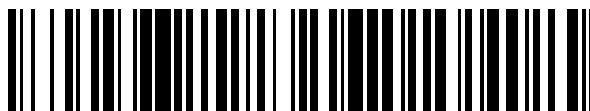


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 319**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016** **PCT/EP2016/075427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17072050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016** **E 16787790 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3368017**

54 Título: **Comprimido optimizado de dosis alta de mesalazina**

30 Prioridad:

30.10.2015 EP 15192269

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

19.05.2020

73 Titular/es:

DR. FALK PHARMA GMBH (100.0%)
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg, DE

72 Inventor/es:

WILHELM, RUDOLPH;
PRÖLS, MARKUS;
GREINWALD, ROLAND y
NACAK, TANJU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 761 319 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimido optimizado de dosis alta de mesalazina

Las enfermedades intestinales inflamatorias de manera crónica (CED) son inflamaciones del tracto intestinal destructoras, que cursan con brotes. Con esto se engloban las dos formas más frecuentes, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa así como la colitis colágena más rara, la colitis linfocitaria y la colitis microscópica atípica. La enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se diferencian una de otra en su patrón de distribución así como su cuadro macroscópico e histológico [Dignass *et al.* (2012) Journal of Crohn's and Colitis 6, 965-990].

La enfermedad de Crohn puede producirse por segmentos en todas las secciones desde el esófago hasta el recto y afecta a todas las capas de pared. Los síntomas típicos son dolores espasmódicos, diarrea, fiebre y pérdida de peso. La colitis ulcerosa comienza en el recto, puede extenderse desde aquí hasta las secciones del colon y afecta de manera circular sólo a la mucosa. Los pacientes padecen diarreas ensangrentadas, dolores espasmódicos, falta de apetito y pérdida de peso. La etiología de las enfermedades intestinales inflamatorias de manera crónica no está aún aclarada, de modo que faltan posibilidades de tratamiento causales.

Para la terapia y la profilaxis de recidiva de enfermedades intestinales inflamatorias de manera crónica tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se usan medicamentos que liberan mesalazina. Mesalazina es la denominación común internacional para ácido 5-aminosalicílico. Aunque el mecanismo de acción exacto aún no está aclarado de manera unívoca, puede atribuirse la actividad terapéutica de la sustancia a una inhibición de la inflamación local en la pared intestinal. Mesalazina se administra por vía oral y/o rectal como tratamiento convencional de primera opción (*first-line treatment*). Para el tratamiento por vía oral del brote agudo de colitis ulcerosa así como para la profilaxis de recidiva ha resultado eficaz una terapia de dosis alta con mesalazina, administrándose una dosis diaria de 3 g, una vez al día o distribuida en 3 dosis individuales (por la mañana, al mediodía, por la noche).

Para evitar una reabsorción de principio activo en las secciones superiores del intestino delgado tras la administración oral así como para el transporte dirigido de mesalazina al sitio de acción deseado en el intestino deben facilitarse formulaciones galénicas especiales. Para conseguir este objetivo, puede formularse la dosis individual del principio activo o bien en forma de una forma de dosificación monolítica, compacta, tal como por ejemplo de un comprimido recubierto de manera con protección entérica o de un comprimido con liberación del principio activo modificada, o en forma de una forma de dosificación dividida multiparticulada, tal como por ejemplo como granulados/pellets recubiertos de manera con protección entérica o granulados/pellets con liberación del principio activo modificado. Estas formas de administración se conocen, evitan una liberación del principio activo anticipada y permiten en lugar de esto la liberación retardada, continua o discontinua de la dosis de fármaco así como el transporte de mesalazina al sitio diana deseado. A este respecto tiene la forma de dosificación monolítica la ventaja de que el volumen con igual dosis y composición es por regla general más pequeño que la forma de dosificación multiparticulada. Por tanto, los comprimidos son más fáciles de tragar para muchos pacientes que las correspondientes formas multiparticuladas con la misma dosis.

Además de estos requerimientos galénicos es la toma correcta del medicamento así como el cumplimiento exacto de la instrucción de dosificación y el modo y duración de la administración por parte del paciente una condición previa esencial para la actividad de un tratamiento con mesalazina. El cumplimiento de la terapia (*"compliance"*) se muestra en cómo de exacto y durante cuánto tiempo se mantiene el paciente en el esquema de dosificación prescrito. La falta de cumplimiento de la terapia (*"non-compliance"*) por parte del paciente influye en el resultado del tratamiento hasta la ineficacia.

La organización mundial de la salud ("OMS") describe, además de factores socio/económicos, causados por el sistema y causados por la enfermedad, fenómenos condicionados por el tratamiento y el paciente como causas para una falta de cumplimiento de la terapia. Como manifestaciones de factores condicionados por el tratamiento y por el paciente pueden mencionarse entre otros la complejidad del régimen de tratamiento y la duración del tratamiento, así como la motivación, las expectativas y la falta de memoria del paciente. Una medida esencial para la mejora del cumplimiento es por tanto la facilitación del tratamiento con medicamentos.

Los esquemas de dosificación inadecuados para la terapia de dosis alta oral de enfermedades intestinales inflamatorias con mesalazina pueden alterar mucho la vida cotidiana y con ello la calidad de vida de los pacientes afectados. Esto se aplica sobre todo para pacientes en los que tras una respuesta de la terapia debe impedirse la reaparición de la enfermedad. El cumplimiento de la terapia puede mejorarse claramente mediante la dosis de formas de administración adecuadas para pacientes, mediante la reducción del número de medicamentos que ha de tomarse así como mediante un esquema de dosificación simplificado. En este contexto, la toma diaria y correcta de altas dosis diarias de mesalazina representa un gran desafío para el paciente.

En el estado de la técnica se han descrito distintas soluciones para la administración de preparados orales de mesalazina. Está establecida la administración terapéutica de comprimidos recubiertos con protección entérica de mesalazina con cantidades de principio activo relativamente bajas, tal como por ejemplo Salofalk® 250 mg/-500 mg

comprimidos con protección entérica (documento EP 0 083 775), Claversal® 250 mg/-500 mg de comprimidos con protección entérica o Asacol® 400 mg comprimidos con protección entérica. Estas formas de administración tienen recubrimientos de película a base de sustancias poliméricas con propiedades de solubilidad dependientes del pH. Según el valor de la disolución así como la cantidad de agente formador de película aplicado puede dirigirse a una determinada sección del intestino para el inicio de la liberación de mesalazina. Tras completar la disolución del recubrimiento de película en el intestino delgado puede partirse de una liberación rápida de la mesalazina del núcleo de comprimido que queda y que se descompone a continuación. La liberación del fármaco se realiza con ello de manera retardada sin embargo no modificada.

Las formas de administración orales que contienen mesalazina más recientes describen también formulaciones de dosis alta que tienen sin embargo el inconveniente de una tecnología farmacéutica muy compleja. Así se describen formulaciones multiparticuladas en forma de pellets (documento EP 0 977 557). En el documento EP 0 977 557 se describe una formulación de pellet que puede administrarse por vía oral con un perfil de liberación controlado. La liberación controlada se consigue según esto mediante una matriz de polímero compleja, en la que se encuentra el principio activo en el núcleo de los pellets, y recubrimientos de película con protección entérica. El uso de bolsitas permite la administración de más de 1000 mg de pellets de mesalazina por bolsita. El documento WO 2004/093884 describe la administración de una formulación de mesalazina con liberación retardada como bolsita en una dosificación entre 500 mg y 10 g por bolsita. También en forma de comprimido se conocen únicamente tecnologías farmacéuticas complejas. En el documento EP 1 198 226 se describe igualmente una matriz interna, en la que está incluido el componente activo al menos parcialmente. Adicionalmente contiene esta forma de administración oral una matriz hidrófila externa y facultativamente otras sustancias de vehículo distintas.

Otra formulación de dosis alta incluye un núcleo de matriz con una viscosidad definida, debiendo estar presente esta matriz hidrófila en una cantidad del 1 al 20 % con respecto al peso total del comprimido (documento EP 2 621 477).

En el documento WO 2011/045775 se divulgan comprimidos con un contenido proporcionalmente alto de mesalamina (1200 mg por comprimido). En la preparación se mezcla mesalamina granulada con sustancias de formación de matriz tal como Carbopol y a continuación se prensa. Estos comprimidos se dotan de una única capa de un agente de recubrimiento entérico.

El documento WO 00/44353 describe composiciones farmacéuticas para la liberación lenta de distintos principios activos en el tracto gastro-intestinal. A este respecto se recubren varias partículas que contienen principio activo con un material insoluble en jugo gástrico y jugo intestinal, prensándose entre sí las partículas individuales tras la envoltura con agentes de recubrimiento tal como Eudragit® RS o Eudragit® NE. A este respecto representa el núcleo que contiene principio activo una mezcla homogénea que comprende el principio activo y un polímero insoluble en el jugo gástrico y jugo intestinal.

El documento WO 2015/062640 da a conocer una capa aislante para la liberación del principio activo acelerada en el intestino para formulaciones farmacéuticas con liberación retardada. Los comprimidos allí descritos contienen un núcleo con el principio activo farmacéutico, una capa aislante que provoca una liberación acelerada del principio activo en el intestino y que cubre el núcleo, así como un revestimiento externo que está constituido además por una capa interna y una capa externa. Esta capa externa e interna de la envoltura externa comprenden materiales poliméricos que se disuelven con un valor de pH por encima de 6.

El documento WO 2009/047802 describe formulaciones farmacéuticas para distintos principios activos, entre otros ácido 5-aminosalicílico o sus metabolitos. Éstos se administran en una formulación bioadhesiva. La liberación retardada se produce debido a que el principio activo se mezcla con un polímero insoluble en el jugo gástrico y a continuación se prensa. Este comprimido de matriz se recubre a continuación con un revestimiento entérico.

El documento US 2015/196518 A1 da a conocer pastillas que contienen 800 mg de mesalamina. En primer lugar se prepara una mezcla previa que se granula, se seca y se prensa para dar pastillas.

Estas pastillas se dotan de un revestimiento entérico y se administran en cápsulas de gelatina, que son proporcionalmente grandes y contienen poco principio activo.

El objetivo de la presente invención es facilitar un comprimido de dosis alta estable de mesalazina, que mediante una formulación optimizada permita la administración de 1000 mg de principio activo por unidad. Mediante la conformación y tamaño seleccionados puede tragarse el comprimido sin problemas, de modo que con un esquema de dosificación simplificado pueda conseguirse la misma actividad terapéutica tal como por ejemplo con la ingesta del doble de cantidad de Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica. La terapia con medicamentos se facilita claramente mediante esto y se garantiza la ingesta de medicamentos regular. Todas las propiedades de la presente invención aumentan por tanto la aceptación de la forma de administración por parte del paciente y conducen a un cumplimiento de la terapia elevado.

Otro aspecto de la presente invención es que el comprimido de dosis alta de mesalazina se acepta bien por el paciente. Según esto es esencial que pueda tragarse bien y sin problemas el comprimido en sí relativamente

grande. Por otro lado, el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención debe presentar un perfil de liberación del principio activo que corresponda al perfil de liberación de dos comprimidos más pequeños. Por tanto, por ejemplo, un comprimido de dosis alta de mesalazina con 1000 mg de principio activo debe presentar un perfil de liberación que corresponda al perfil de principio activo de dos comprimidos con en cada caso 500 mg de principio activo.

Además – para reducir la carga del paciente – debe mantenerse lo más bajo posible la proporción relativa de coadyuvantes y materiales de revestimiento. Los coadyuvantes y materiales de revestimiento pueden tolerarse – al menos por algunos pacientes – sólo mal, por tanto la proporción debía mantenerse lo más baja posible.

Por tanto, la presente invención se refiere a un comprimido oral de dosis alta con protección entérica, que comprende como componente activo de 700 mg a 1200 mg de mesalazina o una sal farmacéuticamente compatible de la misma y al menos un coadyuvante, en el que la masa del comprimido de dosis alta es como máximo un 35 % y de manera especialmente preferente como máximo un 25 % más alta que la masa del componente activo y, en el que el al menos un coadyuvante en el núcleo no contiene componentes de formación de matriz. La formulación de acuerdo con la invención no es un comprimido de matriz, en el que se controla la liberación del principio activo a través de la matriz que se encuentra en el núcleo del comprimido.

Por con protección entérica se entiende en cuestión que el comprimido de dosis alta cumple los requerimientos de comprimidos con protección entérica de acuerdo con las especificaciones de las monografías con respecto a formas de administración de la Farmacopea Europea.

Por comprimido de dosis alta se entiende en cuestión un comprimido con una dosis alta de componente activo. En la presente invención se entiende por una dosis alta una cantidad de aproximadamente 1000 mg de componente activo. Por aproximadamente 1000 mg se entiende un intervalo de 980 mg a 1020 mg de componente activo, concretamente mesalazina.

El comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención contiene aproximadamente 1000 mg de mesalazina. Con ello puede realizarse una dosis diaria de 3 g de mesalazina o bien mediante la dosis única de tres comprimidos de dosis alta o mediante la administración diaria triple (por la mañana, al mediodía, por la noche) de en cada caso un comprimido de dosis alta.

El al menos un coadyuvante se selecciona de los coadyuvantes habituales farmacéuticamente compatibles para la granulación y preparación de comprimidos. Este al menos un coadyuvante forma con el principio activo el núcleo de comprimido. El al menos un coadyuvante está constituido exclusivamente por polivinilpirrolidona, de manera especialmente preferente povidona K25. Así, por ejemplo, el componente activo mesalazina se transforma con ayuda de una solución de aglutinante que está constituida por agua y povidona K25 mediante granulación en húmedo en un granulado de principio activo. Preferentemente está contenida povidona K25 según esto en una cantidad de 50 mg a 80 mg, de manera especialmente preferente de 66,5 mg a 73,5 mg por 1000 mg de mesalazina en el comprimido de dosis alta.

En otra forma de realización puede contener el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención además del coadyuvante, que es preferentemente povidona K25, otros coadyuvantes seleccionados de aglutinantes secos, coadyuvantes de disgregación, reguladores de flujo y lubricantes. Los coadyuvantes adicionales de este tipo se añaden preferentemente en una cantidad de como máximo 180 mg por 1000 mg de mesalazina.

Los aglutinantes secos se seleccionan por ejemplo del grupo que comprende fosfatos de calcio, lactosa, almidón, celulosa, hexitol, polímeros sintéticos. Según esto se prefiere especialmente celulosa microcristalina. Según esto, está contenida preferentemente celulosa microcristalina en una cantidad de 95,0 mg a 105,0 mg por 1000 mg de comprimido de dosis alta de mesalazina.

Los coadyuvantes de disgregación se seleccionan, por ejemplo, del grupo que comprende almidón, celulosa, derivados de celulosa, polímeros sintéticos. Según esto se prefiere especialmente croscarmelosa sódica. Según esto, está contenida preferentemente croscarmelosa sódica en una cantidad de 57,0 mg a 63,0 mg por 1000 mg de comprimido de dosis alta de mesalazina.

Los reguladores de flujo se seleccionan, por ejemplo, del grupo que comprende almidón, jabones metálicos, dióxido de silicio altamente disperso libre de agua. Según esto se prefiere especialmente dióxido de silicio altamente disperso libre de agua. Según esto, está contenido preferentemente dióxido de silicio altamente disperso libre de agua en una cantidad de 4,75 mg a 5,25 mg por 1000 mg de comprimido de dosis alta de mesalazina.

Los lubricantes se seleccionan, por ejemplo, del grupo que comprende jabones metálicos, alcoholes grasos, talco, polietilenglicoles de peso molecular más alto. Según esto se prefiere especialmente estearato de calcio. Según esto, está contenido preferentemente estearato de calcio en una cantidad de 12,4 mg a 13,7 mg por 1000 mg de comprimido de dosis alta de mesalazina.

Además, el al menos un coadyuvante no contiene componentes de formación de matriz. Por componentes de formación de matriz se entiende en cuestión todos los componentes, que incrustan el componente activo en una estructura y así influyen en la liberación del componente activo. Ejemplos de componentes de formación de matriz son, sin ser concluyentes, derivados de celulosa, tal como por ejemplo etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ceras, poli(acetato de vinilo), polímeros y copolímeros de acrilatos y metacrilatos, tal como por ejemplo Eudragit® de los tipos RL, RS o NE. Como componentes de formación de matriz se entiende en el sentido de la presente invención en particular aquellos aditivos que están presentes en el núcleo de comprimido y producen un retraso de la liberación del principio activo.

El comprimido de película de dosis alta de acuerdo con la presente invención está caracterizado por que la masa del comprimido de película de dosis alta es como máximo un 35 % más alta que la masa del componente activo. Esto significa que, por ejemplo, un comprimido con una masa de componente activo de 1000 mg presenta como máximo una masa total de 1350 mg.

En una forma de realización, la masa del núcleo de comprimido del comprimido de dosis alta es como máximo un 35 % más alta y de manera especialmente preferente como máximo un 30 % y de manera muy especialmente preferente como máximo un 25 % más alta que la masa del componente activo.

En otra forma de realización, la proporción del al menos un coadyuvante es como máximo el 35 % en peso y de manera especialmente preferente como máximo el 20 % en peso con respecto al peso total del comprimido de dosis alta.

El desarrollo de un comprimido de dosis alta de 1000 mg basándose en la formulación de Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica por medio de una duplicación sencilla de las partes constitutivas es a este respecto sólo una opción teórica, dado que este modo de proceder conduciría a piezas en bruto que ya no pueden tragarse con una masa de aprox. 1,7 g. En este caso es la masa del comprimido un 70 % más alta que la proporción de principio activo pura.

A diferencia de esto, el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención, que presenta las propiedades biofarmacéuticas y terapéuticas equivalentes con Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica, se las arregla sin embargo con una proporción de coadyuvante de sólo aprox. el 25 %, de modo que la masa del comprimido es como máximo un 35 % más alta que la proporción de principio activo pura. Tal como se expone en el ejemplo 1, tiene el comprimido de dosis alta de 1000 mg de acuerdo con la invención tan solo una masa de aproximadamente 1,3 g. Con mantenimiento de la funcionalidad son estas piezas en bruto con ello claramente más pequeñas y mucho más adecuadas para una administración oral que las formulaciones de comprimido preparadas a través de una duplicación sencilla. A esto está unido un aumento de la aceptación por parte del paciente.

El comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención está constituido por un núcleo de comprimido con dimensiones optimizadas con respecto a la forma y tamaño y en una forma de realización al menos un recubrimiento de película. El núcleo de comprimido se prepara mediante prensado de una mezcla de polvo. Ésta contiene el granulado de principio activo en una mezcla con al menos un coadyuvante. La cantidad de principio activo total por comprimido está procesada a este respecto en el granulado.

A diferencia del al menos un coadyuvante puede contener el al menos un recubrimiento de película componentes de formación de matriz. El al menos un recubrimiento de película puede aplicarse en varias capas. Se prefiere especialmente la aplicación de 2, 3 o más capas. Estas capas pueden estar constituidas tanto por las mismas sustancias de formación de película, como también por distintas sustancias de formación de película. Preferentemente se usa de acuerdo con la invención aquellos recubrimientos de película que no forman ninguna matriz, sino que se disuelven *in vivo*. El al menos un recubrimiento de película se selecciona de la lista de sustancias de formación de película que está constituida por hipromelosa, acetatoftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetatoftalato de vinilo), goma laca, copolímeros aniónicos del ácido metacrílico y sus ésteres del tipo Eudragit®, tal como por ejemplo Eudragit® L, Eudragit® S, o mezclas de los mismos.

En una forma de realización preferente está constituido el recubrimiento de película por una capa de imprimación, así como dos capas que sirven para el aseguramiento de la liberación del principio activo retardada. Por ejemplo, la capa de imprimación está constituida por hipromelosa y las capas que sirven para el aseguramiento de la liberación del principio activo retardada están constituidas por Eudragit® L y Eudragit® S. La capa de imprimación es neutra en cuanto a la liberación del principio activo *in vivo*. La capa de imprimación no acelera ni sola ni en combinación con la capa de envoltura externa la liberación del principio activo.

En una forma de realización especialmente preferente, el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención presenta una "capa de imprimación" proporcionalmente delgada de hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa). Una ventaja de esta capa de imprimación consiste en que el revestimiento entérico aplicado sobre ésta puede aplicarse mejor y de manera más uniforme y, que debido a ello pueden aplicarse también capas más delgadas del revestimiento entérico que está constituido por una o dos capas. Esto conduce finalmente a que con respecto al

contenido en principio activo se aplica menos material de revestimiento y a este respecto puede conseguirse no obstante el perfil de liberación deseado.

En otra forma de realización preferente, el recubrimiento de película está constituido por dos capas que sirven para el aseguramiento de la liberación del principio activo retardada. Por ejemplo están constituidas las dos capas por Eudragit® L o Eudragit® S o mezclas de Eudragit® S y L.

En una forma de realización preferente se prepara el granulado de principio activo mediante granulación en húmedo de mesalazina con una solución de aglutinante que está constituida por agua como disolvente y un polímero soluble en agua, preferentemente povidona K25, como aglutinante. La cantidad añadida de povidona K25 corresponde a este respecto a de 66,5 mg a 73,5 mg por comprimido. Tras el tamizado en húmedo y el secado del granulado de principio activo se añaden coadyuvantes para la mejora de la propiedad de disgregación, preferentemente croscarmelosa sódica en una cantidad de 57,0 mg a 63,0 mg por comprimido, aglutinante seco, preferentemente celulosa microcristalina en una cantidad de 95,0 mg a 105,0 mg por comprimido, regulador de flujo, preferentemente dióxido de silicio altamente disperso libre de agua en una cantidad de 4,75 mg a 5,25 mg por comprimido, y lubricante, preferentemente estearato de calcio en una cantidad de 12,4 mg a 13,7 mg por comprimido.

La mezcla final que está constituida por granulado de principio activo y otros coadyuvantes puede conformarse de manera excelente. Mediante el prensado de los granulados mezclados resultan núcleos de comprimido que con una masa de 1248 mg por unidad tienen una proporción de principio activo del 80 %. Sorprendentemente muestran estos núcleos de comprimido, a pesar de la alta proporción de principio activo, propiedades mecánicas excelentes así como una disgregación rápida y completa como una condición previa importante para la liberación de fármacos tras la disolución del recubrimiento de película. La resistencia de los comprimidos puede evaluarse mediante la determinación de la resistencia a la rotura y al desgaste. Las dos propiedades se determinan preferentemente según los procedimientos 2.9.7 y 2.9.8 de la Farmacopea Europea. La resistencia a la rotura de los comprimidos de dosis alta de mesalazina de acuerdo con la invención se encuentra en más de 160 N, la resistencia al desgaste o bien el desgaste por abrasión en menos del 1 %. El tiempo de disgregación de los núcleos de comprimido en tampón fosfato 0,3 molar, pH 6,8, preferentemente determinado según el procedimiento 2.9.1 de la Farmacopea Europea, se encuentra en menos de 15 minutos.

Sorprendentemente, el núcleo de comprimido de la solicitud de acuerdo con la invención se las arregla con menos coadyuvantes que las formulaciones conocidas del núcleo de comprimido tal como por ejemplo aquéllas de Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica sin modificar a este respecto las propiedades de la pieza en bruto. El granulado de principio activo de los comprimidos de dosis alta de 1000 mg, que están constituidos únicamente por mesalazina y povidona K25, conduce a este respecto a las propiedades biofarmacéuticas y terapéuticas idénticas al granulado estructurado de manera esencialmente más compleja de Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica, que contiene para la mediación de la disolución del principio activo adicionalmente aún los coadyuvantes carbonato de sodio y glicina. Estos dos componentes pueden suprimirse sin sustitución de acuerdo con la invención en la forma de realización preferente. Sorprendentemente se reconoció concretamente en la presente invención que puede prescindirse del uso de carbonato de sodio y glicina para la liberación completa, controlada por el pH y la disponibilidad. Prescindir del carbonato de sodio permite también que el granulado de principio activo del comprimido de dosis alta de 1000 mg de acuerdo con la invención pueda prepararse de manera puramente acuosa y no usando un disolvente orgánico tal como etanol. La actividad del presente comprimido de dosis alta en la administración se confirmó mediante un estudio clínico, comparativo.

Además de la formulación de granulado mejorada y la forma de producto puede mencionarse como característica adicional, decisiva y sorprendente de la invención la composición cualitativa y cuantitativa optimizada del recubrimiento de película del comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina. El proceso de la formación de película se simplifica claramente debido a ello y se acelera, sin alterar el comportamiento de liberación deseado del principio activo. Con ello se garantiza que con esquema de dosificación simplificado así como con aceptación elevada por parte del paciente se consigue la misma actividad terapéutica que con la ingesta del doble de la cantidad de Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica.

Se sabe que el tratamiento con éxito del brote agudo de la colitis ulcerosa así como la profilaxis de recidiva con Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica requieren un perfil de liberación definido de mesalazina de la forma de dosificación. La disponibilidad local del principio activo comienza tras el paso por el estómago con un retraso temporal adicional de al menos 15 minutos en el intestino delgado. El recubrimiento de película debe garantizar, por tanto, por un lado la resistencia al jugo gástrico de la forma de administración y por otro lado debe disolverse completamente sólo al menos 15 minutos tras el paso por el estómago en el intestino delgado, para garantizar el inicio de la liberación de principio activo en el sitio diana deseado. Con Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica se consigue este comportamiento de liberación mediante la aplicación sucesiva de tres capas de en total 90,5 mg de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) por comprimido, con respecto a una superficie de aprox. 3,7 cm² (que corresponde a 25 mg/cm² y una aplicación del 13 %). Se trata según esto de un polímero aniónico de ácido metacrílico y metacrilato de metilo con el nombre comercial Eudragit® L. La relación de los grupos carboxi libres con respecto a los grupos éster es 1:1 y determina la solubilidad del polímero a partir de un valor de pH de 6,0. En unión con la cantidad de película aplicada se garantizan debido a ello

la resistencia al jugo gástrico así como el inicio de la liberación del principio activo en el sitio diana. Los núcleos de comprimido se aíslan antes de la aplicación del copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) aún con una capa de hipromelosa no funcional.

5 La "capa de imprimación" usada preferentemente de acuerdo con la invención, que está constituida preferentemente por una sustancia de revestimiento no entérica, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, se disuelve independientemente del valor de pH en el intestino, después de que se haya disuelto el revestimiento exterior entérico. Sin embargo, mediante esta capa de imprimación no se acelera la liberación del principio activo o no se modifica de otra manera.

10 El comprimido de dosis alta de 1000 mg de acuerdo con la invención garantiza el comportamiento de liberación necesario de mesalazina en el intestino delgado, debiéndose recubrir los comprimidos con claramente menos material de polímero. A diferencia de Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica comprende el recubrimiento únicamente 72,0 mg de agente formador de película por comprimido, con respecto a una superficie de aprox. 5,3 cm² (que corresponde a 14 mg/cm² y una aplicación del 6 %). Esta clara reducción de la cantidad de película está unida a una composición cualitativa optimizada del material de recubrimiento para la liberación del principio activo retardada, que en lugar de en tres debe aplicarse tan sólo en dos capas. Como agente formador de película se usan a este respecto dos copolímeros del tipo Eudragit®. Además de Eudragit® L se usa una mezcla de Eudragit® L® y Eudragit® S. Eudragit® S es el nombre comercial de un polímero aniónico de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, ascendiendo la relación de los grupos carboxi libres con respecto a los grupos éster a 1:2. La solubilidad de este copolímero se ha dado a partir de un valor de pH de 7,0.

25 Tal como se expone en el ejemplo 1, los núcleos de comprimido aislados con hipromelosa se recubren en la forma de realización preferente en primer lugar con una capa de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1). A este respecto se aplican 47,2 mg del polímero sobre la superficie de cada núcleo de comprimido (que corresponde a 9 mg/cm² y una aplicación del 4 %). A continuación se realiza, con una segunda capa, la aplicación de una mezcla que está constituida por el 60 % en peso de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) y el 40 % en peso de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2). La película que resulta de esta mezcla cubre cada superficie de comprimido con material de polímero adicional (que corresponde a 5 mg/cm² y una aplicación de sólo aproximadamente un 2 %) que está constituido por Eudragit® L® y Eudragit® S.

30 Mediante la composición cualitativa y cuantitativa optimizada del recubrimiento de película del comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina se realiza la resistencia al jugo gástrico así como el comportamiento de liberación deseado en el intestino delgado superior mediante una aplicación claramente más baja de material polimérico. Con ello se proporciona un concepto esencialmente más sencillo de la formación de película de los núcleos de comprimido. Los estudios comparativos con respecto a la liberación del principio activo muestran *in-vitro* perfiles de disolución idénticos entre el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención así como el Salofalk 500 mg comprimidos con protección entérica en el jugo intestinal sintético con el tiempo de retraso requerido de al menos 15 minutos *in vitro*. La resistencia al jugo gástrico está igualmente asegurada. El ejemplo 3 muestra los resultados de los ensayos comparativos de liberación del principio activo.

40 La realización de los ensayos comparativos de liberación del principio activo, tal como se muestra en el ejemplo 3, es un medio auxiliar importante para la elección de la formulación, dado que los resultados pueden consultarse para predecir las propiedades biofarmacéuticas y terapéuticas. Cuando dos formulaciones que van a compararse en estos ensayos se comportan de manera similar, es posible sacar conclusiones de la situación *in-vivo* real en el paciente.

45 Los aparatos de liberación *in-vitro* usados de manera estandarizada, tal como el aparato de cesta giratoria y de agitador de paletas, son adecuados sólo de manera condicionada, dado que éstos no pueden ajustar de manera adecuada las condiciones relevantes del paso gastrointestinal. A esto pertenecen distintos tiempos de paso y permanencia, composición y volumen del líquido gastrointestinal así como condiciones hidrodinámicas. Cuanto más exactamente se simulen *in vitro* los segmentos gastrointestinales, mejor son las predicciones sobre el comportamiento real de la forma farmacéutica *in vivo*.

50 El procedimiento mucho mejor para la predicción del comportamiento del producto en las condiciones tras la ingesta por el paciente es la simulación lo más precisa posible del paso gastrointestinal. Especialmente adecuado para ello es el aparato del cilindro de inmersión (aparato 3 de acuerdo con el capítulo 2.9.3 de la Farmacopea Europea). Este sistema permite la caracterización y la comparación de formas farmacéuticas con consideración de condiciones de prueba biorrelevantes. A esto pertenecen el cambio de medios múltiple, el uso de un volumen de prueba más pequeño así como el ajuste de movimientos de transporte. El ejemplo 6 muestra los resultados de los ensayos de liberación del principio activo del comprimido de dosis alta de 1000 mg de acuerdo con la invención en comparación con Salofalk 500 mg comprimidos con protección entérica usando el aparato del cilindro de inmersión.

55 En una forma de realización especialmente preferente presenta un comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención con 1000 mg de mesalazina un perfil de liberación del principio activo en el ensayo de biodisolución, tal como se muestra en el ejemplo 6, que corresponde esencialmente al perfil de liberación de dos comprimidos de 500 mg. Esto significa que hasta 120 min se disuelve menos del 10 % de principio activo y, que tras 180 min se disuelve

el 70 % o preferentemente al menos el 80 % más de principio activo.

En otra forma de realización preferente, los comprimidos de dosis alta son oblongos con lados longitudinales paralelos y lados estrechos redondeados. Las superficies están curvadas de manera biconvexa y están libres de entalladuras o ranuras de rotura. La altura del comprimido h se encuentra según esto en el intervalo de 6 a 8 mm, preferentemente en el intervalo de 6,8 mm a 7,4 mm, de manera especialmente preferente en 7,1 mm. La longitud del comprimido l se encuentra según esto en el intervalo de 19 bis 22 mm, preferentemente en el intervalo de 20 mm a 21 mm, de manera especialmente preferente en el intervalo de 20,1 mm a 20,6 mm, tal como por ejemplo de 20,3 mm. La anchura del comprimido b se encuentra según esto en el intervalo de 8 a 10 mm, preferentemente en el intervalo de 9 mm a 9,8 mm, de manera especialmente preferente en el intervalo de 9,2 mm a 9,7 mm, tal como por ejemplo 9,4 mm.

Los radios de curvatura (curvatura doble) del lado superior e inferior convexo del comprimido oblongo ascienden a 4,25 mm y 60,00 mm en dirección longitudinal así como a 4,25 mm y 8,00 mm en dirección transversal y permiten una formación de película óptima de los comprimidos así como capacidad de tragar mejorada de los comprimidos de película.

El ejemplo 2 describe las dimensiones de los comprimidos de dosis alta de 1000 mg de mesalazina de acuerdo con la invención. La superficie del comprimido asciende a aprox. 5 cm². El formato de comprimido seleccionado conduce a piezas en bruto estables con propiedades mecánicas y geométricas óptimas para la aplicación de recubrimientos de película uniformes y delgados en el dispositivo de revestimiento de tambor. Al mismo tiempo se elevan en alta medida, mediante la forma así como las dimensiones, la capacidad de tragar y con ello la aceptación de los comprimidos por parte de los pacientes.

Las características descritas de la invención conducen a la facilitación de un comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina estable. El envasado primario de los comprimidos se realiza preferentemente en envases blíster (blíster) que están constituidos por PVC o por láminas moldeadas de plástico de PVC revestidas con PVDC y por láminas de cubierta de aluminio duro. La composición cualitativa y cuantitativa así como el procedimiento de preparación seleccionado y la elección del envase primario garantizan que los comprimidos durante el almacenamiento en las condiciones de la zona climática II no muestran modificaciones durante un espacio de tiempo de al menos 36 meses. También en las condiciones de ensayos de carga son estables los comprimidos. Los resultados de ensayos de durabilidad se han expuesto en el ejemplo 4.

Además, la presente invención se refiere al uso de comprimido de dosis alta que contienen mesalazina, tal como se ha descrito anteriormente, en el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias de manera crónica. En una forma de realización se usa el comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina de acuerdo con la invención como Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica en el tratamiento del brote agudo de la colitis ulcerosa así como para la profilaxis de recidiva.

En un estudio clínico con el objetivo de mostrar la capacidad de comparación del comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención con el comprimido de 500 mg descrito en el estado de la técnica, se sometieron a prueba dos formulaciones durante un espacio de tiempo de 8 semanas. En total se trataron 306 pacientes con una colitis ulcerosa activa en un estudio clínico realizado con "doble simulación", doble ciego en varios países europeos con o bien el comprimido de 1000 mg de mesalazina de acuerdo con la invención (3x ingesta diaria) o 2x500 mg comprimidos de mesalazina (igualmente 3x ingesta diaria). Como tratados de manera eficaz se evaluaron aquellos pacientes que consiguieron tras el tratamiento de 8 semanas (visita 4 de los pacientes) una remisión clínica. La remisión clínica se definió de manera muy rigurosa como un índice de actividad de la enfermedad ≤ 4 (CAI, *colitis activity index*, índice de actividad de colitis) con una frecuencia de defecación diaria en este índice de 0 (definido como < 18 defecaciones por semana) y una subpuntuación de hemorragia rectal igualmente de 0 (definido como 0-1 defecaciones sangrientas en esta subpuntuación). El ejemplo 5 muestra los resultados de este estudio en las poblaciones de evaluación estadísticas distintas. El estudio clínico pudo interrumpirse debido a la actividad comparable ya tras el análisis intermedio. En el grupo de tratamiento, que habían tomado el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención (M1000), alcanzó el 46,6 % de los pacientes la detección de actividad primaria, en comparación con el 38,6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con 2x500 mg comprimidos de mesalazina (M2x500) diariamente (ejemplo 5).

La actividad terapéutica, la seguridad y la compatibilidad de mesalazina se garantizan a la vez mediante las dos formulaciones. No existe en cuanto a estos criterios ninguna diferencia entre el Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica y el comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina de acuerdo con la invención.

Sin embargo, los pacientes prefieren de manera unívoca el tratamiento con medicamentos con el comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina. Una gran mayoría de los pacientes (47,7 %) está a favor claramente de la ingesta de sólo un comprimido. Únicamente el 10,5 % de los pacientes participantes en el estudio prefirió la ingesta de dos comprimidos de mesalazina más pequeños. El resultado es por tanto robusto, dado que todos los pacientes en esta estudio clínico, doble ciego habían ingerido las dos formas de administración, o bien como placebo o como verum durante el tiempo del estudio. Este voto sorprendentemente claro puede basarse en la conformación y

tamaño seleccionados del comprimido de dosis alta y con ello en un esquema de dosificación y administración esencialmente simplificado y adecuado para el paciente, de manera que se facilita la ingesta de medicamentos regular y se eleva la aceptación por parte del paciente. Como consecuencia de esto, con el comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina de acuerdo con la invención puede elevarse el cumplimiento de la terapia (*compliance*), de modo que puede conseguirse el éxito de la terapia de mesalazina en comparación con las formas de administración establecidas, sometidas a prueba incluso porcentualmente más alto. Los factores condicionados por la terapia y por el paciente como causas para una falta de cumplimiento de la terapia pueden reducirse claramente por tanto con el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención.

Las formas de realización preferentes de la presente invención se aclaran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Composición cualitativa y cuantitativa de las formas de realización preferentes de comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica

Tabla 1

Componente	Masa por comprimido
Mesalazina	1000,00 mg
Povidona K25	70,00 mg
Celulosa microcristalina	100,00 mg
Dióxido de silicio altamente disperso libre de agua	5,00 mg
Croscarmelosa sódica	60,00 mg
Estearato de calcio	13,00 mg
Hipromelosa	6,50 mg
Macrogol 6000	7,60 mg
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:1	57,10 mg
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:2	14,90 mg
Talco	12,05 mg
Dióxido de titanio	0,60 mg
Óxido de hierro, amarillo	0,75 mg
Masa de comprimido de película	1347,50 mg

La composición de un comprimido de dosis alta de 1000 mg preferente está reproducida en la tabla 1.

Los componentes anteriores del núcleo de comprimido: mesalazina, povidona K25, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso libre de agua, croscarmelosa sódica y estearato de calcio suman 1248 mg. Esto representa el 80,1 % en peso del comprimido listo para su uso. La proporción de los revestimientos asciende con esto a menos del 20,0 % en peso del comprimido acabado.

Ejemplo 2: Forma del comprimido, tamaño del comprimido, geometría del comprimido así como dimensiones del comprimido de comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica

Geometría del comprimido

- Forma, aspecto oblongo, en forma de barra
- Lados lados longitudinales de paralelos a ligeramente redondeados y lados estrechos redondeados
- Superficie superficies curvadas de manera biconvexa, libre de entalladuras o ranuras de rotura

Tamaño y dimensiones del comprimido (sin recubrimiento de película)

- altura del comprimido 7,1 mm (6,8 mm a 7,4 mm)
- longitud del comprimido 20,3 mm (20,1 mm a 20,6 mm)
- anchura del comprimido 9,4 mm (9,2 mm a 9,7 mm)
- altura de alma 3,2 mm (2,9 mm a 3,5 mm)
- altura de calota 1,95 mm
- perímetro 5,1 cm
- superficie de revestimiento o bien de alma 1,64 cm²
- superficie de prensado 1,84 cm²
- superficie 5,32 cm² (5,16 cm² a 5,47 cm²)

Curvatura del comprimido (radios de curvatura de la calota)

- radios de curvatura, de arco longitudinal
 - radio 1: 4,25 mm
 - radio 2: 60,00 mm

- radios de curvatura, de arco transversal

- radio 1: 4,25 mm
- radio 2: 8,00 mm

Ejemplo 3: Detección de perfiles de liberación de principio activo equivalentes de comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica y Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica

5 Un comprimido de dosis alta (1000 mg) de acuerdo con la invención muestra un perfil de disolución equivalente de mesalazina como dos comprimidos con protección entérica de Salofalk® 500 mg. Los estudios de comparación para determinar la liberación del principio activo *in vitro* se realizaron a este respecto con dos cargas distintas de comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica en la forma de realización preferente e incluían la prueba durante dos horas en el jugo gástrico sintético con un valor de pH de 1 (HCl 0,1 M) así como la siguiente prueba durante 60 minutos en el jugo intestinal sintético con un valor de pH de 6,8 (tampón fosfato 0,3 M). Tras la exposición en el jugo gástrico sintético mostraron los comprimidos de película de la preparación de referencia, es decir Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica, y los comprimidos de película de la invención, es decir comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica, perfiles de disolución idénticos de mesalazina en el jugo intestinal sintético. Tras el tiempo de retraso requerido de al menos 15 minutos discurren los perfiles de liberación aproximadamente de manera congruente y tras 60 minutos se ha conseguido la disolución completa de mesalazina. Las cantidades de mesalazina liberadas según los momentos de prueba individuales en el jugo intestinal sintético se diferencian entre la preparación de referencia y el comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención en menos del 10 %. De acuerdo con la directriz de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con respecto a ensayos de bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr.) puede calcularse a partir de los resultados de los ensayos de liberación del principio activo comparativos un factor de similitud (f_2) superior a 50. Los perfiles se consideran con ello idénticos. Las siguientes realizaciones resumen los ensayos en detalle.

25 a) Muestra prueba

- comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica, cargas G0605B001, G0605B002
- Salofalk® 500 mg comprimidos con protección entérica, carga 1204966001

30 b) Parámetros de la prueba de liberación del principio activo

- aparato de liberación: Aparato de agitador de paletas (aparato 2 de acuerdo con el capítulo 2.9.3 de la Farmacopea Europea)
- medios de prueba
 - jugo gástrico sintético: HCl 0,1 M, volumen 500 ml, 120 minutos
 - jugo intestinal sintético: Tampón fosfato 0,3 M pH 6,8, volumen 1000 ml, 60 minutos
- temperatura: 37,0 °C ± 0,5 °C
- velocidad de agitación: 100 rpm
- número de muestras por momento de prueba y carga: N = 12
- momentos de prueba: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60 minutos

c) Procedimiento de determinación del contenido para mesalazina

35 El contenido de la cantidad de mesalazina liberada en el medio de prueba se realizó de manera espectrofotométrica con una longitud de onda de 370 nm.

d) Resultados

40 La figura 1 muestra los perfiles de liberación de las tres cargas sometidas a ensayo.

El cálculo del factor de similitud (f_2) con respecto al último momento de prueba dio los siguientes resultados:

- comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica, carga G0605B001, y Salofalk 500 mg comprimido con protección entérica, carga 1204966001: $f_2 = 66$
- comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica, carga G0605B002, y Salofalk 500 mg comprimido con protección entérica, carga 1204966001: $f_2 = 53$

50 *Ejemplo 4: Resultados de estudios de durabilidad de comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica*

Dos cargas de comprimidos de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica se prepararon en la

5 forma de realización preferente, se envasaron en envases blíster (blíster) que están constituidos por láminas de PVDC/PVC-aluminio y se almacenaron a 25 °C/60 % de humedad relativa así como a 40 °C/75 % de humedad relativa para estudios de durabilidad. Tras la preparación así como en intervalos regulares durante el almacenamiento se determinaron tanto el contenido como la pureza de los comprimidos de película así como la liberación del principio activo. La determinación del contenido y de la pureza se realizaron a este respecto con un procedimiento de HPLC/UV validado, mientras que la determinación de la liberación de principio activo de los comprimidos de película se realizó de manera espectrofotométrica con una longitud de onda de 370 nm. El comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención no muestra ni en condiciones a largo plazo (36 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa) ni en condiciones aceleradas (6 meses a 40 °C/75 % de humedad relativa) modificaciones en las propiedades sometidas a prueba. Las dos tablas 2 y 3 siguientes resumen los resultados de los estudios de durabilidad de las dos cargas.

10

Tabla 2

Comprimido de alta dosis de 1000 mg de mesalazina resistente al jugo gástrico, carga G0605B001											
Envase primario: blíster de PVC/PVDC-aluminio ¹											
Parámetros de prueba		Tiempo de almacenamiento (meses) a 25 °C/60 de humedad relativa									
		0	6	9	12	18	24	36			
Contenido en mesalazina (%)		97,0	96,6	98,5	98,0	100,0	98,9	97,5			
Suma de productos de degradación (%)		0,07	0,05	0,06	0,11	0,21	<0,05	0,15			
Liberación del principio activo a 37°C (%)											
en HCl 0,1 M (120 Minutén)		resistente	resistente	resistente	resistente	resistente	resistente	resistente			resistente
en tampón pH 6,8 (15 minutos)		0,8	0,1	0,1	0,4	0,3	0,5	0,5			0,5
en tampón pH 6,8 (60 minutos)		93,2	94,4	84,4	95,0	91,3	92,5	92,6			92,6
Tiempo de almacenamiento (meses) a 40 °C/75 de humedad relativa											
		0		3	6						
Contenido en mesalazina (%)		97,0		97,7				97,0			
Suma de productos de degradación (%)		0,07		0,07				0,09			
Liberación del principio activo a 37°C (%)											
en HCl 0,1 M (120 minutos)		resistente		resistente				resistente			resistente
en tampón pH 6,8 (15 minutos)		0,8		0,5				0,1			0,1
en tampón pH 6,8 (60 minutos)		93,2		93,0				90,5			90,5
¹ Lámina de PCV/PVDC (250 µm, 60 g/m², naranja), lámina de aluminio (20 µm)											

Tabla 3

Comprimido de alta dosis de 1000 mg de mesalazina resistente al jugo gástrico, carga G0605B002										
Envase primario: blíster de PVC/PVDC-aluminio ¹										
Parámetros de prueba	Tiempo de almacenamiento (meses) a 25 °C/60 de humedad relativa									
	0	6	9	12	18	24	36			
Contenido en mesalazina (%)	98,5	101,6	97,0	100,6	99,6	100,4	98,2			
Suma de productos de degradación (%)	0,07	0,13	0,21	0,05	0,22	0,06	0,15			
Liberación del principio activo a 37°C (%)										
en HCl 0,1 M (120 minutos)	resistente	resistente	resistente	resistente	resistente	resistente	resistente			
en tampón pH 6,8 (15 minutos)	3,2	2,9	2,9	4,1	3,8	2,3	3,7			
en tampón pH 6,8 (60 minutos)	92,3	91,4	95,2	96,9	96,3	95,4	92,5			
	Tiempo de almacenamiento (meses) a 40 °C/75 de humedad relativa									
	0	3			6					
Contenido en mesalazina (%)	98,5	96,2			102,4					
Suma de productos de degradación (%)	0,07	0,06			0,07					
Liberación del principio activo a 37°C (%)										
en HCl 0,1 M (120 minutos)	resistente	resistente			resistente			resistente		
en tampón pH 6,8 (15 minutos)	3,2	2,6			1,3					
en tampón pH 6,8 (60 minutos)	92,3	99,5			93,7					
¹ Lámina de PCV/PVDC (250 µm, 60 g/m ² , naranja), lámina de aluminio (20 µm)										

Ejemplo 5: Datos clínicos

Los resultados del estudio clínico están resumidos en la tabla 4.

Planteamiento de análisis	Número (%) de pacientes en remisión clínica con V4-LOCF						Dif ^a	95 %-RCI ^b	Nivel de sign. ^c	Valor p ^d
	M1000			M2x500						
	N	n	%	N	n	%				
PP Interim I ^e	103	48	46,6	114	44	38,6	8,0%	[-9,6 %, 25,2 %]	0,0043	0,0003
FAS Interim I	115	53	46,1	123	46	37,4	8,7%	[-8,1 %, 25,0 %]	0,0043	<0,0001
PP Final ^f	134	64	47,8	144	61	42,4	5,4%	[-10,2 %, 20,8 %]	0,0043	0,0003
FAS Final ^f	151	68	45,0	155	65	41,9	3,1%	[-11,7 %, 17,8 %]	0,0043	0,0006

^a Diferencia entre proporciones ($\pi_{M1000} - \pi_{M2x500}$)

^b Intervalo de confianza del 95 % repetido (RCI)

^c Nivel de significancia local unilateral

^d Ensayos de H_0 ($\pi_{M1000} - \pi_{M2x500} \leq -0,15$) mediante estadística de ensayo normal inversa

^e Análisis primario

^f Planteamiento de análisis PP / FAS, con consideración de 68 pacientes incluidos sobre la marcha, que se incluyeron durante el análisis de Interim I en el estudio

En esta tabla 4 describe PP el análisis por protocolo y FAS el análisis en “full analysis set”, habiendo realizado los pacientes de la población de PP el estudio de acuerdo con el protocolo y en la población FAS se evaluaron todos los 306 pacientes que se incluyeron en este estudio.

Ejemplo 6: “Ensayo de bio-disolución” del comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención

Para objetivizar y relativizar las desviaciones de la disolución, que se producen inevitablemente en dos pacientes individuales, se realizó *in vitro* un denominado ensayo de “biodisolución”.

Para la detección de los perfiles de liberación del principio activo equivalentes de comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica y Salofalk 500 mg comprimidos con protección entérica en condiciones de prueba biorrelevantes se realizó el siguiente ensayo:

El uso del aparato del cilindro de inmersión (aparato 3 de acuerdo con el capítulo 2.9.3 de la Farmacopea Europea) permite comparar la liberación de mesalazina temporalmente retardada del comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención así como de Salofalk 500 mg comprimidos con protección entérica en condiciones biorrelevantes. A este respecto se encuentra en cada caso una dosis de los comprimidos en un tubo de vidrio, que está cerrado arriba y abajo con una malla de tela metálica, para mantener la forma farmacéutica. Este cilindro de vidrio se mueve de arriba abajo en un recipiente de disolución con un tamaño de recipiente de aprox. 325 ml. A diferencia con los aparatos convencionales para la determinación de la liberación del principio activo pueden someterse a estudio con este sistema una serie de medios de ensayo. El cilindro de vidrio se mueve en dirección de movimiento vertical aprox. 10 cm en el recipiente de disolución que contiene 200 ml de medio de ensayo. La velocidad del movimiento se encuentra a este respecto en 10 movimientos de inmersión por minuto (*dips per minute*, dpm). Las ventajas del sistema se encuentran en que mediante un cambio de medios múltiple en el recipiente de disolución entran en contacto los comprimidos con distintos líquidos de prueba y con ello puede simularse el paso gastrointestinal.

Para los ensayos se recurrieron a comprimidos de dosis alta de 1000 mg de acuerdo con la invención y Salofalk 500 mg comprimidos con protección entérica de cargas de producción convencionales. Para la comparación de las dos formas de comprimidos se usaron en total cinco medios de prueba, que ajustan sobre todo las relaciones de pH de los segmentos individuales del tracto gastro-intestinal en el estado en ayunas. Los tiempos de permanencia en los medios individuales combinados con los movimientos de agitación corresponden a las condiciones a las que se expone la forma farmacéutica también *in vivo*. Los resultados de ensayo muestran de manera impresionante que la liberación del principio activo de mesalazina del comprimido de dosis alta de acuerdo con la invención y de Salofalk 500 mg comprimido con protección entérica se realiza de la misma manera sólo en las condiciones del íleon distal. Aquí se libera el principio activo completamente de los comprimidos y puede disponerse para la acción local. El principio activo se transporta por tanto mediante las formulaciones al sitio diana deseado. Las siguientes realizaciones resumen los ensayos en detalle:

a) Muestra de prueba

- comprimido de dosis alta de 1000 mg de mesalazina con protección entérica, carga 1501215501

- Salofalk 500 mg comprimidos con protección entérica, carga 1601218801

b) Parámetros de la prueba de liberación del principio activo

- Aparato de liberación: aparato del cilindro de inmersión (aparato 3 de acuerdo con el capítulo 2.9.3 de la Farmacopea Europea)
- Ancho de malla: 840 μm
- Volumen de cada recipiente de disolución: 200 ml
- Temperatura: $37,0 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- Movimientos de inmersión: 10 movimientos de inmersión por minuto (*dips per minute*, dpm)
- Número de muestras por momento de prueba y carga: N = 6
- Medios de prueba y momentos de extracción o bien de prueba:

5

Segmento del tracto gastrointestinal	Valor de pH	Medio de prueba	Momentos de extracción y prueba (minutos)
Estómago	1,2	0,1 M HCl	60
Yeyuno proximal	6,5	tampón fosfato (Farm. Eur. 5.17.1)	15
Yeyuno distal	6,8	líquido intestinal simulado sin pepsina (SIF _{sp}) (Farm. Eur. 5.17.1)	15
Íleon proximal	7,2	tampón fosfato (Farm. Eur. 5.17.1)	30
Íleon distal	7,5	líquido intestinal simulado sin pepsina (SIF _{sp}) (Farm. Eur. 5.17.1) ¹	5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120
Intestino grueso	No sometido a prueba		
¹ Osmolaridad calculada ~ 0.5 osmol/l			

c) Determinación del contenido para mesalazina

10 El contenido de la cantidad de mesalazina liberada en el medio de prueba se realizó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección UV/VIS (HPLC/UV). La longitud de onda de detección ascendía a 220 nm.

d) Resultados

15 La figura 2 muestra los perfiles de liberación de las dos cargas sometidas a ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica, que comprende como componente activo 1000 mg de mesalazina o una sal farmacéuticamente compatible de la misma y al menos un coadyuvante, que no contiene componentes de formación de matriz, en el que la masa del comprimido de dosis alta es como máximo un 35 % más alta que la masa del componente activo y el al menos un coadyuvante está constituido por polivinilpirrolidona, en el que el comprimido de dosis alta presenta al menos un recubrimiento de película, que comprende un polímero de protección entérica, y que constituye menos del 10 % en peso con respecto al peso total del comprimido de dosis alta.
2. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la proporción del al menos un coadyuvante constituye como máximo el 30 % en peso con respecto al peso total del comprimido de dosis alta.
3. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** contiene de 50 a 100 mg de povidona.
4. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido presenta una forma oblonga con lados longitudinales paralelos y lados estrechos redondeados y las superficies están curvadas de manera biconvexa y están libres de entalladuras o ranuras de rotura.
5. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que** el perfil de liberación en el ensayo de biodisolución del principio activo mesalazina de un comprimido de dosis alta corresponde esencialmente al perfil de liberación de dos comprimidos, que contienen cada uno la mitad de la cantidad del principio activo del comprimido de dosis alta.
6. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** presenta una capa de imprimación que no acelera la liberación del principio activo o no la modifica de otra manera.
7. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas.
8. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el tratamiento de colitis ulcerosa.
9. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 u 8 en el tratamiento de colitis ulcerosa en la fase de remisión.
10. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9 para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, en donde se administran diariamente tres comprimidos de dosis alta.
11. Comprimido oral de dosis alta con protección entérica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde se administra en cada caso un comprimido de dosis alta por la mañana, al mediodía y por la noche.

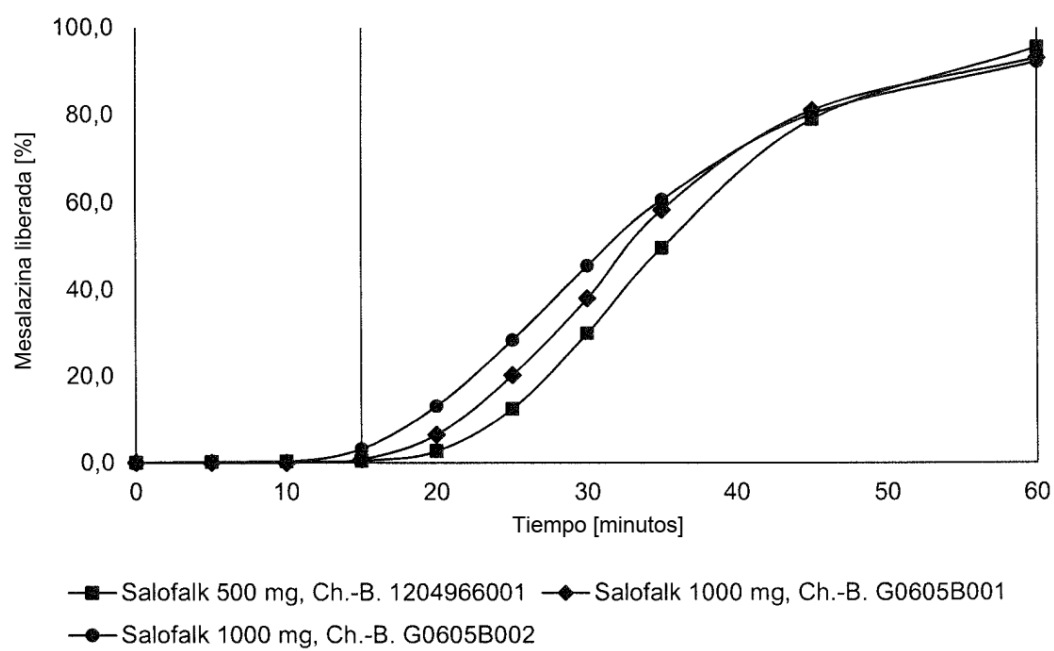
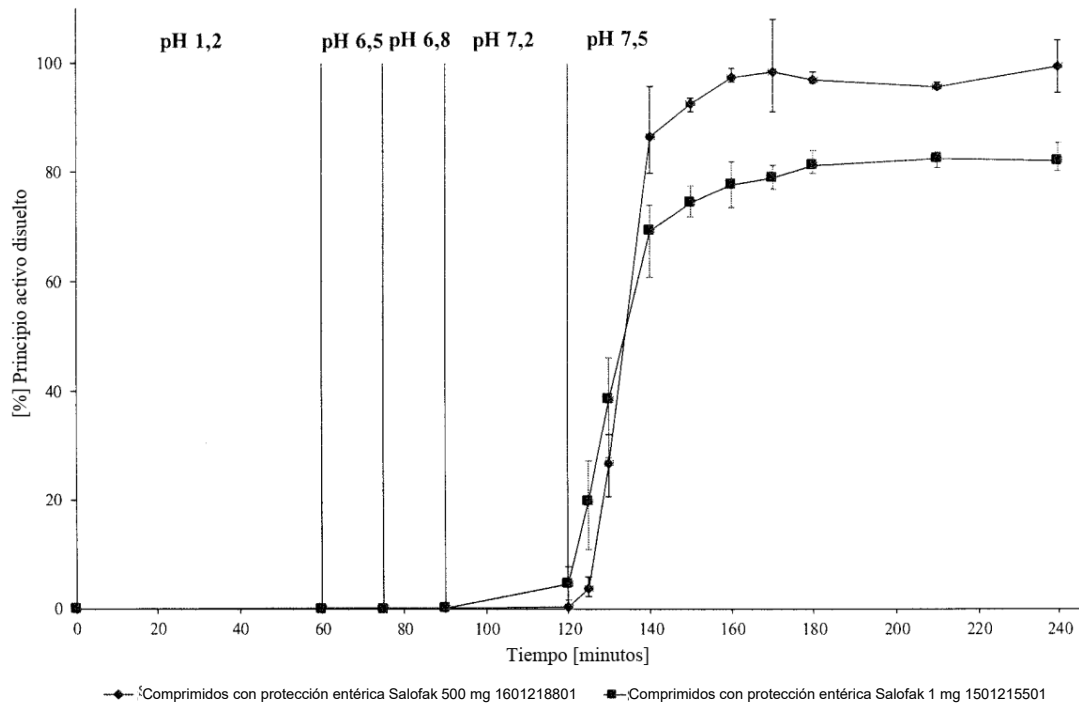


Fig. 1



Las barras de error indican la variación de los resultados (en cada caso valor de medición más pequeño y más grande).

Fig. 2