

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 031**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2019 PCT/GB2019/050823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019 WO19180456**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2019 E 19719587 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3768322**

54 Título: **Formulación**

30 Prioridad:

22.03.2018 GB 201804621

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

25.11.2024

73 Titular/es:

**GREEN PARK PHARMA UK LTD (100.0%)
6 Chi An LorellAerohub Business Park,St
Mawgan
Newquay, Cornwall TR8 4JZ, GB**

72 Inventor/es:

**SHERRY, ROBERT ARTHUR;
TANG, WENG SAM y
BARFIELD, JOHN GERARD**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 989 031 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación

5 La invención se refiere a una formulación farmacéutica y, en particular, a una formulación líquida oral que comprende un fármaco sensible a los ácidos.

10 Los inhibidores de la bomba de protones, o IBP, son muy eficaces para reducir la producción de ácido en el estómago y están indicados en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), la esofagitis y otros trastornos asociados con la producción excesiva de ácido. Ejemplos de IBP incluyen compuestos de bencimidazol tales como omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol. Actúan bloqueando el sistema enzimático adenosina trifosfatasa de hidrógeno y potasio (H⁺/K⁺ ATPasa, también conocida como "bomba de protones"), que se encuentra en las células parietales de la pared del estómago.

15 Dichos compuestos pueden administrarse por vía oral y se absorben en el torrente sanguíneo desde el intestino delgado. Sin embargo, se sabe que son sensibles a los ácidos y, por lo tanto, requieren una formulación para permitir el paso a través del estómago sin degradarse.

20 Para abordar el problema de la sensibilidad a los ácidos, los medicamentos de este tipo se formulan convencionalmente como formas de dosificación sólidas, tales como tabletas o cápsulas, que comprenden un polímero protector sensible al pH que está destinado a evitar que la tableta o cápsula se disuelva en el ambiente ácido que se encuentra en el estómago y, por lo tanto, transportar el ingrediente activo al intestino delgado sin degradación.

25 Sin embargo, por diversas razones, a algunas personas les resulta difícil o imposible tragar comprimidos o cápsulas. Este puede ser el caso, por ejemplo, de niños pequeños o ancianos, o de ciertos pacientes que padecen otras afecciones médicas. Estos pacientes pueden encontrar más aceptables las formulaciones líquidas orales. Sin embargo, los formatos líquidos orales presentan sus propios desafíos debido a las posibles interacciones entre el ingrediente activo y los otros materiales de la formulación. Además, persiste el problema de que un ingrediente activo sensible a los ácidos pueda degradarse antes de ser absorbido.

30 Como se indicó anteriormente, el enfoque tradicional para superar las limitaciones en las formas de dosificación de tabletas y cápsulas es proteger la forma de dosificación con un polímero 'protector gástrico' sensible a la solubilidad del pH diseñado para evitar que la tableta o cápsula se disuelva en el ambiente ácido encontrado en el estómago pero que es soluble al pH más alto que se encuentra en el intestino.

35 Se conocen sistemas en los que perlas recubiertas de polímero entérico (típicamente de aproximadamente 1 mm de diámetro) que contienen omeprazol se dispersan en líquido, normalmente agua, inmediatamente antes de la ingestión por parte del paciente. Esto es inconveniente para el paciente ya que es necesario disponer de agua limpia y el producto debe prepararse inmediatamente antes de la ingestión para evitar que la capa entérica se disuelva en el agua potable con pH neutro.

40 También se conocen líquidos orales que contienen omeprazol. Por lo general, se producen como medicamentos sin licencia y de corta vida útil. Estos líquidos orales contienen cantidades significativas de un componente tampón que neutraliza el ácido, como el bicarbonato de sodio, para proporcionar cierta protección del ingrediente activo durante el tránsito gástrico al neutralizar el ácido del estómago, pero también se sabe que estas formulaciones son inestables durante el almacenamiento y deben mantenerse frías, en una nevera. La vida útil del producto normalmente no supera las cuatro a doce semanas. La inclusión de cantidades significativas de, por ejemplo, bicarbonato de sodio también puede conducir a que las formulaciones tengan un sabor desagradable. Además, la cantidad relativamente grande de iones de sodio presentes puede ser inadecuada para pacientes con un régimen bajo en sodio.

50 Se conocen otros sistemas protectores líquidos más generales, que contienen polímeros disueltos sensibles al pH; sin embargo, se sabe que tales polímeros sensibles al pH reaccionan con el omeprazol y, por lo tanto, no son adecuados.

55 El documento US 5.840.737 enseña que se puede producir una solución acuosa estable de soluciones de omeprazol incorporando un agente tampón tal como una sal de bicarbonato. Las formulaciones deben almacenarse en un frigorífico y tienen una vida útil limitada, normalmente de uno a tres meses.

60 El documento US 6.489.346 es una continuación del documento US 5.840.737 y se refiere a formulaciones de dosis sólidas producidas sin una capa entérica, siempre que la formulación contenga un componente tampón tal como una sal de bicarbonato. No se describen composiciones líquidas orales.

65 El documento WO 2007/050294 describe preparaciones y métodos farmacéuticos que contienen polímeros entéricos formulados en formas de dosificación líquidas. Las preparaciones comprenden una mezcla de una sustancia farmacéuticamente activa, un acetato ftalato de celulosa, un disolvente que incluye polietilenglicol y triacetina.

5 El documento WO 2011/107855 describe una forma de dosificación de liberación sostenida en suspensión líquida oral que contiene gránulos de liberación sostenida suspendidos en un agente de suspensión, comprendiendo los gránulos gránulos inertes recubiertos de forma sellada que tienen una capa de fármaco que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. y una capa de revestimiento que comprende un polímero controlador de velocidad.

10 El documento EP 0273890 describe una forma de dosificación para la administración oral de una sustancia farmacéuticamente activa en la que la sustancia farmacéuticamente activa está encapsulada o embebida en un líquido no acuoso farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación está destinada a sustancias farmacéuticamente activas que tienen un sabor desagradable o son inestables en solución acuosa, o ambas cosas. El documento EP 0273890 no se refiere a la protección gástrica ni a compuestos lábiles a los ácidos. Cruz-Sanmartin et al, IJPSR, 2015; vol. 6(10): 4216-4225, describe el desarrollo de una suspensión oleosa para administración oral de omeprazol, que comprende behenato de glicerilo y aceite de sésamo.

15 Sigue existiendo la necesidad de una forma de dosificación líquida oral estable y sabrosa que sea capaz de inhibir o prevenir la degradación de ingredientes activos sensibles a los ácidos durante el tránsito a través del estómago.

20 Los presentes inventores han descubierto que combinando directamente un ingrediente activo con una sustancia cerosa para formar una masa sólida, triturando esta masa sólida en micropartículas y dispersando las micropartículas en una base líquida, se obtiene una formulación que tiene una excelente protección gástrica en condiciones que simulan la acidez del líquido gástrico. La formulación presenta una forma de dosificación oral agradable y estable que es particularmente adecuada para ingredientes farmacéuticos activos sensibles a los ácidos, y que también es adecuada para ingredientes farmacéuticos activos que son susceptibles de causar irritación estomacal.

25 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación líquida para administración oral que comprende un ingrediente farmacéutico activo (IFA), un compuesto ceroso y un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque el IFA es un IFA sensible a los ácidos, y que en dicha formulación, las partículas que comprenden dicho ingrediente farmacéutico activo y dicho compuesto ceroso están dispersadas en dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; en el que el compuesto ceroso tiene un valor HLB inferior a 5 y un intervalo de puntos de fusión de 40 °C a 80 °C.

30 La formulación líquida de la presente invención es de uso particular en relación con los IFA sensibles a los ácidos; es decir, IFA que son inestables al pH del ácido gástrico (también denominados IFA inestables al ácido). Estos IFA deben protegerse durante el tránsito por el estómago.

35 Las partículas dispersas que comprenden el ingrediente farmacéutico activo y el compuesto ceroso pueden denominarse micropartículas o micropartículas cargadas de fármaco, y se forman triturando una masa sólida formada a partir del ingrediente farmacéutico activo y la sustancia cérea para formar partículas generalmente del tipo orden de uno a varios cientos de micrones, como 100 µm-1000 µm.

40 Por ejemplo, las micropartículas pueden comprender partículas de aproximadamente 150 µm a aproximadamente 400 µm. En una forma de realización, las micropartículas comprenden partículas de alrededor de 250 µm-400 µm. En otra forma de realización, las micropartículas comprenden partículas de aproximadamente 180 µm-250 µm. En otra forma de realización, las micropartículas comprenden partículas de aproximadamente 150 µm-180 µm.

45 Por tanto, la formulación de la presente invención es una dispersión de micropartículas cargadas con fármaco en una base portadora oleosa en suspensión. La relación en peso de sustancia cerosa a ingrediente farmacéutico activo en las micropartículas puede variar, por ejemplo, de 1:10 a 10:1 p/p. En algunos ejemplos, la relación en peso de sustancia cerosa a ingrediente farmacéutico activo puede ser 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 o 1:2. Sin embargo, es adecuada cualquier relación en peso de sustancia cerosa a sustancia activa en el intervalo de 1:10 - 10:1.

50 Como se mencionó anteriormente, la invención es de mayor utilidad en relación con ingredientes farmacéuticos activos que son sensibles a los ácidos, es decir, ingredientes farmacéuticos activos que se alteran en contacto con un ambiente ácido. Si bien la tecnología de la presente invención se desarrolló para resolver un problema conocido con los IBP sensibles a los ácidos tales como los bencimidazoles omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ilaprazol y similares, es adecuada para estabilizar compuestos sensibles a los ácidos en general. Ejemplos de otros compuestos sensibles a los ácidos incluyen amilasa, aureomicina, bacitracina, betacaroteno, cefalosporinas, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, deramciclano, didanosina, glucósidos digitálicos, dihidroestreptomocina, eritromicina, etopósido, famotidina, hormonas (en particular estrógenos, insulina, adrenalina y heparina), lipasa, milamelina, novobiocina, pancreatina, sales de penicilina, polimixina, pravastatina, progabida, proteasa, quinapril, ranitidina, estreptomocina, subtilina y sulfanilamida. El experto en la técnica conocerá otros IFA sensibles a los ácidos.

65 Los IFA incluidos en las formulaciones líquidas de la presente invención pueden incluirse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, cuando se indica que el omeprazol es el IFA, en las formulaciones se pueden

usar sales tales como las sales de sodio, potasio y magnesio del omeprazol. Un IFA particularmente preferido para uso en la presente invención es omeprazol, por ejemplo, en forma de sal, tal como en forma de su sal sódica.

Por "compuesto ceroso" o "cera" se entiende un compuesto orgánico que es un sólido hidrófobo y maleable a temperatura ambiente y cerca de ella. Los ejemplos incluyen alcanos superiores (es decir, compuestos hidrocarbonados de fórmula C_nH_{2n+2} , donde n es al menos 18, más comúnmente al menos 20 o al menos 24, y n es típicamente hasta 40 o hasta 60) y lípidos, incluidos mono, diglicéridos y triglicéridos y fosfolípidos. Las ceras suelen tener puntos de fusión superiores a aproximadamente 40 °C. Los compuestos cerosos son insolubles en agua (lo que significa que tienen una solubilidad en agua destilada de menos de aproximadamente 1 gramo por 100 ml, y típicamente menos de 0,5 gramos o menos de 0,1 gramos por 100 ml), pero generalmente son solubles en solventes orgánicos no polares.

El compuesto ceroso para uso en la presente invención tiene un punto de fusión en el intervalo de 40 °C a 80 °C. Es probable que los compuestos cerosos con rangos de fusión inferiores a aproximadamente 40 °C se fundan o se fundan parcialmente a la temperatura corporal, comprometiendo así la función prevista de proteger el IFA. El uso de compuestos cerosos con rangos de fusión superiores a aproximadamente 80 °C puede ser perjudicial para los IFA sensibles al calor como el omeprazol.

Un compuesto ceroso se puede clasificar en términos de su equilibrio HLB (hidrófilo-lipófilo), que es indicativo de la relación entre los grupos hidrófilo e hidrófobo de los compuestos. El compuesto ceroso para uso en la presente invención tiene un valor HLB inferior a 5. Por ejemplo, el compuesto ceroso puede tener un valor HLB de aproximadamente 0 a aproximadamente 4,9, incluyendo cualquier valor individual dentro de este rango.

Preferiblemente, el compuesto ceroso es un mono o diglicérido de cadena larga o una mezcla de dichos compuestos.

Por mono- o diglicéridos de cadena larga se entiende glicéridos con uno o dos residuos de ácidos grasos, teniendo esos residuos de ácidos grasos una longitud superior a 12 átomos de carbono, y preferiblemente una longitud superior a 16 átomos de carbono. Las características clave de los glicéridos preferidos son los rangos de puntos de fusión y los valores de HLB mencionados en el presente documento.

Los ejemplos de monoglicéridos o diglicéridos de cadena larga o mezclas de tales compuestos que pueden ser adecuados para su uso en la presente invención incluyen Gelucire® 43/01, una grasa dura que consiste en ésteres de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos (C_8 a C_{18}), siendo predominante la fracción triéster; Compritol® 888 ATO, un behenato de glicerilo compuesto de monodiy triésteres del ácido behénico (C_{22}), siendo predominante la fracción diéster; y Geleol™, un monoestearato de glicerilo que consiste en monodiesteres y triésteres de ácidos palmítico (C_{16}) y esteárico (C_{18}). Cada uno de estos tiene un rango de punto de fusión dentro del rango de 40 °C a 80 °C mencionado anteriormente, y cada uno tiene un valor HLB inferior a 5. El experto conocerá otros compuestos cerosos y mono-compuestos de cadena larga y diglicéridos y mezclas de los mismos que cumplen los intervalos de fusión y valores de HLB anteriores. Lo más preferentemente, el mono o diglicérido de cadena larga para uso en la presente invención contiene residuos de ácidos grasos de longitud superior a 20 átomos de carbono. Lo más preferible es que el mono o diglicérido sea behenato de glicerilo. En formas de realización particularmente preferidas, el behenato es una combinación de mono y dibehenato como se encuentra en el behenato de glicerilo EP/NF suministrado con el nombre comercial Compritol® 888 ATO, como se describió anteriormente. Compritol® 888 ATO tiene un valor HLB de 2 y un rango de fusión de 65-77 °C.

Otros compuestos cerosos adecuados pueden incluir ceras vegetales y animales tales como cera de carnauba y cera de abejas, ceras de vaselina tales como cera microcristalina y ésteres alifáticos de cadena larga tales como palmitato de cetilo. Otros ejemplos incluyen ácidos grasos de cadena larga (típicamente C_{12} y superiores) que son sólidos a temperatura ambiente, como el ácido palmítico y el ácido esteárico, así como ésteres de ácidos dicarboxílicos como el ácido fumárico, succínico y sebáico (p. ej., sebacato de dibutilo, dietil sebacato y alquifumaratos y alquilsuccinatos).

Además, también pueden ser adecuados ciertos polietilenglicoles (PEG) que son sólidos a temperatura ambiente, por ejemplo, PEG6000 y análogos del mismo. Si bien estos son generalmente fácilmente solubles en agua, se incluyen dentro del término "compuestos cerosos" para los fines de la presente invención.

El vehículo oleoso puede comprender un aceite a base de triglicéridos. Por "aceite a base de triglicéridos" se entiende un aceite que es líquido a temperatura ambiente y que está formado entera o en gran parte por moléculas de triglicéridos. Temperaturas ambiente en este contexto significan temperaturas del entorno en el que es probable que se distribuya la formulación de la invención en uso normal; dichas temperaturas estarán típicamente entre 5 °C y 40 °C, o entre 10 °C y 30 °C. Ejemplos de aceites compuestos total o principalmente por moléculas de triglicéridos incluyen aceites vegetales, así como materiales sintéticos o semisintéticos análogos, tales como triglicéridos de cadena media. El aceite a base de triglicéridos puede ser una mezcla de tales materiales.

Los aceites vegetales que se pueden usar como, o como parte del, aceite a base de triglicéridos incluyen, sin limitación, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de colza, aceite de soja, aceite de arachis y aceite de girasol.

Otros materiales que pueden usarse como, o como parte del, aceite a base de triglicéridos son triglicéridos purificados o fraccionados que pueden obtenerse a partir de aceites vegetales u otras fuentes. Dichos triglicéridos pueden ser los denominados triglicéridos de cadena media o los denominados triglicéridos de cadena larga. Por triglicéridos de cadena media (MCT) se entiende triglicéridos que contienen residuos de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono de longitud. Por triglicéridos de cadena larga (LCT) se entiende triglicéridos que contienen residuos ácidos de más de 12 átomos de carbono de longitud, o más de 16 átomos de carbono de longitud.

El aceite a base de triglicéridos puede ser un aceite vegetal que contiene predominantemente triglicéridos de cadena larga, tales como aceite de girasol (que comprende altas proporciones de triglicéridos oleicos y linoleicos) o aceite de maíz (que comprende altas proporciones de triglicéridos linoleicos). Más preferiblemente, sin embargo, el aceite a base de triglicéridos comprende predominantemente triglicéridos de cadena media, por ejemplo, triglicéridos caprílicos/cápricos, disponibles por ejemplo con los nombres comerciales Miglyol 812™, Crodamol GTCC™ o Kollisolv MCT60/MCT70™. Los triglicéridos de cadena media son ventajosos porque tienen un sabor suave en comparación con otras grasas y también son más polares que los triglicéridos de cadena larga y, por lo tanto, ciertos ingredientes activos pueden ser más solubles en el vehículo si se elige un triglicérido de cadena media. Los triglicéridos de cadena media también se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano y, por lo tanto, generalmente son adecuados para la ingestión oral.

Las cadenas alifáticas de los triglicéridos pueden estar saturadas o insaturadas. Preferiblemente, los triglicéridos contienen en su mayoría cadenas alifáticas que están saturadas. En general, el aceite a base de triglicéridos contendrá mezclas de triglicéridos con residuos de ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena y/o niveles de insaturación. El aceite a base de triglicéridos también puede contener proporciones menores de mono y/o diglicéridos, así como cantidades menores de otros componentes tales como ácidos grasos libres y otras impurezas. Proporciones menores de mono y diglicéridos se encuentran naturalmente en los aceites vegetales, constituyendo aproximadamente del 1 al 6 % del aceite vegetal, pero es probable que se eliminen durante el proceso de refinación. Así, en este contexto particular, proporciones menores de monoglicéridos y diglicéridos se refieren típicamente a proporciones de entre 0 y 6 %. Los aceites de origen natural pueden ser particularmente heterogéneos; Los materiales sintéticos o semisintéticos pueden tener una composición más uniforme.

Preferiblemente, el vehículo oleoso comprende sólo uno o más aceites de triglicéridos como se describió anteriormente; es decir, no contiene otras sustancias portadoras. Sin embargo, en una forma de realización de la presente invención, el vehículo puede comprender una proporción principal de un aceite a base de triglicéridos y una proporción menor de un compuesto ceroso.

Cuando el vehículo comprende un compuesto ceroso y un aceite a base de triglicéridos, el aceite a base de triglicéridos forma la mayor parte del vehículo, es decir, al menos el 50 % del vehículo en peso. Más preferiblemente, el aceite a base de triglicéridos constituye al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 % del vehículo en peso.

Lo más preferible es que el aceite a base de triglicéridos constituya al menos el 97 % del vehículo. El aceite a base de triglicéridos normalmente representará menos del 99 % en peso del vehículo. Por tanto, el aceite a base de triglicéridos puede representar aproximadamente el 98 % en peso del vehículo. Por consiguiente, el compuesto ceroso constituye una proporción menor del vehículo oleoso, es decir, representa menos del 50 % del vehículo en peso. Más preferiblemente, el compuesto ceroso comprende menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 % o menos del 5 % en peso del vehículo. Lo más preferiblemente, el compuesto ceroso comprende menos del 3 % del vehículo en peso. En formas de realización particularmente preferidas, el compuesto ceroso comprende aproximadamente el 2 % p/p del vehículo. El compuesto ceroso y el aceite a base de triglicéridos son como se describen en el presente documento.

La invención es adecuada para estabilizar compuestos sensibles a los ácidos en general, pero es particularmente adecuada para estabilizar compuestos de bencimidazol (inhibidores de la bomba de protones) que se sabe que son inestables en las condiciones ácidas que se encuentran en el estómago. Ejemplos de tales ingredientes activos son omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol. El ingrediente activo suele ser un único compuesto farmacológico, pero puede ser una mezcla de dos o más compuestos farmacológicos.

La concentración del ingrediente farmacéutico activo dependerá de la dosis requerida y de la cantidad de sustancia que se puede poner en solución o suspensión en la formulación. Cuando el ingrediente farmacéutico activo es un inhibidor de la bomba de protones, el inhibidor de la bomba de protones puede estar presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml o alrededor de 8 mg/ml. Para una dosis de 5 ml, esas concentraciones corresponden a una dosis unitaria de 10 mg, 20 mg o 40 mg, correspondiendo el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml a dosis unitarias de 5-50 mg.

La formulación según la invención también es beneficiosa porque tiene una vida útil aceptable. Con esto se quiere decir que, cuando se conserva en condiciones normales de almacenamiento, una formulación envasada según la invención es estable durante al menos tres meses, y más preferiblemente durante al menos seis meses o durante al menos doce meses. En este contexto, "estable" significa que al menos el 90 %, y más preferiblemente al menos el 95 % o al menos el

98 % en peso del ingrediente activo permanece en forma activa en la formulación durante el período de tiempo indicado. Los estudios han demostrado la compatibilidad química de un IFA, cera y aceite de acuerdo con la presente invención, lo que indica una vida útil aceptable.

5 La formulación se puede presentar en forma de dosis unitaria. Por ejemplo, la formulación se puede envasar en una bolsita que contenga, por ejemplo, una dosis unitaria de cualquier valor individual de 1 ml a 20 ml de la formulación. En formas de realización actualmente preferidas de la invención, la dosis es de 5 ml. Alternativamente, la formulación de la invención se puede presentar en forma masiva a partir de la cual se pueden dispensar dosis individuales según sea necesario. La formulación puede, por ejemplo, envasarse en una botella o similar, desde la cual se pueden dispensar dosis individuales vertiéndolas en una cuchara u otro recipiente dosificador, desde el cual se pueden dispensar dosis mediante un mecanismo dosificador, tal como una bomba dosificadora, o un dispositivo dosificador, como una jeringa.

15 La formulación está destinada a proteger un fármaco sensible a los ácidos de la fuerte acidez del estómago pero, a la inversa, también se contempla que la tecnología podría ser adecuada para proteger el estómago de los efectos adversos causados por un fármaco, por ejemplo en el caso de un medicamento que causa irritación en el revestimiento del estómago. Ejemplos de dichos medicamentos incluyen ibuprofeno y otros ácidos 2-arilpropiónicos o profenos, diclofenaco, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib), nitrofurantoína, alendronato, corticosteroides y sulfasalazina. Por tanto, la presente invención también proporciona una formulación líquida para administración oral que comprende un ingrediente farmacéutico activo (IFA), un compuesto ceroso y un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque el IFA es una sustancia que puede inducir un evento adverso en el estómago del paciente, y las partículas que comprenden dicho ingrediente farmacéutico activo y dicho compuesto ceroso se dispersan en dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; en el que el compuesto ceroso tiene un valor HLB inferior a 5 y un intervalo de puntos de fusión de 40 °C a 80 °C.

25 La presente invención también proporciona una formulación líquida oral para usar en el tratamiento de una afección que puede mejorarse o prevenirse mediante un ingrediente farmacéutico activo que es sensible a la acidez del estómago de un paciente, siendo la formulación la descrita en las reivindicaciones 1 a 20; y una formulación líquida oral para usar en el tratamiento de una afección que puede mejorarse o prevenirse mediante un ingrediente farmacéutico activo que puede inducir un evento adverso en el estómago de un paciente, siendo la formulación como se describe en la reivindicación 21.

30 Las formulaciones de la presente invención pueden comprender componentes farmacéuticamente aceptables adicionales. Los componentes adicionales pueden ser cualquier excipiente farmacéutico apropiado que se incluye convencionalmente en líquidos orales, por ejemplo, saborizantes para enmascarar o mejorar el sabor del ingrediente activo y/o el vehículo oleoso, dispersantes para mantener el ingrediente activo en suspensión, estabilizadores y tampones. En particular, la formulación puede comprender un modificador o estabilizador del pH, por ejemplo, meglumina (1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), carbonato de calcio, carbonato de sodio o carbonato de magnesio.

35 Cuando la formulación comprende un modificador de pH, el modificador de pH puede estar presente en el rango de 0,001 % a 1 % p/v, más preferiblemente en el rango de 0,005 % a 0,5 % p/v. Opcionalmente, se puede incluir al menos un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes incluyen, sin limitación, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), terc-butilhidroquinona (TBHQ), ésteres de ácido gálico tales como galato de propilo, tocoferoles tales como acetato de vitamina E, ésteres de ácido ascórbico tales como palmitato de ascorbilo, y acetato de ascorbilo, carnitina y/o mezclas de los mismos.

45 La formulación de la presente invención también puede comprender un agente formador de gel tal como carboximetilcelulosa sódica en las micropartículas. El agente formador de gel tendrá el efecto de formar una barrera de gel en la superficie de las micropartículas cargadas con el fármaco, restringiendo la difusión del fármaco cuando la formulación entra en contacto con agua, tal como el entorno acuoso encontrado durante la ingestión de la formulación. El componente gelificante puede estar presente en las micropartículas en cantidades típicamente dentro del rango de 0,25 a 2 % p/p.

En un método, la formulación de la presente invención se puede preparar preparando las micropartículas y mezclando las micropartículas preparadas con el vehículo oleoso para formar una dispersión de las micropartículas en el vehículo.

55 Por tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una formulación como se describe anteriormente, cuyo proceso comprende las etapas de

- 60 a) combinar un ingrediente farmacéutico activo con una sustancia cerosa para formar un sólido masa;
b) triturar dicha masa sólida en partículas; y
c) dispersar dichas partículas en un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable.

El ingrediente farmacéutico activo para uso en el proceso de la presente invención se puede proporcionar en forma de polvo. El polvo se puede tamizar para eliminar todos los grumos, por ejemplo utilizando un tamiz de malla 100. El compuesto ceroso se calienta en un recipiente adecuado, hasta su rango de punto de fusión hasta que se funde en un líquido. El polvo de IFA tamizado puede entonces incorporarse por cualquier medio adecuado en el compuesto ceroso fundido y mezclarse hasta que quede homogéneo, recalentándolo si es necesario para mantener el compuesto ceroso en

forma fluida y maximizar la mezcla de los ingredientes. La suspensión homogénea puede entonces transferirse a una superficie adecuada y dejarse enfriar, por ejemplo, a temperatura ambiente. La mezcla cerosa solidificada resultante se puede triturar entonces en pequeños granulados o partículas mediante cualquier medio adecuado. Por ejemplo, se puede utilizar una mano de mortero y un mortero. A continuación, se pueden obtener micropartículas tamizando los pequeños granulados o partículas a través de una serie de tamices, por ejemplo, malla 40/60, malla 60/80 y malla 80/100.

Como alternativa al proceso de fusión descrito anteriormente, se pueden producir micropartículas usando un proceso de compresión en seco tal como el posible en un proceso de compactación con rodillo o usando un granulador mezclador de alto cizallamiento; el experto en la técnica conocerá otros medios adecuados.

En métodos alternativos adicionales, las micropartículas se pueden producir mediante procesos de solidificación directa. Por ejemplo, se puede mezclar un polvo de IFA tamizado con una sustancia cerosa fundida hasta que quede homogéneo, con un recalentamiento suave si es necesario para mantener el compuesto ceroso en forma fluida. La mezcla fundida puede entonces añadirse a una porción de un volumen de un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable y mezclarse, por ejemplo, con un mezclador de alto cizallamiento. Los medios alternativos de solidificación directa de la mezcla fundida pueden incluir otras técnicas de reducción del tamaño de partículas "de arriba hacia abajo", tales como mezcla de alto cizallamiento o técnicas de ingeniería de partículas "de abajo hacia arriba", incluidos métodos de formación de perlas, secado por aspersión y congelación por aspersión, y otros métodos. que será conocido por el experto en la técnica. Dichos métodos pueden resultar particularmente beneficiosos en la preparación de las formulaciones a escala industrial.

La formulación final se puede producir añadiendo el vehículo farmacéuticamente activo a las micropartículas.

Para la preparación de cantidades de producto a escala comercial mediante cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, se puede establecer un límite de tamaño superior y/o un límite de tamaño inferior para las micropartículas mediante la selección de un tamiz de tamaño apropiado, tal como que el producto final no contenga partículas más grandes. Cuando el vehículo oleoso farmacéuticamente activo comprende sólo uno o más aceites de triglicéridos, las micropartículas y el vehículo se pueden mezclar para dispersar las micropartículas en el vehículo. Cuando el vehículo también comprende un compuesto ceroso, el compuesto ceroso se puede dispensar en un recipiente adecuado al que se añade el aceite de triglicéridos. A continuación, se puede calentar la mezcla para disolver o fundir el compuesto ceroso y se puede dejar enfriar el aceite resultante, por ejemplo, a temperatura ambiente, antes de mezclar las micropartículas y el vehículo para proporcionar la dispersión.

La invención se describirá ahora con mayor detalle, sólo a modo de ilustración, con referencia a los siguientes ejemplos.

Estudio HLB

Este ejemplo demuestra el efecto del valor HLB sobre la capacidad de un compuesto ceroso para proteger un IFA sensible a los ácidos del ingreso de agua o la disolución del IFA cuando se expone a un medio ácido.

Preparación de la muestra:

Utilizando un tamiz de malla 100, se tamizó el polvo de omeprazol sódico para eliminar todos los grumos. Antes de su uso posterior, el polvo se protegió de la luz y se dejó a un lado. Las ceras para las pruebas se seleccionaron de acuerdo con la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Valor HLB	Material	Rango de fusión
1	Gelucire 43/01 (grasa dura):	42-46 °C
2	Compritol 888 ATO (behenato de glicerilo)	65-77 °C
3	Geleol (Monoestearato de glicerol 40-55)	54-64 °C
4	Monoesteol (Monopalmitoestearato de propilenglicol)	33-40 °C
5	Compritol HD5 ATO (Glicéridos de behanoilpolioxil-8)	60-67 °C

En cada caso, se colocaron 9,0 g de cera en un recipiente adecuado y se calentaron en un baño de vapor hasta que se alcanzó el rango de temperatura de fusión y la cera se fundió en un líquido. Mientras se mantenía la temperatura, se incorporó 1,0 g del polvo de omeprazol sódico previamente tamizado al 'material de matriz' fundido y se mezcló completamente para producir una mezcla homogénea que contenía omeprazol sódico al 10 % p/p.

Se retiró rápidamente el recipiente del fuego y se dejó que su contenido se enfriara y solidificara en un molde adecuado, produciendo matrices IFA/cera como discos circulares idénticos.

Prueba de pH:

5 Los discos de matriz se expusieron individualmente a HCl 0,1 M. En una primera prueba, se colocó un disco de matriz IFA/cera en 50 ml de HCl 0,1 M, con un agitador magnético que tenía una velocidad de agitación fijada en 2, durante una duración de 60 minutos. En una segunda prueba, se suspendió un disco de matriz IFA/cera mediante un dispositivo adecuado, de modo que estuviera completamente sumergido, en 50 ml de HCl 0,1 M, con una velocidad de agitación fijada en 2, durante una duración de 60 minutos.

10 La inspección visual del grado de decoloración en los medios así como en los discos de muestra es indicativa del grado de degradación ácida, lo que permite una evaluación del material de matriz dado. Los resultados se presentan en la Tabla 2 a continuación:

15 Tabla 2

Valor HLB	Material probado	Decoloración	
		Disco de muestra (flotado libre/sumergido fijo)	Medio (flotado libre/sumergido fijo)
1	Gelucire 43/01 (grasa dura):	0/+	+/+
2	Compritol 888 ATO (behenato de glicerilo)	+ /++	++/+++
25	Geleol (Monoestearato de glicerol 40-55)	++/+++	+++ /+++
4	Monoesteol (Monopalmitoestearato de propilenglicol)	+ /+	++ /+
30	Compritol HD5 ATO (Glicéridos de behanoilpolioxil-8)	+++++/+++++	++++/+++

Clave: nivel de decoloración, evaluado visualmente:

0 = ninguno; + = insignificante; ++ = leve; +++ = moderado;

++++ = significativo; +++++ = muy significativo; ++++++ = severo.

En ambas pruebas, se observó una decoloración severa en discos de matriz de IFA/cera con Compritol HD5 ATO usado como material de inclusión, lo que demuestra que este material en particular era incapaz de proteger el IFA del ácido. Los resultados anteriores indican que las ceras con un valor HLB inferior a 5 pueden ser adecuadas para su uso en la presente invención.

Ejemplo 1

Composición

Omeprazol: 20 mg/5 ml

Dibehenato de glicerilo: 2,4 % p/v

Triglicéridos de cadena media (Crodamol™ GTCC): al 100 %

Proceso

El omeprazol está presente como sal sódica y se corrige a 20 mg/5 ml de omeprazol. Se calentó dibehenato de glicerilo (2,5 g) con agitación hasta justo por encima de su punto de fusión para formar una masa fundida. Se añadió omeprazol sódico en polvo (2,5 g) directamente a la masa fundida con agitación para formar una dispersión uniforme. La masa fundida se enfrió para formar una dispersión sólida. La masa enfriada se molió para formar micropartículas molidas con

ES 2 989 031 T3

un tamaño de partícula de aproximadamente 250 µm. Las micropartículas molidas (0,425 g) se añadieron a una base líquida que comprendía triglicéridos de cadena media y dibehenato de glicerilo (2 % p/v) para dar 50 ml de la composición anterior.

5 Se analizó la resistencia gástrica de la composición del presente ejemplo.

Pruebas de disolución

10 Las pruebas de disolución se llevaron a cabo con referencia a las monografías de la Farmacopea Británica para tabletas/cápsulas gastroresistentes de omeprazol, pero para dar un desafío mayor se aplicó un pH de 1,2 en lugar del estándar de pH 4,5.

15 Se extrajeron muestras del medio de disolución en puntos de tiempo designados y se procesaron mediante HPLC para determinar los niveles de ensayo lo antes posible después de la extracción de dicha muestra.

20 Las composiciones se probaron en un aparato de disolución USP2, velocidad de paleta de 100 rpm en medio de jugo gástrico simulado (sin enzimas) de pH 1,2. Se tomaron muestras para ensayo y medición de los niveles de productos de degradación a los 15, 30 y 45 minutos. Los resultados de las pruebas de ensayo y medición se muestran en las Tablas 3, 4 y 5 a continuación.

TABLA 3 - Ensayo de muestras extraídas: concentración de omeprazol en mg/5ml

	Punto de tiempo (minutos)		
	15	30	45
Muestra 1	0,08	0,1	0,11
Muestra 2	0,09	0,11	0,13
Muestra 3	0,12	0,14	0,17

TABLA 4 - Ensayo de muestras extraídas: concentración de omeprazol como porcentaje de 20 mg/5 ml

	Punto de tiempo (minutos)		
	15	30	45
Muestra 1	0,40	0,5	0,55
Muestra 2	0,45	0,55	0,65
Muestra 3	0,60	0,70	0,85

TABLA 5 - Desglose de contenidos publicados (IFA y degs); % relativo a la concentración nominal

	Punto de tiempo (minutos)								
	15			30			45		
	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total
Muestra 1	0,40	1,07	1,47	0,5	2,55	3,05	0,55	3,79	4,34
Muestra 2	0,45	1,48	1,93	0,55	2,66	3,21	0,65	3,33	3,98
Muestra 3	0,60	4,01	4,61	0,70	6,22	6,92	0,85	7,30	8,15

65 La cantidad máxima aceptable de IFA liberada de la tableta/cápsula en 45 minutos dentro del medio ácido es el 10 % de la cantidad indicada.

También se pueden incluir en esta formulación agentes formadores de gel adecuados tales como carboximetilcelulosa sódica, de modo que se forme una capa de gel al contacto con agua. Una variación adicional del ejemplo anterior emplea un proceso de extrusión en estado fundido, en el que la masa cargada con el fármaco se produce dentro de la extrusora y se enfría al descargarla sobre una cinta de acero inoxidable enfriada.

Ejemplo 2

Composición

Omeprazol:	40 mg/5 ml
Dibehenato de glicerilo:	2,7 % p/v
Triglicéridos de cadena media (Crodamol™ GTCC):	al 100 %

Proceso

Se tamizó omeprazol sódico en polvo a través de un tamiz de malla 100 para eliminar todos los grumos. Se calentó dibehenato de glicerilo (2,0 g) en un vaso de precipitados de vidrio hasta que se fundió (65-77 °C). El polvo de omeprazol sódico tamizado (1,0 g) se mezcló con el dibehenato de glicerilo fundido hasta que estuvo homogéneo, con un recalentamiento suave según fuera necesario para mantener el dibehenato de glicerilo en forma fluida. La mezcla fundida se vertió en MCT (40 ml) y se mezcló usando un mezclador Silverson a 2500 rpm para producir micropartículas solidificadas. Se añadió a la mezcla un 25 % v/v de dibehenato de glicerilo al 4 % p/v en MCT y se completó hasta 117,5 ml con MCT para producir un dibehenato de glicerilo al 1 % p/v final en vehículo MCT.

Se expuso una muestra de 5 ml de la formulación a 50 ml de HCl 0,1 M a temperatura ambiente, mientras se agitaba suavemente con un agitador magnético. No se observó ninguna decoloración significativa después de 45 minutos, lo que demuestra que existe una degradación mínima del omeprazol dentro del medio de disolución después de 45 minutos de exposición al ácido.

Ejemplo 3

Se prepararon micropartículas siguiendo el proceso del Ejemplo 2 y se dispersaron en una base líquida que comprendía sólo triglicéridos de cadena media; es decir, no había dibehenato de glicerilo presente en el vehículo.

Se expuso una muestra de 5 ml de la formulación a 50 ml de HCl 0,1 M a temperatura ambiente, mientras se agitaba suavemente con un agitador magnético. No se observó ninguna decoloración significativa después de 45 minutos, lo que demuestra que existe una degradación mínima del omeprazol dentro del medio de disolución después de 45 minutos de exposición al ácido.

Ejemplo 4

Composición

Omeprazol:	20 mg/5 ml
Dibehenato de glicerilo:	2,4 % p/v
Triglicéridos de cadena media (Crodamol™ GTCC):	al 100 %

Proceso y prueba

La composición se preparó y probó de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, pero se tomaron muestras para ensayo y medición de los productos de degradación en puntos de tiempo de 15, 30, 45 y 60 minutos. Los resultados se presentan en las Tablas 6 y 7 a continuación:

ES 2 989 031 T3

Tabla 6 - Liberación bruta de omeprazol (IFA más degradantes): % relativo a la concentración nominal

	Punto de tiempo (minutos)			
	15	30	45	60
Muestra 1	2,61	4,23	4,23	4,76
Muestra 2	2,43	3,28	3,58	3,94
Muestra 3	2,58	3,36	3,78	4,73
Muestra 4	2,63	3,71	4,22	4,68

Tabla 7 - Desglose de la liberación de omeprazol y degradantes

	Punto de tiempo (minutos)											
	15			30			45			60		
	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total
1	0,25	2,36	2,61	0,17	4,06	4,23	0,11	4,12	4,23	0,07	4,69	4,76
2	0,20	2,23	2,43	0,15	3,13	3,28	0,09	3,49	3,58	0,04	3,90	3,94
3	0,19	2,39	2,58	0,12	3,24	3,36	0,07	3,71	3,78	0,03	4,70	4,73
4	0,26	2,37	2,63	0,19	3,52	3,71	0,09	4,13	4,22	0,04	4,64	4,68

Este ejemplo muestra que menos del 5 % del contenido del fármaco se ha perdido en el medio ácido después de 60 minutos de exposición, lo que indica que la formulación ofrece una excelente protección gástrica al omeprazol sensible al ácido.

Ejemplo 5

Composición

Omeprazol: 20 mg/5 ml

Dibehenato de glicerilo: 2,4 % p/v

Triglicéridos de cadena media (Crodamol™ GTCC): al 100 %

Proceso y prueba

La composición se preparó y probó de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, pero se probó en medio de disolución de pH 6,8 en lugar de en fluido gástrico simulado. Se tomaron muestras para ensayo y medición de productos de degradación en puntos de tiempo de 15, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos. Los resultados se presentan en las Tablas 8, 9 y 10 a continuación:

Tabla 8 - Omeprazol bruto liberado (% relativo a la concentración nominal)

	Punto de tiempo (min)					
	15	30	45	60	120	180
Muestra 1	6,91	10,22	12,91	15,44	22,92	31,36
Muestra 2	12,84	18,64	21,80	24,18	30,50	34,82
Muestra 3	19,64	27,11	30,25	32,63	35,54	39,58
Muestra 4	10,36	15,90	20,40	24,38	33,23	39,50
Muestra 5	9,64	15,02	18,38	21,34	27,97	34,84
Muestra 6	10,39	16,67	19,95	24,18	33,52	40,72

Tabla 9 - Desglose de los contenidos liberados (IFA y degs) (% relativo a la concentración nominal)

	Punto de tiempo (minutos)								
	15			30			45		
	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total
Muestra 1	6,06	0,85	6,91	8,99	1,23	10,22	11,17	1,74	12,91
Muestra 2	12,00	0,84	12,84	16,77	1,87	18,64	18,94	2,86	21,80
Muestra 3	18,47	1,17	19,64	25,05	2,06	27,11	26,54	3,71	30,25
Muestra 4	9,45	0,91	10,36	14,10	1,80	15,90	17,90	2,50	20,40
Muestra 5	8,90	0,74	9,64	13,21	1,81	15,02	15,72	2,66	18,38
Muestra 6	9,29	1,10	10,39	14,20	2,47	16,67	17,30	2,65	19,95

Tabla 10 - Desglose de los contenidos liberados (IFA y degs) (% relativo a la concentración nominal)

	Punto de tiempo (minutos)								
	15			30			45		
	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total	IFA	Degs	Total
Muestra 1	13,06	2,38	15,44	18,35	4,57	22,92	24,90	6,46	31,36
Muestra 2	20,19	3,99	24,18	23,54	6,96	30,50	27,19	7,63	34,82
Muestra 3	27,44	5,19	32,63	28,33	7,21	35,54	30,59	8,99	39,58
Muestra 4	20,64	3,74	24,38	27,10	6,13	33,23	30,65	8,85	39,50
Muestra 5	18,04	3,30	21,34	22,76	5,21	27,97	27,01	7,83	34,84
Muestra 6	20,17	4,01	24,18	27,51	6,01	33,52	31,30	9,42	40,72

Los resultados anteriores demuestran que la formulación libera el contenido de IFA más fácilmente cuando se expone al medio de pH 6,8 en comparación con el jugo gástrico simulado.

Ejemplo 6

Se calentaron 5,0 g de dibehenato de glicerilo a aproximadamente 76 °C hasta que se fundió completamente en un líquido. Mientras se mantenía el calor, se añadieron 5,0 g de polvo de omeprazol sódico previamente tamizado y se mezclaron con el dibehenato de glicerilo fundido (Tiempo 0). La temperatura de la mezcla en masa se mantuvo a aproximadamente 76 °C con agitación manual continua, durante una duración total de 30 minutos. En el Tiempo 5 min, Tiempo 15 min y Tiempo 30 min, se retiró una muestra (aproximadamente 1 gramo) de la suspensión de la mezcla en masa y se dejó enfriar sobre una superficie limpia de acero inoxidable. A continuación, se analizó la masa solidificada para determinar la carga de fármaco, la uniformidad del contenido y el contenido de productos de degradación generados por calentamiento adicional. Calentar la mezcla de omeprazol/dibehenato de glicerilo durante un período más prolongado (hasta 30 minutos) no produjo un aumento significativo en el número y los niveles de productos de degradación, como se ilustra en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11

	Ensayo	Degradantes (% relativo de concentración nominal de Omeprazol)			
		RRT 1,14	RRT 1,17	RRT 1,19	Total
Muestra calentada durante <u>5 min</u>	407,71 mg/g	0,71	0,39	1,01	2,11
Muestra calentada durante <u>15 min</u>	409,86 mg/g	0,69	0,39	1,02	2,10
Muestra calentada durante <u>30 min</u>	411,14 mg/g	0,65	0,38	1,02	2,05

Los resultados anteriores indican que el proceso de fusión en caliente a aproximadamente 76 °C durante un período prolongado no condujo a ningún aumento en la formación de productos de degradación de omeprazol. Esto es indicativo de la idoneidad del proceso para aplicación industrial.

Estudio de estabilidad

La compatibilidad química de los componentes clave de las formulaciones de la presente invención se probó durante un período de doce meses y los resultados se presentan en la Tabla 12 a continuación.

Composición:

Omeprazol (como sodio de omeprazol)	0,4 %p/v (20 mg/5 mL)
Dibehenato de glicerilo	2 %p/v
Meglumina (fórmula B únicamente)	0,1 %p/v
Triglicéridos de cadena media	al 100 % v/v

Tabla 12

	Condiciones de almacenamiento	Ensayo (mg/5 ml)							
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	5 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Fórmula A	Refrigerador	20,7	N / A	N / A	19,8	19,9	20,3	20,0	20,6
	25 °C/60 % HR		N / A	N / A	19,9	19,8	20,6	19,3	20,6
Fórmula B	Refrigerador	20,9	N / A	N / A	20,0	19,9	20,5	19,7	20,8
	25 °C/60 % HR		N / A	N / A	19,6	20,0	20,2	19,8	20,6

* Los resultados analíticos de los puntos temporales de 1 y 2 meses fueron invalidados debido a cromatogramas no característicos

± Resultados analíticos de puntos de tiempo de 1 y 2 meses se invalidaron debido a cromatogramas no característicos (Criterios de aceptación del ensayo de omeprazol: 19,0 a 21,0 mg/5 mL (es decir, 95,0 a 105,0 % del nominal)).

ES 2 989 031 T3

Los resultados anteriores (corregidos según la potencia del IFA determinada inmediatamente después de la producción) muestran que los niveles del ensayo se mantienen dentro de las especificaciones después de 12 meses de almacenamiento, lo que demuestra una buena compatibilidad del IFA con los excipientes seleccionados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación líquida para administración oral que comprende un ingrediente farmacéutico activo, un compuesto ceroso y un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, **caracterizada porque** el ingrediente farmacéutico activo es un ingrediente farmacéutico activo sensible a los ácidos, y que en dicha formulación, las partículas que comprenden dicho ingrediente farmacéutico activo y dicho compuesto ceroso se dispersan en dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; en el que el compuesto ceroso tiene un valor HLB inferior a 5 y un intervalo de punto de fusión de 40 °C a 80 °C.
- 10 2. Una formulación líquida según la reivindicación 1, en la que el ingrediente farmacéutico activo es un compuesto inhibidor de la bomba de protones.
- 15 3. Una formulación líquida según la reivindicación 2, en la que el ingrediente farmacéutico activo se selecciona entre omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol.
4. Una formulación líquida según la reivindicación 3, en la que el ingrediente farmacéutico activo es omeprazol.
- 20 5. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración del ingrediente farmacéutico activo es de 1 mg/ml a 10 mg/ml de la formulación.
6. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores proporcionada como una dosis unitaria de 5 ml que contiene de 5 a 50 mg del ingrediente farmacéutico activo.
- 25 7. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto ceroso se selecciona entre un alcano superior; un lípido; una cera vegetal o animal; cera de vaselina; un éster alifático de cadena larga; un ácido graso que es sólido a temperatura ambiente; un éster de ácido dicarboxílico; y un polietilenglicol que es sólido a temperatura ambiente.
- 30 8. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto ceroso es un mono o diglicérido de cadena larga o una mezcla de dichos compuestos.
9. Una formulación líquida según la reivindicación 8, en la que el compuesto ceroso es un mono o diglicérido de cadena larga que contiene residuos de ácidos grasos de longitud superior a 20 átomos de carbono.
- 35 10. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto ceroso es behenato de glicerilo.
- 40 11. Una formulación líquida según la reivindicación 10, en la que el behenato de glicerilo es una mezcla de monobehenato de glicerilo y dibehenato de glicerilo.
12. Una formulación líquida según cualquier reivindicación anterior, en la que el vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable comprende un aceite a base de triglicéridos.
- 45 13. Una formulación líquida según la reivindicación 12, en la que el aceite a base de triglicéridos es un aceite vegetal o un material sintético o semisintético análogo, una mezcla de dichos materiales.
- 50 14. Una formulación líquida según la reivindicación 13, en la que el aceite vegetal se selecciona entre aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de colza, aceite de soja, aceite de arachis y aceite de girasol.
- 55 15. Una formulación líquida según la reivindicación 12, en la que el aceite a base de triglicéridos comprende triglicéridos purificados o fraccionados seleccionados entre triglicéridos de cadena media (triglicéridos que contienen residuos de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono de longitud) y triglicéridos de cadena larga (triglicéridos que contienen residuos de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono de longitud).
- 60 16. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que el aceite a base de triglicéridos comprende predominantemente triglicéridos de cadena media.
17. Una formulación líquida según la reivindicación 16, en la que los triglicéridos de cadena media son triglicéridos cápricos/caprílicos.
18. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en la que el vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable consiste esencialmente en un aceite a base de triglicéridos.
- 65 19. Una formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la que el vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable también comprende un compuesto ceroso, en la que una proporción principal de dicho

vehículo comprende el aceite a base de triglicéridos y una proporción menor de dicho vehículo comprende el compuesto ceroso.

5 20. Una formulación líquida según la reivindicación 19, en la que el compuesto ceroso es el compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 7-11.

10 21. Una formulación líquida para administración oral que comprende un ingrediente farmacéutico activo (IFA), un compuesto ceroso y un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque el IFA es una sustancia que puede inducir un evento adverso en el estómago de un paciente, y partículas que comprenden dicho ingrediente farmacéutico activo y dicho compuesto ceroso están dispersados en dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; en el que el compuesto ceroso tiene un valor HLB inferior a 5 y un intervalo de puntos de fusión de 40 °C a 80 °C.

15 22. Una formulación líquida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de una afección que puede mejorarse o prevenirse mediante un ingrediente farmacéutico activo que sea sensible a la acidez del estómago de un paciente.

20 23. Una formulación líquida oral como se describe en la reivindicación 21, para uso en el tratamiento de una afección que puede mejorarse o prevenirse mediante un ingrediente farmacéutico activo que puede inducir un evento adverso en el estómago de un paciente.

24. Un proceso para la preparación de una formulación como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-21, cuyo proceso comprende las etapas de

- 25 a) combinar un ingrediente farmacéutico activo con una sustancia cerosa para formar una masa sólida;
b) triturar dicha masa sólida en partículas; y
c) dispersar dichas partículas en un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65