprimido de matriz de la olsalazina y los detalles de procesamiento se dan a continuación.

30 Formulación de matriz

Ingrediente	(g / lote)
OLSALAZINA	744,64
METHOCEL *PREMIUM K100M	226,63
Fosfato de calcio dibásico anhidro	516,93
CABOSIL (dióxido de silicio)	7,55
Estearato de magnesio	15,10
TOTAL	1510,85
* El grado de metocel se puede cambiar o, alternativamente, puede ser un polímero de liberación controlada adecuado de la lista de ejemplos.	

PROCESO - PROCESO DE GRANULACIÓN HÚMEDO (utilizando la formulación de matriz anterior)

- 35 1. Los ingredientes fueron pesados.
2. Se mezclaron cabosil y fosfato de calcio dibásico (*por ejemplo*, Planetary (Hobart), High Shear (Diosna / Fielder)) y se tamizaron a través de 30 mesh.
- 40 3. A la mezcla Cabosil / fosfato de calcio dibásico, se añadieron Methocel y olsalazina en un granulador de campo.
4. La mezcla continuó durante al menos un minuto y luego se añadió agua purificada hasta que se alcanzó un punto final de granulación adecuado.

5. Los gránulos se secaron (utilizando un horno o un equipo de fluidización) hasta un nivel aceptable de humedad (< alrededor del 3 %). Se puede usar un equilibrio de humedad infrarrojo para determinar el contenido de agua, y se puede usar un cromatógrafo de gases para solventes orgánicos.

5

6. El granulado seco se pasó a través de un equipo de trituración adecuado (por ejemplo, molino Co-Mill o Fitzpatrick) equipado con una pantalla de tamaño adecuado (*por ejemplo*, 20 de malla).

7. La mezcla se comprimió en comprimidos de forma ovalada (peso objetivo 100 mg) en una máquina de comprimidos adecuada.

10

EJEMPLO 4: FORMULACIÓN DE LA BALZALAZIDA

La balzalazida se formuló en un comprimido de matriz. La formulación del comprimido de matriz de la balzalazida y los detalles de procesamiento se dan a continuación.

15

Formulación de matriz

Ingrediente	(g / lote)
BALSALAZIDA	703,13
METHOCEL *PREMIUM K100M	556,37
Fosfato de calcio dibásico anhidro	1269,09
CABOSIL (dióxido de silicio)	18,54
Estearato de magnesio	37,10
TOTAL	3709,24
* El grado de metocel se puede cambiar o, alternativamente, puede ser un polímero de liberación controlada adecuado de la lista de ejemplos.	

20

PROCESO - PROCESO DE GRANULACIÓN HÚMEDO (utilizando la formulación de matriz anterior)

1. Los ingredientes fueron pesados.

25

2. Se mezclaron cabosil y fosfato de calcio dibásico (*por ejemplo*, Planetary (Hobart), High Shear (Diosna / Fielder)) y se tamizaron a través de 30 mesh.

3. A la mezcla Cabosil / fosfato de calcio dibásico, se añadieron Methocel y balzalazida en un granulador de campo.

30

4. La mezcla continuó durante al menos un minuto y luego se añadió agua purificada hasta que se alcanzó un punto final de granulación adecuado.

5. Los gránulos se secaron (utilizando un horno o un equipo de fluidización) hasta un nivel aceptable de humedad (< alrededor del 3 %). Se puede usar un equilibrio de humedad infrarrojo para determinar el contenido de agua, y se puede usar un cromatógrafo de gases para solventes orgánicos.

35

6. El granulado seco se pasó a través de un equipo de trituración adecuado (por ejemplo, molino Co-Mill o Fitzpatrick) equipado con una pantalla de tamaño adecuado (*por ejemplo*, 20 de malla).

40

7. La mezcla se comprimió en comprimidos de forma ovalada (peso objetivo 100 mg) en una máquina de comprimidos adecuada.

EJEMPLO 5: REVESTIMIENTO DE LOS EJEMPLOS 2-4.

45

Las formulaciones de comprimidos de matriz descritas en los Ejemplos 2-4 están recubiertas con una recubrimiento base y distintos niveles de una capa de liberación retardada no entérica para dar una gama de perfiles de liberación.

Recubrimiento de matriz

Ingrediente	A (g)	B (g)	C (g)
Recubrimiento base:	-	-	-
Opadry II	54,6	54,6	54,6
Recubrimiento de liberación retardada no entérica:	-	-	-
Aquacoat	29,38	58,76	88,14
Citrato de trietilo	7,8	15,6	23,4

5 Proceso de revestimiento

1. Los comprimidos se cargaron en una máquina de recubrimiento adecuada (*por ejemplo*, Glatt, Acelacota).

10 2. La disolución de recubrimiento base se pulverizó sobre los comprimidos.

3. Cuando se aplicó la cantidad requerida de disolución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento.

15 4. Luego se pulverizó el recubrimiento de liberación retardada no entérica.

5. Cuando se aplicó la cantidad requerida de disolución de recubrimiento de polímero, los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento.

20 EJEMPLO 6: BIOESTUDIO

Se diseñó un estudio abierto, de dosis única, cuatro tratamientos, cuatro períodos, equilibrado, aleatorizado, cruzado con al menos un lavado de siete días entre cada dosis para comparar y evaluar la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones con una formulación de referencia de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación modificada de prototipo de 4-ASA se prepararon según el Ejemplo 1. Además, se utilizó una solución de referencia que comprendía una solución de liberación inmediata de 4-ASA, es decir, el Tratamiento D.

Dieciséis voluntarios sanos se inscribieron y recibieron dosis en al menos tres ocasiones y catorce participantes completaron el estudio y recibieron los cuatro tratamientos. Los voluntarios estaban en ayuno de alimentos y bebidas que no fuesen agua durante al menos 4 horas antes de la dosificación en cada período de tratamiento. El agua se proscribió durante una hora antes y una hora después de la administración, excepto por los 150 ml de agua en el momento de la administración. Las muestras de sangre venosa se obtuvieron en intervalos de tiempo regulares inmediatamente antes y en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30 y 36 horas después de la dosificación con las formulaciones prototipo del Ejemplo 1 (las muestras de sangre también se recolectaron después de dosificar la solución de referencia a las 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10 horas). Además, la orina se recogió antes de la dosificación, en intervalos de 2 horas hasta 8 horas, de 8 a 12 horas, y en intervalos de 12 horas hasta 36 horas. Las concentraciones de 4-ASA y 4-ASA n-acetilado (es decir, el metabolito de n-acetil-4-ASA) en plasma y orina se midieron mediante un procedimiento validado de LC MS/MS que incorpora un procedimiento de extracción en fase sólida. Se construyeron curvas de concentración plasmática individuales y se determinaron los parámetros farmacocinéticos individuales, medios y relativos, incluidos t_{max}, C_{max} y AUC. Se estimó la recuperación urinaria total de 4-ASA y el metabolito 4-ASA n-acetilado.

Sobre la base de la recuperación urinaria de 4-ASA y su metabolito que se encuentra a continuación en la TABLA B, el mayor porcentaje de recuperación se recuperó después de la administración de A al 67 %. Esto fue ligeramente superior al recuperado después de la administración de la solución de referencia, es decir, el Tratamiento D al 59 %. Además, esto fue considerablemente más alto que el recuperado después de la administración de B al 47 % o al 35 %. Curiosamente, aunque la cantidad urinaria total recuperada de la solución y A no difirió mucho, el porcentaje de fármaco original recuperado, 4-ASA, fue considerablemente mayor para la referencia (3 %) que para A (0,3 %). Solo se recuperó el 0,1 % del fármaco original, 4-ASA, para las formulaciones B y C.

50

TABLA B

Analito (media \pm desviación estándar)	% de recuperación urinaria			
	A	B	C	D
4-ASA	0,3 \pm 0,1	0,1 \pm 0,1	0,1 \pm 0,1	3,0 \pm 2,3
n-acetil-4-ASA	66,3 \pm 18,2	46,7 \pm 22,6	35,3 \pm 15,8	56,3 \pm 22,3
TOTAL	66,5 \pm 18,2	46,9 \pm 22,6	35,4 \pm 15,8	59,2 \pm 21,9

La biodisponibilidad relativa en plasma de 4-ASA (basada en el AUC_{0-t}) de los tratamientos de prueba en comparación con la disolución de referencia osciló entre 20 \pm 9 % (A), 9 \pm 7 % (B) y 9 \pm 8 % (C). La C_{max} plasmática de 4-ASA de los tratamientos de prueba fue de 212 \pm 137 ng/mL (A), 46 \pm 22 ng/mL (B) y 42 \pm 23 ng/mL (C) en comparación con la solución de referencia 6661 \pm 2235 ng/ml. Los tiempos de demora antes del tiempo correspondiente a las primeras concentraciones de 4-ASA medibles (no cero) fueron de 0,3 \pm 0,6 h (A), 5,8 \pm 4,7 h (B) y 10,5 \pm 5,4 h (C) en comparación con la solución de referencia, 0,0 \pm 0,0 h. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de 4-ASA fue de 3 h (A), 11 h (B) y 20 h (C) en comparación con la disolución de referencia, 0,38 h.

10

En consecuencia, hubo una menor exposición de los prototipos demostrada por los valores de C_{max} relativamente más bajos, indicados como un % de los de la solución. Por ejemplo, el valor relativo de la C_{max} para A fue del 3 %, B fue del 0,7 % y C fue del 0,6 %.

15 La biodisponibilidad relativa en plasma de n-acetil-4-ASA (basada en el AUC_{0-t}) de los tratamientos de prueba en comparación con la disolución de referencia osciló entre 97 \pm 25 % (A), 72 \pm 33 % (B) a 56 \pm 29 % (C). La C_{max} plasmática de n-acetil-4-ASA de los tratamientos de prueba fue de 1074 \pm 474 ng/ml (A), 559 \pm 211 ng/ml (B) y 482 \pm 226 ng/ml (C) en comparación con la disolución de referencia, 6568 \pm 1882 ng/ml. Los tiempos de demora antes del tiempo correspondiente a las primeras concentraciones de n-acetil-4-ASA medibles (no cero) fueron de 0,2 \pm 0,6 h (A), 1,6 \pm 1,5 h (B) y 5,1 \pm 3,8 h (C) en comparación con la solución de referencia, 0,0 \pm 0,0 h. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de n-acetil-4-ASA fue de 4 h (A), 16 h (B) y 30 h (C) en comparación con la disolución de referencia, 0,5 h.

20

El suministro local a las células intestinales del colon fue sugerido por el momento de aparición y la extensión del metabolito del plasma (es decir, n-acetil 4-ASA). Este metabolito se formó principalmente en la célula intestinal con una concentración particular de la enzima metabolizante en el colon. Por lo tanto, después de que la forma de dosificación esperada provocara retrasos, aparecieron niveles de metabolito en plasma. La administración selectiva en el colon de los prototipos fue indicada por la relación de recuperación en la orina total entre metabolito y agente activo (es decir, n-acetil-4-ASA y 4-ASA). En este caso, la disolución de control mostró una relación de 2,3, pero los valores de la relación de los prototipos fueron distintos. Por ejemplo, la relación de los prototipos fue 10,6 (A), 20,5 (B) y 16,9 (C).

25

30

EJEMPLO 7: TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCERATIVA CON 4-ASA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

35 Se preparan formulaciones de liberación modificada según el Ejemplo 1 (B). Los pacientes son diagnosticados con colitis ulcerosa de leve a moderada. Los pacientes se dividen en 5 grupos de tratamiento. Tres grupos de tratamiento reciben distintas dosis diarias de liberación modificada de 4-ASA de sodio, es decir, 1,0 g, 1,5 g o 2,0 g/día. Además, el estudio incluye un grupo de placebo y un grupo de 5-ASA (Asacol 2,4 g/día). Los pacientes son tratados durante 8 semanas. Los pacientes llevan un diario y registran el número y la naturaleza de los movimientos intestinales. El efecto de los tratamientos se evalúa clasificando los síntomas clínicos de sangre fecal, moco y urgencia. Además, se realizan evaluaciones sigmoidoscópicas y biopsias, y se evalúa la eficacia del tratamiento, según la clasificación de la inflamación sigmoidoscópica y el grado de inflamación histológica en las muestras de biopsia rectal. La seguridad se evalúa en función de la notificación espontánea de efectos secundarios.

40

EJEMPLO 8: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON 5-ASA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

45 Se preparan formulaciones de liberación modificada según el Ejemplos 2 y 5(A). Los pacientes son diagnosticados con enfermedad de Crohn de leve a moderada. Los pacientes se dividen en 5 grupos de tratamiento. Tres grupos de tratamiento reciben distintas dosis diarias de liberación modificada de 5-ASA, es decir, 1,0 g, 1,5 g o 2,0 g/día. Además, el estudio incluye un grupo de placebo y un grupo de referencia 5-ASA (Asacol 2,4 g/día). Los pacientes son tratados durante 8 semanas. Los pacientes llevan un diario y registran el número y la naturaleza de los movimientos intestinales. El efecto de los tratamientos se evalúa clasificando los síntomas clínicos de sangre fecal, moco y urgencia. Además, se realizan evaluaciones sigmoidoscópicas y biopsias, y se evalúa la eficacia del tratamiento, según la clasificación

50

de la inflamación sigmoidoscópica y el grado de inflamación histológica en las muestras de biopsia rectal. La seguridad se evalúa en función de la notificación espontánea de efectos secundarios.

EJEMPLO 9: MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA CON 5,5'-AZO-BIS AMINOSALICILATO DE SODIO (OLSALAZINA) DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Se preparan formulaciones de liberación modificada según el Ejemplos 3 y 5(B). Los pacientes diagnosticados con colitis ulcerosa de leve a moderada y tratados con éxito con 1 g/día de olsalazina comercial (Dipentum) ingresan al estudio. Los pacientes se dividen en 3 grupos de tratamiento. Dos grupos de tratamiento reciben dosis diarias de 5,5'-azo-bis-aminosalicilato de sodio (olsalazina) de liberación modificada, es decir, 0,5 g o 1,0 g/día. Además, el estudio incluye un grupo de referencia de olsalazina (por ejemplo, Dipentum 1,0 g/día). Los pacientes son tratados durante 6 semanas. Los tratamientos se comparan en base a las tasas de recaída. Los pacientes llevan un diario y registran el número y la naturaleza de los movimientos intestinales. El mantenimiento de los tratamientos se evalúa clasificando los síntomas clínicos de sangre fecal, moco y urgencia. Además, se realizan evaluaciones sigmoidoscópicas y biopsias, y se evalúa la eficacia del tratamiento, según la clasificación de la inflamación sigmoidoscópica y el grado de inflamación histológica en las muestras de biopsia rectal. La seguridad se evalúa en función de la notificación espontánea de efectos secundarios.

La incidencia de diarrea observada con la formulación de liberación modificada en ambos niveles de dosis es menor que la observada con la referencia de olsalazina (es decir, Dipentum).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la administración a un paciente que la necesite que comprende una dosis de un agente activo de aminosalicilato elegido entre
- 5 ácido 4-amino salicílico,
- ácido 5-amino salicílico,
- 10 un profármaco de ácido 4-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 4-amino salicílico en algún momento después de la administración, y
- un profármaco de ácido 5-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 5-amino salicílico en algún momento después de la administración,
- 15 donde el profármaco del ácido 4-amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4'-azo-bis salicílico y balsalazida,
- 20 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables,
- al menos un polímero soluble en agua elegido entre alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y mezclas de los mismos o al menos un polímero insoluble en agua elegido entre etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de
- 25 celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato), poli (vinil isobutil éter), poli
- 30 (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y mezclas de los mismos; y
- al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable elegido entre portadores, rellenos, extensores, aglutinantes, absorbentes, lubricantes y estabilizantes;
- 35 donde la composición muestra:
- (a) un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante y
- (b) un perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo U.S.P. Tipo II (palas) a 37 °C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:
- 40 1 hora: menor o igual que el 20 % de fármaco liberado;
- 2 horas: menor o igual que el 35 % de fármaco liberado;
- 45 3 horas: menor o igual que el 50 % de fármaco liberado;
- 4 horas: menor o igual que el 60 % de fármaco liberado;
- 50 6 horas: menor o igual que el 75 % de fármaco liberado; y
- 12 horas: del 25 % al 100 % de fármaco liberado; y
- donde tras la administración, la composición muestra:
- 55 (c) al menos una relación elegida entre una recuperación en orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo mayor o igual que 10:1, y una relación C_{max} entre el metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo mayor o igual que 5:1; y
- 60 (d) de mayor que el 30 % al 100 % de la dosis del agente activo excretado en la orina como metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo.

2. La composición según la reivindicación 1, donde el perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo Tipo II (palas) de la U.S.P. a 37 °C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:
- 5 1 hora: menor o igual que el 10 % de fármaco liberado;
- 2 horas: menor o igual que el 20 % de fármaco liberado;
- 3 horas: menor o igual que el 30 % de fármaco liberado;
- 10 4 horas: menor o igual que el 40 % de fármaco liberado;
- 6 horas: menor o igual que el 50 % de fármaco liberado; y
- 15 12 horas: del 25 % al 100 % de fármaco liberado.
3. La composición según la reivindicación 1, donde el perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo Tipo II (palas) de la U.S.P. a 37 °C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:
- 20 1 hora: menor o igual que el 5 % de fármaco liberado;
- 2 horas: menor o igual que el 10 % de fármaco liberado;
- 3 horas: del 5 % al 30 % de fármaco liberado.
- 25 4 horas: del 10 % al 40 % de fármaco liberado.
- 6 horas: del 20 % al 50 % de fármaco liberado; y
- 30 12 horas: del 40 % al 100 % de fármaco liberado.
4. La composición según la reivindicación 1, donde la composición comprende un núcleo de liberación instantánea y una membrana semipermeable; o donde la composición comprende un núcleo de matriz de liberación modificada y una membrana semipermeable.
- 35 5. La composición según la reivindicación 1, donde el aminosalicilato y/o el ácido salicílico es ácido 4-aminosalicílico o una sal farmacéutica del mismo; preferiblemente donde el ácido 4-aminosalicílico es 4-aminosalicilato de sodio.
6. La composición según la reivindicación 1, donde el profármaco de ácido 4-amino salicílico o el profármaco de ácido 5-amino salicílico se elige entre la olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), la balzalazida, el ácido 4,5'-azo-bis salicílico, el ácido 4,4'-azo-bis salicílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 7. La composición según la reivindicación 1, donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable elegido entre humectantes, agentes desintegrantes, agentes retardantes de la disolución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, agentes colorantes, agentes tamponantes, agentes dispersantes, conservantes, ácidos orgánicos y bases orgánicas.
8. La composición según la reivindicación 1, donde la relación de recuperación de orina total entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo es mayor que 20:1; preferiblemente, donde la relación de recuperación de orina total entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo es mayor que 100:1.
- 50 9. La composición según la reivindicación 1, donde la relación de Cmax entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo es mayor o igual a 10:1.
- 55 10. La composición según la reivindicación 1, donde la dosis del agente activo de aminosalicilato varía de 100 mg a 8000 mg.
11. La composición según la reivindicación 1, donde la dosis se elige entre dosificaciones simples y divididas.
- 60 12. Una composición farmacéutica que comprende una dosis de un agente activo de aminosalicilato elegido entre

ácido 4-amino salicílico,

ácido 5-amino salicílico,

5

un profármaco de ácido 4-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 4-amino salicílico en algún momento después de la administración, y

10 un profármaco de ácido 5-amino salicílico que es un compuesto que produce ácido 5-amino salicílico en algún momento después de la administración,

donde el profármaco del ácido 4-amino salicílico o el profármaco del ácido 5-amino salicílico se elige entre sulfasalazina, olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), ácido 4,5'-azo-bis salicílico, ácido 4,4'-azo-bis salicílico, ácido 5,4'-azo-bis salicílico y balsalazida,

15

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables,

al menos un polímero soluble en agua elegido entre alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y mezclas de los mismos o al menos un polímero
20 insoluble en agua elegido entre etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja
25 densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (etileno tereftalato), poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y mezclas de los mismos; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable elegido entre vehículos, rellenos, extensores, aglutinantes, absorbentes, lubricantes y estabilizantes; para el uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, donde
30 la composición presenta:

(a) un perfil de liberación de fármaco que es independiente del pH circundante y

35 (b) un perfil de disolución, cuando se prueba en un dispositivo Tipo II (palas) de la U.S.P. a 37 °C y 50 rpm, en tampón de pH 6,8 para la prueba:

1 hora: menor o igual que el 20 % de fármaco liberado;

40 2 horas: menor o igual que el 35 % de fármaco liberado;

3 horas: menor o igual que el 50 % de fármaco liberado;

4 horas: menor o igual que el 60 % de fármaco liberado;

45 6 horas: menor o igual que el 75 % de fármaco liberado; y

12 horas: del 25 % al 100 % de fármaco liberado; y

donde tras la administración, la composición muestra:

50

(c) al menos una relación elegida entre una recuperación en orina total o una relación en plasma total (AUC) entre metabolito N-acetilado del agente activo y agente activo mayor o igual que 10:1, y una relación Cmax entre el metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo mayor o igual que 5:1; y

55 (d) de mayor que el 30 % al 100 % de la dosis del agente activo excretado en la orina como metabolito N-acetilado del agente activo y el agente activo.

13. La composición para uso según la reivindicación 12, donde la composición farmacéutica se administra en una formulación de liberación modificada; preferiblemente donde la formulación de liberación modificada presenta
60 un perfil de liberación con propiedades elegidas entre liberación retardada y liberación prolongada.

14. La composición para el uso según la reivindicación 12, donde la dosis del agente activo de

aminosalicilato varía de 100 mg a 8000 mg.

15. La composición para el uso según la reivindicación 12, donde la dosis se elige entre dosificaciones simples y divididas.

5

16. La composición para el uso según la reivindicación 12, donde el profármaco de ácido 4-amino salicílico o el profármaco de ácido 5-amino salicílico se elige entre la olsalazina (ácido 5,5'-azo-bis salicílico), la balzalazida, el ácido 4,5'-azo-bis salicílico, el ácido 4,4'-azo-bis salicílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 17. La composición según la reivindicación 1 o la composición para uso según la reivindicación 12, donde el polímero hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa.

18. La composición según la reivindicación 1 o la composición para el uso según la reivindicación 12, donde el polímero insoluble en agua es ftalato de acetato de celulosa.

15