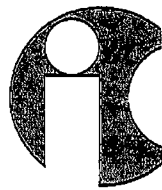


07



Industria y C
S U P E R I N T E N

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 14-174874- -00000-0000

Fecha: 2014-08-11 17:01:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-121249- -00025-0000

Fecha: 2014-08-11 17:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 73

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACION DE ADMINISTRACION COLONICA DE FARMACOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE UNIVERSITY COLLEGE LONDON

DOMICILIO LONDRES, REINO UNIDO

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 14-174874- -00000-0000
Fecha: 2014-08-11 17:01:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-121249- -00025-0000
Fecha: 2014-08-11 17:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 73

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

UNIVERSITY COLLEGE LONDON

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Reino Unido	Gower Street, Londres, WC1E 6BT, Reino Unido	Londres
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 08.121.249
De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5.

Comprobante de Pago No 14-0077378
Comprobante de Pago No 14-0085952

Fecha 2014/07/23
Fecha 2014/08/11

6.

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☒ Comprobante de pago por 31 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$961.000.

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **08.121.249**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 38959 notificada por fijación en lista del 01 de julio de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 12 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 13 de abril de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **08.121.249**

FORMULACIÓN DE ADMINISTRACIÓN COLÓNICA DE FÁRMACOS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación
5 de liberación retardada con un núcleo que comprende un
fármaco y un recubrimiento de liberación retardada. En
particular, ésta se refiere a una formulación de liberación
retardada para un fármaco, para la distribución al colon.

La dirección de los fármacos hacia el colon puede
10 ser utilizada como un medio para lograr la terapia local o el
tratamiento sistémico. 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 condiciones, la
15 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
20 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
25 sido también explotada en el desarrollo de formas de dosis de

distribución colónica de fármaco a través del uso, como materiales portadores, de polisacáridos complejos de origen natural que constituyen sustratos para las numerosas enzimas de las bacterias colónicas residentes. Estos materiales son
5 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 amorfa, pectina, quitosano y galactomanano.

La amilasa amorfa es resistente a la digestión por
10 las enzimas del tracto gastrointestinal superior. No obstante, ésta es fermentada en el colon por las enzimas α -amilasas producidas por más de la mitad de las 400 especies bacterianas residentes en el colon.

Una atracción principal del uso de los
15 polisacáridos en este procedimiento enzimático bacteriano para la distribución colónica de fármacos, es que los materiales utilizados son de buen grado, y así pues serían seguros para el uso en humanos. Estos son usualmente aplicados como recubrimiento o incorporados en el material de
20 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 la patente Europea EP-A-0343993 (BTG
25 Internacional Limited).

Una limitación mayor con estos materiales de origen natural, no obstante, es que éstos se hinchan excesivamente en medios acuosos, conduciendo la lixiviación de la carga del fármaco en las regiones gastrointestinales superiores. Para
5 evitar este problema, éstos han sido utilizados en una mezcla con materiales impermeables (por ejemplo, amilosa amorfa mezclada con etilcelulosa polimérica insoluble en agua). No obstante, el problema con tales modificaciones/mezclas es en encontrar el balance correcto entre la hidrofobicidad y la
10 hidrofiliicidad que podría prevenir la liberación inoportuna del fármaco en las regiones gastrointestinales superiores, pero que al mismo tiempo permitiría también el acceso de las enzimas al sustrato polisacárido y aseguraría la liberación del fármaco a una velocidad adecuada en el colon.

15 Un intento para resolver el problema del hinchamiento excesivo de la amilosa es descrito en la Patente Europea EP-A-0502032 (British Technology Group Ltd.). Este emplea un recubrimiento externo que comprende un material de celulosa o de polímero de acrilato formador de película, y
20 amilosa amorfa para una tableta que comprende un compuesto activo. Una modalidad tiene el compuesto activo recubierto primeramente con un recubrimiento interno de amilosa y luego un recubrimiento separado externo del material de celulosa o de polímero de acrilato. Otra modalidad más tiene un
25 recubrimiento externo que es una mezcla de amilosa y una

celulosa o polímero de acrilato. La referencia hace claro que la degradación de los materiales de celulosa *in vivo* es, en general, no dependiente del pH y se prefiere que esto sea también cierto para los materiales de acrilato. Cada ejemplo
5 descrito en la referencia es de un polímero celulósico o de acrilato independientemente 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
10 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
15 efectiva el hinchamiento. Otro recubrimiento de capa simple que es investigado es una mezcla de amilosa y dos polímeros acrílicos independientes del pH, a saber Eudragit® RS y RL, pero se encuentra que este recubrimiento no da tales resultados efectivos. Un recubrimiento soluble dependiendo
20 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,
25 adicional es descrita en WO-A-99/21536 (BGT Internacional

Limited). La composición de recubrimiento comprende una mezcla de amilosa y un polímero formador de película, insoluble en agua, que es formada a partir de un material polímero de acrilato o celulósico insoluble en agua. Como con
5 la Patente Europea EP-A-0502032, se hace claro que la degradación de los materiales de celulosa *in vivo* es, en general, no dependiente del pH y se prefiere que esto sea también cierto para los materiales de acrilato. Parecería que la especificación del PCT contiene un error tipográfico,
10 debido a que huelga decir que una forma preferida del material de acrilato es "Eudragit L cuya degradación es independientemente del pH". Se cree que esto debería referirse a "Eudragit® RL" cuya degradación es por supuesto independientemente del pH. No se puede pretender referirse a
15 Eudragit® L, ya que la degradación de este polímero es dependiente del pH.

WO-A-99/25325 (BTG Internacional Limited) también describe un recubrimiento de liberación retardada que comprende amilosa y (preferentemente) etilcelulosa o
20 alternativamente un polímero de acrilato, la degradación del cual es independientemente del pH. 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
25 a temperaturas mayores de 60°C, ya que la composición es

formada a temperaturas menores que ésta. Se debe notar que esta referencia también incluye el error tipográfico relacionado a Eudragit® L descrito anteriormente.

Los inventores notan que las formulaciones
5 descritas en las referencias de BTG discutidas anteriormente, utilizan en los recubrimientos amilosa en vez de almidón, y que la liberación desde las formulaciones es sostenida a lo largo de una porción del intestino.

El documento WO-A-03/068196 (Alizyme Therapeutics
10 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
15 amilosa amorfa en un recubrimiento de liberación retardada es descrito en la Patente Británica GB-A-2367002 (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
20 formadora de película, insoluble en agua, formada por ejemplo a partir de un derivado de celulosa, un polímero acrílico o una lignina.

El documento WO-A-01/76562 (Tampereen
Patentitoimisto Oy) describe una formulación farmacéutica
25 peroral 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.

El documento WO-A-2004/052339 (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 formada 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. El presente solicitante cree, no obstante, que los tamaños de partícula muy pequeños involucrados en esta referencia en la práctica no retardarían la liberación del núcleo bioactivo, más allá del estómago o el duodeno.

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. Los resultados indicaron que las composiciones poliméricas que comprenden los polimetacrilatos de liberación sostenida (Eudragit® RS y Eudragit® RL; polímeros insensibles al pH) con la inulina mostraron perfiles de hinchamiento que indican una adecuación para el uso como recubrimientos para la liberación colónica. No obstante, otros resultados indicaron que las composiciones poliméricas que comprenden inulina ya sea con Eudragit® FS o mezclas 1:1 de Eudragit® RS y Eudragit® S (polímeros dependientes de pH) podría no ser adecuada para tal uso debido a perfiles de hinchamiento indeseables.

La Patente de los Estados Unidos US-A-542221 (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. El material de coraza contiene un polímero formador de película en mezcla con el polisacárido. La proporción en peso de polisacárido al polímero formador de película es de 1:2 a 5:1, preferentemente de 1:4 a 4:1. Los ejemplos de polisacáridos adecuados incluyen aquellos polisacáridos que se pueden descomponer por las enzimas glucosídicas. Los polisacáridos que contienen cantidades considerables, preferentemente aproximadamente 20% en peso a 10% en peso de

unidades de galactosa y manosa son particularmente adecuados con la goma de algarroba, y la goma guar que es preferida. Los polímeros formadores de película preferidos incluyen polímeros de acrilato que son independientes del pH
5 (insolubles a todo lo largo del tracto intestinal) y dependientes del pH (insoluble en el jugo estomacal) pero insolubles en el jugo intestinal a pH 5.5 o superior). La referencia ejemplifica el uso de una mezcla de goma guar ya sea con Eudragit RL30 D (en una proporción 4:1), Eudragit®
10 L30 D (en una proporción 3:1) o Eudragit® S 100 (en una proporción 25:1) como un recubrimiento de tableta.

Un artículo en European Journal of Pharmaceutical Sciences (Krogars et al; 17; (2002): 23-30) describe el uso de Hylon^{MR} VII (un almidón de maíz rico en amilosa (~ 70% en
15 peso); Nacional Starch, Alemania) como una recubrimiento de película para tabletas que contienen un fármaco (teofilina). La disolución de las tabletas en medio ácido fue rápida con más del 75% del fármaco que se disuelve dentro de 15 minutos. El recubrimiento no contenía un segundo polímero formador de
20 película.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fármaco de liberación retardada que comprende una partícula con un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, comprendiendo el
25 núcleo un fármaco y el recubrimiento comprende una mezcla de

un primer material que es susceptible al ataque por las bacterias colónicas y un segundo material que tiene un umbral de solubilidad aproximadamente a pH 5 o superior, en donde el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste de almidón; amilosa, amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pullulano; carragenano; escleroglucano; quitina; curdulan y levan.

El primer material comprende un polisacárido, que contiene preferentemente una pluralidad de unidades de glucosa, preferentemente el polisacárido es almidón, amilosa o amilopectina, lo más preferentemente almidón.

Se ha descubierto sorprendentemente que el hinchamiento desventajoso de los materiales susceptibles al ataque por las bacterias colónicas, por ejemplo, amilosa, puede ser controlado por un material dependiente del pH que es soluble a pH 5 o superior. Además, los inventores han descubierto que, inesperadamente, los recubrimientos que contienen grandes proporciones de amilopectina podrían funcionar para proporcionar liberación colónica de un fármaco a partir de una formulación de dosis oral.

Una ventaja técnica adicional de la presente invención, en comparación por ejemplo, a la formulación descrita en WO-A-01/76562) es que sustancialmente ningún fármaco es liberado por un periodo prolongado (es decir,

mientras que el recubrimiento está siendo disuelto) 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
5 desde el comienzo en vez de retardado, y luego pulsátil.

La persona experta en la materia es capaz de determinar si un material es o no susceptible al ataque por bacterias colónicas utilizando técnicas que comprenden parte del conocimiento general común. Por ejemplo, una cantidad
10 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
15 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 maíz; almidón de trigo; almidón de maíz; almidón de
20 chícharo; almidón de papa; almidón de camote; almidón de tapioca; almidón de sorbo; almidón de sago; y almidón de raíz de arroz. El uso del almidón de maíz es ejemplificado más adelante.

El almidón es efectivamente una mezcla de dos
25 diferentes polisacáridos, a saber, 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
5 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
10 almidones que tienen 50% en peso de amilosa. Los almidones particularmente adecuados tienen de aproximadamente 65% en peso hasta aproximadamente 75% en peso, por ejemplo, aproximadamente 70% en peso de amilosa.

Los almidones adecuados para el uso en la presente
15 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,
20 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. El almidón "bajo en amilosa" no fue esperado
25 como adecuado, ya que el almidón bajo en amilosa es

típicamente degradado por las enzimas pancreáticas en el intestino delgado. Los almidones preferidos tienen no más de 50% en peso de amilopectina. Los almidones particularmente adecuados tienen de aproximadamente 25% en peso hasta 5 aproximadamente 35% en peso de amilopectina, por ejemplo, aproximadamente 30% en peso de amilopectina.

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 10 espectroscopia de infrarrojo cercano ("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 15 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 nicotinamidaadeninucleótico reducido ("NADPH"). La 20 cantidad de NADPH formadas es estequiométrica con el contenido de glucosa original. Los equipos de prueba adecuados para este procedimiento son disponibles (por ejemplo, R-Biopharm GmbH, Alemania). Otro método más que podría ser utilizado involucra someter el recubrimiento a 25 digestión por enzimas bacterianas, por ejemplo, α -amilasa

para producir ácidos grasos de cadena corta ("SCFA") que pueden ser cuantificados mediante cromatografía de gas líquido utilizando una columna capilar.

Los almidones preferidos tienen amilosa en su forma
5 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
10 invención. Los ejemplos de almidones "altos en amilosa" particularmente adecuados incluyen "Hylon^{MR} VII (Nacional Starch, Alemania) o Eurylon^{MR} 7 (Roquette, Lestrem, Francia) o Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, Estados Unidos) todos los cuales son ejemplos de un almidón de maíz que tiene
15 aproximadamente 70% en peso de amilosa.

La presente invención involucra el uso de un segundo material que se disuelve de una manera dependiente del pH. El segundo material tiene un "umbral de pH" que es el pH por debajo del cual éste es insoluble y en o por arriba
20 del cual éste es soluble. El pH del medio circunvecino dispara la disolución del segundo material. De este modo, ninguno (o esencialmente ninguno) del segundo material se disuelve por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circunvecino alcanza (o excede) el umbral de pH, el
25 segundo material se vuelve soluble. Por "insoluble" se

entiende que 1 g del segundo material requiere más de 10,000 ml del solvente (medio circunvecino) para disolver a un pH dado. Por "soluble" se entiende que 1 g del segundo material requiere menos de 10,000 ml, preferentemente menos de 5,000 5 ml, más preferentemente menos de 1000 ml, o más preferentemente menos de 100 ml ó 10 ml de solvente para disolverse a un pH dado. El medio circunvecino significa preferentemente el medio en el tracto gastrointestinal, tal como el jugo gástrico o el jugo intestinal. Alternativamente, 10 el medio circunvecino puede estar en el equivalente *in vitro* del medio en el tracto gastrointestinal.

El pH normal del jugo gástrico está usualmente en el intervalo de 1 a 3. El segundo material es insoluble por debajo de pH 5 y soluble a pH 5 o superior, y soluble 15 aproximadamente a pH 5 o superior, y de este modo, es usualmente insoluble en el jugo gástrico. Tal material puede ser referido como material "entérico".

El segundo material es soluble a pH 5 o superior, por ejemplo, en el jugo intestinal. El pH del jugo intestinal 20 se incrementa gradualmente desde aproximadamente 6 en el duodeno hasta aproximadamente 7 a 8 en el colon. El segundo material es preferentemente insoluble por debajo de pH 6.5 (y soluble a aproximadamente a pH 6.5 o superior) y, más preferentemente, es insoluble por debajo de pH 7 (y soluble a 25 pH de aproximadamente 7 o superior).

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.

5 El segundo material es típicamente un material polimérico formador de película tal como un polímero de acrilato 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
10 de acetato de celulosa ("CAT"); y succinato de acetato de hidropilmetilcelulosa. Los ejemplos de polímeros basados en polivinilo adecuados incluyen ftalato de acetato de polivinilo ("PVAP").

El segundo material es preferentemente un co-
15 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).
20 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.
25 La proporción ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1

hasta aproximadamente 1:2, 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, preferentemente de 5 aproximadamente 135,000.

Los co-polímeros aniónicos de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) preferidos incluyen Eudragit® L (proporción ácido éster de aproximadamente 1:1; PM de aproximadamente 135,000; umbral de pH de 10 aproximadamente 6.0); Eudragit® (proporción ácido éster de aproximadamente 1:2; PM de aproximadamente 135,000; umbral de pH de aproximadamente 7); y Eudragit® FS (un poli(acrilato de metilo/metacrilato de metilo/ácido metacrílico); proporción ácido éster de aproximadamente 1:10; PM de aproximadamente 15 220,000; umbral de pH de aproximadamente 7).

El segundo material puede ser un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. El Eudragit® L100-55 poli(ácido metacrílico)/acrilato de etilo); proporción ácido:éster de aproximadamente 1:1; PM de aproximadamente 20 250,000; umbral de pH de aproximadamente 5.5 es adecuado. Los co-polímeros de Eudragit® son fabricados y/o distribuidos por Degusta AG, Darmstadt, Alemania.

Las mezclas de materiales poliméricos formadores de película pueden ser utilizadas como sea apropiado. Un ejemplo 25 de una mezcla adecuada podría incluir, por ejemplo una mezcla

1:1 de Eudragit® L y Eudragit® S. No obstante, el uso de un material polimérico formador de película, particular, por ejemplo, un copolímero de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) sólo, es también preferido.

5 El uso de Eudragit® S solo como el segundo material es particularmente preferido.

 En una modalidad preferida, se ha encontrado que una mezcla de dos polímeros adecuados a una proporción adecuada, aplicados como un recubrimiento de película sobre
10 un núcleo, al menos reduce al mínimo, y puede sustancialmente eliminar la liberación del fármaco en el estómago y el intestino delgado. La liberación subsecuente del fármaco en el colon se cree que ocurre por los disparos fisiológicos activos combinados: por ejemplo, por disolución del segundo
15 material, particularmente Eudragit® S, y digestión del primer material, por ejemplo, almidón o amilosa.

 La proporción del primer material al segundo material es típicamente menor de 99:1 y puede en algunos casos ser hasta de 50:50. La proporción es usualmente hasta
20 de 35:65 y es preferentemente de aproximadamente 15:85 a 35:65, por ejemplo, 15:85 a 30:70. El inventor ha descubierto que una proporción del primer material al segundo material de aproximadamente 25:75 a aproximadamente 35:65, por ejemplo, aproximadamente 30:70, es particularmente adecuada para
25 dirigir la liberación del fármaco hacia el colon,

particularmente si el primer material es almidón y el segundo material es Eudragit® S. La mezcla del primero y segundo materiales es preferentemente sustancialmente homogénea.

Opcionalmente, los excipientes convencionales tales como plastificantes para la formación de película (por ejemplo, citrato de trietilo), y agentes anti-adherentes (tales como monoestearatos de glicerilo) puede ser incluida en cantidades hasta de 30% en peso de la composición final de la preparación del recubrimiento polimérico.

El espesor del recubrimiento de la partícula 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 espesor (en µm) para una composición de recubrimiento dada es independiente del tamaño del núcleo.

El espesor del recubrimiento puede ser también medido por la "ganancia teórica en peso" ("TWG", por sus

siglas en inglés) de la formulación recubierta. La TWG para la presente formulación dependerá de un número de factores que incluyen la composición del recubrimiento y el tamaño del núcleo que va a ser recubierto. Por ejemplo, en modalidades
5 donde el núcleo es una tableta pequeña (por ejemplo que tiene un diámetro de aproximadamente 8 mm) y el recubrimiento comprende almidón alto en amilosa y Eudragit® S (por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 30:70), la TWG es típicamente de aproximadamente 4% hasta aproximadamente 12%,
10 por ejemplo, de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 10%, preferentemente de aproximadamente 8% hasta aproximadamente 9%. En modalidades donde el núcleo es una pella (por ejemplo, que tiene un diámetro de aproximadamente 1 mm) que tiene el mismo recubrimiento, la TWG puede ser de aproximadamente 15%
15 hasta aproximadamente 35%, por ejemplo, de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 30%, preferentemente de aproximadamente 25%.

Al decir que el recubrimiento comprende una mezcla del primero y el segundo materiales, se pretende excluir la
20 forma de dosis conocida de capas múltiples (descrita por ejemplo en Milojevic et al., descrita anteriormente) en la cual un núcleo activo es recubierto primeramente con un recubrimiento interno de amilosa y luego con un recubrimiento externo de Eudragit® L100. En el contexto de la presente
25 invención, tal forma de dosis de capas múltiples no comprende

una mezcla de almidón de Eudragit® L100. El recubrimiento es preferentemente una capa simple de una mezcla del primero y segundo materiales, preferentemente una mezcla homogénea.

La formulación de la presente invención puede no obstante tener una capa adicional, ya sea entre el núcleo activo y la capa que comprende la composición de liberación retardada de la presente invención, y/o una capa externa que recubre la capa de la composición de liberación retardada de la presente invención. Por ejemplo, si la capa de la composición de liberación retardada comprende una mezcla de Eudragit® L y almidón, la adición de una capa externa de un material de recubrimiento de liberación dependiente del pH que tiene un umbral de pH de aproximadamente 7, por ejemplo, Eudragit® S, puede ser preferible. En modalidades preferidas, el recubrimiento de liberación retardada de la presente invención es aplicado directamente al núcleo activo, por ejemplo, no existe capa adicional entre este recubrimiento y el núcleo activo. El recubrimiento de liberación retardada de la presente invención es preferentemente el recubrimiento externo de la formulación. Ventajosamente, se ha encontrado que ninguna capa externa adicional es requerida para asegurar que la composición sea una composición de liberación retardada.

La composición forma preferentemente un recubrimiento alrededor del bioactivo que es lo más

preferentemente la mezcla de almidón y Eudragit® S. El "bioactivo" es usualmente el núcleo que comprende el fármaco.

La formulación comprende al menos una partícula con un núcleo y un recubrimiento para el núcleo. La formulación
5 puede comprender cualquier forma de dosis oral recubierta adecuada, incluyendo cápsulas, tabletas, mini-tabletas; pellas; gránulos y cristales.

El diámetro mínimo de cada partícula es típicamente de al menos aproximadamente 10^{-4} m, usualmente al menos
10 aproximadamente 5×10^{-4} m y preferentemente, al menos aproximadamente 10^{-3} m. El diámetro máximo es usualmente no mayor de 30 mm, típicamente no mayor de 20 mm y, preferentemente no mayor de 10 mm. En modalidades preferidas, la partícula tiene un diámetro de aproximadamente 0.2 mm
15 hasta aproximadamente 15 mm, preferentemente de aproximadamente 1 m hasta aproximadamente 4 mm (por ejemplo, para pellas o mini-tabletas) o de aproximadamente 6 mm hasta aproximadamente 12 mm (por ejemplo, para ciertas tabletas o cápsulas). El término "diámetro" se refiere a la dimensión
20 lineal más grande a través de la partícula.

La formulación puede comprender una pluralidad de partículas con el fin de proporcionar una dosis simple del o de los fármacos, particularmente en modalidades en las cuales la partícula es "pequeña" por ejemplo, teniendo un diámetro
25 menor de 5 mm. Las formas de dosis unitaria múltiple que

comprende partículas que tiene un diámetro menos de 3 mm son preferidas.

La presente invención tiene aplicación en una formulación de liberación de fármaco multifásica que
5 comprende al menos dos pluralidades de partículas, por ejemplo, pellas recubiertas en la misma forma de dosis por ejemplo, una cápsula en la cual las partículas de una pluralidad son diferenciadas de las partículas de la o cada una de la otra pluralidad por el recubrimiento, los
10 recubrimientos pueden diferir de la pluralidad al siguiente en términos del espesor de recubrimiento o de la composición, por ejemplo, la proporción y/o la identidad de los componentes. Las formulaciones de liberación de fármaco multi-fásicas podrían ser particularmente adecuadas para los
15 que sufren de la enfermedad de Crohn que afectan diferentes regiones a lo largo del intestino.

El "núcleo" es usualmente un cuerpo sólido simple. El núcleo puede consistir del o de los fármacos solos o puede ser una esfera de material comestible, por ejemplo azúcar,
20 que es recubierta con una capa que comprende el o los fármacos. Más usualmente, no obstante, el núcleo consiste de una mezcla de o de los fármacos con un material rellenedor o diluyente, por ejemplo, lactosa o material de celulosa tal como celulosa micro-cristalina; un aglutinante por ejemplo,
25 polivinilpirrolidona ("PVP"); un desintegrador, por ejemplo

Ac-Di-Sol^{MR} (por ejemplo, croscarmelosa de sodio); y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio. El núcleo puede ser un granulado comprimido que comprende al menos algunos de estos materiales.

5 La liberación a partir de las formulaciones de acuerdo a la presente invención es retardada hasta el intestino y preferentemente hasta el colon. La liberación a partir de ciertas formulaciones puede también ser sostenida. No obstante, en modalidades preferidas, la liberación es
10 pulsátil.

 Una formulación es usualmente definida como resistente a los jugos gástricos si existe menos de 10% en peso de liberación del fármaco en medio ácido después de 2 horas. Las formulaciones de acuerdo a la presente invención
15 muestran típicamente muchos menos de 10% en peso de liberación del fármaco en medio ácido y pueden ser consideradas como resistentes al jugo gástrico. Las formulaciones muestran usualmente al menos 1% en peso de liberación del fármaco en medio ácido, y típicamente,
20 muestran sustancialmente ausencia de liberación del fármaco en medios ácidos. Cuando el almidón es combinado con un material formador de película de acrilato para formar el recubrimiento para el núcleo, típicamente menos del 5% de liberación del fármaco ocurre en 5 horas en condiciones que
25 simulan el estómago y el intestino delgado. En la combinación

del almidón con un material formador de película celulósica para el recubrimiento para el núcleo, típicamente menos de 10% de liberación del fármaco ocurre en 5 horas en condiciones que simulan el estómago y el intestino delgado.

5 El tiempo entre la exposición inicial a las condiciones adecuadas para la liberación del fármaco y el inicio de la liberación del fármaco, es conocido como el "tiempo de retraso". El tiempo de retraso depende de un número de factores incluyendo el espesor de recubrimiento y
10 la composición del mismo. Las formulaciones de acuerdo a la presente invención usualmente muestran un tiempo de retraso en condiciones colónicas de al menos 30 minutos. En la mayorías de las modalidades de la presente invención, el tiempo de retraso es de aproximadamente 30 minutos hasta
15 aproximadamente 3 horas, en formulaciones preferidas, el tiempo de retraso es preferentemente de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas.

El tiempo entre la exposición inicial a las condiciones adecuadas para la liberación del fármaco y la
20 liberación completa del fármaco también depende de un número de factores que incluyen la composición de recubrimiento y en la naturaleza del fármaco. En la mayoría de las modalidades de la presente invención, este tiempo es usualmente no mayor de 5 horas. En modalidades preferidas, este tiempo es
25 usualmente no mayor de 4 horas.

A manera de un ejemplo, en modalidades en las cuales un núcleo de tableta es recubierto a un espesor de 8% al 9% de TWG con un recubrimiento que comprende un almidón alto en amilosa y Eudragit S (30:70), el tiempo entre la liberación inicial y la liberación completa puede ser menor de aproximadamente 2 horas, preferentemente menor de 1.5 horas.

En una modalidad preferida, el núcleo es una pella que tiene un diámetro de aproximadamente 1 mm. En otra modalidad, el núcleo es una tableta que tiene un diámetro de aproximadamente 8 mm. En ambos casos, el recubrimiento es preferentemente una mezcla de 30:70 de almidón alto en amilosa, por ejemplo, Eurylon^{MR} 7, y un polímero acrílico, por ejemplo, Eudragit^{MR} S. En ambas modalidades preferidas, el núcleo es recubierto a un espesor de aproximadamente 100 μ m el cual es de aproximadamente 8% hasta aproximadamente 9% de TWG para la tableta y de aproximadamente 27% hasta aproximadamente 32% en peso para la pella.

De acuerdo a un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de acuerdo al primer aspecto para el uso en un método de tratamiento médico del cuerpo humano animal mediante 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
5 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.

10 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
15 5-aminosalicílico ("5-ASA").

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
20 Crohn y colitis ulcerativa); IBS; estreñimiento; diarrea; infección, y carcinoma; particularmente cáncer de colon o colorrectal).

Para el tratamiento o prevención de IBD, la formulación puede comprender al menos un fármaco seleccionado
25 del grupo que consiste de agentes anti-inflamatorios (por

ejemplo, 5-ASA); esteroides (por ejemplo, prednisolona; budesonida o fluticasona); inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina; ciclosporina y metotrexato); y antibióticos.

Para el tratamiento o prevención del cáncer, la
5 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;
10 y derivados farmacológicamente aceptables y sales de los mismos. Para la prevención del cáncer del colon o cáncer colorrectal, principalmente en pacientes que sufren de colitis, la formulación puede comprender el agente anti-inflamatorio 5-ASA.

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

Los derivados farmacológicamente aceptables y/o
20 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
25 aplicación ya sea en el tratamiento de IBD (particularmente,

colitis ulcerativa) o la prevención del cáncer de colon o
cáncer colorrectal (principalmente en pacientes con colitis),
utilizando 5-ASA. Este tiene también aplicación como un
portal de entrada de fármacos hacia la circulación sistémica
5 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 un tercer aspecto de la invención, se
10 proporciona un método para dirigir un fármaco al colon, que
comprende administrarle a un paciente una formulación como se
definió anteriormente.

En un cuarto aspecto de la invención, se
proporciona el uso de una formulación como se definió
15 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
20 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
25 anteriormente, para el uso en el tratamiento del carcinoma.

Además, se proporciona también el uso de 5-ASA 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 colorrectal.

5 De acuerdo a un quinto 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.

10 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
15 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,
20 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.

25 De acuerdo a un sexto aspecto de la presente

invención, se proporciona un método para preparar una formulación de fármaco de liberación retardada de acuerdo al primer aspecto, el método comprende:

5 y formar un núcleo que comprende al menos un fármaco;

el recubrimiento del núcleo con una preparación de recubrimiento polimérica que comprende una mezcla de un primer material que es susceptible al ataque de las bacterias colónicas, y un segundo material que tiene un umbral de pH de 10 aproximadamente pH 5 o superior,

en donde el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste de almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pullulano; carragenano; 15 escleroglucano; quitina; curdulano y levano. Los polisacáridos preferidos son como se describen anteriormente. El núcleo es preferentemente recubierto por aspersion con la preparación de recubrimiento polimérico.

En modalidades en las cuales el núcleo es formado a 20 partir de un granulado comprimido, el método comprende preferentemente:

mezclar en seco el o los fármacos con al menos un excipiente para formar una mezcla seca;

granular en base húmeda al menos una porción de la 25 mezcla seca para formar un granulado húmedo;

comprimir al menos una porción de granulado húmedo para formar el núcleo; y

recubrir por rocío o aspersión del núcleo con la preparación de recubrimiento polimérico para formar la
5 formulación de fármaco de liberación no retardada. Una máquina de recubrimiento por aspersión en lecho fluidizado es preferentemente utilizada para recubrir el o los núcleos con la preparación de recubrimiento polimérica para formar la o las partículas de la formulación.

10 En modalidades preferidas, el método comprende:

la formación de una dispersión acuosa que comprende el primer material;

la formación de una solución alcohólica o acuosa que comprende el segundo material; y

15 la adición, preferentemente gota a gota, de al menos una porción de la dispersión acuosa del primer material al menos a una porción de la solución alcohólica o acuosa del segundo material, para formar la preparación del recubrimiento polimérico.

20 El primer material es usualmente dispersado en al menos un alcohol, preferentemente un alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metanol; etanol; propan-1-ol; propan-2-ol; butan-1-ol; butan-2-ol; y mezclas de los mismos, particularmente butan-1-ol solo, y luego el agua es
25 usualmente agregada subsecuentemente con buena agitación. La

dispersión acuosa resultante es usualmente calentada a ebullición y luego enfriada con agitación toda la noche. El propósito del o de los alcoholes es solvatar el primer material listo para formar la dispersión acuosa.

5 Alternativamente, el material puede ser dispersado directamente en agua.

El segundo material es típicamente disuelto en al menos un solvente, por ejemplo agua o un solvente orgánico. El solvente orgánico puede ser un alcohol, por ejemplo

10 metanol; etanol; propan-2-ol; metilglicol; butilglicol; acetona; acetato de metilglicol; y mezclas de los mismos tales como acetona y alcohol isopropílico (por ejemplo en una proporción de aproximadamente 4:6). El segundo material es preferentemente disuelto en etanol (preferentemente de 85 a

15 98%), bajo una agitación de alta velocidad.

La preparación de recubrimiento polimérica es preferentemente formada mediante la adición de una cantidad apropiada de la dispersión acuosa a la solución alcohólica, gota a gota bajo agitación rápida. El o los excipientes

20 adicionales tales como un plastificante (por ejemplo citrato de trietilo) y/o un lubricante (por ejemplo monoestearato de glicerilo) es usualmente agregado a la preparación mientras que se agita.

Un número de modalidades preferidas de la presente

25 invención será descrito ahora con referencia a las figuras,

en las cuales:

La **Figura 1** es una gráfica que describe los perfiles de disolución de las tabletas de prednisolona recubiertas con película mixta al 5% de TWG y tabletas 5 recubiertas con Eudragit® S al 5% de TWG en amortiguador de pH 7.0;

La **Figura 2** es una gráfica que describe los perfiles de disolución de las tabletas recubiertas con película mixta como para la Figura 1, pero con 6% de TWG;

10 La **Figura 3** es una gráfica que describe los perfiles de disolución de las tabletas recubiertas con película mixta como para la Figura 1, pero con 7.4% de TWG;

La **Figura 4** es una gráfica que describe los perfiles de disolución de las tabletas recubiertas con 15 película mixta como para la Figura 1, pero con 8.3% de TWG;

La **Figura 5** es una gráfica que describe los perfiles de disolución de las tabletas de prednisolona recubiertas con 30% de almidón: 70% de Eudragit S a diversas ganancias de peso de polímero y tabletas recubiertas con 20 Eudragit® S al 5% de TWG;

La **Figura 6** es una gráfica que describe los perfiles de disolución de las tabletas de prednisolona recubiertas con 30% de almidón: 70% de Eudragit® S en amortiguador de pH 6.0, con y sin pancreatina;

25 La **Figura 7** es una gráfica que describe la

liberación del fármaco a partir de las tabletas de prednisolona recubiertas a 8.3% de TWG en amortiguador de pH 6.8 que contiene 50 U/ml de amilasa;

La **Figura 8** es una gráfica que describe el perfil
5 de disolución de las tabletas de 5-ASA recubiertas con 30% de almidón: 70% de Eudragit® S a 8.3% de TWG en amortiguador de pH 6.8;

La **Figura 9** es una gráfica que describe el perfil
de disolución de las tabletas de 5-ASA recubiertas con 30% de
10 almidón: 70% de Eudragit® S a diversas ganancias en peso de polímero en amortiguador de pH 6.8 que contiene 50 U/ml de amilasa;

La **Figura 10** es una gráfica que describe los
perfiles de disolución de las tabletas de prednisolona
15 recubiertas con 70% de Eudragit® S: 30% en peso de almidón que tiene ya sea 70% en peso o bien 27% en peso de amilosa en amortiguador de pH 7;

La **Figura 11** es una gráfica que describe los
perfiles de disolución de las tabletas de prednisolona como
20 para la Figura 10 en amortiguador de pH 6.8;

La **Figura 12** es una gráfica que describe los
perfiles de disolución de las tabletas de prednisolona como
para la Figura 10 en amortiguador de pH 6.8 que contiene 50
U/ml de amilasa;

25 La **Figura 13** es una gráfica que describe el perfil

de disolución de las tabletas de prednisolona recubiertas con 70% de Eudragit® L: 30% de almidón a 8.3% de TWG en amortiguador de pH 5.5;

La **Figura 14** es una gráfica que describe el perfil
5 de disolución de las tabletas de prednisolona como para la Figura 13 en amortiguador de pH 5.5 que contiene 50 U/ml de amilasa,

La **Figura 15** es una gráfica que describe el perfil
de disolución de las tabletas de prednisolona recubiertas con
10 70% de HPMCAS-HG: 30% de almidón en amortiguador de pH 6.5;

La **Figura 16** es una gráfica que describe el perfil
de disolución de las tabletas de prednisolona como para la
Figura 15 en amortiguador de pH 6.5 que contiene 50 U/ml de amilasa; y

15 La **Figura 17** es una gráfica que describe el perfil
de disolución de las tabletas de prednisolona como para la
Figura 15 en amortiguador de pH 6.8.

EJEMPLO 1

20 Preparación de las Tabletetas de Prednisolona

Las tabletas de prednisolona (200 mg de peso, de 8 mm de diámetro y bicóncavas estándares) fueron preparadas de acuerdo a la siguiente fórmula:

	Lactosa	85%
	Prednisolona	5%
	PVP	5%
	Ac-Di-Sol ^{MR}	4% (2/3 intragranular y 1/3
5		extragranular)
	estearato de magnesio	1% (extragranular)

La prednisolona fue mezclada en seco con los excipientes y luego granulada en base húmeda. Los gránulos de
10 fracción de tamaño de 500-710 µm fueron comprimidos utilizando una máquina tableteadora de punción simple (Manesty, Reino Unido).

Formulación para la dispersión acuosa de almidón

15	Eurylon ^{MR} 7	16 g
	Butan-1-ol	32 g
	Agua	352 g

El almidón Eurylon^{MR} 7 fue dispersado perfectamente en el butan-1-ol y el agua fue subsecuentemente agregada con
20 buena agitación. La dispersión resultante fue luego calentada hasta ebullición, y enfriada con agitación toda la noche. El contenido porcentual de sólidos de la dispersión enfriada fue calculado con base en el peso final de la dispersión (permitiendo la evaporación durante el calentamiento).

Formulación para la solución de Eudragit® S

La solución de Eudragit® S fue preparada mediante disolución del polímero Eudragit® S 100 en etanol al 96% bajo agitación de alta velocidad. La solución final contenía 5 aproximadamente 6% de sólidos poliméricos.

Dispersión de recubrimiento mixta de almidón-Eudragit®

Cantidades aproximadas de la dispersión de almidón y la solución de Eudragit® fueron mezcladas para dar las 10 proporciones requeridas establecidas como la sustancia polimérica anhidra. El almidón fue siempre agregado a la solución Eudragit® gota a gota bajo agitación rápida. Las dispersiones resultantes se dejaron en agitación por dos horas antes de la adición de los excipientes y por otras dos 15 horas después de la adición de los excipientes. Los excipientes agregados fueron:

	Citrato de trietilo	10% de la sustancia polimérica anhidra
20	Monoestearato de glicerilo	5% de la sustancia polimérica anhidra

La preparación de recubrimiento polimérica mixta, final fue recubierta como películas sobre las tabletas utilizando una máquina de recubrimiento por aspersión en

lecho fluidizado. El espesor de recubrimiento fue estimado como el incremento en el porcentaje en peso de las tabletas después del recubrimiento (% TWG)

Los parámetros de recubrimiento por aspersión
5 fueron como sigue:

Velocidad de flujo	0.7 ml/minuto
Presión de atomización	0.2 barías
temperatura de recubrimiento	40°C

10 Pruebas in vitro

La dispersión del almidón fue preparada a partir de Eurylon 7, un almidón de "alta amilasa", y mezclada con una solución de Eudragit® S en etanol. La composición y el método de preparación para las dispersiones de recubrimiento son
15 como se describen anteriormente. Diversas combinaciones de almidón/Eudragit® S fueron preparadas conteniendo 15%, 20%, 25%, 30% y 35% de almidón. Las dispersiones de recubrimiento mixtas de Eudragit®/almidón fueron luego recubiertas como película sobre tabletas de prednisolona preparadas de acuerdo
20 al método anteriormente descrito. Las tabletas fueron recubiertas a espesores variantes calculados como la ganancia en peso total sobre el polímero, para determinar también el espesor de recubrimiento óptimo. La mezcla de recubrimiento produjo películas de buena calidad hasta una proporción de

30% de almidón.

Las tabletas recubiertas fueron luego probadas *in vitro* para liberación del fármaco en solución de amortiguador de pH variante. La proporción óptima de almidón/Eudragit® S y la ganancia en peso de recubrimiento estuvo principalmente basada sobre la comparación del perfil de disolución con las tabletas convencionales recubiertas con Eudragit® S.

Los resultados se muestran en las Figuras 1-7.

Muy sorprendentemente, estas tabletas recubiertas con película mixta fueron capaces de resistir la liberación del fármaco en HCl de pH 1.2 que simula el medio gástrico (ver el lado izquierdo de las gráficas de las Figuras 1-6).

No existió tampoco liberación del fármaco a partir de cualquiera de las tabletas recubiertas por hasta 12 horas en pH 6.8 que simula el medio del intestino delgado (ver Figura 6). Los estudios previos *in vitro* utilizando polímeros mixtos de amilosa/acrilato basados en Eudragit® RL insoluble en agua y productos RS, mostró hinchamiento descontrolable y liberación rápida del fármaco en ácido y amortiguador (Milojevic et al., 1996).

Los perfiles de liberación del fármaco a partir de las tabletas recubiertas en medio amortiguador de pH 7.0 se muestran en las Figuras 1 a la 5. Con base en un análisis de los perfiles de disolución, las tabletas recubiertas con una

mezcla de 30% de almidón/Eudragit® a un espesor de película equivalente a TWG de 8.3% fue juzgado como óptimo, y fueron probadas adicionalmente para evaluar la capacidad de digestión del componente de almidón de la película.

5 Las tabletas fueron probadas en disolución en amortiguador de pH 6.8 que contenía 50 U (unidades)/ml de α -amilasa derivada de *B. licheniformis* (ver Figura 7). Se llevó a cabo también una prueba de disolución en medio de pH 6.8 con pancreatina para probar si el almidón es o no digerible
10 por la α -amilasa pancreática (ver Figura 6).

Los resultados de las pruebas de disolución en presencia de las enzimas muestran que el componente de almidón de la película es indigestible en presencia de la pancreatina (sugiriendo la resistencia en el intestino
15 delgado), pero la liberación del fármaco ocurrida dentro de tres horas en presencia de α -amilasa a partir de *B. licheniformis*. Estos resultados proporcionan evidencia de que la película mixta resiste la liberación del fármaco en condiciones simuladas del tracto gastrointestinal superior,
20 pero es digerible en presencia de enzimas bacterianas (incluso a un pH menor que el pH de umbral del polímero Eudragit® S para disolución).

Estudio in vivo en voluntarios saludables

25 Después del éxito sorprendente de los estudios in

vitro con las tabletas recubiertas con la película mixta de almidón/Eudragit® S, se probó el funcionamiento de la forma de dosificación en sujetos humanos saludables. Las tabletas fueron radiomarcadas con indio-111 y administradas a ocho voluntarios masculinos saludables en tres ocasiones separadas. El tránsito y el sitio de desintegración de la tableta en el tracto gastrointestinal fue seguido utilizando una cámara gamma.

El tiempo y el sitio de desintegración de estas tabletas de película mixta pueden ser observados en la Tabla 1. Los resultados muestran una dirección colónica sorprendentemente excelente, con desintegración de la tableta que ocurre principalmente en el colon.

Los resultados a partir del estudio con voluntarios saludables proporcionan evidencia de que el almidón y el Eudragit® mezclados a una proporción de 30% de almidón a 70% de Eudragit® S y recubiertos sobre tabletas a aproximadamente 8.3% de TWG, es capaz de resistir la desintegración de la tableta en el estómago y en el intestino delgado, pero disparan la desintegración en el colon.

La Tabla 1 muestra el sitio y el tiempo de desintegración de tabletas recubiertas con 30% de almidón y 70% de Eudragit® S en ocho voluntarios masculinos saludables en tres ocasiones separadas.

Clave para la Tabla 1

- 5
- 10
- "En ayunas"
- "pre-alimentado"
- "Alimentado"
- "ICJ"
- "AC"
- "HF"
- "SF"
- tableta dada en un est3mago vac3o;
- tableta dada en un est3mago vac3o, pero la administraci3n de la comida 30 minutos despu3s de la dosis; y
- tableta dada despu3s del desayuno
- uni3n ileocol3nica
- colon ascendente;
- flexi3n hep3tica; y
- flexi3n espl3nica.

TABLA 1

15

20

25

Sujeto	Tratamiento 1 (en ayunas)		Tratamiento 2 (pre-alimentado)		Tratamiento 3 (alimentado)	
	Sitio	Tiempo	Sitio	Tiempo	Sitio	Tiempo
1	ICJ	237	ICJ	244	AC	240
2	AC	200	ICJ	339	AC	316
3	AC	201	ICJ	350	AC	510
4	AC	292	HF	390	AC	415
5	TC	465	SF	678	AC	555
6	El sujeto no lleg3 el d3a del estudio	-	AC	523	AC	523
7	AC	274	AC	244	SF	465
8	AC	614	La tableta no se vaci3 en el est3mago	-	AC	455

EJEMPLO 2

Tabletas (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bi-cóncavas estándares) que contenían 5% en peso de ácido 5-aminosalicílico en lugar de la prednisolona al 5% en peso, fueron preparadas y recubiertas con una mezcla polimérica que comprendía 70% de Eudragit(S: 30% de almidón (EurylonMR 7) a 5%, 6%, 7% y 8.3% de TWG de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 1.

Las tabletas de 5-ASA con diferentes ganancias en peso de 5, 6, 7 y 8.3% fueron luego probadas *in vitro* para la liberación del fármaco en amortiguador de pH 6.8 en ausencia de α -amilasa. La Figura 8 indica que para la tableta de 5-ASA recubierta a 8.3% de TWG no existió liberación de 5-ASA por aproximadamente 9 horas con liberación casi completa después de aproximadamente 11 horas.

Las tabletas de 5-ASA con cada una de las diferentes TWGs fueron luego probadas *in vitro* para la liberación del fármaco en presencia de 50 U/ml de α -amilasa. La Figura 9 indica que la liberación del fármaco fue mucho más rápida para todas las TWGs en presencia de α -amilasa.

La tableta de 5-ASA recubierta a 75 de TWG dio un tiempo de retraso similar en amortiguador de pH 6.8 (aproximadamente 2 horas) como una tableta de prednisolona al 5% en peso recubierta a 8.3% de TWG. Sin desear estar comprometido por alguna teoría particular, este resultado

48

puede ser explicado por 5-ASA que muestra propiedades ácidas conforme se disuelve en el amortiguador casi neutro, reduciendo de este modo el pH en la capa límite del núcleo de la tableta/polímero con relación al medio a granel y retardando en consecuencia la disolución del recubrimiento polimérico.

EJEMPLO 3

Tabletas (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bi-cóncavas estándares) que contenían 5% en peso de prednisolona fueron preparadas y recubiertas con una mezcla polimérica que contenía 70% de Eudragit(S: 30% de almidón a 8.3% de TWG de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 1. El almidón utilizado fue ya sea un almidón de maíz "alto" en amilosa (EurylonMR 7; ~70% en peso de amilosa) o un almidón "bajo" en amilosa (almidón de maíz natural; ~27% en peso de amilosa; Sigma, Poole, Reino Unido).

Las tabletas fueron luego probadas *in vitro* para la liberación de fármaco en amortiguador de pH 7 sin amilasa y luego en amortiguador de pH 6.8, con y sin 50 U/ml de α -amilasa.

Las Figuras 10 y 11 indican que la liberación del fármaco es más rápida utilizando el almidón "bajo" en amilosa. La Figura 11 indica que existe un tiempo de retraso de aproximadamente 2.5 horas en condiciones del intestino

delgado para las tabletas de almidón "bajo" en amilosa el cual fue más corto que el tiempo de retraso para las tabletas de almidón "altas" en amilosa. Este resultado puede ser explicado al notar que la amilopectina es más soluble en agua que la amilosa. De este modo, entre mayor es la proporción de la amilopectina, más rápida se disuelve el recubrimiento en la solución acuosa. La Figura 12 indica que la liberación del fármaco es sustancialmente más rápida en presencia de α -amilasa.

Las tabletas que tienen el recubrimiento que contiene el almidón "bajo" en amilosa han sido también demostradas (utilizando el mismo procedimiento que para la Figura 6) como indigeribles a la pancreatina por varias horas, apoyando adicionalmente la resistencia del sistema "bajo" en amilosa en el intestino delgado. Tal resistencia es sorprendente ya que la amilopectina es un sustrato de la amilasa pancreática (presente en la pancreatina) y, por lo tanto, la digestión del recubrimiento y la liberación del fármaco podría haber sido esperada.

20

EJEMPLO 4

Tabletas (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bi-cóncavas estándares) que contenían 5% en peso de prednisolona fueron preparadas y recubiertas con una mezcla polimérica que comprende 70% de Eudragit(L: 30% de almidón (EurylonMR 7) a

8.3% de TWG de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 1.

Las tabletas fueron luego probadas *in vitro* para la liberación de fármaco en amortiguador de pH 5.5, primeramente sin amilasa y luego con 50 U/ml de α -amilasa.

La Figura 13 indica un tiempo de retraso justo por debajo de 4 horas en condiciones del intestino delgado. No obstante, en presencia de α -amilasa, el tiempo de retraso fue de aproximadamente 3 horas (Figura 14). Los resultados indican que este sistema de recubrimiento podría ser utilizado para la liberación del fármaco en el intestino delgado proximal.

EJEMPLO 5

Tabletas (peso 200 mg; diámetro 8 mm; bi-cóncavas estándares) que contenían 5% en peso de prednisolona fueron preparadas y recubiertas con una mezcla polimérica que comprende 70% de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMCAS"): 30% de almidón (EurylonMR 7) a 8.3% de TWG en general de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 1. El HPMCAS (ShinEtsu, Japón) utilizado tuvo el grado granular HG con un umbral de pH de 6.8. El HPMCAS-HG fue disuelto en etanol al 90% y la dispersión acuosa del almidón se agregó a éste.

Las tabletas fueron luego probadas *in vitro* para la

liberación del fármaco en amortiguador de pH 6.5, primeramente sin amilasa y luego con 50 U/ml de α -amilasa. Fueron luego probadas tabletas adicionales *in vitro* para la liberación del fármaco en amortiguador de pH 6.8 en ausencia
5 de α -amilasa.

La Figura 15 indica que el recubrimiento tuvo una tendencia a hincharse por debajo del umbral de pH del HPMCAS-HG, permitiendo la difusión lenta del fármaco a partir de la formulación antes de la disolución del recubrimiento y un
10 estallido de liberación del fármaco. El tiempo de retraso antes del inicio de la difusión en amortiguador de pH 6.5 en ausencia de α -amilasa fue de aproximadamente 2 horas, lo cual podría ser suficiente para retardar la liberación hasta el intestino delgado distal. La difusión continuó por
15 aproximadamente 4.5 horas adicionales dando como resultado casi 40% del fármaco que se difunde antes de la liberación del estallido.

En presencia de α -amilasa, no existió tiempo de retraso en amortiguador de pH 6.5 con la difusión que
20 comienza inmediatamente y que libera 20% del fármaco antes del inicio de la liberación en estallido (Figura 16). No obstante, a pH 6.8, este fenómeno de difusión no existe, presumiblemente debido a la disolución más rápida del sistema (Figura 17).

25 Se apreciará que la invención no está restringida a

los detalles descritos anteriormente con referencia a las modalidades preferidas pero que pueden ser realizadas numerosas modificaciones y variaciones sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se define por las 5 siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármaco de liberación retardada, caracterizada porque comprende una partícula con un núcleo y un recubrimiento para el núcleo, el núcleo comprende un fármaco y el recubrimiento comprende una mezcla de un primer material que es susceptible al ataque por las bacterias colónicas, y un segundo material que tiene un umbral de pH aproximadamente a pH 5 o superior, en donde el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste de almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pullulano; carragenano; escleroglucano; quitina; curdulano y levano.

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el polisacárido es almidón.

3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque el polisacárido es almidón que comprende al menos aproximadamente 0.1% de amilosa.

4. La formulación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el polisacárido es almidón que comprende al menos 10%, preferentemente al menos 15% de amilosa.

5. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque el polisacárido es almidón que comprende hasta 100% de amilopectina.

5 6. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el segundo material es un material polimérico formador de película.

7. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el segundo material es un polímero de acrilato.

8. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el segundo material es un copolímero aniónico del ácido (met)acrílico y el éster de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono del ácido (met)acrílico.

9. La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el segundo material es un copolímero aniónico del ácido metacrílico y el éster metílico del ácido metacrílico.

10. La formulación de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la proporción del ácido metacrílico al éster metílico del ácido metacrílico es de aproximadamente 1:2.

25 11. La formulación de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el segundo material es Eudragit® S.

12. La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el segundo material es
5 un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo.

13. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6, caracterizada porque el segundo material es un polímero de celulosa o un polímero basado en polivinilo.

10 14. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el polímero de celulosa es ftalato de acetato de celulosa ("CAP"), trimelitato de acetato de celulosa ("CAT"); o succinato de acetato de hidropropilmetilcelulosa.

15 15. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el polímero basado en polivinilo es ftalato de acetato de polivinilo ("PVAP").

16. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la
20 proporción del primer material al segundo material es hasta aproximadamente 35:65.

17. La formulación de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la proporción del primer material al segundo material es de 15:85 a 35:65.

25 18. La formulación de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el diámetro mínimo de la partícula es al menos de aproximadamente 5×10^{-4} m.

19. La formulación de conformidad con cualquiera
5 de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el espesor del recubrimiento como se mide por la ganancia en peso teórica ("TWG") de la formulación recubierta es de 5 a 10%.

20. La formulación de conformidad con cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el espesor del recubrimiento, como se mide por la ganancia en peso teórica ("TWG") de la formulación recubierta es de 15 a 35%.

21. La formulación de conformidad con cualquiera
15 de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el recubrimiento tiene un espesor de aproximadamente 10 μm hasta aproximadamente 150 μm .

22. La formulación de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el
20 fármaco comprende al menos un grupo ácido.

23. La formulación de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el fármaco es un agente anti-inflamatorio.

24. La formulación de conformidad con cualquiera
25 de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el

fármaco es ácido 5-aminosalicílico.

25. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque el fármaco es un esteroide.

5 26. La formulación de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque el fármaco se selecciona de prednisolona; budesonida; fluticasona y derivados de los mismos.

10 27. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque el fármaco es un agente antineoplásico.

 28. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque es para el uso de un método de tratamiento médico de un cuerpo
15 humano o animal mediante terapia.

 29. El uso de una formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

20 30. El uso de una formulación de conformidad con la reivindicación 27, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del carcinoma.

 31. El uso de una formulación de conformidad con la reivindicación 24, en la fabricación de un medicamento
25 para la profilaxis del carcinoma.

32. Un método para tratar IBD, caracterizado porque comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26.

5 33. Un método para tratar el carcinoma, caracterizado porque comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de conformidad con la reivindicación 27.

10 34. Un método para tratar el carcinoma, caracterizado porque comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de conformidad con la reivindicación 24.

15 35. Un método para preparar una formulación de fármaco de liberación retardada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado el método porque comprende:

la formación de un núcleo que incluye un fármaco; y
el recubrimiento del núcleo con una preparación de recubrimiento polimérica que comprende una mezcla de un primer material que es susceptible al ataque por bacterias
20 colónicas y un segundo material que tiene un umbral de pH a aproximadamente pH 5 o superior,

en donde el primer material comprende un polisacárido seleccionado del grupo que consiste de almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina;
25 ciclodextrina; dextrano; pullulano; carragenano;

escleroglucano; quitina; curdulano y levano.

36. El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el núcleo es recubierto por aspersión con la preparación de recubrimiento polimérica.

5 37. El método de conformidad con la reivindicación 35 o la reivindicación 36, caracterizado porque comprende:

la formación de una dispersión acuosa del primer material; la formación de una solución alcohólica o acuosa del segundo material; y la adición de al menos una porción de
10 la dispersión acuosa del primer material a al menos una porción de la solución alcohólica o acuosa del segundo material para formar la preparación de recubrimiento polimérica.

38. Un método para dirigir un fármaco hacia el
15 colon, caracterizado porque comprende administrarle a un paciente una formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

39. Una formulación de liberación retardada, caracterizada porque es sustancialmente como se describe
20 anteriormente con referencia a los ejemplos anexos.

40. El uso sustancialmente como se describe anteriormente en la presente, con referencia a los ejemplos anexos.

41. Un método, caracterizado porque es sustancialmente como se describe anteriormente en la presente
25 con referencia a los ejemplos anexos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un recubrimiento de liberación retardada que comprende una mezcla de un primer material
5 seleccionado de almidón; amilosa; amilopectina; quitosano; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pullulano; carragenano; escleroglucano; quitina; curdulano y levano, y un segundo material que tiene un umbral de pH aproximadamente a pH 5 o superior, que es utilizado para dirigir la
10 liberación de un fármaco desde un núcleo hacia el intestino, particularmente el colon.

Figura 1

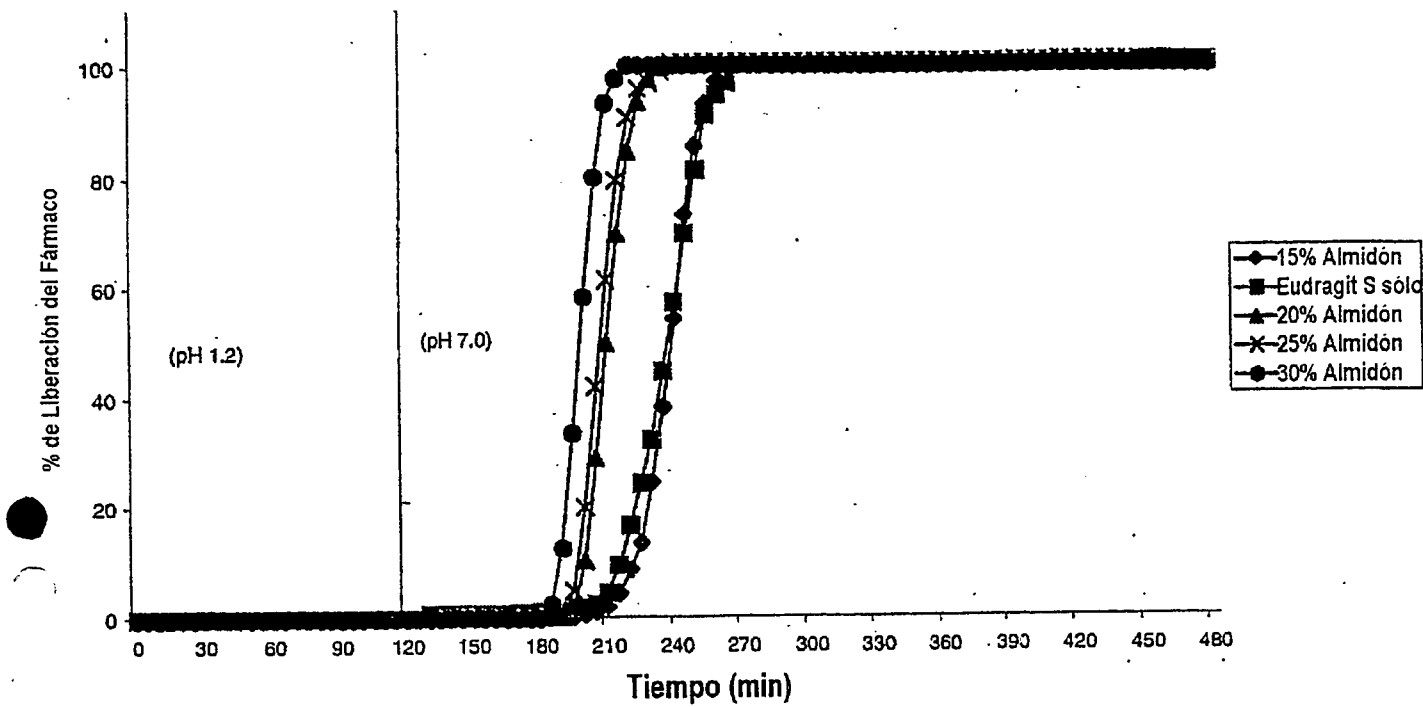


Figura 2

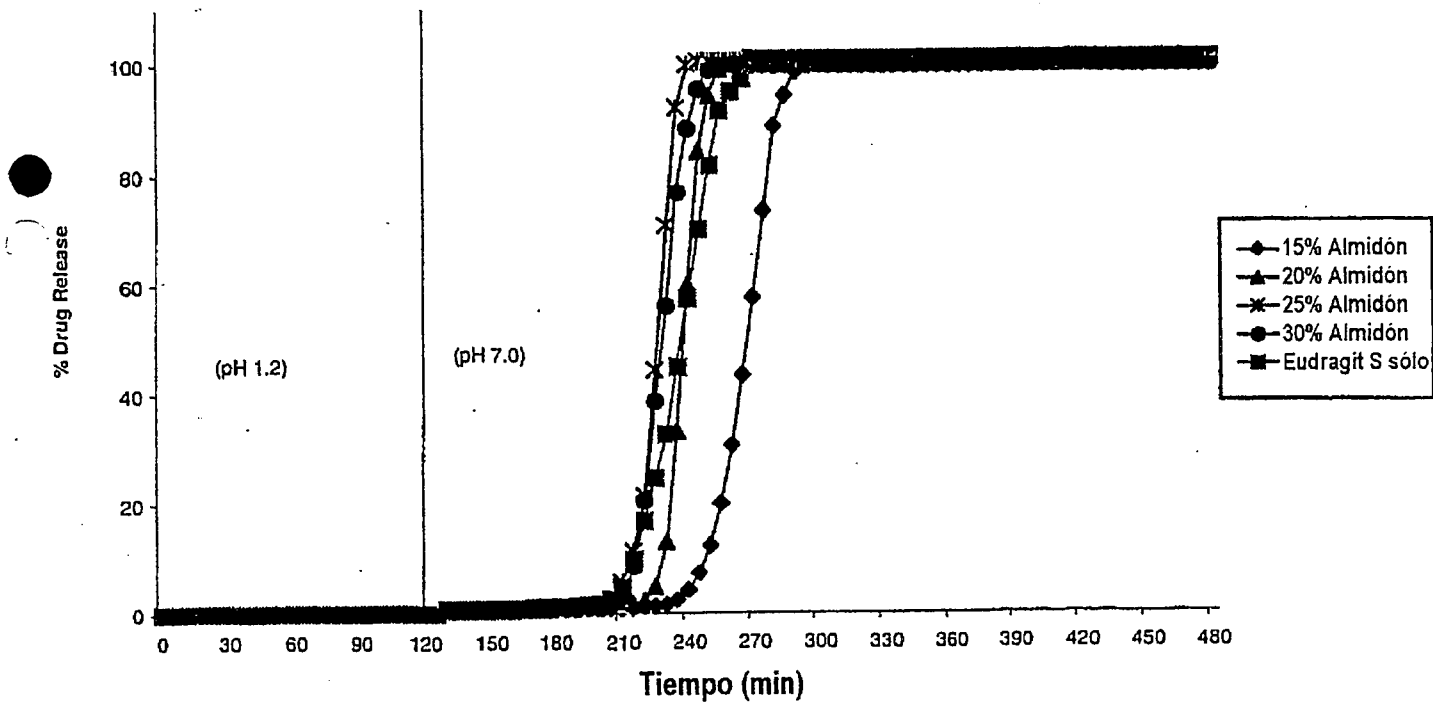


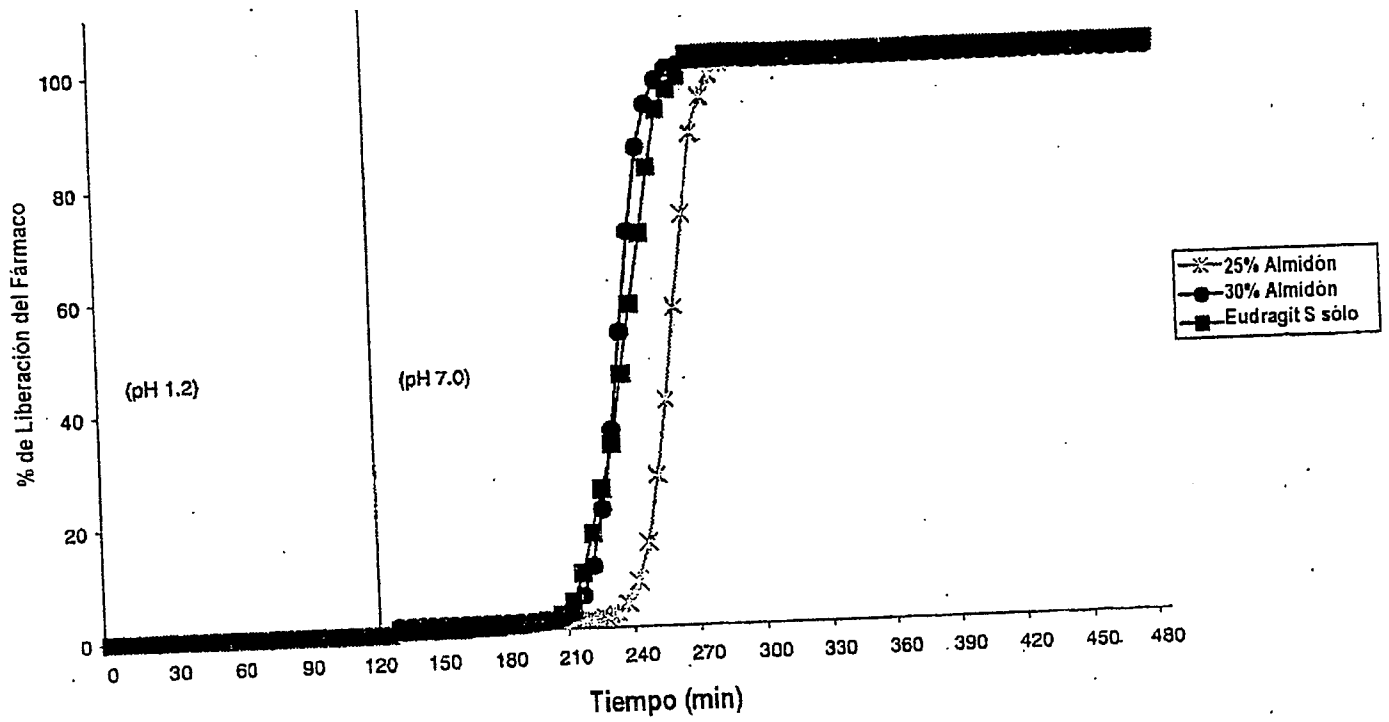
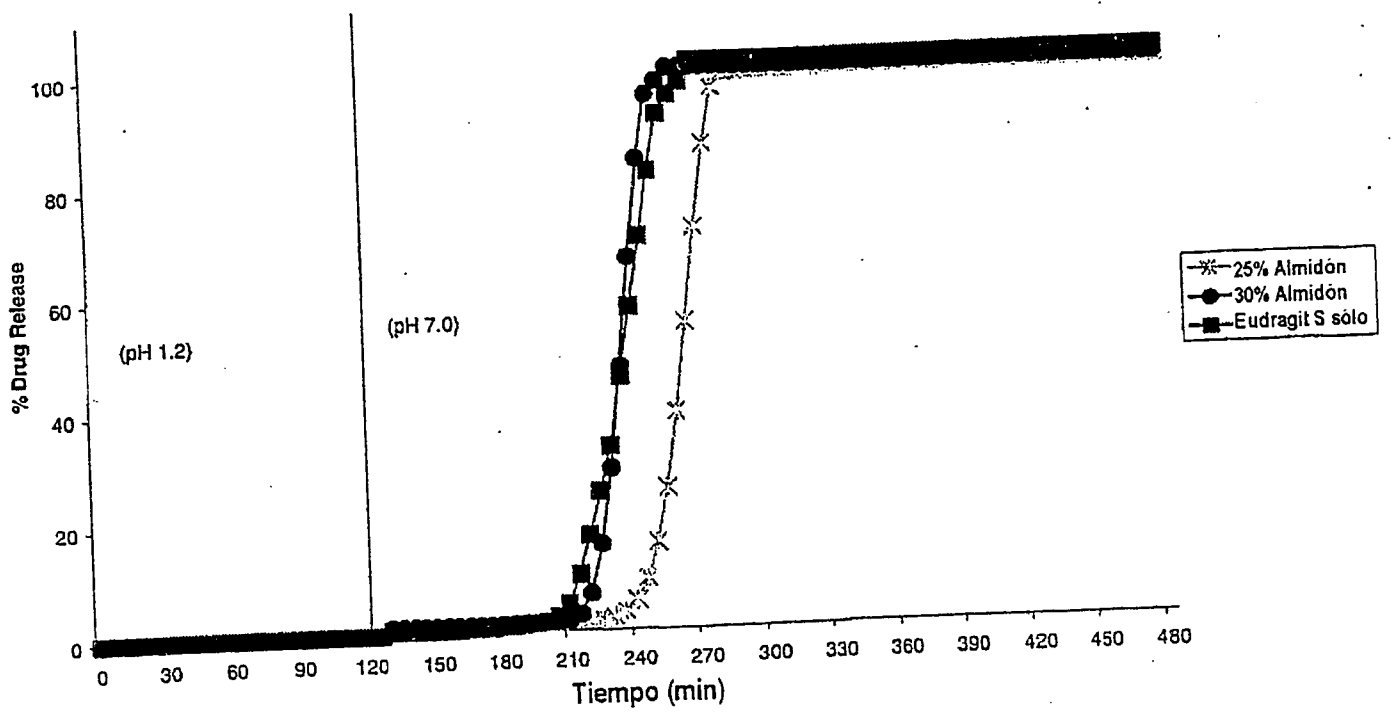
Figura 3**Figura 4**

Figura 5

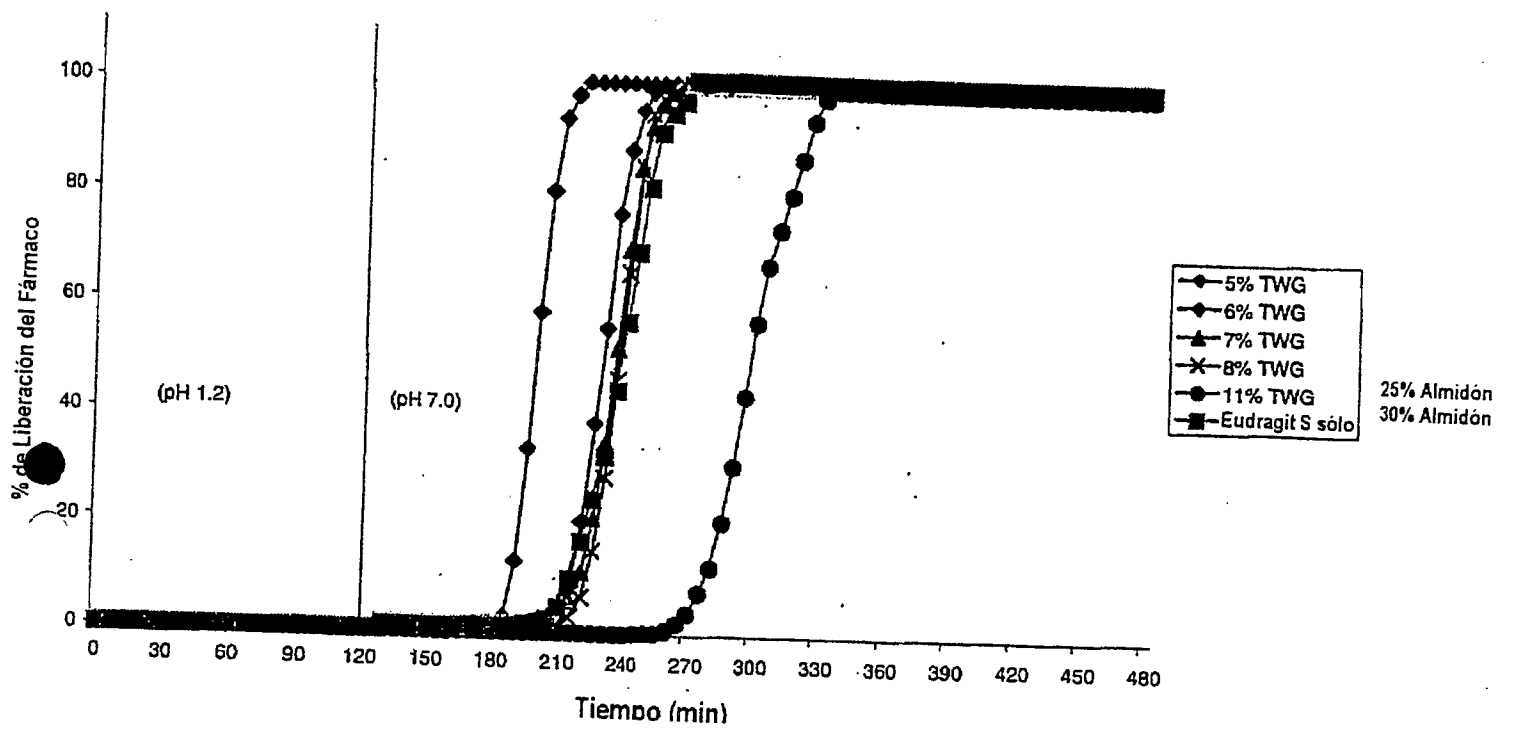


Figura 6

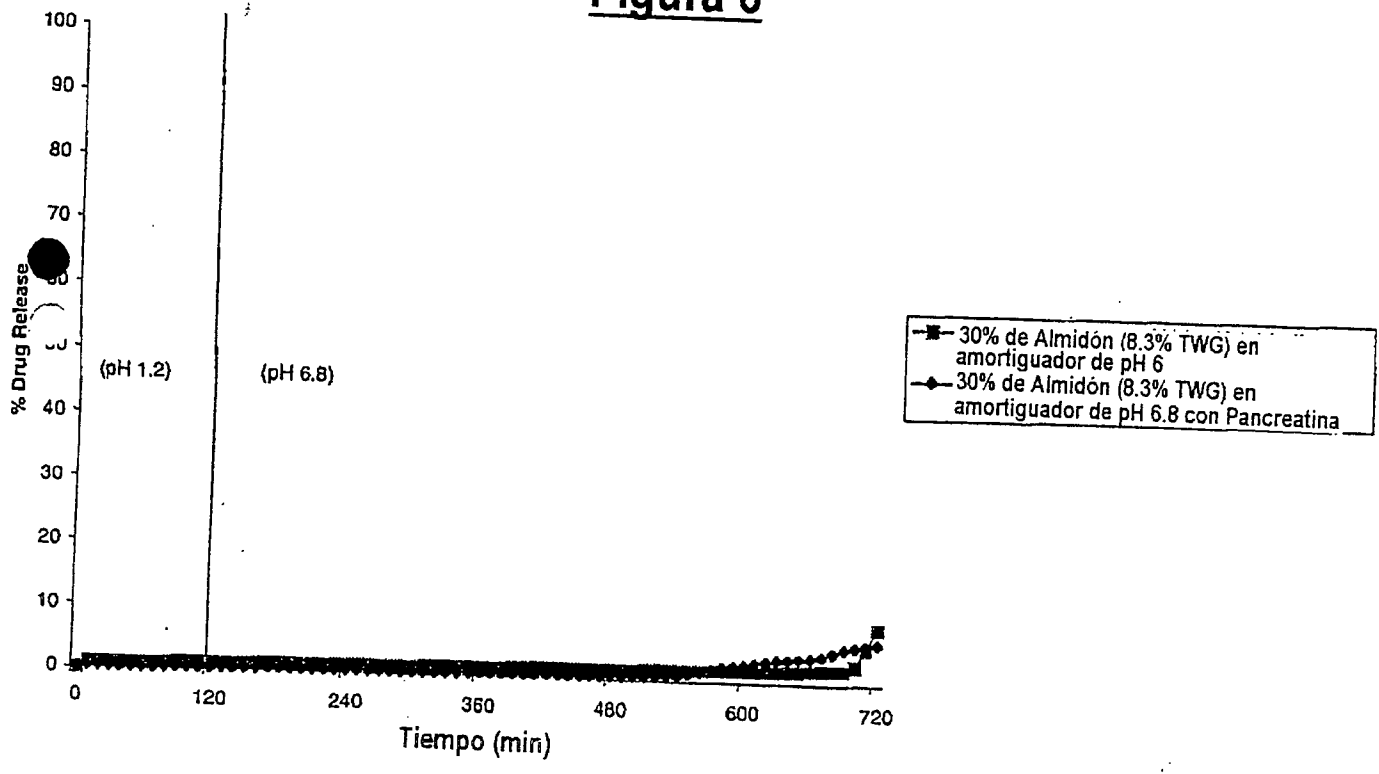


Figura 7

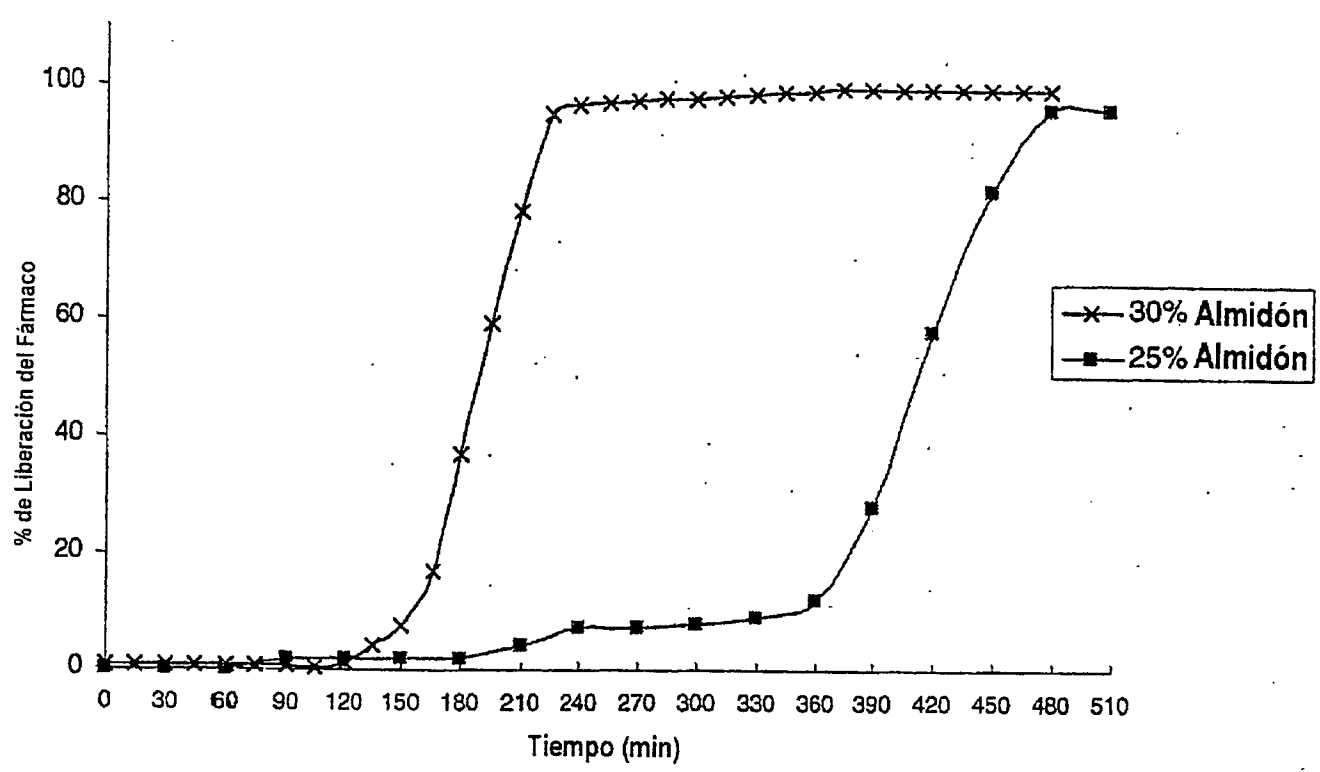


Figura 8

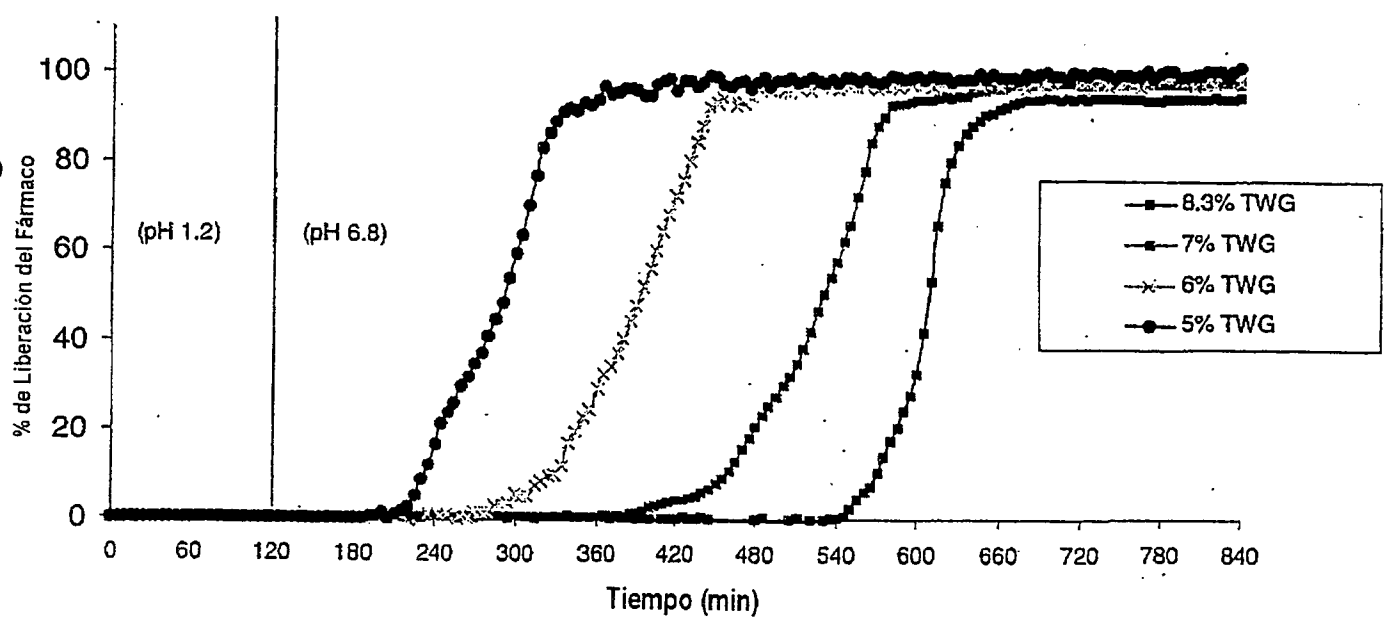


Figura 9

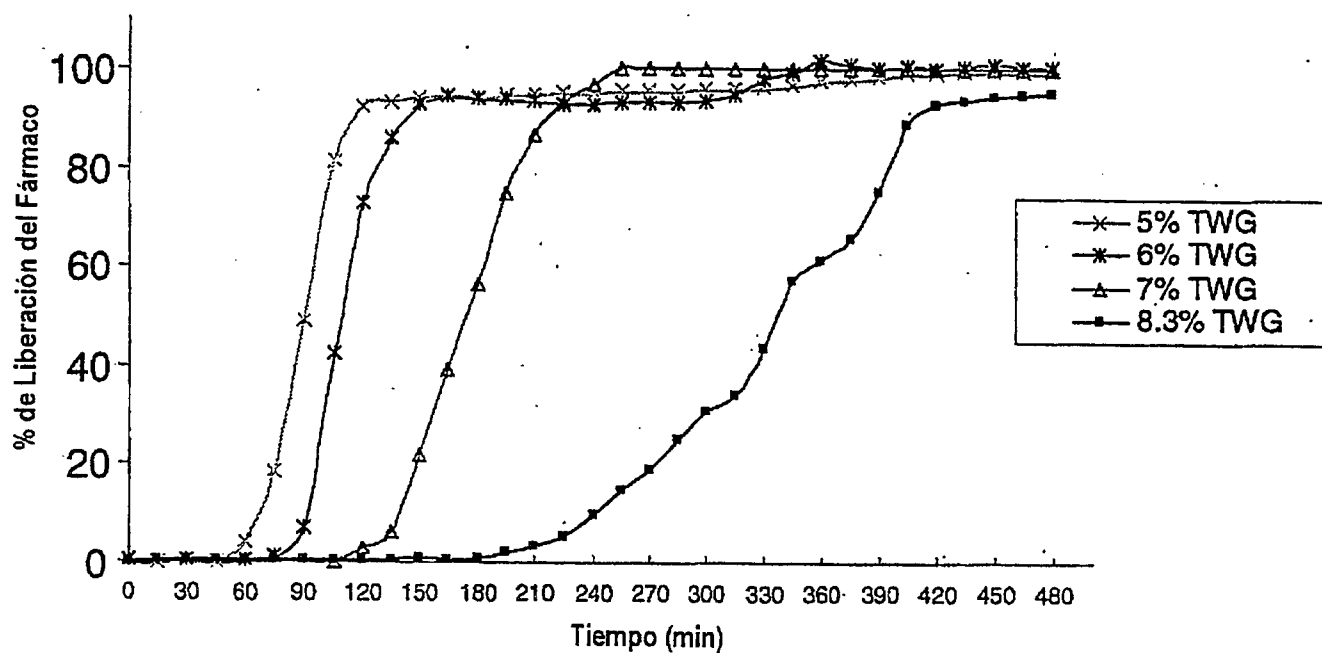


Figura 10

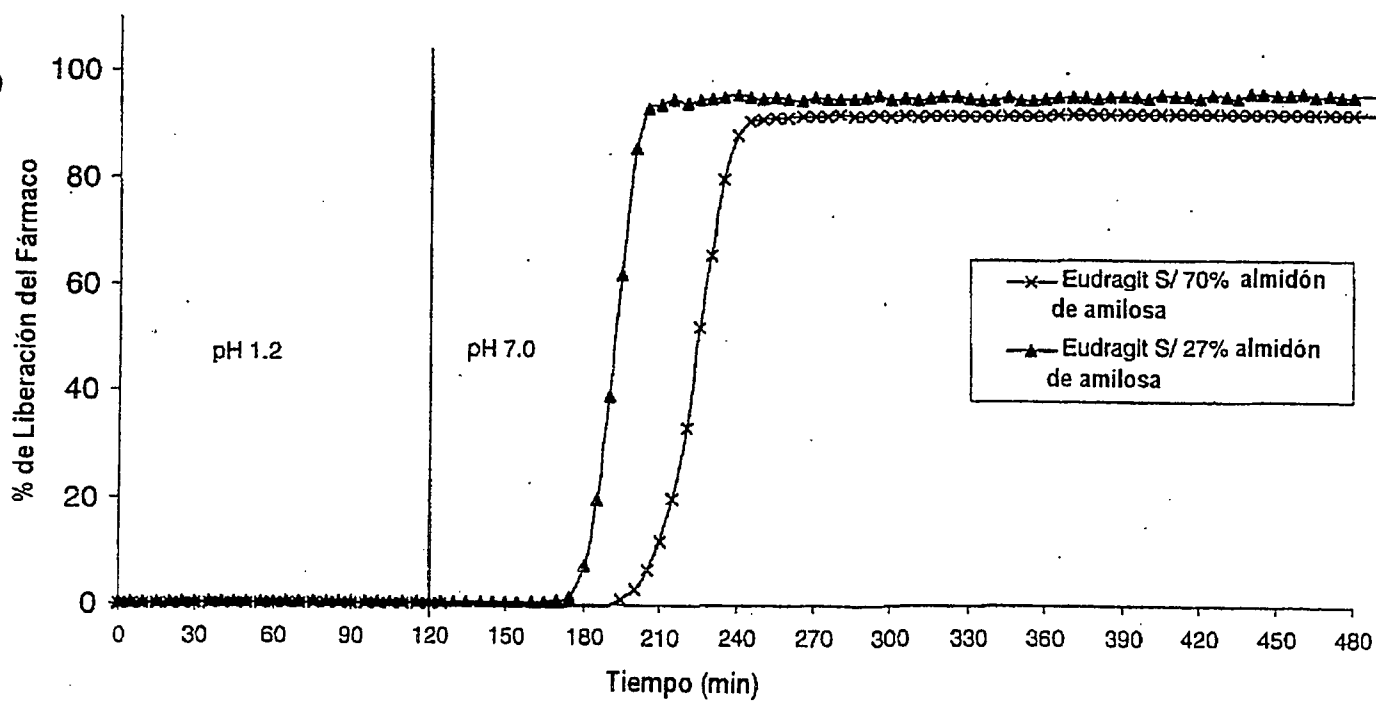


Figura 11

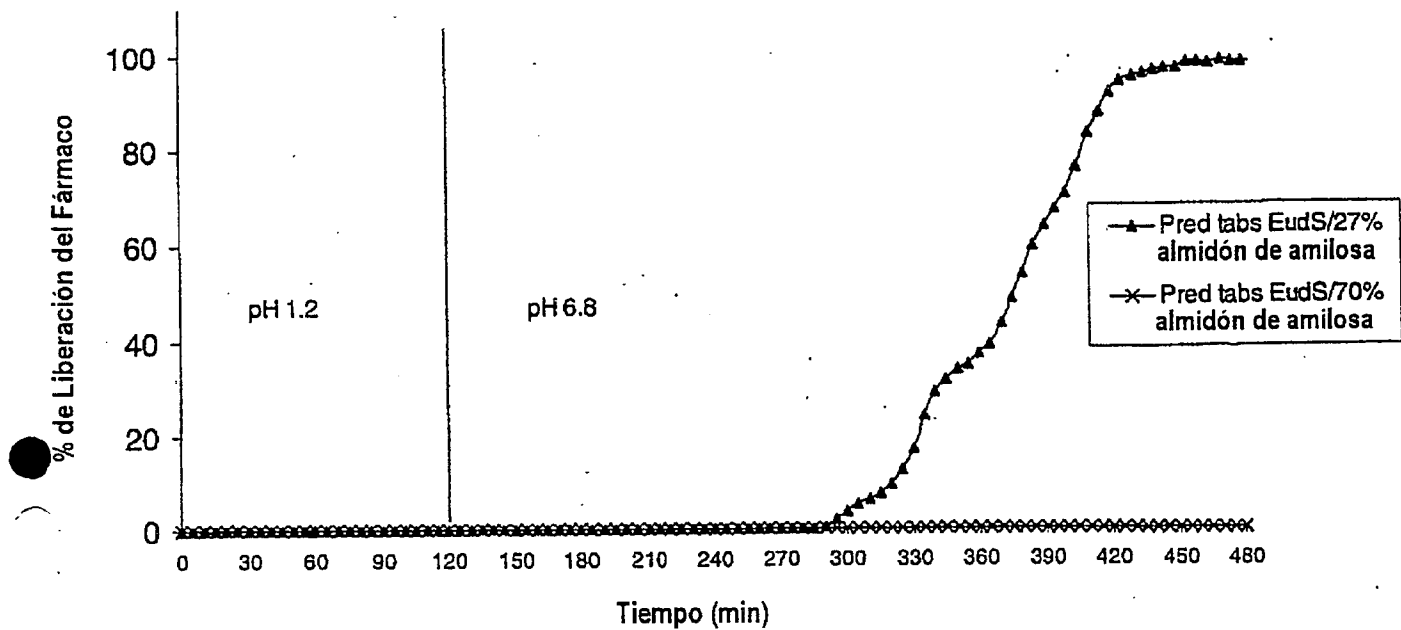


Figura 12

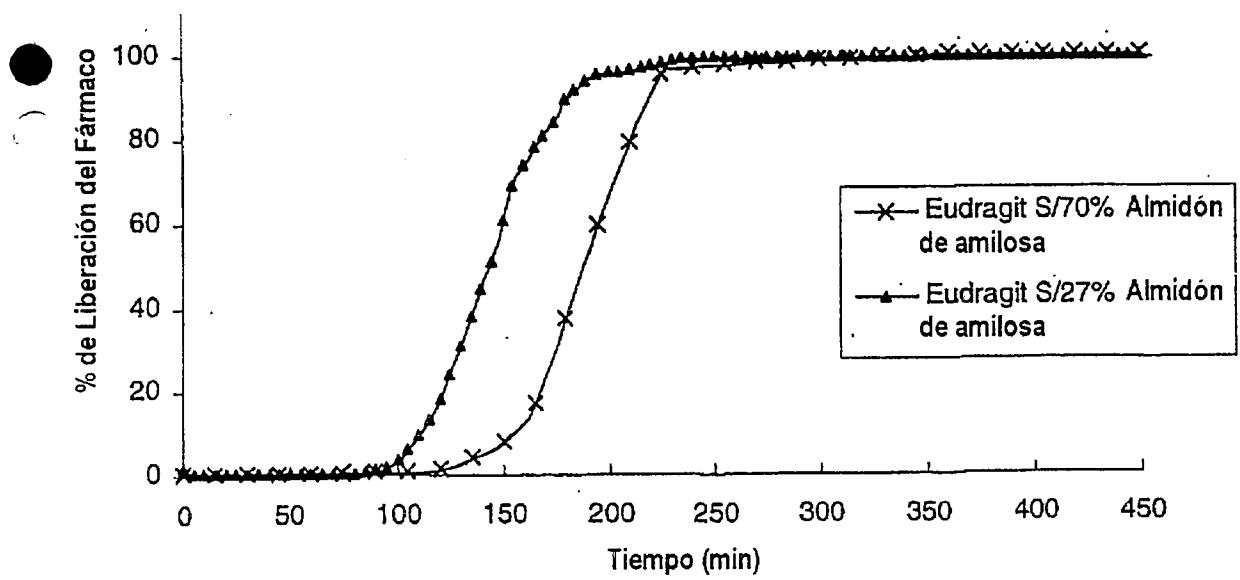


Figura 13

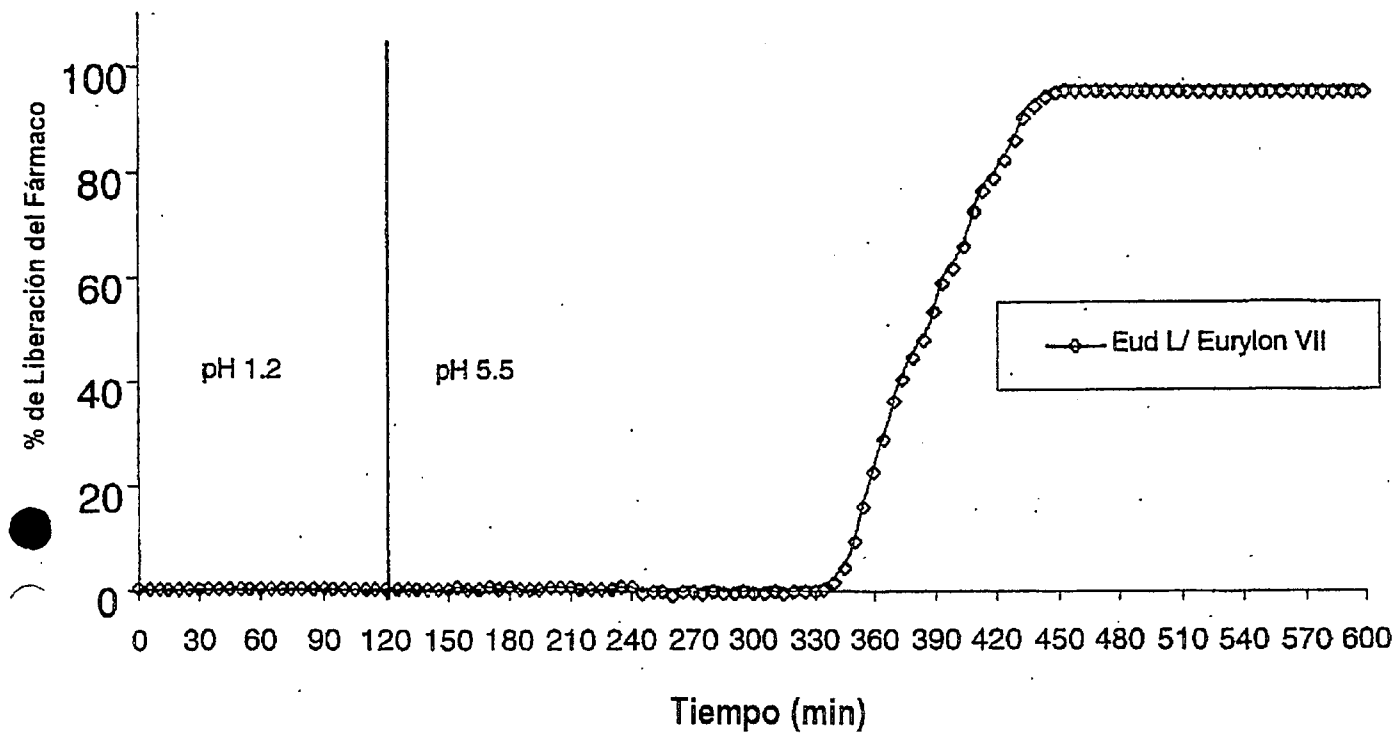


Figura 14

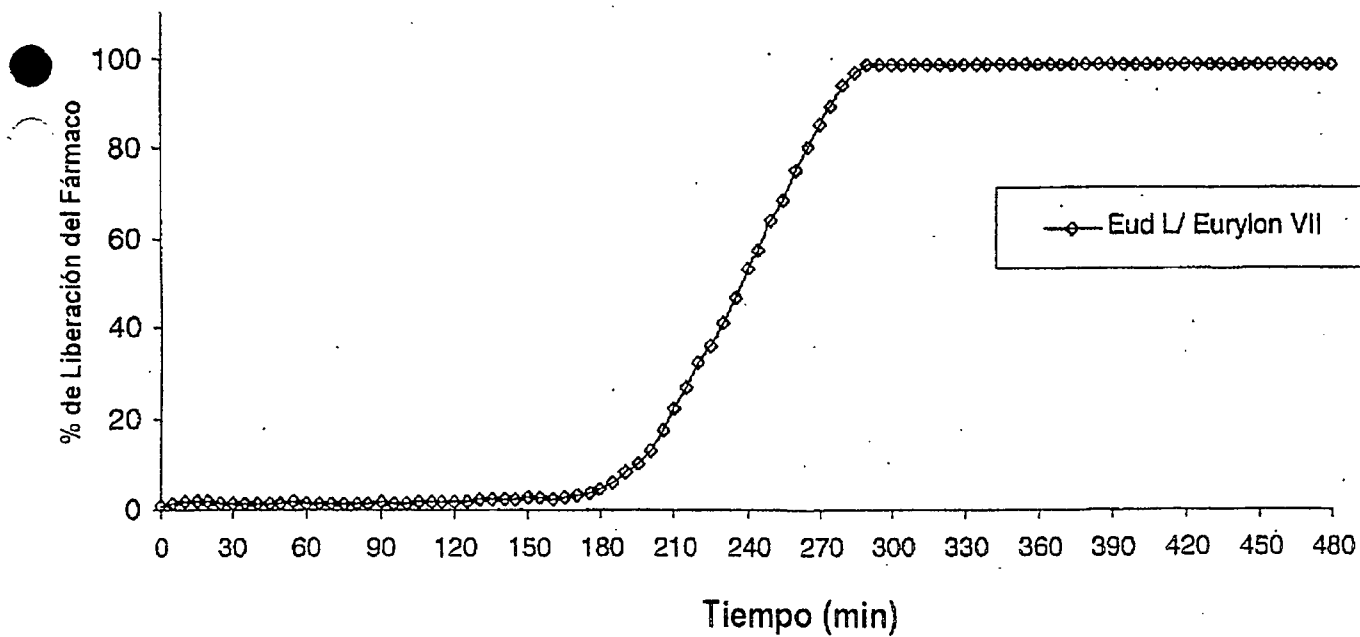


Figura 15

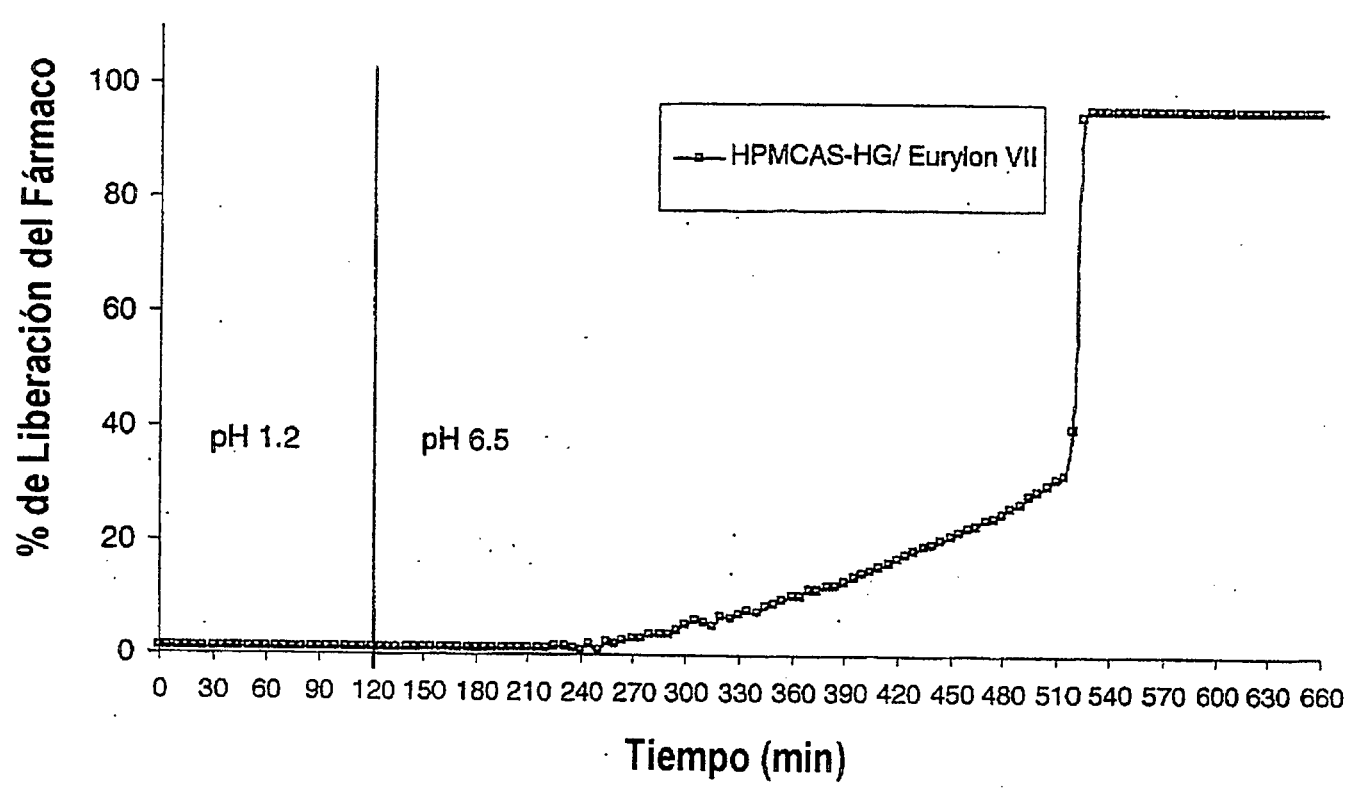


Figura 16

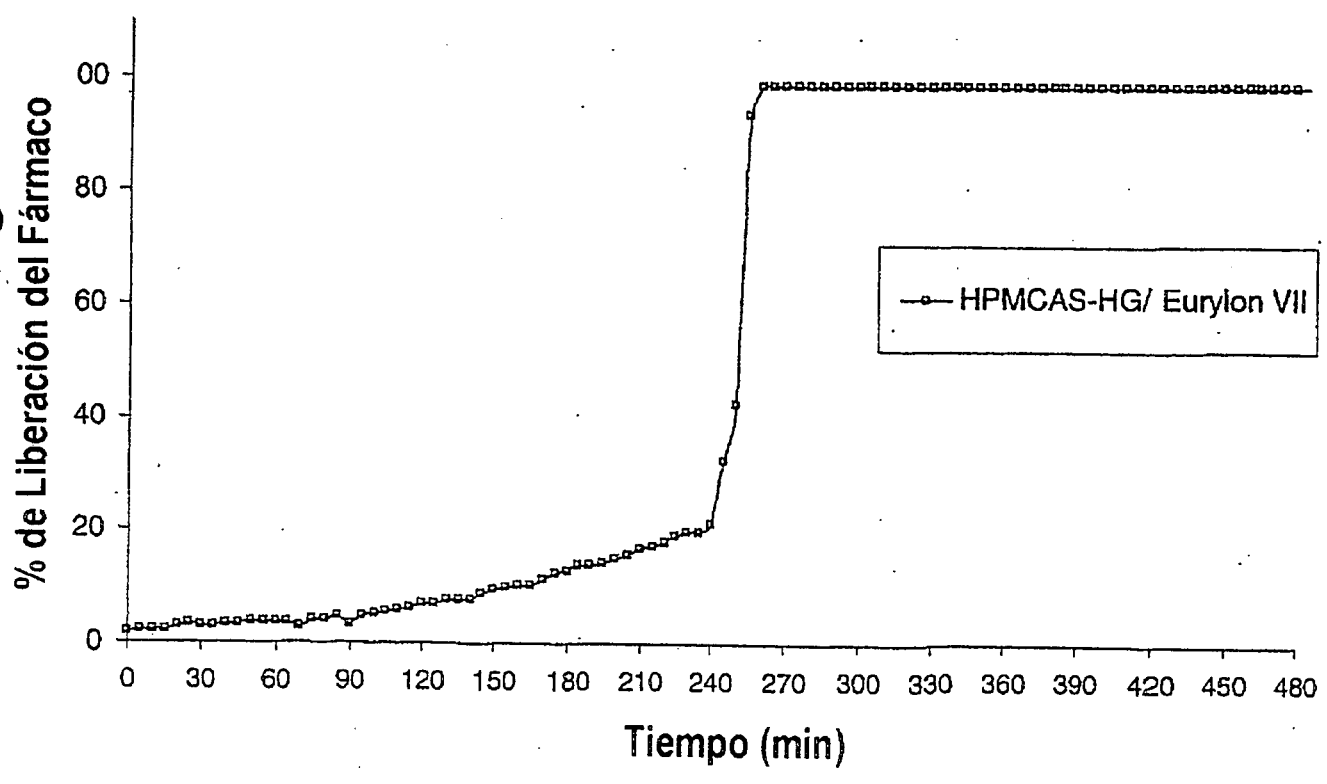
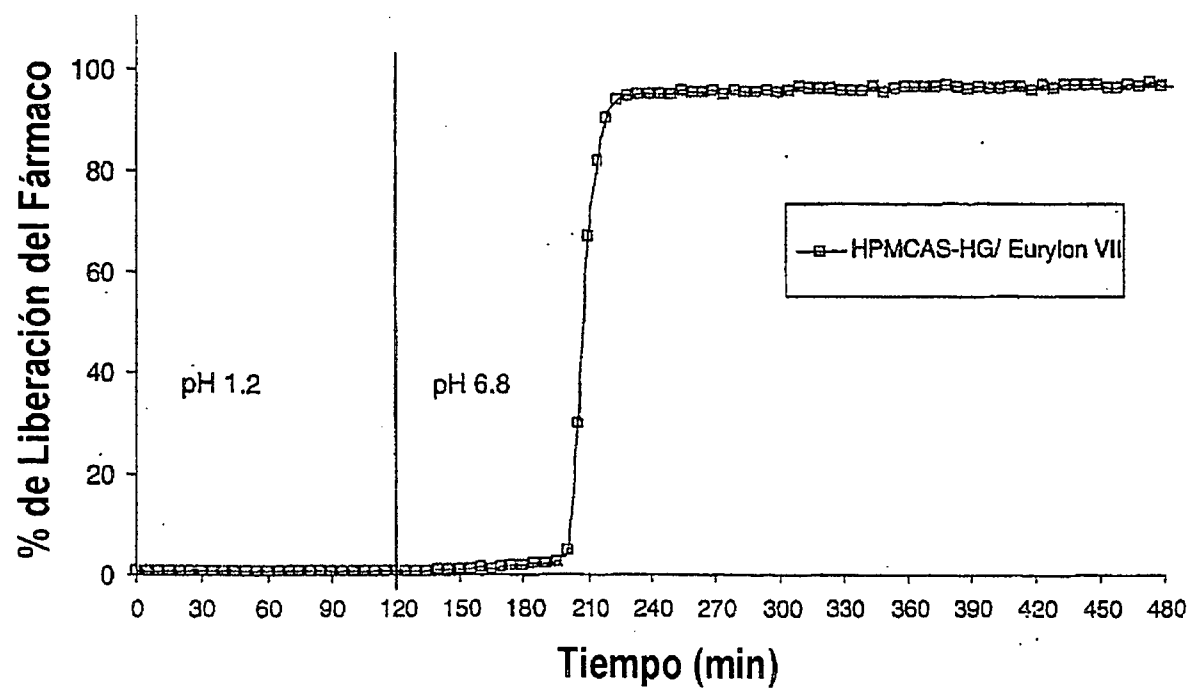


Figura 17



19680

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Space reserved for Filing adhesive stamp
--	--

**DELEGATION OFFICE FOR INDUSTRIAL PROPERTY
FORM FOR GRANTING A POWER OF ATTORNEY
FOR ACTING IN INDUSTRIAL PROPERTY MATTERS.**

1. Grantor's data☐ Individual☒ Legal Entity

Name or full corporate name (In case there is more than one applicant, list them in a separate attached sheet)

Name of representative University College London

Nationality/Country of Incorporation	Grantor's address	
United Kingdom	Gower Street, London, WC1E 6BT	
Electronic mail address	Fax Number	Telephone Number
cavelier@cavelier.com	2118650	3473611

2. Attorney's data**Principal**

Luz Clemencia Suárez de Páez

35.456.344

23.555

First Deputie

Nidia Osorio López

39.787.682

73.366

Second Deputie

Oscar Correa Barbosa

79.524.634

71.027

Surnames and given Name	Identification Document	Professional Card (only professional lawyers)
Nationality/Country of Incorporation	Grantor's address	
Colombian	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Electronic Mail Address	Fax Number	Telephone Number

patents@cavelier.com

2118650

3473611

☐ I specifically authorize the Superintendence of Industry and Commerce to send all communications through the e-mail address.

By means of this document, the individual indicated in item 1 hereby appoints the persons identified in item 2 as attorneys in accordance with article 66 of the Civil Procedure Code, for the proceedings listed as follows

3. Specific Proceedings:

This power of attorney deals about:

- ☐ All the applications, present and future records
- ☒ The following applications and or registrations:

NAME	APPLICATION NUMBER OR REGISTRY
COLONIC DRUG DELIVERY FORMULATION	08.121.249

Note: Should the space above not be sufficient, kindly list the proceedings in an attached sheet.

4. Scope of POA

- ☐ Specifically confer the attorney(s) all the legal powers required for representing my interests in the proceedings indicated in item 3 of this document, including
- ☒ Withdrawing the applications and the rest of the proceedings
 - ☒ Renounce to the registration rights of distinctive signs or patents.
 - ☒ Compromise
 - ☒ Receive
 - ☒ Conciliate
 - ☒ Ratify the proceedings of provisional agents without power of attorney

Executed as a deed by University College London

5. Signature

Alison Woodham

Signer's name

Alison Woodham

Ana Clementa Sobres

Attorney's Signature

TP #23555055

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0077378

Bogotá D.C., Julio 23 de 2014 - 09:23:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636831580	23/07/2014	9.307.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-174874- -00000-0000

Fecha: 2014-08-11 17:01:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-121249- -00025-0000

Fecha: 2014-08-11 17:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 74

Código: 19680-842-003-J.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 23 de 2014 - 09:23:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0085952

Bogotá D.C., Agosto 11 de 2014 - 11:59:04

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	77407	23/07/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	77421	23/07/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	78335	23/07/2014		41.000.00
RECIBO DE CA	999999999	80324	29/07/2014		62.000.00
RECIBO DE CA	999999999	80327	29/07/2014		52.000.00
RECIBO DE CA	999999999	80339	29/07/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83843	05/08/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83861	05/08/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83862	05/08/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83866	05/08/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83874	05/08/2014		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

31 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

31.000.00 961.000.00

\$961.000.00

SON: **NOVECIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-174874-00000-0000

Fecha: 2014-08-11 17:01:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7/73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-121249-00025-0000

Fecha: 2014-08-11 17:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7/73

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000

Agosto 11 de 2014 - 11:59:06