

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIÓN DE FÁRMACO DE LIBERACIÓN RETARDADA

2 Datos del Solicitante

Nombre:	TILLOTTS PHARMA AG	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:	Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Suiza	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - ARGOVIA - RHEINFELDEN

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 133648-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. TILLOTTS PHARMA AG	EE	133648

4 Datos del Inventor

Nombre:	Felipe José Oliveira VARUM	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
----------------	----------------------------	-------------------------------	-----------------------

Dirección:		Efringerstrasse 86, CH-4057 Basel, Suiza	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	VARUM Felipe José Oliveira	SUIZA		
2.	BRAVO GONZÁLEZ Roberto Carlos	SUIZA		
3.	BUSER Thomas	SUIZA		
4.	BASIT Abdul Waseh	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA		
5.	FREIRE Ana Cristina	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	SUIZA	BASEL	BASEL	Efringerstrasse 86, CH-4057 Basel, Suiza
2.	SUIZA	BASILEA-CAMPIÑA	ARLESHEIM	Lindenstrasse 6, CH-4102 Binningen, Suiza
3.	SUIZA	ARGOVIA	NUGLAR	Gempenstrasse 19, CH-4412 Nuglar, Suiza

4.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	MIDDLESEX	55 Alicia Gardens, Harrow, Middlesex HA3 8JB, Reino Unido de la Gran Bretaña
5.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	NORTHAMPTON	92 West Cotton Close, Riverside Wharf, NN4 8BY Northampton, Reino Unido de la Gran Bretaña
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72- 35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 79780910-		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2013/072648	Fecha Solicitud:	29/10/2013
Número Publicacion:		WO 2015/062640 A1	Fecha Publicacion:	07/05/2015
9	Declaraciones de prioridad		☐ SI ☒ NO	
(33) País de origen		Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1				
2				
3				

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		63	Pago Reivindicaciones: No
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			

FORMULACIÓN DE FÁRMACO DE LIBERACIÓN RETARDADA

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a una formulación de liberación retardada con un núcleo que comprende un fármaco y un recubrimiento de liberación retardada para proporcionar la liberación del fármaco hasta el colon. En particular, se refiere al uso de una capa de aislamiento para acelerar la liberación inicial del fármaco una vez que llega al intestino.

La dirección de los fármacos hacia el intestino es bien conocida y se conoce desde hace cien años. Comúnmente, el objetivo de los fármacos es el intestino delgado a pesar de que el colon puede utilizarse como un medio para lograr la terapia local o el tratamiento sistémico. Los requerimientos para los recubrimientos en los fármacos son diferentes dependiendo del sitio objetivo. Con el fin de llegar al colon, es necesario que los fármacos pasen a través del intestino delgado, y por lo tanto es un requerimiento que un recubrimiento de liberación retardada que pretenda liberar el fármaco en el colon no libere el fármaco en el intestino delgado.

Los productos para liberarse en el intestino delgado comúnmente utilizan recubrimientos poliméricos que se disuelven o desintegran en una forma dependiente del pH. En

un ambiente del estómago con bajo pH, el recubrimiento polimérico es insoluble. Sin embargo, al llegar al intestino delgado, el pH se eleva a 5 y más alto y el recubrimiento polimérico se disuelve o desintegra. Un recubrimiento comúnmente utilizado es uno que contiene grupos carboxílicos ionizables. A niveles de pH más altos, los grupos carboxílicos se ionizan, permitiendo que los recubrimientos poliméricos se desintegren o disuelvan. Los polímeros comunes de este tipo que se utilizan incluyen Eudragit® L y Eudragit® S.

Se conocen varios métodos para mejorar la liberación en el intestino delgado asegurando una liberación temprana del fármaco. US2008/0200482 es uno de un número de referencias que describen la neutralización parcial de los grupos carboxílicos con el fin de reducir el pH al cual ocurre la desintegración. W02008/135090 describe una tableta con una capa interior de material parcialmente neutralizado y una capa exterior con menos o sin neutralización. Esto se dice que da como resultado la desintegración en un punto en el tiempo temprano cuando se transfiere desde el estómago.

La liberación de los fármacos en el colon típicamente requiere un método alternativo. El colon es susceptible a un número de estados de enfermedad, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, diarrea, infección y carcinoma. En

tales afecciones, la distribución de fármacos hacia el colon podría elevar al máximo la efectividad terapéutica del tratamiento. El colon puede ser también utilizado como un portal para la entrada de fármacos hacia la circulación sistémica. Diversas formulaciones han sido desarrolladas para la distribución colónica de fármacos, incluyendo profármacos, así como formas de dosis formuladas, con las últimas que son muy populares ya que un concepto una vez aprobado puede ser aplicado a otros fármacos.

La población bacteriana más alta en el colon ha sido también explotada en el desarrollo de formas de dosis de distribución colónica de fármaco a través del uso, como materiales portadores, de polisacáridos de origen natural que constituyen sustratos para las numerosas enzimas de las bacterias colónicas residentes. Estos materiales son capaces de pasar a través de las regiones gastrointestinales superiores intactas, pero son digeridas después de la entrada al colon. Aquellos estudiados hasta ahora incluyen amilasa, pectina, quitosano y galactomanano.

Una atracción principal del uso de los polisacáridos en este procedimiento enzimático bacteriano para la distribución colónica de fármacos, es que los materiales utilizados son de grado alimenticio, y así pues serían seguros para el uso en humanos. Estos son usualmente aplicados como recubrimiento o son incorporados en el

material de núcleo como un portador de matriz, y su digestión después de la entrada al colon por las enzimas bacterianas colónicas conduce a la liberación de la carga farmacológica. Un ejemplo de tal formulación, que emplea un recubrimiento de amilosa, se describe en EPA0343993A (BTG Internacional Limited).

EP0502032A (British Technology Group Ltd) enseña el uso de un recubrimiento exterior que comprende un material de celulosa o de polímero de acrilato formador de película, y amilosa amorfa para una tableta que comprende un compuesto activo. El material polimérico utilizado es un material polimérico de liberación independiente del pH.

Un artículo en Journal of Controlled Release (Milojevic *et al*; 38; (1996); 75-84) reporta los resultados de las investigaciones concernientes a la incorporación de una gama de polímeros insolubles dentro de un recubrimiento de amilosa, con el fin de controlar el hinchamiento de la amilosa. Una gama de copolímeros basados en celulosa y en acrilato son evaluados, y se encuentra que una etilcelulosa comercialmente disponible (Ethocel®) controla de manera más efectiva el hinchamiento. Un recubrimiento soluble dependiendo del pH de Eudragit® L100 es empleado, pero únicamente en un sistema de capas múltiples que comprende un bioactivo recubierto con un recubrimiento interno de amilosa y luego un recubrimiento externo de Eudragit® L100.

Una composición del recubrimiento basada en amilosa, adicional es descrita en W0A99/21536A (BGT Internacional Limited). La composición de recubrimiento comprende una mezcla de amilosa y un polímero formador de película, insoluble en agua independiente del pH que es formada a partir de un material polímero de acrilato o celulósico insoluble en agua.

W099/25325A (BTG Internacional Limited) también describe un recubrimiento de liberación retardada que comprende amilosa y (preferentemente) etilcelulosa o alternativamente un polímero de acrilato. La composición de recubrimiento también incluye un plastificante y el método encuentra aplicación particular en la preparación de formas de dosis que comprenden materiales activos que son inestables a temperaturas mayores de 60°C, ya que la composición es formada a temperaturas menores que ésta.

W003/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) describe un recubrimiento específico de liberación retardada para la prednisolona activa metasulfobenzoato de sodio que comprende amilosa cristalina, etilcelulosa y sebacato de dibutilo.

El uso de los polisacáridos diferentes de la amilosa amorfa en un recubrimiento de liberación retardada es descrito en la Patente Británica GB2367002 (British Sugar PLC). Los ejemplos incluyen goma guar, goma de karaya, goma de tragacanto y goma de xantano. Las micropartículas de estos

polisacáridos son dispersas en una matriz polimérica formadora de película, insoluble en agua, formada por ejemplo a partir de un derivado de celulosa, un polímero acrílico o una lignina.

W001/76562A (Tampereen Patentitoimisto Oy) describe una formulación farmacéutica per oral que contiene un fármaco y un quitosano (un polisacárido obtenido a partir de la quitina) para controlar su liberación. El fármaco y el quitosano son mezclados en una mezcla en polvo mecánica, homogénea que es granulada y opcionalmente convertida en tabletas. La granulación puede ser realizada con un polímero entérico (tal como un copolímero del ácido metacrílico) o los gránulos pueden ser proporcionados con un recubrimiento entérico poroso.

W02004/052339A (Salvona LLC) describe un sistema de liberación de fármaco dependiente del pH que es un polvo de flujo libre de nanoesferas hidrofóbicas sólidas que comprenden un fármaco encapsulado en una microesfera sensible al pH. Las nanoesferas son formadas a partir del fármaco en combinación con un material de cera y la microesfera sensible al pH se forma a partir de un polímero sensible al pH (tal como un polímero Eudragit®) en combinación con un material sensible al agua tal como un polisacárido.

Un artículo en *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Akhgari *et al*; 28; Marzo 2006; 307-314) reporta los

resultados de las investigaciones en el uso de ciertos polímeros de polimetacrilato para, entre otras cosas, controlar el hinchamiento de la inulina. Los polímeros de metacrilato probados fueron Eudragit® RS; Eudragit® RL; mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® RL; Eudragit® FS; y mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® S.

USA542221 (Röhm GmbH) describe una forma de dosis oral que contiene al menos un ingrediente activo encerrado dentro de un material de coraza que comprende un polisacárido que se descompone en el colon mezclado con un polímero formador de película. La proporción en peso de polisacárido al polímero formador de película es de 1:2 a 5:1, preferentemente de 1:1 a 4:1. La difusión prematura del ingrediente activo del núcleo puede suprimirse utilizando una capa de asilamiento resistente gástrica. La referencia ejemplifica *inter alia* tabletas con una capa de aislamiento interna de Eudragit® L30D con una capa exterior que comprende Eudragit® L30D y goma guar (Ejemplo 2).

W096/36321A describe formas de dosis oral que comprenden un núcleo que contiene bisacodilo, y una capa de polímero entérica para el núcleo, el recubrimiento comprende al menos una capa de recubrimiento interior y una capa de recubrimiento exterior. La o cada capa de recubrimiento interior es un polímero entérico que empieza a disolverse en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 5 a

aproximadamente 6.3, y la capa del recubrimiento exterior es un polímero entérico que empieza a disolverse en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 6.8 a aproximadamente 7.2. Los materiales del recubrimiento polimérico entérico para la(s) capa(s) interna(s) se seleccionan del grupo que consiste de ftalato de acetato de celulosa; trimelitato de acetato de celulosa; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo; poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1; y sus mezclas compatibles.

Un resume titulado "*An investigation of combined pH- and bacterially-triggered oral colon targeted drug delivery system*" by Heini Kari of the Department of Pharmaceutical Technology in the Faculty of Pharmacy at University of Helsinki fechada el 2 Septiembre, 2009 describe formulaciones de tabletas que tienen al menos un recubrimiento de polisacárido/Eudragit[®] tratado con calor para la liberación colónica y un sub-recubrimiento de HPMC. Se proporcionan muy pocos detalles de las formulaciones en el resumen. Por ejemplo, la identidad del polisacárido, las proporciones del polisacárido y el Eudragit[®] S en el recubrimiento y la identidad y proporciones de cualquier excipiente no son provistas. Sin embargo, se describe que las tabletas con recubrimientos tratados con calor, y

especialmente con sub-recubrimientos con HPMC, tuvieron "mejores" perfiles de liberación del fármaco que los recubrimientos completamente orgánicos en las pruebas de disolución convencionales en la presencia de una enzima. No se proporcionan detalles de cómo o porqué el perfil de liberación del fármaco es mejor, aunque el autor especula que la razón puede ser debido a una estructura de recubrimiento más uniforme en donde los gránulos del polisacárido no están presentes.

En un artículo titulado "*A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine*" de Liu et al (J. Cont. Rel. 133 (2009) 119-124), se describe que la liberación de prednisolona de tabletas que tienen un sistema de recubrimiento doble que comprenden una capa interior de Eudragit® L 30 D-55 parcialmente neutralizado y ácido orgánico, y una capa exterior de Eudragit® L 30 D-55 estándar se aceleró en condiciones que se asemejan al intestino delgado superior. La capa interior se neutralizó a un pH 5.6 en la presencia de 10% de ácido cítrico o ácido adípico. Las tabletas no tuvieron una capa aislante.

En un artículo titulado "*SEM/EDX and confocal microscopy analysis of novel and conventional enteric-coated systems*" de Liu et al (Int. J. Pharm. 369 (2009) 72-78), se describe que la prednisolona se libera más rápidamente de

tabletas recubiertas con una capa interior de Eudragit® L 30 D-55 parcialmente neutralizado y ácido orgánico, y una capa exterior de Eudragit® L 30 D-55 estándar, que las tabletas recubiertas con Eudragit® L 30 D-55 solo, con o sin una subcapa de HPMC. Las tabletas con doble recubrimiento no tienen una subcapa de HPMC aunque los autores del artículo observaron que la liberación del fármaco de las tabletas que tienen una sola capa entérica con la subcapa de HPMC fue más rápido que de las tabletas con una sola capa entérica sin la subcapa.

También se reporta en un artículo titulado "*A novel double-coating approach for improved pH-triggered delivery to the ileo-colonic region of the gastrointestinal tract*" de Liu *et al* (Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 311-315), que la liberación inicial *in vitro* (en regulador de pH Krebs (pH 7.4) después de 2 h en 0.1 M de HCl) de prednisolona fue más rápida de tabletas recubiertas con un sistema de recubrimiento que comprende una capa interior de Eudragit S parcialmente neutralizado y un agente amortiguador y una capa exterior de Eudragit S estándar, que el de las tabletas sin la capa interior. Ninguna de las tabletas explicadas en este artículo tuvo una capa aislante.

W02007/122374A describe una formulación de distribución colónica del fármaco en donde una mezcla de un material polimérico formador de película dependiente del pH y

un polisacárido tal como almidón se utiliza. A pesar de que se sabe que esta formulación muestra la liberación retardada seguida por una rápida liberación del fármaco, se preferiría si la liberación del fármaco fuera más rápida en el colon, después de iniciar las activaciones.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una capa de aislamiento para usarse en la aceleración de la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de liberación de fármaco retardada para administración oral a tal sujeto, tal formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde tal capa exterior comprende un material polimérico soluble que depende del pH que tiene un umbral de pH de aproximadamente un pH de 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material

polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

Los inventores han descubierto que el uso de una capa aislante en tales formulaciones acelera la liberación inicial del fármaco una vez que las formulaciones se exponen a condiciones de pH encontradas en el colon. Este resultado fue completamente inesperado. Los inventores introdujeron el aislamiento con el propósito de prevenir la erosión en los bordes de las tabletas antes del recubrimiento.

Ellos completamente esperaban que la capa adicional además retrasara la liberación en línea con el conocimiento convencional. Sin embargo, se sorprendieron al observar que, en lugar de retardar la liberación inicial, la capa aislante realmente se aceleró una vez que las tabletas recubiertas se expusieron al pH colónico. Los inventores no conocían ninguna literatura que hubiera pronosticado tal resultado.

La capa aislante también mejora la estabilidad de las formulaciones durante el almacenamiento mediante la prevención de la desaceleración de la liberación inicial con el tiempo.

En modalidades preferidas, la capa aislante comprende un polímero no iónico formador de película, tal como HPMC o PVA, y típicamente tiene un grosor de aproximadamente 1 mg de polímero/cm² a aproximadamente 5 mg

de polímero/cm².

En algunas modalidades preferidas, el material polimérico soluble dependiente del pH es el solo polímero formador de película en la capa exterior. Sin embargo, en otras modalidades preferidas, la capa exterior tiene una mezcla de un material polimérico digestible (o "primero") susceptible al ataque de la bacteria colónica, por ejemplo, un polisacárido, y el material polimérico soluble dependiente del pH (o "segundo").

El material polimérico soluble (o "tercero") que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal es típicamente un polímero de ácido policarboxílico parcial o completamente neutralizado. En estas modalidades, el material polimérico soluble dependiente del pH (o segundo) es típicamente un polímero de ácido policarboxílico del mismo tipo que el polímero de la capa interna pero ya sea no neutralizado o parcialmente neutralizado a un grado menor que el material polimérico soluble (o tercero).

Las formulaciones de acuerdo con las modalidades de la presente invención tienen propiedades de liberación colónica superiores sobre los recubrimientos comparativo diseñados para liberación específica en el sitio en el colon. En esta conexión, la liberación del fármaco de las formulaciones de acuerdo con las modalidades de la presente invención parece que se acelera en el colon cuando se

comparan con las formulaciones de liberación colónica comparativas. Los inventores confían en que otras formulaciones dentro del alcance de la invención también deberán tener propiedades de liberaciones superiores sobre recubrimientos comparativos diseñados para liberación específica en el sitio en el intestino delgado, y en el intestino delgado próximo en particular. Generalmente hablando, la región del intestino en donde ocurre la liberación inicial puede controlarse por la elección del material polimérico soluble dependiente del pH.

Sin querer limitarse por ninguna teoría particular, los inventores creen que, una vez que el fluido intestinal o fluido gastrointestinal penetra la capa exterior, la capa interior empieza a disolverse antes que la capa exterior para formar una región fluida entre el núcleo y la capa exterior. La región fluida no solamente facilita la disolución y/o desintegración de la capa exterior desde el interior, sino que también se ablanda y empieza a separarse del núcleo de tal forma que, cuando la capa exterior se degrada, el fármaco se libera del núcleo más rápidamente.

En algunas modalidades preferidas, la aceleración adicional provista por la capa aislante es muy probable que se deba al efecto barrera entre un núcleo ácido (por ejemplo, un núcleo que contiene 5ASA) y una capa interna alcalina. En estas modalidades, los Inventores creen que la capa aislante

previene o limita el efecto del fármaco ácido en la capa interna alcalina, no comprometiendo y/o compitiendo con la alcalinidad que promueve la disolución acelerada de la capa exterior.

Se prefiere que el primer material polimérico digestible (o primero) comprenda al menos un polisacárido seleccionado del grupo que consiste de almidón; amilosa; amilopectina; quitosán; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrina; pululano; carragenano; escleroglucano; quitina; curdulano y levano. Es particularmente preferido que el primer material polimérico digestible (o primero) sea almidón.

En modalidades preferidas, el material polimérico soluble dependiente del pH (o segundo) sea un material polimérico aniónico, y más preferiblemente un copolímero aniónico de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico.

El material polimérico soluble (o tercero) de la capa interior es preferiblemente un material polimérico aniónico y más preferiblemente un copolímero al menos parcialmente neutralizado, preferiblemente completamente neutralizado de un ácido (met)acrílico y un éter alquílico de ácido (met)acrílico.

En una modalidad preferida, el segundo material polimérico es del mismo tipo que el copolímero de un ácido

(met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico como el tercer material polimérico antes de la neutralización.

En una modalidad particularmente favorable, la presente invención se refiere a una formulación de fármaco de liberación retardada que comprende un núcleo que comprende un fármaco, una capa aislante para el núcleo y un recubrimiento para la liberación retardada para el núcleo aislado, el recubrimiento de liberación retardada una capa exterior y una capa interior, en donde la capa exterior comprende una mezcla de almidón y un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico de C_{1-4} ; y la capa interior comprende un copolímero completamente neutralizado de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico de C_{1-4} .

Algunos materiales que son susceptibles al ataque por la bacteria colónica, por ejemplo, amilosa, se hinchan cuando se exponen a un fluido acuoso, por ejemplo, fluido gastrointestinal. Tal hinchazón es indeseable ya que resulta típicamente en la liberación prematura del fármaco. La hinchazón se controla por la inclusión de un material dependiente del pH que tiene un umbral de pH de pH 5 o más alto.

Una ventaja técnica adicional de la presente invención (en comparación, por ejemplo, a la formulación

descrita en W001/76562A) es que sustancialmente ningún fármaco es liberado por un periodo prolongado (es decir, mientras que el recubrimiento está intacto y está siendo disuelto/desintegrado) después de lo cual el fármaco es liberado de manera relativamente rápida. Esto en contraste a las tabletas homogéneas a partir de las cuales el perfil de liberación de fármaco es gradual desde el comienzo en vez de retardado, y luego pulsátil.

Una ventaja técnica más de la presente invención comparada con W02007/122374A es la liberación acelerada del fármaco una vez que la formulación se expone a las condiciones del entorno colónico.

Capa Aislante

La capa aislante típicamente acelera la liberación inicial del fármaco en el intestino de la presente formulación comparada con una formulación equivalente sin la capa aislante.

Por "liberación acelerada", los Inventores quieren decir que reduce el retardo antes de la liberación inicial del fármaco una vez expuesto a las condiciones intestinales. Este retardo es referido como el período de latencia o T_{latencia} .

La presente invención tiene aplicación particular en la aceleración de la liberación en el colon. De acuerdo con estas modalidades de la presente invención, el tiempo de

latencia (τ_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl típicamente se reduce en al menos 10%, preferiblemente en al menos 20%, más preferiblemente en al menos 30% y de preferencia en al menos 40%. En términos absolutos, el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl típicamente se reduce en al menos 10 minutos, preferiblemente en al menos 20 minutos, más preferiblemente en al menos 30 minutos, y de preferencia en al menos 45 minutos.

En otras modalidades, la capa aislante es para usarse en la aceleración de la liberación del fármaco en el intestino delgado, y particularmente en el intestino delgado próximo, del sujeto. De acuerdo con estas modalidades de la presente invención, el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en una solución reguladora del pH a un pH apropiado (por ejemplo, pH 5.5 para el intestino delgado próximo o pH 6.8 a 7.2 para el íleo) después de 2 h a 0.1 M de HCl es típicamente similar al indicado anteriormente a un pH 7.4.

El material polimérico de la capa aislante está preferiblemente presente en la capa aislante en una cantidad total de aproximadamente 1 mg de polímero/cm² a aproximadamente 5 mg de polímero/cm², preferiblemente de aproximadamente 2 mg de polímero/cm² a aproximadamente 4 mg de polímero/cm², más preferiblemente de aproximadamente 2.5

mg de polímero/cm² a aproximadamente 3.5 mg de polímero/cm², y de preferencia de aproximadamente 3 mg de polímero/cm², como tales cantidades de recubrimiento tienden a proporcionar una mejora óptima en la aceleración de la liberación inicial.

El espesor de la capa aislante es típicamente de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 100 μm , preferiblemente de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 60 μm , y de preferencia de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 40 μm . Tal espesor del recubrimiento típicamente provee una mejora óptima en la aceleración de la liberación inicial.

Por "espesor" de una capa o recubrimiento, los Inventores se refieren a la dimensión perpendicular entre las superficies interna y externa de la capa o recubrimiento en cuestión. Los valores provistos en la presente con respecto al espesor de la capa o recubrimiento son un promedio del espesor medido en diferentes puntos de una sección transversal de la forma de dosificación recubierta, incluyendo en los bordes en donde la capa o recubrimiento es típicamente más delgada.

El espesor de una capa o recubrimiento en una forma de dosificación oral tal como una tableta, generalmente se mide sometiendo la sección transversal de la forma de dosificación a microscopia de electrón de exploración (SEM, por sus siglas en inglés) y después usando el software de

medición del instrumento SEM (es decir, software de medición Phenom SEM) o cualquier otro software de medición tal como MeasureIT de Olympus Soft Imaging Solutions GmbH. Sin embargo, SEM no puede ser lo suficientemente específico en algunos casos, incluyendo casos en donde las capas adyacentes no pueden distinguirse apropiadamente, o en donde el margen de error típico en SEM (alrededor de 5 a 10%) no es aceptable. En tales casos, el espesor del recubrimiento o capa a distinguir puede determinarse precisamente usando microscopia de fuerza atómica (AFM, por sus siglas en inglés) o espectroscopia y procesamiento de imágenes pulsada con terahercios (TPI, por sus siglas en inglés). Un método para usar TPI para medir el espesor de una capa en una tableta se describe en Journal of Pharmacy and Pharmacology (2007), 59: 209-223.

Como se indica anteriormente, la capa aislante típicamente comprende al menos un polímero no iónico. Los polímeros adecuados incluyen al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa (MC); hidroxipropil celulosa (HPC); hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); alcohol poli(óxido de etileno)-injerto-polivinílico; polivinilpirrolidona (PVP); y alcohol polivinílico (PVA).

En algunas modalidades, la capa aislante no necesita incluir un plastificante. Sin embargo, en otras modalidades, la capa aislante adicionalmente puede comprender

al menos un plastificante para proporcionar una mejor calidad de película. Cualquier plastificante adecuado puede usarse, incluyendo citrato de trietilo (TEC) y polietilenglicol (PEG). La cantidad de plastificante(s) en la capa es típicamente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 50% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso. En algunas modalidades, la cantidad total de plastificante puede ser de aproximadamente 20% en peso.

En algunas modalidades preferidas, la capa aislante comprende HPMC. En otras modalidades preferidas, la capa aislante comprende PVA.

El polímero no iónico típicamente está presente en la capa aislante como el único material polimérico formador de película.

Material Polimérico Digestible (o Primero)

El material polimérico digestible (o primero) típicamente comprende un polisacárido, preferiblemente con una pluralidad de unidades de hexosa. En una modalidad preferida, el polisacárido es al menos un polisacárido seleccionado del grupo que consiste de almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrina; pululano; carragenano, escleroglucano; quitina; curdulano o levano. Además, se prefiere que el polisacárido sea almidón, amilosa, o

amilopectina, más preferiblemente almidón.

La persona experta en la materia es capaz de determinar si un material es susceptible al ataque por bacterias colónicas utilizando técnicas que comprenden parte del conocimiento general común. Por ejemplo, una cantidad predeterminada de un material dado podría ser expuesta a un ensayo que contiene una enzima proveniente de una bacteria encontrada en el colon, y puede ser medido el cambio en peso del material, sobre el tiempo.

El polisacárido es preferentemente almidón. Los almidones son usualmente extraídos de fuentes naturales tales como cereales; leguminosas; y tubérculos. Los almidones adecuados para el uso en la presente invención son típicamente almidones de grado alimenticio e incluyen almidón de arroz; almidón de trigo; almidón de maíz; almidón de chícharo; almidón de papa; almidón de camote; almidón de tapioca; almidón de sorgo; almidón de sago; y almidón de raíz de sagú. El uso del almidón de maíz es ejemplificado más adelante.

El almidón es efectivamente una mezcla de dos diferentes polisacáridos, principalmente, amilosa y amilopectina. Los diferentes almidones pueden tener diferentes proporciones de estos dos polisacáridos. Los almidones de maíz más naturales (no modificados) tienen de aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 30% en peso

de amilosa con el resto que está al menos sustancialmente constituido de amilopectina. Los almidones adecuados para el uso en la presente invención tienen típicamente al menos 0.1% en peso, por ejemplo, al menos 10% o 15%, preferentemente al menos 35% en peso de amilosa.

Los almidones "altos en amilosa" son almidones que tienen 50% en peso de amilosa son adecuados. Los almidones particularmente adecuados que tienen de aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 75% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 60% en peso hasta aproximadamente 70% en peso de amilosa también son adecuados.

Los almidones adecuados para el uso en la presente invención pueden tener hasta 100% de amilopectina, más típicamente de aproximadamente 0.1% en peso hasta aproximadamente 99.9% en peso de amilopectina. Los almidones de "baja amilosa" por ejemplo, almidones que tienen no más de 50% en peso de amilosa y al menos 50% en peso de amilopectina, por ejemplo, hasta 75% en peso de amilopectina e incluso tanto como hasta 99% en peso de amilopectina, son adecuados. El almidón puede ser, por ejemplo, almidón de maíz ceroso no modificado. Este comprende típicamente aproximadamente 100% de amilopectina.

Los almidones preferidos no tienen más de 50% en peso de amilopectina. Como se indica anteriormente, los almidones particularmente adecuados tienen de aproximadamente

25% en peso hasta aproximadamente 45% en peso de amilopectina, por ejemplo, de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso de amilopectina. En particular los almidones que tienen 40% en peso a aproximadamente 50% en peso amilopectina también son adecuados.

La persona experta en la materia es capaz de determinar las proporciones relativas de la amilosa y la amilopectina en cualquier almidón dado. Por ejemplo, la espectroscopia casi infrarroja ("NIR", por sus siglas en inglés) puede ser utilizada para determinar el contenido de amilosa y amilopectina de un almidón utilizando curvas de calibración obtenidas mediante NIR usando mezclas producidas en laboratorio de cantidades conocidas de estos dos componentes. Además, el almidón podría ser hidrolizado a glucosa utilizando amiloglucosidasa. Una serie de reacciones de fosforilación y oxidación catalizadas por enzimas dan como resultado la formación de fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducida ("NADPH", por sus siglas en inglés). La cantidad de NADPH formada es estequiométrica con el contenido de glucosa original. Los equipos de prueba adecuados para este procedimiento están disponibles (por ejemplo, R-Biopharm GmbH, Alemania). Otro método más que podría ser utilizado involucra someter el recubrimiento a digestión por enzimas bacterianas, por ejemplo, α -amilasa para producir ácidos grasos de cadena corta ("SCFA", por sus siglas en inglés) que

pueden ser cuantificados mediante cromatografía de gas-líquido utilizando una columna capilar.

Los almidones preferidos tienen amilosa en su forma cristalina, aunque la amilosa en su forma amorfa puede también ser utilizada en conjunto con la presente invención.

Los almidones preferidos son almidones "fuera de anaquel", por ejemplo, almidones que no requieren procesamiento antes del uso en el contexto de la presente invención. Los ejemplos de almidones "altos en amilosa" particularmente adecuados incluyen "HylonTM VII (National Starch, Alemania) o EurylonTM 6 (o VII) o Amylo NI-460 o Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, Francia) o Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, Estados Unidos) todos los cuales son ejemplos de un almidón de maíz que tiene aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de amilosa.

Material Polimérico Soluble Dependiente del pH (o Segundo)

La presente invención involucra el uso de un segundo material polimérico soluble dependiente del pH (o segundo) que se disuelve de una manera dependiente del pH. El segundo material es sensible al pH, es decir, tiene un "umbral de pH" que es el pH por debajo del cual éste es insoluble y en o por arriba del cual éste es soluble en un medio acuoso. De esta forma, el pH del medio circundante dispara la disolución del segundo material ninguno (o

esencialmente ninguno) del segundo material polimérico se disuelve por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circundante alcanza (o excede) el umbral de pH, el segundo material polimérico se vuelve soluble.

En toda la descripción, el término “insoluble” se utiliza para significar que 1 g del segundo material polimérico requiere más de 10,000 ml del solvente o “medio circundante” para disolverse a un pH dado. Además, el término “soluble” se utiliza para dar a entender que 1 g del material polimérico requiere menos de 10,000 ml, preferentemente menos de 5,000 ml, más preferentemente menos de 1000 ml, o más preferentemente menos de 100 ml ó 10 ml de solvente o medio circundante para disolverse a un pH dado.

Por “medio circundante” los inventores quieren decir fluido gástrico y fluido intestinal, o una solución acuosa designada para recrear el fluido gástrico o fluido intestinal *in vitro*.

El pH normal del jugo gástrico está usualmente en el intervalo de 1 a 3. El segundo material polimérico es insoluble por debajo de pH 5 y soluble a aproximadamente un pH 5 o superior, y de esta forma, es usualmente insoluble en el jugo gástrico. Tal material puede ser referido como material gastro-resistente o material “entérico”.

El segundo material polimérico tiene un umbral de pH de pH 5 o superior, por ejemplo, de aproximadamente un pH

de 5.5 o más alto, preferiblemente alrededor de un pH de 6 o más alto y más preferiblemente alrededor de un pH de 6.5 o más alto. El segundo material polimérico tiene un umbral de pH de no más de aproximadamente un pH 8, por ejemplo, no más de aproximadamente pH 7.5, y preferiblemente no más de aproximadamente pH 7.2. Preferiblemente el segundo material polimérico tiene un umbral de pH dentro del intervalo del pH encontrado en el fluido intestinal. El pH del fluido intestinal puede variar de una persona a la otra, pero en humanos sanos es generalmente de aproximadamente pH 5 a 6 en el duodeno, de aproximadamente 6 a 8 en el yeyuno, de aproximadamente 7 a 8 en el íleo, y de aproximadamente 6 a 8 en el colon.

Para modalidades en donde la liberación inicial es prevista para el intestino delgado, el segundo material polimérico preferiblemente tiene un umbral de pH de aproximadamente 5.5, y más preferiblemente tiene un umbral de pH de aproximadamente 6. Para modalidades en donde la liberación inicial es prevista para el colon, el segundo material polimérico preferiblemente tiene un umbral de pH de aproximadamente 6.5, y más preferiblemente tiene un umbral de pH de aproximadamente 7.0

El umbral de pH al cual un material se vuelve soluble, puede ser determinado por una técnica de titulación simple que podría ser parte del conocimiento general común

para la persona experta en la materia.

El segundo material polimérico es típicamente un material polimérico formador de película tal como un polímero de polimetacrilato, un polímero de celulosa o un polímero basado en polivinilo. Los ejemplos de polímeros de celulosa adecuados incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP); trimelitato de acetato de celulosa (CAT); Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP) e hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS). Los ejemplos de polímeros basados en polivinilo adecuados incluyen ftalato de acetato de polivinilo (PVAP).

El segundo material polimérico es preferentemente un material polimérico "aniónico", es decir, un material polimérico que contiene grupos que son ionizables en medio acuoso para formar aniones (ver más adelante), y más preferiblemente un co-polímero de un ácido (met)acrílico y un éster alquílico de 1 a 4 átomos de carbono del ácido (met)acrílico, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y un éster metílico del ácido metacrílico. Tal polímero es conocido como un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo). Los ejemplos adecuados de tales co-polímeros son usualmente aniónicos y no polimetacrilatos de liberación sostenida. La proporción de los grupos de ácido carboxílico a los grupos éster de metilo (la "proporción ácido:éster") en estos copolímeros determina

el pH al cual el co-polímero es soluble. La proporción ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:3, por ejemplo, aproximadamente 1:1, o preferentemente aproximadamente 1:2. El peso molecular ("PM") de los copolímeros aniónicos preferidos es usualmente de aproximadamente 120,000 a 150,000 g/mol, preferentemente de aproximadamente 125,000 g/mol, o de aproximadamente 135,000 g/mol.

Los co-polímeros aniónicos de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) preferidos tienen un peso molecular de aproximadamente 125,000 g/mol. Los ejemplos adecuados de tales polímeros tienen una proporción de ácido:éster de aproximadamente 1:1 y un umbral de pH de aproximadamente pH 6, o tienen una proporción de ácido:éster de aproximadamente 1:2; y un umbral de pH de aproximadamente pH 7.

Un ejemplo específico de un co-polímero aniónico de poli(ácido metacrílico/metacrilato) que tiene un peso molecular de aproximadamente 125,000 g/mol, una proporción de ácido:éster de aproximadamente 1:1 y un umbral de pH de aproximadamente pH 6 se vende bajo el nombre comercial de Eudragit® L. Este polímero está disponible en la forma de un polvo (Eudragit® L 100), o como una solución orgánica (12.5%) (Eudagrit® L 12.5).

Un ejemplo específico de un co-polímero aniónico de

poli(ácido metacrílico/metacrilato) adecuado que tiene un peso molecular de aproximadamente 125,000 g/mol, una proporción de ácido:éster de aproximadamente 1:2 y un umbral de pH de aproximadamente pH 7 se vende bajo el nombre comercial de Eudragit® S. Este polímero está disponible en la forma de un polvo (Eudragit® S 100), o como una solución orgánica (12.5%) (Eudagrit® S 12.5).

El segundo material polimérico puede ser un co-polímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. Los co-polímeros de poli(ácido metacrílico/metacrilato) preferidos tienen un peso molecular de aproximadamente 300,000 a 350,000 g/mol, por ejemplo, de aproximadamente 320,000 g/mol. Los ejemplos adecuados de tales co-polímeros tienen una proporción de ácido:éster de aproximadamente 1:1 y un umbral de pH de aproximadamente pH 5.5.

Un ejemplo específico de un co-polímero de poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo) aniónico adecuado está disponible en la forma de un polvo y se vende bajo el nombre comercial de Eudragit® L 100-55, o en la forma de una dispersión acuosa (30%) y se vende bajo el nombre comercial de Eudragit® L 30 D-55.

El segundo material polimérico puede ser un co-polímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico. Los co-polímeros preferidos de poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/ácido metacrílico) tienen un

peso molecular de aproximadamente 250,000 a aproximadamente 300,000 g/mol, por ejemplo aproximadamente 280,000 g/mol. Los ejemplos adecuados de tales co-polímeros tienen una proporción de acrilato de metilo:metacrilato de metilo:ácido metacrílico de aproximadamente 7:3:1 por lo tanto proporcionando una proporción de ácido:éster de aproximadamente 1:10 y un umbral de pH de aproximadamente pH 7.

Un ejemplo específico de un co-polímero aniónico adecuado de poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/acrilato de etilo) está disponible en la forma de una dispersión acuosa (30%) y se vende bajo el nombre comercial de Eudragit® FS 30 D.

Los copolímeros Eudragit® se fabrican y/o distribuyen por Evonik GmbH, Darmstadt, Alemania.

Las mezclas de materiales poliméricos formadores de película pueden ser utilizadas como sea apropiado. Por ejemplo, el segundo material polimérico puede ser una mezcla de dos diferentes polímeros con un umbral de pH de aproximadamente pH 5 y superior. Preferiblemente, los polímeros en la mezcla son diferentes polímeros de polimetacrilato. En modalidades en donde el segundo material polimérico es una mezcla de dos diferentes polímeros que tienen un umbral de pH de pH 5 o superior, los polímeros pueden estar presentes en la mezcla en una proporción en peso

del polímero de aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1, por ejemplo, de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10, o de 25:75 a aproximadamente 75:25, o de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40, por ejemplo, aproximadamente 50:50.

Un ejemplo de una mezcla adecuada podría incluir, por ejemplo, una mezcla 1:1 de Eudragit® L y Eudragit® S. Un ejemplo más incluiría una mezcla, por ejemplo, una mezcla de 50:50 de Eudragit S e Eudragit FS.

Para evitar dudas, los términos “mezcla” y “combinación” en el contexto de mezclas o combinaciones de polímeros que forman el segundo material polimérico, se utilizan en la presente de forma intercambiable.

Sin embargo, el uso de un polímero formador de película particular, por ejemplo un co-polímero poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo), solo es preferido. El uso de Eudragit® S solo como el segundo material polimérico es particularmente preferido para formulaciones de liberación colónica.

Capa Exterior

En algunas modalidades preferidas, el (los) material(s) polimérico(s) solubles dependientes del pH están(n) presente(s) en la capa exterior como un único material polimérico formador de película. En otras modalidades preferidas, el (los) material(s) polimérico(s)

solubles dependientes del pH están(n) presente(s) en la capa exterior mezclados(s) con el (los) material(s) polimérico(s) digestible(s) (o primero) que es susceptible al ataque de la bacteria colónica.

En modalidades en donde la capa exterior comprende una mezcla del primero y segundo materiales poliméricos, la proporción del primer material polimérico al segundo material polimérico es típicamente de al menos 1:99, por ejemplo al menos 10:90 y preferiblemente al menos 25:75. La proporción típicamente no más de 99:1, por ejemplo no más de 75:25 y preferiblemente no más de 60:40. En algunas modalidades, la proporción puede ser no más de 35:65. En algunas modalidades preferidas, la proporción es de 10:90 a 75:25, por ejemplo de 10:90 a 60:40 y preferiblemente de 25:75 a 60:40. En algunas modalidades particularmente preferidas, la proporción es de 15:85 a 35:65, por ejemplo de 25:75 a 35:65 y preferiblemente de aproximadamente 30:70. En otras modalidades particularmente preferidas, la proporción es de 40:60 a aproximadamente 60:40, por ejemplo aproximadamente 50:50.

La mezcla del primero y el segundo materiales poliméricos es preferiblemente sustancialmente homogénea.

Opcionalmente, excipientes convencionales tales como aquellos excipientes seleccionados de plastificantes para formación de película (por ejemplo, acetato de trietilo), antes anti-adherentes (tales como monoestearato de

glicerilo o GMS) y agentes tensioactivos (tales como polisorbato 80), pueden incluirse en cantidades de hasta 30% en peso de la composición final de la preparación de recubrimiento exterior.

El espesor del recubrimiento exterior del núcleo es típicamente de aproximadamente 10 μm hasta aproximadamente 150 μm . El espesor de un recubrimiento específico, no obstante, dependerá de la composición del recubrimiento. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento es directamente proporcional a la cantidad de polisacárido en el recubrimiento. De este modo, en modalidades donde el recubrimiento comprende almidón alto en amilosa y Eudragit^{MR} S a una proporción de aproximadamente 30:70, el espesor de recubrimiento puede ser de aproximadamente 70 μm hasta aproximadamente 130 μm , y preferentemente de aproximadamente 90 μm hasta aproximadamente 110 μm .

El monto del recubrimiento del (de los) material(s) polimérico(s) es típicamente equivalente a aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2 , preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , y más preferiblemente de aproximadamente 4 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , con base en el peso seco del material polimérico total. Estos valores son particularmente apropiados para núcleos que tienen un diámetro de aproximadamente 5×10^{-4} m a aproximadamente 25 mm.

Material Polimérico Soluble (o Tercero)

La formulación de acuerdo con la presente invención adicionalmente tiene una capa interior que se coloca entre el núcleo y la capa exterior. La capa interior comprende un tercer material polimérico que puede ser insoluble en el fluido gástrico y soluble en el fluido intestinal, pero preferiblemente es soluble en ambos, fluido gástrico y fluido intestinal (referido en la presente como fluido gastrointestinal).

Por "fluido gástrico", los inventores quieren dar a entender el fluido acuoso en el estómago de un mamífero, particularmente un humano. El fluido contiene hasta aproximadamente 0.1 N ácido clorhídrico y cantidades sustanciales de cloruro de potasio y cloruro de sodio, y juega un papel importante en la digestión al activar las enzimas digestivas y desnaturalizar la proteína ingerida. El ácido gástrico se produce por las células que forran el estómago y otras células que producen bicarbonato que actúa como un amortiguador para evitar que el fluido gástrico se haga demasiado ácido.

Por "fluido intestinal", los inventores quieren dar a entender el fluido en el lumen del intestino de un mamífero, particularmente un humano. El fluido intestinal es un fluido acuoso amarillo pálido secretado de las glándulas que forran las paredes del intestino. El fluido intestinal incluye

fluido encontrado en el intestino delgado, es decir fluido encontrado en el duodeno (o "fluido duodenal"), encontrado en el yeyuno (o "fluido yeyunal"), y fluido encontrado en el íleo (o fluido "ileal"), y fluido encontrado en el intestino grueso, por ejemplo "fluido colónico".

El experto en la técnica puede fácilmente determinar si un polímero es soluble en fluido gástrico y/o fluido intestinal. Si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa), por ejemplo, una solución reguladora del pH) a un pH de 1 a 3, entonces ese polímero típicamente sería soluble en fluido gástrico. Similarmente si un polímero es soluble en agua (o solución acuosa, por ejemplo, una solución reguladora del pH) a un pH de 5 a 8, entonces ese polímero típicamente sería soluble en el fluido intestinal.

Alternativamente, las composiciones de fluido gástrico y fluido intestinal son conocidas y pueden ser replicadas *in vitro*. Si un polímero es soluble en fluido gástrico artificial o fluido intestinal *in vitro*, entonces típicamente sería soluble en el fluido gástrico o fluido intestinal respectivamente *in vivo*.

Cualquier polímero formador de película soluble en agua farmacológicamente aceptable es, en principio, adecuado para utilizarse como el tercer material polimérico. La solubilidad del polímero soluble en agua depende del pH, es decir el tercer material polimérico puede ser un polímero

sensible al pH con un umbral de pH. En tales modalidades, el umbral del pH del tercer material polimérico es menor de, típicamente al menos 0.5 unidades de pH menos de y preferiblemente de 0.5 a 3.5 unidades de pH menos que, el umbral del pH del segundo material polimérico. El umbral del pH del tercer material polimérico es típicamente de aproximadamente pH 4.5 a aproximadamente pH 7.5.

El tercer material polimérico puede ser soluble en al menos un fluido seleccionado de fluido gástrico, fluido duodenal, fluido yeyunal y el fluido del íleo. Sin embargo, en modalidades preferidas, la solubilidad del tercer material polimérico en agua no depende del pH; al menos no dentro del intervalo de pH encontrado en el intestino. En modalidades preferidas, el tercer material polimérico es soluble en fluido en cualquier punto en el estómago e intestino, es decir en el fluido gastrointestinal.

Los polímeros adecuados para utilizarse como el tercer material polimérico preferiblemente contienen grupos que son ionizables en medio acuoso para formar aniones. Tales polímeros se conocen en la técnica como polímeros "aniónicos". Los polímeros aniónicos adecuados incluyen polímeros de ácido policarboxílico, es decir polímeros o copolímeros que contienen una pluralidad de grupos funciones de ácido carboxílico que son ionizables en medio acuoso tal como el fluido intestinal, para formar aniones de carboxilato.

En modalidades en donde el tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico, se prefiere que el tercer material polimérico esté al menos parcialmente neutralizado, es decir que al menos una porción, por ejemplo, al menos 10%, preferiblemente al menos 25%, más preferiblemente al menos 50%, y más preferiblemente al menos 90%, de los grupos de ácido carboxílico estén en la forma de aniones de carboxilato. En modalidades particularmente preferidas, todos los grupos de ácido carboxílico en el tercer material polimérico están en la forma de aniones de carboxilato. Tales polímeros son referidos en la presente como "completamente neutralizados".

En modalidades preferidas, el segundo y tercer materiales poliméricos se basan en el mismo polímero de ácido policarboxílico con el tercer material polimérico con un mayor grado de neutralización que el segundo material polimérico. Por ejemplo, para un polímero de ácido policarboxílico particular, el segundo material polimérico puede estar en forma no neutralizada con el tercer material polimérico en forma parcial o completamente neutralizada. Alternativamente, el segundo material polimérico puede estar en forma parcialmente neutralizada, con el tercer material polimérico también en forma parcialmente neutralizada (aunque parcialmente neutralizado a un grado mayor), o en forma completamente neutralizada.

Los ejemplos de polímeros de ácido policarboxílico adecuados incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), goma de xantana, alginatos y goma laca. Sin embargo, el polímero de ácido policarboxílico preferiblemente se selecciona de co-polímeros de un ácido (met)acrílico y un alquilo de ácido (met)acrílico, por ejemplo, éster alquílico de C1-4, y un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico es preferiblemente adecuado. Tal polímero se conoce como un co-polímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) o un "polimetacrilato". La proporción de grupos de ácido carboxílico a grupos de éster metílico (la "proporción de ácido:éster") en estos co-polímeros determina el pH al cual el co-polímero es soluble. La proporción de ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, por ejemplo aproximadamente 1:1 o, preferiblemente, aproximadamente 1:2. El peso molecular ("MW", por sus siglas en inglés) de los co-polímeros aniónicos preferidos es usualmente de aproximadamente 120,000 a 150,000, preferiblemente de aproximadamente 125,000 o aproximadamente 135,000.

Los co-polímeros preferidos para el tercer material polimérico se explican con detalle en la sección anterior

relacionada con el segundo material polimérico, e incluyen Eudragit® L; Eudragit® S; Eudragit® FS 30 D; Eudragit® L30D-55; y Eudragit® L100-55.

El polímero ilustrativo puede ser utilizado como el tercer material polimérico en una forma no neutralizada (siempre que el umbral del pH del polímero sea menor que el umbral del pH del segundo material polimérico - ver arriba) o puede utilizarse en al menos parcialmente, más preferiblemente por completo, forma neutralizada.

Los polímeros parcialmente neutralizados adecuados para utilizarse como el tercer material polimérico, y sus métodos de producción, se conocen en la técnica, por ejemplo, de US2008/0200482A y W02008/135090A. Estos polímeros pueden estar completamente neutralizados por la adición de una base adicional para las soluciones de recubrimiento.

En modalidades preferidas, el tercer material polimérico es al menos parcialmente, preferiblemente completamente, un co-polímero neutralizado de ácido (met)acrílico y un éster alquílico de C_{1-4} de ácido (met)acrílico. En modalidades particularmente preferidas, el tercer material polimérico es un copolímero completamente neutralizado de ácido (met)acrílico y éster metílico de ácido (met)acrílico, particularmente Eudragit® S.

Los inventores han observado que el Eudragit® S completamente neutralizado es capaz de formar una película y

es fácil y completamente soluble en agua independientemente de al menos el intervalo de pH encontrado en el intestino, por ejemplo, aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8. Eudragit® S completamente neutralizado es particularmente preferido para utilizarse como el tercer material polimérico en la presente invención.

Otros polímeros adecuados para utilizarse como el tercer material polimérico incluyen polímeros no iónicos farmacológicamente aceptables, es decir polímeros farmacológicamente aceptables que no se ionizan en medio acuoso. En estas modalidades, la capa interior adicionalmente comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente amortiguador y una base. En particular, la capa interior de estas modalidades preferiblemente comprende una base, y opcionalmente, un agente amortiguador. En modalidades preferidas, la capa interior comprende ambos, un agente amortiguador y una base. Los ejemplos adecuados de los agentes reguladores del pH y las bases se explican más adelante.

Los ejemplos de polímeros no iónicos adecuados incluyen metilcelulosa (MC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol poli(óxido de etileno)-injerto-polivinílico, polivinilpirrolidina (PVP), y polivinil alcohol (PVA).

Las mezclas del material polimérico formador de

película pueden utilizarse según sea apropiado. Los componentes del polímero en tales mezclas pueden ser polímeros aniónicos, polímeros no aniónicos, o una mezcla de polímeros aniónicos y no aniónicos. Un ejemplo de una mezcla adecuada incluye una mezcla, por ejemplo, una mezcla de 1:1, de Eudragit® L y Eudragit® S, y una mezcla, por ejemplo, una mezcla de 1:1, de Eudragit® S y HPMC. Sin embargo, el uso de un material polimérico formador de película particular solo, por ejemplo, un co-polímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) y Eudragit® S en particular, es preferido.

Base

En modalidades preferidas, la capa interior comprende al menos una base. El propósito la base es proporcionar un entorno alcalino en la parte inferior de la capa exterior una vez que el fluido intestinal empieza a penetrar la capa exterior. Sin desear unirse a ninguna teoría en particular, los inventores creen que el entorno alcalino facilita la disolución de la capa exterior y por lo tanto la desintegración de la capa exterior ya que el pH del entorno alcalino está por arriba del umbral del pH del segundo material polimérico, por lo tanto, se acelera la liberación del fármaco de la formulación.

En principio, puede utilizarse cualquier base farmacológicamente aceptable. La base es típicamente un

compuesto no polimérico. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio, y bases orgánicas tales como trietanolamina, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato trisódico, citrato trisódico, o aminas fisiológicamente toleradas tales como trietilamina. Las bases de hidróxido en general, y de hidróxido de sodio en particular, son preferidas.

En modalidades en donde el tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico completamente neutralizado, la base atrapada dentro de la capa interior es usualmente la base que se utiliza para neutralizar el polímero y para ajustar el pH de la preparación de recubrimiento interior a un pH 5.5 a aproximadamente un pH 10, por ejemplo, de aproximadamente pH 7.5 a aproximadamente pH 10 (ver más adelante).

En modalidades en donde el tercer material polimérico es un polímero no iónico, la capa interior usualmente comprende ya sea una base, o más típicamente una combinación de una base y un agente amortiguador.

La cantidad de base presente en la capa interior dependería al menos en parte del pH final de la preparación de recubrimiento interna antes de recubrir un lote de núcleos dado; el número de núcleos a ser recubiertos en el lote; la cantidad de la preparación de recubrimiento interna utilizada

en el proceso de recubrimiento del lote; y la eficiencia del proceso de recubrimiento en términos de la cantidad de preparación de recubrimiento desperdiciada.

Agente Amortiguador

El recubrimiento interior preferiblemente comprende un agente amortiguador. El propósito del agente amortiguador es proporcionar o aumentar la capacidad del amortiguador en la parte inferior de la capa exterior una vez que el fluido intestinal empieza a penetrar la capa exterior. Sin desear unirse a ninguna teoría particular, los inventores creen que el agente amortiguador aumenta la capacidad del amortiguador en la disolución de la capa interior y ayuda en la ionización y disolución del polímero en la capa exterior. Se cree que, para un pH dado, entre más alta es la capacidad del amortiguador, más rápido es el grado de disolución del polímero. En modalidades en donde existe una base en la capa interior, el agente amortiguador ayuda a mantener el entorno alcalino bajo la capa exterior una vez que el fluido intestinal penetra la capa exterior.

El agente amortiguador puede ser un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico no polimérico farmacológicamente aceptable, por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene de 1 a 16, preferiblemente 1 a 3, átomos de carbono. Los ácidos carboxílicos adecuados se describen en W02008/135090A. El ácido cítrico es un ejemplo

de tal ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos pueden utilizarse en forma de sal de carboxilato, y mezclas de ácidos carboxílicos, sales de carboxilato o ambas también pueden utilizarse.

El agente amortiguador también puede ser una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio, y una sal de metal soluble. Como metales para las sales de metal soluble, pueden mencionarse, manganeso, hierro, cobre, zinc y molibdeno. Además, se prefiere, la sal inorgánica que se selecciona de cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato y borato. Los fosfatos tales como fosfato ácido de potasio son preferidos sobre otras sales reguladoras del pH inorgánicas y amortiguadores orgánicos debido a su mayor capacidad reguladora del pH de la solución de recubrimiento, por ejemplo, pH 8.

El (los) agente(s) amortiguador usualmente están presentes en la capa interior en una cantidad de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso. En modalidades en donde el material polimérico soluble (o tercero) es al menos ácido policarboxílico parcialmente neutralizados, el (los) agente(s) amortiguador usualmente está presente en la capa interior en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4% en peso, preferiblemente de aproximadamente

0.1 a aproximadamente 3% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 1% en peso, con base en el peso seco del tercer material polimérico. En modalidades en donde el material polimérico soluble (o tercero) es un polímero no iónico, el (los) agente(s) amortiguador usualmente está presente en una cantidad de aproximadamente 10% en peso a 30% en peso, con base en el peso seco del tercer material polimérico.

Capa Interior

Además del agente amortiguador y/o la base, la capa interior puede comprender excipientes convencionales para las películas poliméricas, incluyendo aquellos excipientes seleccionados de películas plastificantes, (tales como citrato de trietilo), agentes anti-adherentes (tales como GMS), y agentes tensioactivos (tales como polisorbato 80).

El grosor del recubrimiento interior del núcleo es típicamente de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 150 μm . La capa interior típicamente tiene una cantidad de recubrimiento polimérico de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2 , preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm^2 a aproximadamente 8 mg/cm^2 , y más preferiblemente de aproximadamente 3 mg/cm^2 a aproximadamente 7 mg/cm^2 , con base en el peso seco del tercer material polimérico, particularmente para núcleos que tienen un diámetro de aproximadamente 0.2 mm a aproximadamente 30 mm.

Capas Adicionales Opcionales

La formulación de la presente invención puede tener una capa de recubrimiento superior que recubre la capa exterior. La formulación también puede comprender una capa intermedia entre las capas exterior e interior, siempre que la capa intermedia no afecte adversamente las características de liberación de la formulación. Sin embargo, la capa exterior es usualmente provista en contacto con la capa interior, es decir, la capa exterior usualmente se aplica directamente sobre la capa interior, es decir usualmente no hay una capa intermedia que separa las capas interna y externa.

El Núcleo

El "núcleo" es el cuerpo sólido en donde la capa interior se aplica. El núcleo puede ser cualquier forma de dosis adecuada, por ejemplo, una tableta, una píldora, un gránulo, una micropartícula, una cápsula dura o blanda, o una microcápsula. En modalidades preferidas, el núcleo es una tableta o una cápsula.

La invención tiene aplicación en modalidades en donde el núcleo es compatible con la capa interior que es típicamente alcalina, o provee un entorno alcalino en la exposición a humedad. Tales modalidades es probable que incluyan casos en donde el centro es neutral, o está a un pH neutral. Sin embargo, la invención tiene aplicación particular en modalidades en donde el núcleo o componentes

dentro del núcleo son incompatibles con la capa interior. Tales modalidades es probable que incluyan casos en donde el núcleo sea ácido, o esté a un pH ácido. Tal núcleo ácido no sería compatible con una capa interior alcalina y la capa aislante tendría el efecto adicionado de prevenir la interacción indeseada entre el núcleo y la capa interior.

El núcleo comprende el(los) fármaco (s). El (los) fármaco(s) puede(n) estar contenidos dentro del cuerpo del núcleo, por ejemplo, dentro de la matriz de una tableta o píldora, o dentro del contenido encapsulado dentro de una cápsula. Alternativamente, el fármaco puede estar en un recubrimiento aplicado al núcleo, por ejemplo, en donde el núcleo es un gránulo de material comestible tal como azúcar, por ejemplo, cuando el núcleo está en la forma de un gránulo o gragea sin igual. El núcleo puede ser "ácido" porque el fármaco o cualquier componente dentro del núcleo comprende al menos un grupo ácido.

El núcleo puede consistir del (de los) fármaco(s) solo, o más usualmente puede consistir del (de los) fármaco(s) y al menos un excipiente farmacológicamente aceptable. En esta conexión, el núcleo es típicamente una tableta o píldora y consiste de una mezcla del (los) fármaco(s) con un relleno o material diluyente, por ejemplo lactosa o material celulósico tal como celulosa microcristalina; un aglutinante, por ejemplo

polivinilpirrolidona ("PVP") o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); un disgregante, por ejemplo croscarmelosa de sodio (por ejemplo Ac-Di-Sol™) y glicolato de almidón de sodio (por ejemplo Explotab™); y/o un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio y talco. El núcleo puede ser un granulado comprimido que comprende al menos algunos de estos materiales.

El diámetro mínimo de cada núcleo es típicamente de al menos aproximadamente 10^{-4}m , usualmente al menos aproximadamente $5 \times 10^{-4}\text{m}$ y, preferiblemente, al menos aproximadamente 10^{-3}m . El diámetro mínimo es usualmente no mayor de 30 mm, típicamente no más de 25 mm y, preferiblemente, no más de 20 mm. En modalidades preferidas, el núcleo tiene un diámetro de aproximadamente 0.2 mm a aproximadamente 25 mm, y preferiblemente de aproximadamente 0.2 mm a aproximadamente 4 mm (por ejemplo, para píldoras o mini-tabletas) o de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 25 mm (por ejemplo, para ciertas tabletas o cápsulas). El término "diámetro" se refiere a la dimensión lineal más larga a través del núcleo.

La formulación puede comprender una pluralidad de núcleos recubiertos con el fin de proporcionar una sola dosis del (de los) fármaco(s), particularmente en modalidades en donde el "pequeño", por ejemplo, con un diámetro de menos de 5 mm. Las formas de dosis multi-unidad que comprenden núcleos

recubiertos que tienen un diámetro de menos 3 mm de pueden ser preferidas.

La presente invención tiene aplicación en formulaciones de liberación de fármaco multi-fásicas que comprenden al menos dos pluralidades de núcleos recubiertos, por ejemplo, píldoras recubiertas, en la misma forma de dosis, por ejemplo, una cápsula, en donde los núcleos recubiertos de una pluralidad se diferencian de los núcleos recubiertos de, o entre sí de la pluralidad de por medio del recubrimiento. Los recubrimientos pueden diferir de una pluralidad a la siguiente en términos de grosor o composición del recubrimiento, por ejemplo, la proporción y/o identidad de los componentes. Las formulaciones de liberación de fármaco multi-fásicas serían particularmente adecuadas para los que sufren de enfermedad de Crohn que afecta diferentes regiones a lo largo del intestino.

La liberación de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es típicamente retardada hasta el intestino delgado próximo, usualmente hasta al menos el íleo distal y, preferiblemente, el colon. La liberación de ciertas formulaciones también puede ser sostenida. Sin embargo, en formulaciones preferidas, la liberación es pulsátil.

El tiempo entre la exposición inicial a condiciones adecuadas para la liberación del fármaco y el inicio de la liberación del fármaco se conoce como el "período de

incubación". El período de incubación depende de un número de factores que incluyen el grosor del recubrimiento y la composición y puede variar de un paciente al siguiente.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención usualmente despliegan un tiempo de incubación en condiciones colónicas de al menos 10 minutos. En la mayor parte de las modalidades el tiempo de incubación es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas. Por ejemplo, el tiempo de incubación en una lechada fecal a un pH 6.8 puede ser de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1.5 horas. La liberación completa del fármaco puede lograrse en no más de 5 horas, por ejemplo, no más de 4 horas, después de la exposición a estas condiciones.

Una formulación usualmente se define como resistente gástrica si hay menos de 10% en peso de liberación del fármaco en medio ácido después de 2 horas. Las formulaciones de acuerdo con la presente invención típicamente despliegan mucho menos del 10% en peso de liberación del fármaco en medio ácido y puede considerarse como siendo resistente gástrica. Las formulaciones usualmente despliegan menos de 1% en peso de liberación del fármaco en medio ácido y, típicamente, despliegan sustancialmente ninguna liberación del fármaco en medio ácido. Cuando se combina el almidón con un material formador de película de

acrilato para formar la capa exterior del recubrimiento para el núcleo, típicamente se da menos del 5% de liberación del fármaco durante 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado.

En una modalidad, el núcleo es una tableta que tiene un diámetro de 15-25 mm. La capa exterior preferiblemente comprende una mezcla de 30:70 de almidón alto en amilosa, por ejemplo, Eurylon™ VII o VI, y un polímero de polimetacrilato, por ejemplo, Eudragit™ S, y la capa interior preferiblemente comprende un polímero de polimetacrilato completamente neutralizado, por ejemplo, Eudragit™ S, aplicado de una preparación de recubrimiento interna con un pH de aproximadamente 8. El núcleo está preferiblemente recubierto con la capa interior a un grosor de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 mg/cm² (con base en el peso seco del polímero de polimetacrilato) para formar un núcleo recubierto en la capa interior, que después se recubre con la capa exterior a un grosor de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 mg/cm² (con base en el peso seco del polímero de polimetacrilato).

Diferentes Aspectos

La liberación de un fármaco en el colon puede considerarse como un método médico bajo una amplia definición del término. Sin embargo, en la ausencia de tratamiento de una indicación particular, la aceleración de la liberación

inicial del fármaco en el colon puede verse como un efecto técnico no médico. Por consiguiente, se proporciona, a manera de un segundo aspecto de la presente invención, un uso no médico de una capa aislante para acelerar la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto, tal formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente

invención, se proporciona un método para acelerar la liberación del fármaco en el colon de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto, la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base,

tal método comprende proporcionar una capa aislante entre tal núcleo y tal recubrimiento exterior.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir una formulación de fármaco de liberación retardada para

administración oral, en donde la administración proporciona la liberación acelerada del fármaco en el intestino de un sujeto, tal método comprende:

proporcionar un núcleo que comprende tal fármaco;

recubrir tal núcleo con una capa aislante para producir un núcleo recubierto con una capa aislante; y

recubrir tal núcleo recubierto con la capa aislante con un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base,

Los inventores han desarrollado algunas nuevas formulaciones que no se describen en la técnica y que demuestran la aceleración inesperada de la liberación inicial

de fármaco después de la exposición a condiciones de pH típicas del colon. Las formulaciones en cuestión usan el material polimérico soluble dependiente del pH (o segundo) como un solo material formador de película. De esta forma, de acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para suministrar un fármaco al intestino de un sujeto, la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico formador de película que consiste de un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto,

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un

agente regulador de pH y una base. La liberación del fármaco en el colon de estas formulaciones típicamente se acelera como se describe anteriormente.

Además, de acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para suministrar un fármaco en el intestino de un sujeto, la formulación comprende:

- un núcleo que comprende tal fármaco;

- tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

- un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

- en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto,

- en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base, y

en donde la liberación de tal fármaco en el intestino se acelera.

Como se describe anteriormente, los inventores han descubierto que el uso de una capa aislante también mejora la estabilidad de la formulación durante almacenamiento. A este respecto, de acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una capa aislante para prevenir la desaceleración de la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto después de almacenamiento, la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material

polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

Para las formulaciones de liberación colónica, el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a un pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl típicamente aumenta después de almacenamiento en más de 5%. En términos absolutos, tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a un pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl típicamente aumenta después de almacenamiento en no más de 10 minutos y preferiblemente en no más de 5 minutos.

El efecto típicamente resulta después del almacenamiento en envases de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados por al menos 1 mes a 40°C/75% de HR y/o después del almacenamiento en envases de HDPE cerrados por al menos 3 meses a 25°C/60% de HR, y es particularmente significativo cuando la capa aislante comprende HPMC. Adicional o alternativamente, la capa exterior preferiblemente comprende un material polimérico soluble dependiente del pH mezclado con un material polimérico digestible susceptible a ataque por bacterias colónicas.

En el segundo a séptimo aspectos de la presente invención, la formulación puede ser como se define en cualquiera de las modalidades definidas con respecto al primer aspecto.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención, se proporciona una formulación de acuerdo con cualquier aspecto previo para usarse en método de tratamiento médico del cuerpo de humano o animal por terapia.

El núcleo comprende al menos un fármaco. La formulación es usualmente utilizada para administrar un fármaco simple como el único componente terapéuticamente activo. No obstante, más de un fármaco puede ser administrado en una formulación simple.

La formulación de la presente invención está diseñada para administrar una amplia gama de fármacos. Los fármacos adecuados incluyen aquellos fármacos que son conocidos para la administración intestinal utilizando formulaciones orales de liberación retardada, conocidas. La presente invención puede ser utilizada para administrar fármacos que tienen un efecto local o uno sistémico.

La formulación de la presente invención tiene particular aplicación en la administración intestinal de un fármaco que tiene al menos un grupo ácido tal como un grupo ácido carboxílico. Tales fármacos pueden ser fármacos ácidos o fármacos anfotéricos. Un ejemplo de tal fármaco es el ácido 5-aminosalicílico (5ASA o mesalazina).

La identidad del o de los fármacos en la formulación depende obviamente de la condición que va a ser tratada. En este contexto, la formulación tiene aplicación

particular en el tratamiento de IBD (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección, y carcinoma; particularmente cáncer de colon o colorectal).

Para el tratamiento o prevención de IBD, la formulación puede comprender al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, 5ASA (por el contrario conocidos como mesalazina o mesalamina), 4ASA, sulfasalazina y balsalazida); agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo ibuprofeno y diclofenaco); esteroides (por ejemplo prednisolona; budesonida o fluticasona); inmunosupresores (por ejemplo azatioprina; ciclosporina; y metotrexato); antibióticos; y agentes biológicos que incluyen péptidos, proteínas y fragmentos de anticuerpo. Los ejemplos adecuados de agentes biológicos incluyen fosfatasa alcalina y anticuerpos anti-TNF tales como infliximab, adalimumab, certulizumab pegol, golimumab y ustekinumab.

Para el tratamiento o prevención del cáncer, la formulación puede comprender al menos un agente antineoplásico. Los agentes antineoplásicos adecuados incluyen fluorouracilo; metotrexato; dactinomicina; bloemicina; etopósido; taxol; vincristina; doxorubicina; cisplatino; daunorrubicina; VP-16; raltitrexed, oxaliplatino; y derivados farmacológicamente aceptables y sales de los

misimos. Para la prevención del cáncer del colon o cáncer colorectal, principalmente en pacientes que sufren de colitis, la formulación puede comprender el agente anti-inflamatorio 5ASA.

Para el tratamiento o prevención de IBS, estreñimiento, diarrea o infección, la formulación puede comprender al menos un agente activo adecuado para el tratamiento o prevención de estas afecciones.

Los derivados farmacológicamente aceptables y/o sales de los fármacos pueden ser también utilizados en la formulación. Un ejemplo de una sal adecuada de prednisolona es el succinato sódico de metilprednisolona. Un ejemplo adicional es el propionato de fluticasona.

La presente invención tiene particularmente aplicación ya sea en el tratamiento de IBD (particularmente, colitis ulcerativa) o la prevención del cáncer de colon o cáncer colorectal (principalmente en pacientes con colitis), utilizando 5ASA. Este tiene también aplicación como un portal de entrada de fármacos hacia la circulación sistémica vía el colon. Esto es particularmente ventajoso para fármacos peptídicos y proteicos que son inestables en el tracto gastrointestinal superior. La presente invención puede ser también utilizada para fines de cronoterapia.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para dirigir un fármaco al colon, que comprende

administrarle a un paciente una formulación como se definió anteriormente.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de IBD (particularmente colitis ulcerativa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección; y cáncer.

Se proporciona también el uso de al menos un fármaco seleccionado de los agentes anti-inflamatorios y esteroides en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se definió anteriormente, para el uso en el tratamiento de IBD. Además, se proporciona también el uso de al menos un agente antineoplásico en la fabricación de un medicamento que comprende una formulación como se definió anteriormente, para el uso en el tratamiento del carcinoma. Además, se proporciona también el uso de 5ASA en la fabricación de un medicamento que contiene una formulación como se definió anteriormente, para el uso en la prevención del cáncer de colon o cáncer colorectal.

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento médico o prevención de IBD o carcinoma, que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéutica de una formulación como se definió anteriormente.

La formulación comprenderá típicamente una cantidad

terapéuticamente efectiva del o de cada fármaco que puede ser de aproximadamente 0.01% en peso hasta aproximadamente 99% en peso, con base en el peso total de la formulación. La dosis efectiva podría ser determinada por la persona experta en la materia utilizando su conocimiento general común. No obstante, a manera de ejemplo, las formulaciones de dosis "baja" comprende típicamente no más de aproximadamente 20% en peso del fármaco y preferentemente comprende de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% en peso, por ejemplo, aproximadamente 5% en peso del fármaco. Las formulaciones de dosis "alta" comprenden típicamente al menos 40% en peso del fármaco, y preferentemente de aproximadamente 45% hasta aproximadamente 85% en peso, por ejemplo, aproximadamente 50% o aproximadamente 80% en peso.

Método

En modalidades preferidas, el método para producir una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para suministrar un fármaco al colon típicamente comprende:

formar un núcleo que comprende un fármaco;

recubrir el núcleo con una capa aislante para formar un núcleo aislado;

recubrir el núcleo aislado usando una preparación de recubrimiento interior que comprende el material polimérico soluble (o tercero) como se define anteriormente,

en un sistema solvente para formar un núcleo recubierto interiormente;

recubrir el núcleo recubierto interiormente con una preparación de recubrimiento exterior que comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH (o segundo) que tiene umbral de pH de aproximadamente pH 5 o más alto en un sistema solvente, para formar un núcleo recubierto exteriormente,

en donde, cuando el material polimérico soluble (o tercero) es un polímero no iónico, la preparación de recubrimiento interior comprende al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste de un agente amortiguador y una base

La preparación de la capa de recubrimiento exterior preferiblemente incluye un material polimérico digestible (o primero) y el sistema solvente de la preparación de recubrimiento interior es preferiblemente acuoso.

En modalidades en donde el tercer material polimérico es un polímero de ácido policarboxílico al menos parcialmente neutralizado, el método típicamente comprende dispersar un polímero de ácido policarboxílico en un solvente, opcionalmente con un agente amortiguador, y agregar la base al polímero de ácido policarboxílico al menos parcialmente neutralizado para formar la preparación de recubrimiento interna. En modalidades preferidas, la cantidad

de base adicionada es al menos suficiente para completamente neutralizar el polímero de ácido policarboxílico.

En modalidades en donde el tercer material polimérico es un polímero no iónico, el pH de la preparación de recubrimiento interna preferiblemente se ajusta antes de que el recubrimiento conste de al menos 0.5 unidades de pH más que el umbral del pH del segundo material polimérico.

El pH de la preparación de recubrimiento interna preferiblemente se ajusta para ser de aproximadamente pH 7.5 a aproximadamente pH 10, por ejemplo, de aproximadamente pH 7.5 a aproximadamente pH 8.5, preferiblemente de aproximadamente pH 7.8 a aproximadamente pH 8.2, y más preferiblemente aproximadamente pH 8.

El recubrimiento interno puede aplicarse utilizando el método descrito en W02007/122374A.

Las modalidades preferidas de la presente invención ahora serán descritas con referencia a las figuras, en donde:

La **FIG. 1** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 horas) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo, de tabletas de 400 mg de 5ASA, recubiertas con (a) una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit S neutralizado y una capa exterior de Eudragit® S (Ejemplo 1), (b) recubiertas con una capa interior de Eudragit S neutralizado y una capa exterior de Eudragit S (Ejemplo Comparativo 1) y (c) recubiertas con

una sola capa de Eudragit S (Ejemplo Comparativo 2);

La **FIG. 2** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 400 mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de Eudragit® S (Ejemplo 1) después de almacenamiento a 40°C/75% HR por (a) 0 días, (b) 15 días y (c) 45 días;

La **FIG. 3** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 400 mg de 5ASA recubiertas con una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de Eudragit® S (Ejemplo Comparativo 1) después de almacenamiento a 40°C/75% HR por (a) 0 días, (b) 15 días y (c) 45 días;

La **FIG. 4** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800 mg de 5ASA recubiertas con (a) una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón: Eudragit® S (Ejemplo 2), (b) una capa aislante de PVA (Opadry AMB), una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo 3), (c) una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla

de almidón:Eudragit® S (Ejemplo Comparativo 3), (d) una capa aislante de HPMC y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo Comparativo 4), (e) una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo Comparativo 5);

La **FIG. 5** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo tabletas de 1200 mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S, en donde la capa aislante tiene un espesor de (a) 1 mg/cm² (Ejemplo Comparativo 6) (b) 3 mg/cm² (Ejemplo 4), o (c) 5 mg/cm² (Ejemplo Comparativo 7);

La **FIG. 6** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800 mg de 5ASA recubiertas con una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo Comparativo 3) antes de almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento en una botella HDPE cerrada a 40°C/75% HR por 1 mes y 3 meses;

La **FIG. 7** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800

mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo 2) antes de almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento en una botella HDPE cerrada a 40°C/75% HR por 1 mes y 3 meses;

La **FIG. 8** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800 mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 50:50 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo 5) antes de almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento en una botella HDPE cerrada a 40°C/75% HR por 1 mes y 3 meses;

La **FIG. 9** es una gráfica que describe la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800 mg de 5ASA recubiertas con una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo Comparativo 3) antes de almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento en una botella HDPE abierta a 25°C/60% HR por 1 mes y por 3 meses;

La **FIG. 10** es una gráfica que describe la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800 mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante

de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 30:70 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo 2) antes de almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento en una botella HDPE abierta a 25°C/60% HR por 1 mes y 3 meses;

La **FIG. 11** es una gráfica que compara la liberación del fármaco en 0.1 N de HCl (2 h) seguido por Regulador de pH Krebs pH 7.4 como una función del tiempo de tabletas de 800 mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit® S neutralizado y una capa exterior de 50:50 mezcla de almidón:Eudragit® S (Ejemplo 5) antes de almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento en una botella HDPE abierta a 25°C/60% HR por 1 mes y 3 meses.

Materiales

El ácido 5-aminosalicílico (mesalazina EP) se compró de Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Suecia. La lactosa (Tablettose 80) se compró de Meggle, Hamburgo, Alemania. El glicolato de almidón sódico (Explotab™) se compró de JRS Pharma, Rosenberg, Alemania. El talco se compró de Luzenac Deutschland GmbH, Dusseldorf, Alemania. La polivinilpirrolidona (PVP) se compró de ISP Global Technologies, Koln, Alemania. El estearato de magnesio se compró de Peter Greven GmbH, Bad Miinstereifel, Alemania. Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 y Eudragit® FS 30 D todos se compraron de Evonik GmbH, Darmstadt, Alemania. El almidón

de maíz (Nl-460 y Eurylon VI o 6) se compró de Roquette, Lestrem, Francia. El Polisorbato o 80, butan-1-ol e hidróxido de sodio todos se compraron de Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza. El fosfato diácido de potasio, monoestearato de glicerilo (GMS), citrato de trietilo (TEC) y solución de amoníaco (25%) todos se compraron de VWR International LTD, Poole, RU.

Preparación de núcleos de tableta de 400 mg de 5ASA

Se prepararon núcleos de tabletas en forma oblonga de 400 mg de 5ASA con dimensiones de 14.5 x 5.7 mm por granulación en lecho fluido seguido por mezclado y compresión. Cada tableta contuvo 76.9% en peso de 5ASA (400 mg; fármaco); 14.7% en peso de lactosa (relleno); 1.7% en peso de PVP (aglutinante); 3.5% en peso glicolato de almidón sódico (disgregante); y 2% en peso talco y 1.2% en peso estearato de magnesio (lubricantes).

Los núcleos de tableta obtenidos se recubrieron como se explica más adelante en los Ejemplos 1 y 2 y en los Ejemplos Comparativos 1 a 5.

Preparación de núcleos de tableta de 800 mg de 5ASA

Se prepararon tabletas en forma oblonga de 800 mg con dimensiones de 8 x 17 mm were por granulación seguido por mezclado y compresión. Cada tableta contuvo 800 mg de 5SA (fármaco) y excipientes adicionales, incluyendo lactosa (relleno); PVP (aglutinante); glicolato de almidón sódico (disgregante); y talco y estearato de magnesio (lubricantes).

Los núcleos de tableta obtenidos se recubrieron como se explica más adelante en los Ejemplos 8 a 11 y en los Ejemplos Comparativos 7 a 11.

Preparación de núcleos de tableta de 1200 mg de 5ASA

Se prepararon núcleos de tableta de 1200 mg de 5ASA (con dimensiones de 21 x 10 mm) por granulación en húmedo. Cada tableta contuvo 85.7% en peso 5ASA (1200 mg), 9.2% en peso celulosa microcristalina, 1.7% en peso de HPMC, 2.9% en peso glicolato de almidón sódico, y 0.5% en peso estearato de magnesio.

Los núcleos de tableta obtenidos se recubrieron como se explica más adelante en los Ejemplos 3 a 7 y en el Ejemplo Comparativo 6.

EJEMPLO 1 (tabletas de 400 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de Eudragit® S)

Capa Aislante

la capa aislante se formó de una mezcla de HPMC y 10% citrato de trietilo (TEC), con base en el peso del polímero seco.

La HPMC se disolvió en agua bajo condiciones de agitación magnética y después se agregó TEC para formar una preparación de recubrimiento. La preparación de recubrimiento se roció sobre los núcleos de 400 mg de 5ASA usando una

máquina de recubrimiento por aspersión de lecho fluido para obtener una cantidad de recubrimiento de 3 mg de polímero/cm².

Los parámetros del recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 3.1 g/min/kg núcleos de tableta, presión de atomización 0.2 bar, y temperatura de aire de entrada 40°C.

Capa Interior

La capa interior se aplicó a tabletas recubiertas con la capa aislante de una preparación acuosa de Eudragit® S 100, en donde el pH se ajustó a pH 8. La composición de la capa interior también incluyó 50% de citrato de trietilo (con base en el peso del polímero seco), 10% de fosfato diácido de potasio (con base en el peso del polímero seco), 10% de monoestearato de glicerilo (con base en el peso del polímero seco) y 40% de polisorbato 80 (con base en el peso GMS). El pH se ajustó usando 1 M de NaOH hasta obtener un pH 8.

El fosfato diácido de potasio y el citrato de trietilo se disolvieron en agua destilada, después de lo cual se agregó una dispersión de Eudragit® S 100 bajo agitación magnética. El pH después se ajustó a pH 8 con 1 M de NaOH y la solución se dejó mezclar por 1 hora.

Se preparó una emulsión de GMS a una concentración de 10% p/p. Se disolvió Polisorbato 80 (40% con base en el peso GMS) en agua destilada seguido por dispersión de GMS.

Esta preparación después se calentó a 75°C por 15 minutos bajo fuerte agitación magnética con el fin de formar la emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación.

La emulsión GMS se agregó a la solución de Eudragit® S neutralizado para formar una preparación de recubrimiento de capa interior que recubrió sobre las tabletas recubiertas con la capa aislante usando una máquina de recubrimiento de aspersión de lecho fluido hasta que la cantidad de recubrimiento llegó a 5 mg de polímero/cm² para formar tabletas recubiertas con capa interior.

Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 20 ml/min/kg de tabletas, presión de atomización 0.2 bar y temperatura de aire de entrada 40°C.

Capa Exterior

La capa de recubrimiento exterior se aplicó de una solución orgánica de Eudragit-S 100. La solución de recubrimiento contiene 20% de citrato de trietilo (con base en el peso del polímero seco), 10% de monoestearato de glicerilo (con base en el peso del polímero seco) y 40% de polisorbato 80 (con base en el peso GMS).

El citrato de trietilo se disolvió en 96% de etanol seguido por Eudragit® S 100 bajo agitación mecánica y el mezclado continuó por 1 hora.

Se preparó una emulsión de GMS a una concentración

de 10% p/p. El Polisorbato 80 (40% con base en el peso GMS) se disolvió en agua destilada seguido por dispersión del GMS. Esta dispersión después se calentó a 75°C por 15 minutos bajo fuerte agitación magnética con el fin de formar la emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación.

La preparación de GMS se agregó a la solución de Eudragit® S 100 y la solución de recubrimiento final se usó para recubrir las tabletas con capa interior recubierta usando una máquina de recubrimiento por aspersión de lecho fluido para obtener una cantidad de recubrimiento de 5 mg de Eudragit® S polímero/cm².

Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 16 ml/min/kg tabletas, presión de atomización 0.2 bar y temperatura de aire de entrada 40°C.

EJEMPLO 2 (tabletas de 800 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de 30:70 mezcla de almidón: Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se formó de una mezcla de HPMC y 20% PEG 6000 (con base en el peso del polímero seco).

El polímero se disolvió en agua bajo agitación magnética y después se agregó PEG 6000. La preparación final se roció sobre núcleos de 800 mg de 5ASA usando un recubridor de charola perforada para obtener una cantidad de

recubrimiento de 3 mg de polímero/cm² para formar tabletas recubiertas con capa aislante. Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 2.4 g/min/kg núcleos de tableta, presión de atomización 0.7 bar, y volumen de aire de entrada 15 m³/h/Kg de tabletas y temperatura del producto 34°C.

Capa Interior

La capa interior se aplicó usando una preparación acuosa de Eudragit® S 100, en donde el pH se ajustó a un pH 8. La composición de la capa de en medio también incluye 70% citrato de trietilo (con base en el peso del polímero seco), 1% de fosfato diácido de potasio (con base en el peso del polímero seco), 10% de monoestearato de glicerilo (con base en el peso del polímero seco) y 40% de polisorbato 80 (con base en el peso GMS). El pH se ajustó usando 1 M de NaOH hasta que se obtuvo el pH 8.

Se disolvió fosfato diácido de potasio y citrato de trietilo en agua destilada, seguido por dispersión del Eudragit® S 100 bajo agitación mecánica. El pH después se ajustó a pH 8 con 1 M de NaOH y dejó mezclar por 1 h.

Se preparó una emulsión de GMS a una concentración de 10% p/p. El polisorbato 80 (40% con base en el peso GMS) se disolvió en agua destilada seguido por dispersión de GMS. Esta preparación después se calentó a 75°C por 15 minutos bajo fuerte agitación magnética con el fin de formar una

emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación.

La emulsión de GMS se agregó a la solución de Eudragit® S neutralizado y la preparación final se usó para recubrir las tabletas con capa aislante recubierta usando un recubridor de charola perforada hasta que la cantidad de recubrimiento alcanzó 5 mg de polímero/cm² para producir las tabletas con capa interior recubierta. El contenido de sólidos totales de la solución de recubrimiento fue de 10%. Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 3.1 g/min/kg tabletas, presión de atomización 0.6 bar, volumen de aire de entrada 15 m³/h/Kg de tabletas y temperatura del producto 26.5°C.

Capa Exterior

La capa exterior se aplicó usando una mezcla de una dispersión de almidón acuosa y una solución de Eudragit® S 100 orgánica. La dispersión de almidón acuosa se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido por agua, bajo agitación magnética. La proporción de almidón de maíz: butan-1-ol:agua fue de 1:2:22. La dispersión resultante se calentó a ebullición y después enfrió bajo agitación durante la noche. La solución orgánica de Eudragit® S 100 se preparó disolviendo Eudragit® S 100 en 96% de etanol bajo agitación a alta velocidad. La solución final contuvo aproximadamente 6% de sólidos de polímero.

La dispersión de almidón se agregó por goteo a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una proporción de almidón:Eudragit® S de 30:70. La mezcla se mezcló por 2 h, se agregaron 20% citrato de trietilo (con base en el peso total del polímero) y 5% de monoestearato de glicerilo (GMS, con base en el peso total del polímero) y el mezclado continuó por 2 horas más.

Se suspendieron 13.18% rojo de óxido de hierro (con base en el peso del polímero Eudragit®) y 2.27% amarillo de óxido de hierro (con base en el peso del polímero Eudragit®) en etanol bajo homogeneización de alto esfuerzo cortante y esta suspensión se agregó en la mezcla de almidón y Eudragit® por 30 minutos más.

El GMS se agregó en la forma de una emulsión preparada a una concentración de 5% p/p. El polisorbato 80 (40% con base en el peso GMS) se disolvió en agua destilada seguido por dispersión del GMS. Esta dispersión después se calentó a 75°C por 15 minutos bajo fuerte agitación magnética con el fin de formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación.

La preparación final se usó para recubrir las tabletas con capa interior recubierta usando una máquina recubridora de charola perforada hasta que se obtuvo un recubrimiento con 5 mg de polímero Eudragit® /cm². Los parámetros del recubrimiento por aspersion fueron los

siguientes: velocidad de aspersion 8.0 g/min/kg de tabletas, presión de atomización 0.4 bar, volumen de aire de entrada 100 m³/h/Kg de tabletas y temperatura del producto 34.5°C.

EJEMPLO 3 (tabletas de 800 mg de 5ASA con capa aislante de PVA/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de una mezcla de 30:70 de almidón/Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se formó usando Opadry® AMB (un producto a base de alcohol polivinílico).

El polímero se disolvió en agua bajo agitación magnética y mezcló por 45 minutos. La preparación final se roció sobre los núcleos de 800 mg de 5ASA usando una máquina de recubrimiento con charola para obtener una cantidad de recubrimiento de 3.61 mg de Opadry®/cm². Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersion 7.0 g/min/kg núcleos de tableta, presión de atomización 0.6 bar, volumen de aire de entrada 75 m³/h per kg de núcleos de tableta y temperatura del producto 42°C.

Capa Interior

La capa interior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4 (tabletas de 1200 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC (3 mg/cm²)/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2. La preparación final se roció sobre núcleos de 1200 mg de 5ASA usando una máquina de recubrimiento de charola perforada para obtener una cantidad de recubrimiento de 3 mg de polímero/cm² para formar tabletas recubiertas con capa aislante. Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 2.33 g/min. per kg núcleos de tableta, presión de atomización 0.7 bar, volumen de aire de entrada 16.3 m³/h per kg núcleos de tableta y temperatura del producto 33°C.

Capa Interior

El recubrimiento interior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2. La preparación final se recubrió sobre las tabletas recubiertas con capa aislante usando una máquina recubridora de charola perforada hasta que la cantidad de recubrimiento llegó a 5 mg de polímero/cm². El contenido de sólidos total de la solución de recubrimiento es de aproximadamente 10%.

Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 2.9 g/min/kg tabletas, presión de

atomización 0.6 bar, y volumen de aire de entrada 16.3 m³/h/kg tabletas y temperatura del producto 33°C.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2. La preparación final recubrió las tabletas con capa interior recubierta usando una máquina recubridora de charola perforada hasta que se obtuvo un recubrimiento con 5 mg de polímero Eudragit® S /cm². Los parámetros del recubrimiento por aspersión fueron los siguientes: velocidad de aspersión 3.1 g/min/kg tabletas, presión de atomización 0.4 bar, volumen de aire de entrada 21.7 m³/h/kg tabletas y temperatura del producto 34°C.

EJEMPLO 5 (tabletas 800 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de 50:50 de mezcla de almidón/Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

Capa Interior

La capa interior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2

Capa Exterior

La capa exterior se aplicó de una muestra de una dispersión de almidón acuosa y una solución orgánica de

Eudragit® S 100.

La dispersión de almidón acuosa se preparó dispersando almidón de maíz en butan-1-ol, seguido por agua, bajo agitación magnética. La proporción del almidón de maíz: butan-1-ol:agua fue de 1:1:9.53. La dispersión resultante se calentó a ebullición y después enfrió bajo agitación overnight. El % de contenido de sólidos de la preparación enfriada se calculó con base en el peso final de la dispersión (considerando la evaporación durante el calentamiento).

La solución orgánica de Eudragit® S 100 se preparó disolviendo Eudragit® S 100 en 96% de etanol bajo agitación a alta velocidad. La solución final contuvo aproximadamente 6% de sólidos de polímero.

La dispersión de almidón se agregó por goteo a la solución de Eudragit® S 100 para obtener una proporción de almidón:Eudragit® S de 50:50. La mezcla se mezcló por 2 h, se agregaron 20% citrato de trietilo (con base en el peso total del polímero) y 5% de monoestearato de glicerilo (GMS, con base en el peso total del polímero) y el mezclado continuó por 2 horas más.

Se suspendieron 13.18% de rojo de óxido de hierro (con base en el peso del polímero Eudragit®) y 2.27% de amarillo de óxido de hierro (con base en el peso del polímero Eudragit®) en etanol bajo homogeneización de alto esfuerzo cortante y esta suspensión se agregó a la mezcla del almidón

y Eudragit y el mezclado continuó por 30 minutos más.

El GMS se agregó en la forma de una emulsión preparada a una concentración de 5% p/p. El polisorbato 80 (40% con base en el peso GMS) se disolvió en agua destilada seguido por dispersión del GMS. Esta dispersión después se calentó a 75°C por 15 minutos bajo fuerte agitación magnética con el fin de formar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación. La preparación final se usó para recubrir las tabletas con capa interior recubierta usando un recubridor de charola perforada hasta que se obtuvo un recubrimiento con 5 mg de polímero Eudragit® S/cm². Los parámetros del recubrimiento por aspersión fueron los siguientes: velocidad de aspersión 8.0 g/min/kg tabletas, presión de atomización 0.4 bar, volumen de aire de entrada 100 m³/h/kg tabletas y temperatura del producto 35.5°C.

EJEMPLO COMPARATIVO 1 (tabletas de 400 mg de 5ASA con capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de Eudragit® S)

Capa Interior

La capa interior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1.

EJEMPLO COMPARATIVO 2 (tabletas de 400 mg de 5ASA

con una sola capa de Eudragit® S)

La capa individual de Eudragit S se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 y aplicó directamente en núcleos de tableta de 400 mg de 5ASA (sin capa de aislamiento y sin capa interior).

EJEMPLO COMPARATIVO 3 (tabletas de 800 mg de 5ASA con capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de a 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit® S)

Capa Interior

La capa interior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

EJEMPLO COMPARATIVO 4 (tabletas 800 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC/capa exterior de 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2.

EJEMPLO COMPARATIVO 5 (tabletas de 800 mg de 5ASA con una sola capa de 30:70 de mezcla de almidón/Eudragit® S)

La capa individual de 30:70 de mezcla de almidón/Eudragit® S se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2, y aplicó directamente sobre núcleos de tableta de 800 mg de 5ASA (sin capa de aislamiento y sin capa interior).

EJEMPLO COMPARATIVO 6 (tabletas de 1200 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC (1 mg/cm²)/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de 30:70 de mezcla de almidón: Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se aplicó de una mezcla de HPMC y 20% de polietilenglicol 6000 (PEG 6000), con base en el peso del polímero seco.

El polímero HPMC se disolvió en agua bajo agitación magnética y después se agregó PEG 6000. La preparación final se roció sobre núcleos de 1200 mg 5-ASA usando una máquina de recubrimiento de charola perforada para obtener una cantidad de recubrimiento de 1 mg de polímero/cm² para formar tabletas recubiertas con capa aislante.

Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue: velocidad de aspersión 9.75 g/min. per kg de núcleos de tableta, presión de atomización 0.7 bar, volumen de aire de entrada 75 m³/h/kg de tabletas y temperatura del producto 32°C.

Capa Interior

La capa interior se preparó de acuerdo con el

Ejemplo 4.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 4.

EJEMPLO COMPARATIVO 7 (tabletas de 1200 mg de 5ASA con capa aislante de HPMC (5 mg/cm²)/capa interior de Eudragit® S neutralizado/capa exterior de 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit® S)

Capa aislante

La capa aislante se formó de una mezcla de HPMC y 20% de polietilenglicol 6000 (PEG 6000), con base en el peso del polímero seco.

El polímero HPMC se disolvió en agua bajo agitación magnética y después se agregó PEG 6000. La preparación final se roció sobre núcleos de 1200 mg de 5ASA usando una máquina para recubrimiento de charola para obtener una cantidad de recubrimiento de 5 mg de polímero/cm² para formar tabletas recubiertas con capa aislante.

Capa Interior

La capa interior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 4.

Capa Exterior

La capa exterior se preparó de acuerdo con el Ejemplo 4.

Los parámetros de recubrimiento fueron como sigue:

velocidad de aspersión 5.75 g/min. per kg núcleos de tableta, presión de atomización 0.7 bar, volumen de aire de entrada 75 m³/h per kg de núcleos de tableta y temperatura del producto 32°C.

Prueba de liberación del fármaco - Efecto del pH solo

Se realizaron estudios de disolución *in vitro* en un aparato USP de tipo II usando una velocidad de aspa de 50 rpm y una temperatura del medio de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Las tabletas primero se ensayaron en 0.1 M de HCl por 2 h seguido por 8 h en regulador de pH Krebs (pH 7.4). el pH del amortiguador se estabilizó a 7.4 ± 0.05 antagonizando continuamente con 5% de CO₂/95% de O₂. Las mediciones de la absorbencia se tomaron a intervalos de 5 minutos, con una longitud de onda de absorbencia de 301 nm en HCl y 330 nm en regulador de pH Krebs. La composición por litro de Regulador de pH Krebs es 0.16 g de KH₂PO₄, 6.9 g de NaCl, 0.35 g de KCl, 0.29 g de MgSO₄.7H₂O, 0.376 g de CaCl₂.2H₂O y 2.1 g de NaHCO₃. Solamente las mediciones tomadas a intervalos de 30 o 60 minutos se describen en las figuras.

Almacenamiento

La liberación del fármaco se ensayó antes del almacenamiento (Inicial) y después de almacenamiento bajo diferentes condiciones en los puntos de 1 mes y 3 meses. Las condiciones de almacenamiento ejemplificadas en la presente

son (i) botellas HDPE abiertas a 25°C/60% HR (con relación a la humedad)); (ii) botellas HDPE cerradas a 25°C/60% HR; (iii) botellas HDPE abierta a 40°C/75% HR; y (iv) botellas HDPE cerradas a 40°C/75% HR.

Resultados

Los resultados descritos en la Fig. 1 claramente indican que la liberación inicial del fármaco es más rápida (es decir, T_{latencia} se reduce) de tabletas de 400 mg de 5ASA recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit S neutralizado y una capa exterior de Eudragit S (Ejemplo 1) que si la capa aislante está ausente (Ejemplo Comparativo 1) o tanto la capa aislante como la capa interior están ausentes (Ejemplo Comparativo 2).

Los resultados descritos en las Figuras 2 a 3 indican que la liberación del fármaco se ve sustancialmente sin afectar después del almacenamiento (a 40°C/75% HR) después de 45 días de tabletas recubiertas con una capa aislante de HPMC, una capa interior de Eudragit S neutralizado y capa exterior de Eudragit S (Ejemplo 1) cuando se comparan con tabletas equivalentes sin la capa aislante (Ejemplo Comparativo 1). Claramente, el uso de una capa aislante de HPMC mejora la estabilidad de las tabletas durante el almacenamiento.

Los resultados descritos en la Fig. 5 indican que la liberación del fármaco en la liberación inicial es más rápida de tabletas recubiertas de 1200 mg de 5ASA con una capa aislante de

HPMC, una capa interior de Eudragit S neutralizado y una capa exterior de 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit S cuando la capa aislante tiene un espesor de 3 mg de polímero/cm² (Ejemplo 4) que si la capa aislante tiene un espesor de 1 mg de polímero/cm² (Ejemplo Comparativo 6) o 5 mg de polímero/cm² (Ejemplo Comparativo 7)) a pesar de que debe notarse que la liberación inicial se acelera en cada uno de estos casos.

Cambiando a las Figuras 4 a 11, los resultados indican que la presencia de una capa aislante hecha de HPMC (Ejemplo 2) lleva a una más rápida liberación del fármaco comparada con tabletas recubiertas solamente con una capa interior de Eudragit S neutralizado y una capa exterior de 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit S (Ejemplo Comparativo 3). Además, en la ausencia de la capa media (Ejemplo Comparativo 4), la capa aislante contribuye a una liberación de fármaco tardía cuando se compara con una sola capa de 30:70 de mezcla de almidón:Eudragit S (Ejemplo Comparativo 5). Este resultado demuestra que la liberación mejorada del fármaco no es inevitable si una capa aislante está presente entre el núcleo y la capa interior alcalina.

Además, cuando se usa una capa aislante de PVA, la contribución de la aceleración de la liberación del fármaco realmente fue más alta que una dada por capa interior sola (Ejemplo 3, Ejemplo Comparativo 3 y Ejemplo Comparativo 9). En la ausencia de la capa aislante (Ejemplo Comparativo 3), después de

1 mes en almacenamiento a 40°C/75% HR, la liberación del fármaco se retardó aún si se almacena en botellas HDPE cerradas. Sin embargo, la presencia de una capa aislante de HPMC (Ejemplo 2) evitó el retardo en la liberación del fármaco después de 1 mes a 40°C/75% HR para las tabletas almacenadas en botellas HDPE cerradas. También son válidas las mismas observaciones cuando la capa exterior tiene 50:50 de mezcla de almidón y Eudragit S (Ejemplo 5).

A 25°C/60% HR, aún en condiciones abiertas, no hubo un cambio significativo en la liberación del fármaco si está presente una capa aislante (Ejemplo 2 y Ejemplo 5), mientras en la ausencia de la capa aislante (Ejemplo Comparativo 3), las tabletas almacenadas en forma abierta muestran una liberación retardada después de 1 mes.

Por lo tanto, se puede ver que la formulación de liberación retardada de acuerdo con la presente invención es significativamente superior a las formulaciones comparativas.

Mientras la invención ha sido descrita con referencia a una modalidad preferida, se apreciará que son posibles varias modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

En esta descripción, a menos que se indique expresamente lo contrario, la palabra “o” se utiliza en el sentido de un operador que devuelve un valor verdadero cuando cualquiera o ambas condiciones afirmadas se cumplen, según

opuesto al operador "exclusivo o" que requiere que solamente una de las condiciones sea cumplida. La palabra 'que comprende' se utiliza en el sentido de 'que incluye' en lugar de significar 'que consiste de'. Todas las enseñanzas anteriores reconocidas anteriormente se incorporan en la presente por referencia. El no reconocimiento de cualquier documento publicado anteriormente en la presente deberá tomarse como siendo una admisión o representación de que su enseñanza fue del conocimiento común en Australia o en cualquier otro lugar en la fecha de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Una capa aislante para usarse en la aceleración de la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto, la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde tal capa exterior comprende un soluble material polimérico dependiente del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

2. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 1, en donde la liberación intestinal del

fármaco de la formulación se acelera comparado con una formulación equivalente sin la capa aislante.

3. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para usarse en la aceleración de la liberación del fármaco en el colon del sujeto.

4. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl se reduce en al menos 10%, preferiblemente en al menos 20%, más preferiblemente en al menos 30% y de preferencia en al menos 40%.

5. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl se reduce en al menos 10 minutos, preferiblemente en al menos 20 minutos, más preferiblemente en al menos 30 minutos, y de preferencia en al menos 45 minutos.

6. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para usarse en la aceleración de la liberación del fármaco en el intestino delgado del sujeto.

7. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para usarse en la aceleración de la liberación del fármaco en el intestino delgado próximo del sujeto.

8. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una cantidad de recubrimiento de aproximadamente 1 mg de polímero/cm² a aproximadamente 5 mg de polímero/cm², preferiblemente de aproximadamente 2 mg de polímero/cm² a aproximadamente 4 mg de polímero/cm², más preferiblemente de aproximadamente 2.5 mg de polímero/cm² a aproximadamente 3.5 mg de polímero/cm², y de preferencia de aproximadamente 3 mg de polímero/cm².

9. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene un espesor de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 100 µm, preferiblemente de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 60 µm, y de preferencia de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 40 µm.

10. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la capa aislante comprende al menos un polímero no iónico.

11. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa aislante comprende al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa (MC); hidroxipropil celulosa (HPC); hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico; polivinilpirrolidona (PVP); y alcohol polivinílico (PVA).

12. Una capa aislante de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa aislante comprende HPMC.

13. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa aislante comprende PVA.

14. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 12 o 13, en donde el polímero no iónico está presente en la capa aislante como el único material polimérico formador de película.

15. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el núcleo es ácido.

16. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fármaco, o cualquier otro componente en el núcleo, comprende al menos un grupo ácido.

17. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fármaco es un agente anti-inflamatorio.

18. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fármaco es 5ASA.

19. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde tal material polimérico soluble de la capa interior es un polímero de

ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado.

20. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 19, en donde al menos 10%, preferiblemente al menos 25%, more preferiblemente al menos 50%, y de preferencia al menos 90%, de los grupos de ácido carboxílico del polímero de ácido policarboxílico están en la forma de aniones de carboxilato.

21. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 19 o reivindicación 20, en donde el polímero de ácido policarboxílico está completamente neutralizado.

22. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde el material polimérico soluble que depende del pH de la capa exterior se basa en el mismo polímero de ácido policarboxílico as tal material polimérico soluble de la capa interior, el material polimérico soluble de la capa interior tiene un grado de neutralización más alto que el material polimérico soluble con dependencia del pH de la capa exterior.

23. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde el polímero de ácido policarboxílico de tal material polimérico soluble de la capa interior se selecciona de polimetacrilatos; acetato ftalato de celulosa (CAP); acetato ftalato de polivinilo (PVAP); ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP);

acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS); trimelitato de acetato de celulosa (CAT); goma de xantana; alginatos; y goma laca.

24. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en donde tal material polimérico soluble de la capa interior es al menos un copolímero parcialmente neutralizado de ácido(met)acrílico y un éster alquílico de ácido (met)acrílico de C₁₋₄.

25. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en donde el material polimérico soluble de la capa interior es un copolímero completamente neutralizado de ácido (met)acrílico y éster metílico de ácido (met)acrílico.

26. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, en donde la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

27. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde tal material polimérico soluble de la capa interior es un polímero no iónico.

28. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 27, en donde el polímero no iónico de la capa interior se selecciona de HPMC; PVA; MC; HPC; poli(óxido de etileno)-injerto-alcohol polivinílico; y PVP.

29. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa interior comprende al menos un agente amortiguador y al menos una base.

30. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente amortiguador se selecciona del grupo que consiste de un ácido carboxílico que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio y una sal de metal soluble.

31. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente amortiguador es una sal de fosfato.

32. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente amortiguador es fosfato diácido de potasio.

33. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente amortiguador está presente en la capa interior en una cantidad total de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso con base en el peso seco del material polimérico soluble de la capa interior.

34. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente amortiguador está presente en la capa interior en una

cantidad total de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 20% en peso con base en el peso seco del ácido policarboxílico parcialmente neutralizado de la capa interior.

35. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde el agente amortiguador está presente en la capa interior en una cantidad total de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso con base en el peso seco del polímero no iónico de la capa interior.

36. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la base se selecciona del grupo que consiste de bases de hidróxido, bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, fosfatos de metal alcalino, citratos de metal alcalino o aminas fisiológicamente toleradas.

37. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la base es una base de hidróxido.

38. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la base es hidróxido de sodio.

39. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el material polimérico soluble con dependencia del pH es una mezcla de al

menos dos diferentes polímeros con un umbral de pH de aproximadamente pH 5 y más alto.

40. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 39, en donde los polímeros en la mezcla son diferentes polímeros de polimetacrilato.

41. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 39 o 40, en donde existen dos diferentes polímeros en la mezcla en una proporción de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40, y preferiblemente de aproximadamente 50:50.

42. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde tal material polimérico soluble con dependencia del pH está presente en la capa exterior como un solo material polimérico formador de película.

43. Una capa aislante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde tal material polimérico soluble con dependencia del pH está presente en la capa exterior como una mezcla con un material polimérico digestible que es susceptible a ataques por la bacteria colónica.

44. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 43, en donde el material polimérico digestible y tal material polimérico soluble con dependencia del pH están presentes en la capa exterior en una proporción de

hasta aproximadamente 60:40.

45. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 43 o 44, en donde el material polimérico digestible y tal material polimérico soluble con dependencia del pH están presentes en la capa exterior en una proporción de hasta aproximadamente 25:75 a aproximadamente 35:65, preferiblemente a aproximadamente 30:70.

46. Una capa aislante de conformidad con la reivindicación 43 o 44, el material polimérico digestible y tal material polimérico soluble con dependencia del pH están presentes en la capa exterior en una proporción de hasta aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40, preferiblemente aproximadamente 50:50.

47. El uso de una capa aislante para acelerar la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto, la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

48. El uso de conformidad con la reivindicación 47, en donde la formulación es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 46.

49. Un método para acelerar la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto, caracterizado porque la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o

fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base,

tal método comprende proporcionar una capa aislante entre tal núcleo y tal recubrimiento exterior.

50. Un método para producir una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral, en donde la administración proporciona la liberación acelerada del fármaco en el intestino de un sujeto, caracterizado porque comprende:

proporcionar un núcleo que comprende tal fármaco;

recubrir tal núcleo con una capa aislante para producir un núcleo aislado; y

recubrir el núcleo aislado con un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material

polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base,

51. Un método de conformidad con la reivindicación 49 o 50, caracterizado porque la formulación es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

52. Una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para suministrar un fármaco al intestino de un sujeto, caracterizada porque comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico formador de película de un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente pH 5 o más alto,

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

53. Una formulación de fármaco de liberación retardada de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada porque la liberación del fármaco en el intestino se acelera.

54. Una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral para suministrar un fármaco al intestino de un sujeto, caracterizada porque comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente pH 5 o más alto,

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base, y

en donde la liberación del fármaco en el intestino se acelera.

55. Una formulación de fármaco de liberación retardada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 54, caracterizada porque la formulación es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 46.

56. El uso de una capa aislante para prevenir la desaceleración de la liberación del fármaco en el intestino de un sujeto de una formulación de fármaco de liberación retardada para administración oral a tal sujeto después de almacenamiento, la formulación comprende:

un núcleo que comprende tal fármaco;

tal capa de aislamiento recubre el núcleo; y

un recubrimiento exterior para proveer la liberación intestinal del fármaco, tal recubrimiento exterior

comprende una capa exterior y una capa interior,

en donde la capa exterior comprende un material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente un pH 5 o más alto, y

en donde la capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

57. El uso de conformidad con la reivindicación 56, en donde el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl aumenta después del almacenamiento en no más de 5%.

58. El uso de conformidad con la reivindicación 56 o reivindicación 57, en donde el tiempo de latencia (T_{latencia}) *in vitro* en regulador de pH Krebs a pH 7.4 después de 2 h a 0.1 M de HCl aumenta después del almacenamiento en no más de 10 minutos y preferiblemente en no más de 5 minutos.

59. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en donde la formulación se almacena en envases de polietileno de alta densidad cerrados (HDPE)

por al menos 1 mes a 40°C/75% HR.

60. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en donde la formulación se almacena en envases HDPE cerrados por al menos 3 meses a 25°C/60% HR.

61. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56 a 60, en donde la capa aislante comprende HPMC.

62. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56 a 61, en donde la capa exterior comprende el material polimérico soluble con dependencia del pH mezclado con un material polimérico digestible susceptible a ataques de la bacteria colónica.

63. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56 a 62, en donde la formulación es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 46.

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Felipe José Oliveira VARUM**

(2) **Roberto Carlos BRAVO GONZALEZ**

(3) **Thomas BUSER**

domiciliado(s) en

(1) Efringerstrasse 86 CH-4057 Basel, Suiza

(2) Lindenstrasse 6 CH-4102 Binningen, Suiza

(3) Gempenstrasse 19 CH-4412 Nuglar, Suiza

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

**FORMULACION DE FARMACO DE LIBERACION
RETARDADA**

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

TILLOTTS PHARMA AG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Suiza

domiciliada en

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Suiza

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) **Felipe José Oliveira VARUM**

(2) **Roberto Carlos BRAVO GONZALEZ**

(3) **Thomas BUSER**

of

(1) Efringerstrasse 86 CH-4057 Basel, Switzerland

(2) Lindenstrasse 6 CH-4102 Binningen, Switzerland

(3) Gempenstrasse 19 CH-4412 Nuglar, Switzerland

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION

PCT/EP2013/072648

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

TILLOTTS PHARMA AG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Switzerland

domiciled in

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

por/by **Felipe José Oliveira VARUM**

Firma/Signature

Felipe Jose Oliveira Varum

02. Feb. 2016

Dado y firmado hoy/Given and signed this 02. Feb. 2016
en/in _____

por/by Roberto Carlos BRAVO GONZALEZ

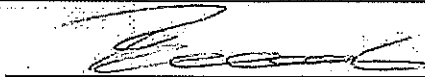
Firma/Signature



Dado y firmado hoy/Given and signed this 02. Feb. 2016
en/in _____

por/by Thomas BUSER

Firma/Signature



CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Abdul Waseh BASIT

domiciliado(s) en

(1) 55 Alicia Gardens Harrow Middlesex HA3 8JB, Reino Unido de la Gran Bretaña

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

FORMULACION DE FARMACO DE LIBERACION RETARDADA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

TILLOTTS PHARMA AG

constituida y existente de conformidad con las leyes de Suiza

domiciliada en

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Suiza

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Abdul Waseh BASIT

of

(1) 55 Alicia Gardens Harrow Middlesex HA3 8JB, United Kingdom

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION**PCT/EP2013/072648**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

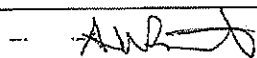
TILLOTTS PHARMA AG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of Switzerland

domiciled in

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 24 MARCH 2016
en/in LONDONpor/by **Abdul Waseh BASIT**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

374**CESION**

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Ana Cristina FREIRE

domiciliado(s) en

(1) 92 West Cotton Close Riverside Wharf NN4 8BY
Northampton, Reino Unido de la Gran Bretaña

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

FORMULACION DE FARMACO DE
LIBERACION RETARDADA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

TILLOTTS PHARMA AG

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Suiza

domiciliada en

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Suiza

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Ana Cristina FREIRE

of

(1) 92 West Cotton Close Riverside Wharf NN4 8BY
Northampton, United Kingdom

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION
PCT/EP2013/072648

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

TILLOTTS PHARMA AG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Switzerland

domiciled in

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland

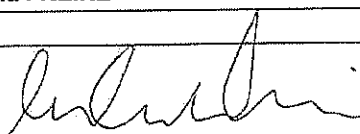
all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in POTTERS BAR, UNITED KINGDOM

por/by Ana Cristina FREIRE

Firma/Signature



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TILLOTTS PHARMA AG

domiciliado (s) Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden,
en/of Suiza

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante para la presentación y trámite de la solicitud de patente basada en la solicitud internacional No. PCT/EP2013/072648, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for the filing and prosecution of patent application based on international application No. PCT/EP2013/072648 with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervenor ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26 January 2016
En/in Rheinfelden

Por/by Anna Katharina Pleier Yves Kesch
IP Advisor General Counsel

Firma/Signature A.K.P. Yves Kesch

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para **FORMULACIÓN DE FÁRMACO DE LIBERACIÓN RETARDADA**
PCT/EP2013/072648
Solicitante : **TILLOTTS PHARMA AG**

ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **TILLOTTS PHARMA AG**, confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

MMS\SDC\COLO-09210-841-003-3

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-805) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 804 4784 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 804 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

RESUMEN DE LA INVENCION

En una formulación de liberación retardada que comprende un núcleo que contiene un fármaco y un recubrimiento de liberación retardada para proporciona la liberación intestinal, la liberación del fármaco en el colon se acelera mediante la inclusión de una capa aislante entre el núcleo y el recubrimiento de liberación retardada. El recubrimiento de liberación retardada comprende una capa interior y una capa exterior. La capa exterior comprende material polimérico soluble con dependencia del pH que tiene umbral de pH a aproximadamente pH 5 o más alto. La capa interior comprende un material polimérico soluble que es soluble en el fluido intestinal o fluido gastrointestinal, tal material polimérico soluble se selecciona del grupo que consiste de a un polímero de ácido policarboxílico que está al menos parcialmente neutralizado, y un polímero no iónico, siempre que, cuando tal material polimérico soluble sea un polímero no iónico, la capa interior comprende al menos un aditivo seleccionado de un agente regulador de pH y una base.

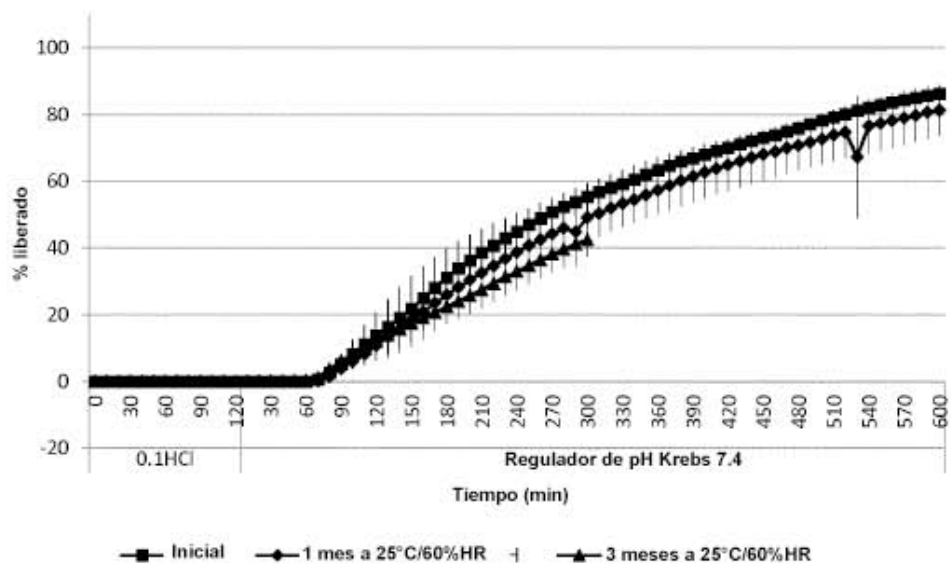


FIG. 11

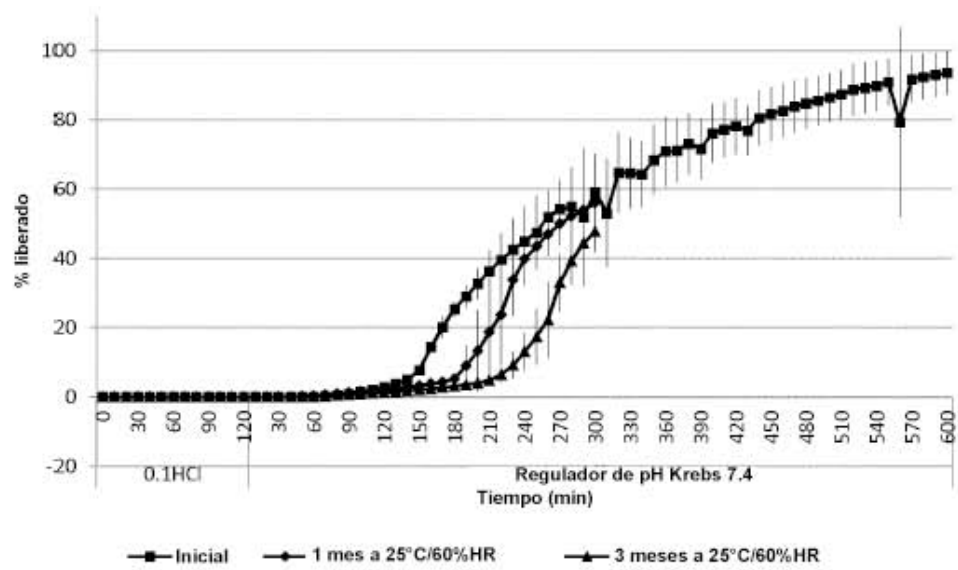


FIG. 9

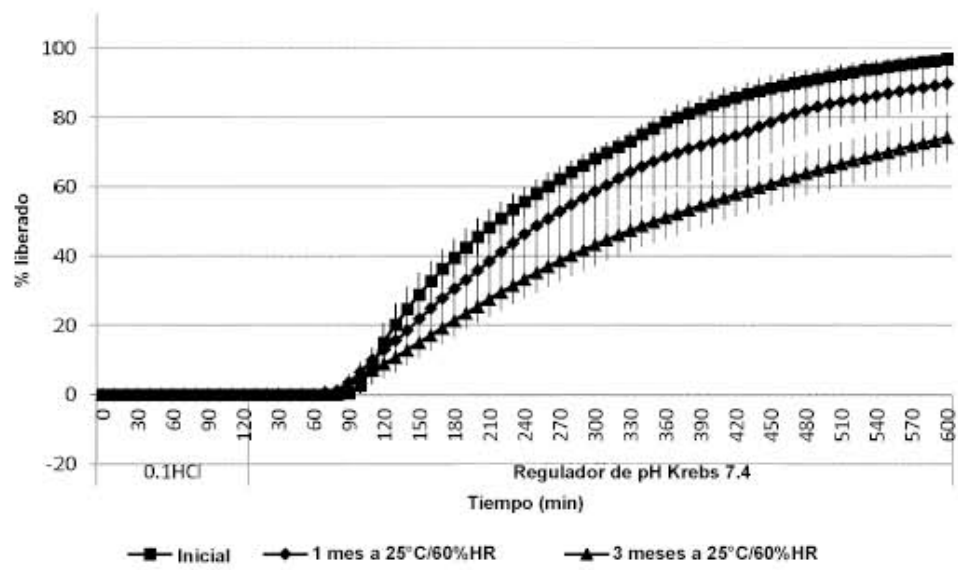


FIG. 10

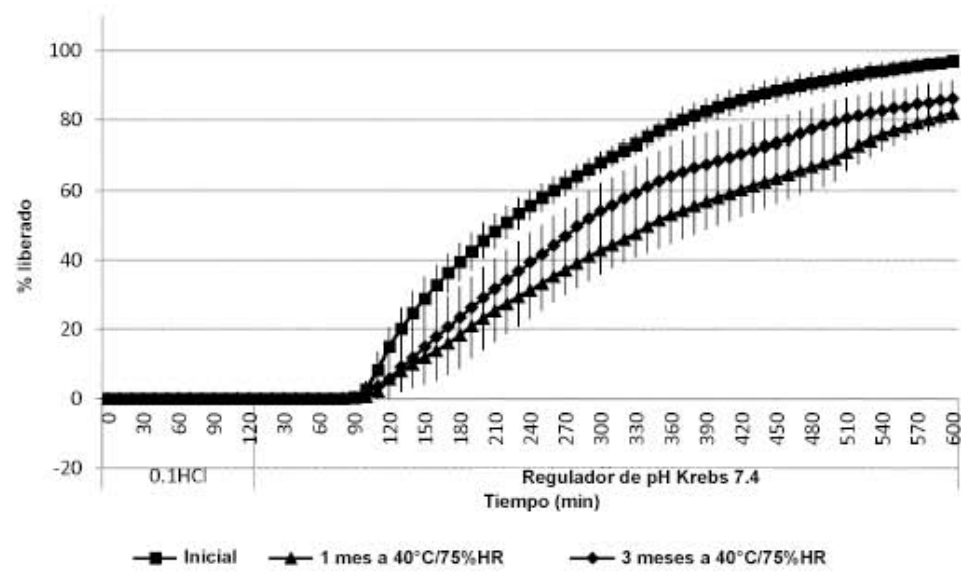


FIG. 7

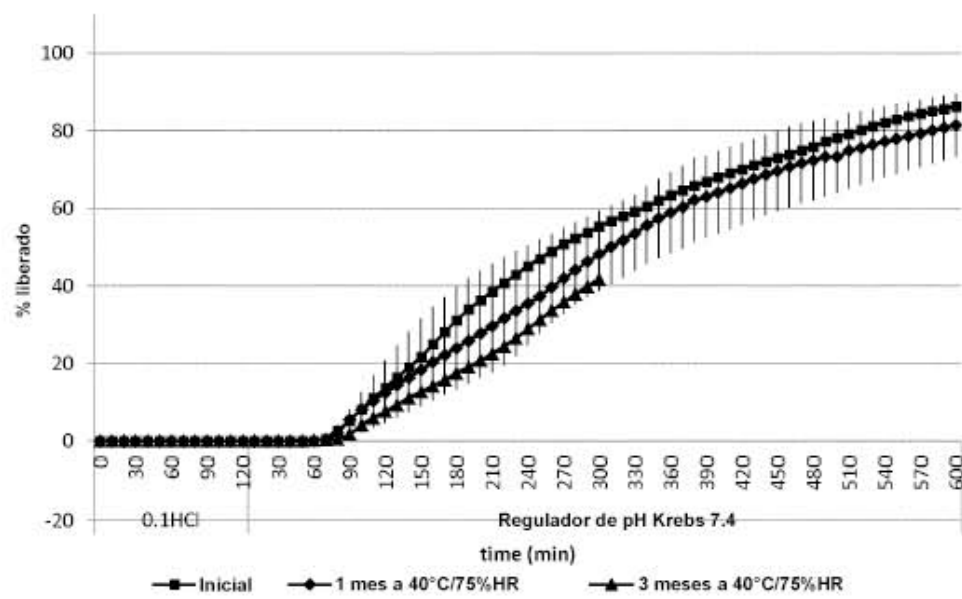


FIG. 8

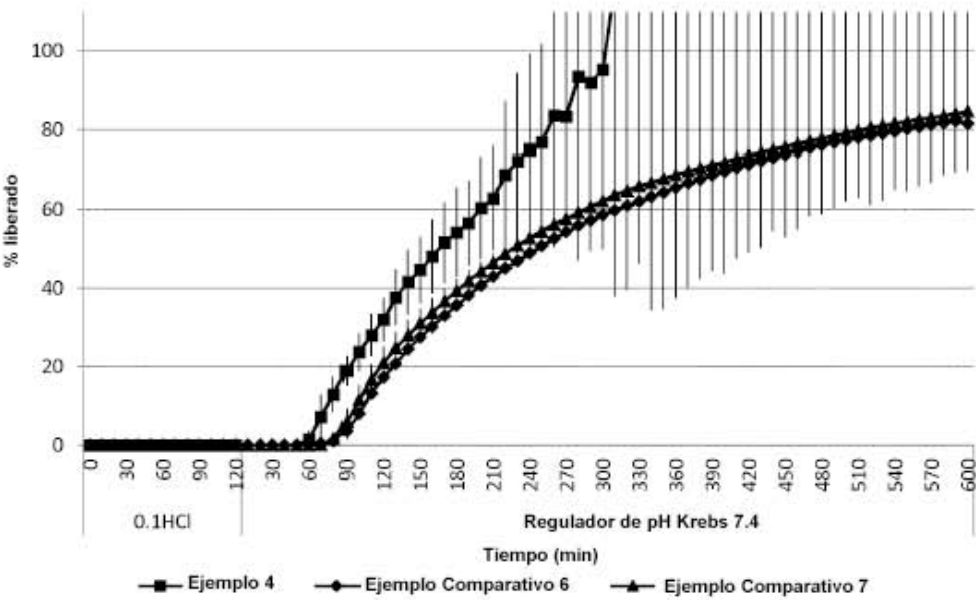


FIG. 5

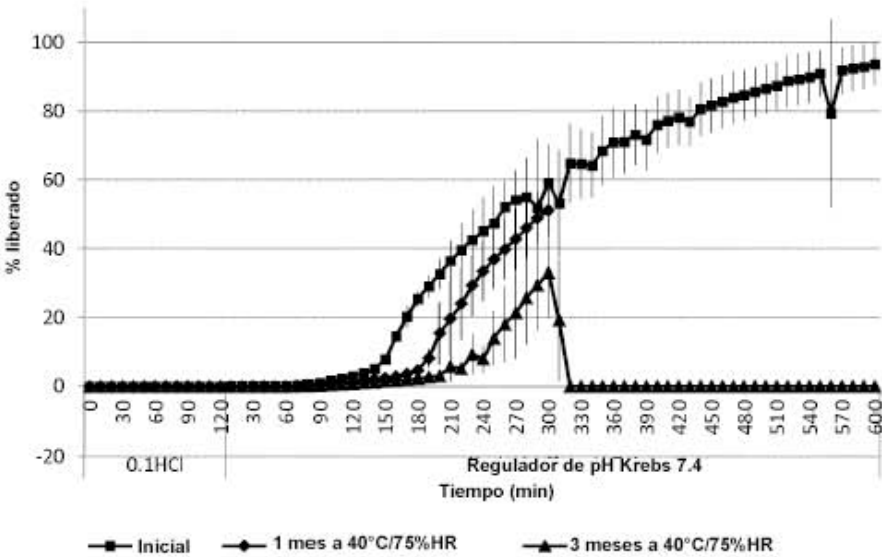


FIG. 6

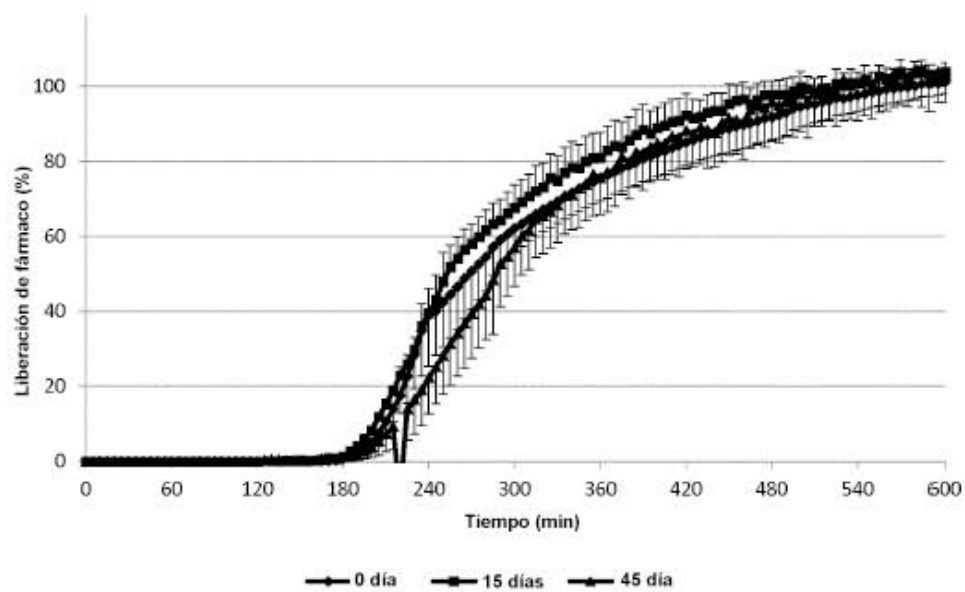


FIG. 3

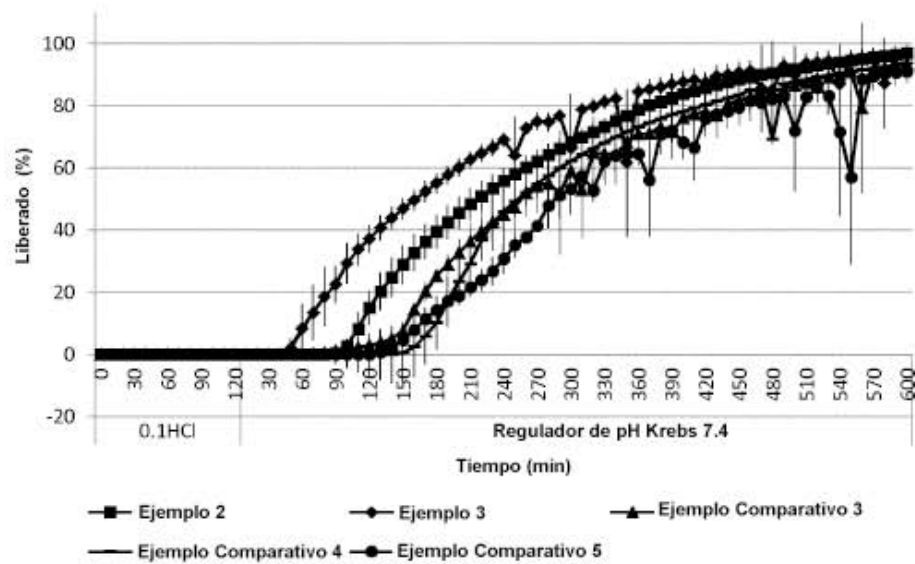


FIG. 4

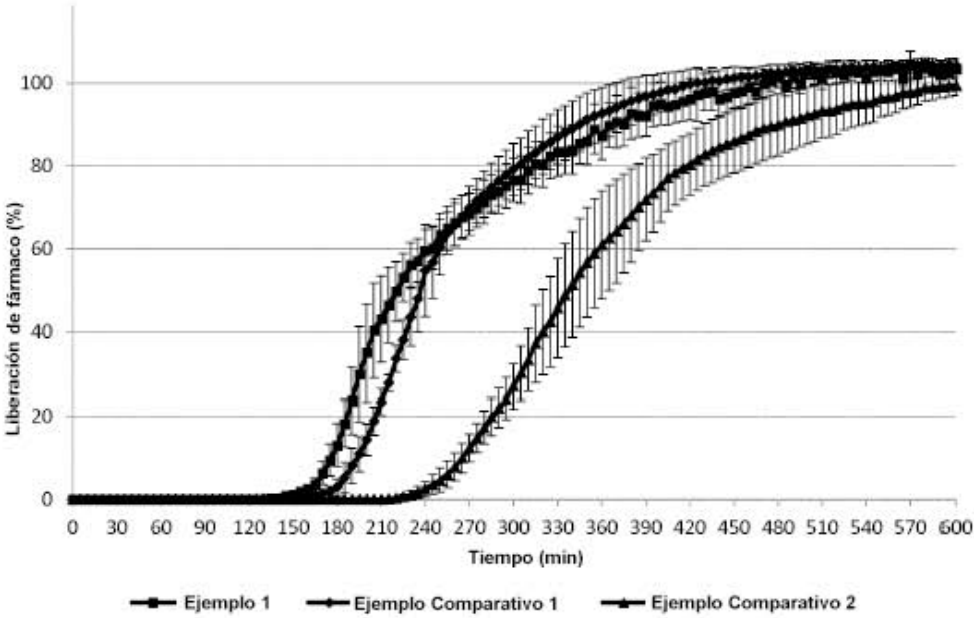


FIG. 1

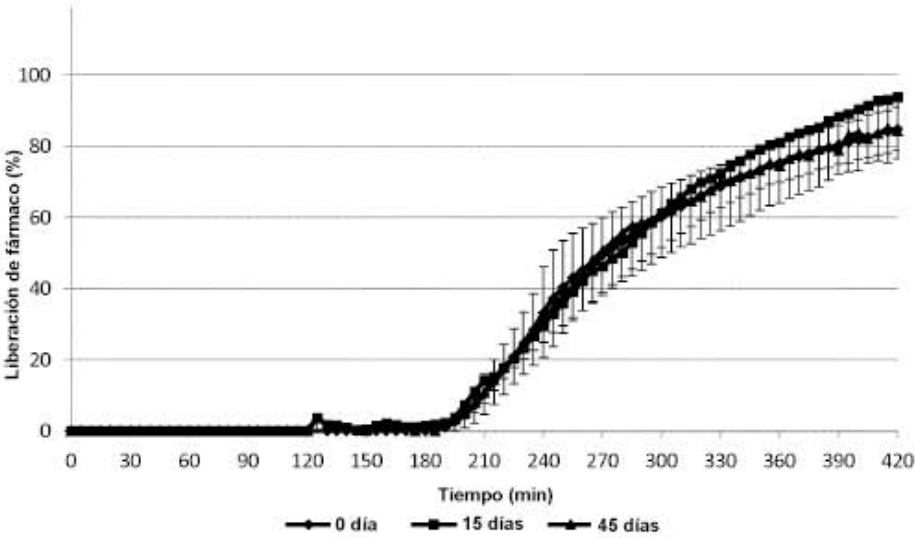


FIG. 2