



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 416**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/30 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02785447 .0**

(96) Fecha de presentación : **18.11.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1464331**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

(54) Título: **Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida, con recubrimiento entérico, que contiene un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido.**

(30) Prioridad: **18.12.2001 ES 200102820**

(73) Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(72) Inventor/es: **Lizcano García, Javier;**
Sangra Pérez, Jaume;
Solanas Ibarra, Pere Joan y
López Cabrera, Antonio

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 315 416 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

Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida, con recubrimiento entérico, que contiene un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido.

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevas formas de dosificación farmacéuticas comprimidas, recubiertas con recubrimiento entérico, constituidas por una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, adecuadas para su administración por vía oral. La invención también se refiere al procedimiento para la elaboración de dichas formas de dosificación farmacéuticas y al empleo de las mismas en salud humana y animal.

Antecedentes de la invención

El omeprazol, 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil] metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, es un compuesto de bencimidazol capaz de inhibir la secreción gástrica en mamíferos, por lo que es útil en la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con la secreción del ácido gástrico, por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, etc. Otros compuestos de bencimidazol con actividad antiulcerosa son el pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol.

El omeprazol, al igual que otros compuestos de bencimidazol con interés terapéutico, es un compuesto lábil en medio ácido, lo que ocasiona numerosos problemas a la hora de desarrollar una forma farmacéutica destinada para su administración por vía oral debido a que cuando dicho compuesto entra en contacto con el contenido del estómago, que es un medio fuertemente ácido, se produce su ruptura. Esta labilidad puede ser la responsable de la variabilidad en la respuesta terapéutica intra- e inter-individual del omeprazol.

Para evitar el contacto entre los compuestos lábiles en medio ácido y el jugo gástrico tras la administración oral de dichos compuestos, se han desarrollado formas farmacéuticas sólidas que comprenden un núcleo que contiene el compuesto lábil en medio ácido y una capa externa que constituye un recubrimiento gastrorresistente, que podrían estar separadas por una o más capas intermedias. En algunos casos, no se pueden utilizar recubrimientos entéricos convencionales de naturaleza ácida porque el compuesto activo se descompondría debido al contacto, directo o indirecto, con tal recubrimiento, lo que se pone de manifiesto por una alteración del color y por una degradación del compuesto activo a lo largo del tiempo.

Existen diversas formas para solucionar el problema relacionado con la estabilidad del compuesto activo. Una de ellas consiste en la creación de un entorno alcalino alrededor del compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, lo que se consigue utilizando sales alcalinas del compuesto de bencimidazol y/o incorporando un compuesto de reacción alcalina en la preparación farmacéutica gastrorresistente [véase, por ejemplo, la solicitud de patente europea EP 0 244 380 y la patente norteamericana US 4.786.505]. Otra forma de solucionar el problema de la estabilidad del compuesto activo se basa en la creación de una barrera física que consigue una separación completa entre el compuesto activo y la capa entérica, evitando así cualquier degradación del compuesto activo, y comprende el empleo de excipientes farmacéuticamente aceptables excepto aquellos que dan una reacción alcalina [véase, por ejemplo, la patente europea EP 0 773 025].

La solicitud de patente WO 96/01623 describe una forma de dosificación comprimida de unidades múltiples que contiene omeprazol o una sal alcalina del mismo, y está compuesta por unidades dispuestas en forma de capas, recubiertas individualmente con un recubrimiento entérico, que contienen el compuesto activo. Estas unidades dispuestas en forma de capas recubiertas entéricamente se mezclan con excipientes para comprimidos y se comprimen juntos.

Resumen de la invención

La invención se enfrenta con el problema de desarrollar nuevas formas de dosificación farmacéuticas, recubiertas entéricamente, para su administración por vía oral, con el fin de aumentar el arsenal de medios para administrar eficazmente compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido.

La solución proporcionada por esta invención se basa en que los inventores han observado que formas de dosificación farmacéuticas orales comprimidas, recubiertas con recubrimiento entérico, constituidas por una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, son estables y útiles para administrar eficazmente compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido.

Descripción detallada de la invención

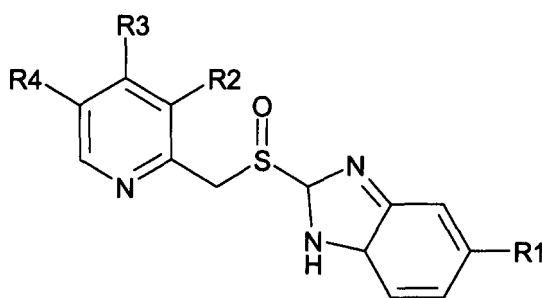
La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral comprimida, recubierta con un recubrimiento entérico, constituida por una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo, en adelante forma de dosificación de la invención, que comprende:

- (a) una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo que comprenden:

- i) un núcleo inerte;
 - ii) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte i), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables; y
 - iii) una capa intermedia que comprende un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, estando dispuesta dicha capa intermedia sobre dicha capa activa, ii) que recubre al núcleo inerte i);
- (b) uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, de los cuales, uno o más de dichos excipientes son excipientes de compresión; y
 - (c) una capa de recubrimiento entérico que recubre a dicha pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo y dichos excipientes inertes farmacéuticamente aceptables (b).

En el sentido utilizado en esta descripción, el término “compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido” incluye los compuestos de bencimidazol con interés terapéutico cuya semivida es inferior a 10 minutos en una solución acuosa que tiene un pH inferior a 4, y/o está comprendida entre 10 minutos y 65 horas en una solución acuosa que tiene un pH de 7, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol o sus correspondientes enantiómeros.

En una realización particular, dicho compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido es un compuesto de 2-[(2-piridil)metilsulfinil]bencimidazol de fórmula (I) o sus enantiómeros



(I)

donde

R¹ es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi,

R² es metilo o metoxi,

R³ es metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi, y

R⁴ es hidrógeno o metilo.

El núcleo inerte (i) es una sustancia farmacéuticamente inerte en relación con el principio activo, es decir, que no reacciona con el principio activo bajo las condiciones utilizadas de manera que produzca la descomposición del mismo, y puede estar compuesto por un azúcar, por ejemplo, sacarosa, almidón y sus mezclas. En una realización particular, dichos núcleos inertes están compuestos por una mezcla de sacarosa y almidón de maíz, tienen un tamaño medio comprendido entre 0,25 y 1,4 mm y cumplen los requisitos de la USP (Farmacopea norteamericana) [Monografía de Sugar Spheres, USP NF 18]. En una realización particular, los núcleos inertes (i) están presentes en la unidad constitutiva, de la forma de dosificación de la invención en una cantidad comprendida entre el 5% y el 35% en peso respecto al total de la unidad.

La capa activa, (ii) comprende un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, preferentemente, un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, omeprazol o uno de sus enantiómeros R o S individuales, un polímero inerte soluble en agua, no alcalino, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (HPC). En el sentido utilizado en esta descripción el término “inerte”, aplicado a un polímero o a un excipiente, se refiere a que dichos compuestos no reaccionan bajo las condiciones utilizadas. En una realización particular, la capa activa (ii) está presente en la unidad constitutiva de la forma de dosificación de la invención en una cantidad comprendida entre el 1,6% y el 35% en peso respecto al total de la unidad.

La capa intermedia (iii) comprende un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte soluble en agua, no alcalino, tal como HPMC o HPC, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, tal como, un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio. En una realización particular, la capa intermedia (iii) está presente en la unidad constitutiva de la forma de dosificación de la invención en una cantidad comprendida entre el 0,5% y el 15% en peso respecto al total de la unidad.

La forma de dosificación de la invención comprende, además, uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, de los cuales, uno o más de dichos excipientes son excipientes de compresión, tales como diluyentes, por ejemplo, celulosa microcristalina, disgregantes, por ejemplo, crospovidona, y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio. En una realización particular, dichos excipientes de compresión están presentes en la forma de dosificación de la invención en una cantidad comprendida entre el 40% y el 80% en peso respecto al total de la forma de dosificación.

La capa externa de la forma de dosificación de la invención comprende un recubrimiento entérico que comprende un polímero gastro-resistente, tal como un copolímero metacrílico, por ejemplo un copolímero formado por ácido metacrílico y ésteres del ácido metacrílico, un plastificante, por ejemplo, acetato de trietilo o similar, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, talco. En una realización particular, dicho recubrimiento entérico externo está presente en la forma de dosificación de la invención en una cantidad comprendida entre el 4% y el 30% en peso respecto al total de la forma de dosificación. La capa externa de la forma de dosificación de la invención puede contener, además, un recubrimiento de color que comprende una mezcla de colorantes y opacificantes junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una mezcla de povidona, HPMC, dióxido de titanio, PEG 400 y colorantes. Esta capa de recubrimiento de color puede estar mezclada con la capa de recubrimiento entérico externa y constituir una única capa externa. En una realización particular, dicho recubrimiento de color está presente en la forma de dosificación de la invención en una cantidad comprendida entre el 1,5% y el 15% en peso respecto al total de la forma de dosificación.

Las unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo pueden obtenerse por técnicas convencionales. Una revisión de las distintas técnicas de obtención de dichas unidades con aplicaciones terapéuticas puede encontrarse en el libro *Pharmaceutical Pelletization Technology*, editado por Isaac Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc., 1989. En una realización particular, dichas unidades se obtienen aplicando las distintas capas mediante técnicas de recubrimiento de lecho fluido convencionales utilizando soluciones o suspensiones acuosas de los componentes de tales capas. Brevemente, en un aparato de lecho fluido se recubren los núcleos inertes con una primera capa que contiene el compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, y un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, tal como HPMC o HPC. A continuación, se recubre dicha capa activa, con una capa intermedia que contiene un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, tal como HPMC o HPC, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un pigmento, tal como dióxido de titanio.

La forma de dosificación de la invención puede obtenerse por técnicas convencionales mediante un procedimiento que comprende mezclar una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo con uno o más excipientes de compresión y comprimir la mezcla resultante. La compresión puede realizarse mediante métodos por vía seca, o por vía húmeda. Una revisión de los distintos métodos para obtener comprimidos se menciona, por ejemplo, en el *Tratado de Farmacia Galénica*, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones (1993), Capítulo 36, páginas 521-541.

Los principios activos pueden administrarse en las mismas dosis y según los mismos protocolos que los de las formas farmacéuticas comerciales existentes. En general, la dosis de dicho principio activo está comprendida entre aproximadamente 5 mg/día y 100 mg/día, ajustada a las necesidades individuales de los pacientes y según el criterio del especialista.

La forma de dosificación de la invención es resistente a la disolución en medio ácido, estable a su paso a través del jugo gástrico y permite la liberación del principio activo en un medio acuoso alcalino o neutro, las condiciones propias de la parte proximal del intestino delgado.

La invención también proporciona el uso de la forma de dosificación farmacéutica de la invención para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar trastornos relacionados con una secreción de ácido gástrico anormal.

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar la invención y no debe ser considerado limitativo del alcance de la misma.

60 Ejemplo

Comprimidos entéricos que comprenden múltiples unidades que contienen omeprazol

Se prepara una suspensión del principio activo dispersando 1.250 g del principio activo [omeprazol o lansoprazol] y 478,73 g de HPMC en 4.033 g de agua purificada (desionizada).

En un aparato de lecho fluido se introducen 2.791,69 g de núcleos inertes, esféricos, uniformes, de 30 0,25-0,355 mm de sacarosa, sobre los que se pulveriza la suspensión previamente obtenida.

ES 2 315 416 T3

En 2.855,5 g de agua purificada se dispersan 427,26 g de HPMC y 56,83 g de dióxido de titanio, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

5 A continuación, 1.988 g de dichas esferas se mezclan con 4.783,7 g de celulosa microcristalina, 403,4 g de crospovidona y 24,8 g de estearato de magnesio, y se comprimen.

10 En 331,04 g de agua purificada se dispersa 33,104 g de una mezcla de povidona, HPMC, dióxido de titanio, PEG 400 y colorantes E110/E124/E132 y la suspensión resultante se dispersa sobre 800 g de los comprimidos previamente obtenidos. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

15 En 170,67 g de agua purificada se dispersa 176,28 g de copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato de calidad USP/Ph.Eur., 7,4 g de citrato de trietilo y 5,31 g de talco, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre los comprimidos recubiertos con la capa de color previamente obtenidos. Después de pulverizar y aplicar esta capa de recubrimiento entérico los comprimidos resultantes, con una capa de recubrimiento entérico, se secan.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

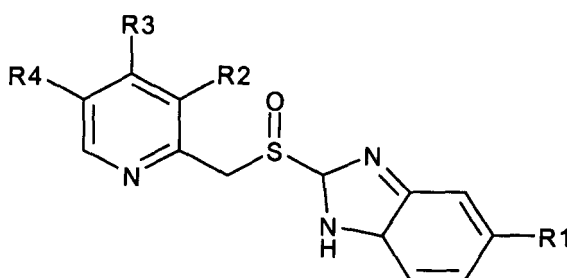
65

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica oral comprimida, recubierta con un recubrimiento entérico, constituida por una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo, que comprende:

- (a) una pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo que comprenden:
 - i) un núcleo inerte;
 - ii) una capa activa depositada sobre dicho núcleo inerte i), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables; y
 - iii) una capa intermedia que comprende un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, estando dispuesta dicha capa intermedia sobre dicha capa activa ii) que recubre al núcleo inerte i);
- (b) uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, de los cuales, uno o más de dichos excipientes son excipientes de compresión; y
- (c) una capa de recubrimiento entérico que recubre a dicha pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo y dichos excipientes inertes farmacéuticamente aceptables (b).

2. Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido es un compuesto de 2-[(2-piridil)metilsulfinil] bencimidazol de fórmula (I) o sus enantiómeros



(I)

donde

- R¹ es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi,
- R² es metilo o metoxi,
- R³ es metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi, y
- R⁴ es hidrógeno o metilo.

3. Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido se selecciona del grupo formado por omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol o sus correspondientes enantiómeros.

4. Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho polímero inerte soluble en agua, no alcalino, presente en la capa activa ii) se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC).

5. Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho polímero inerte soluble en agua, no alcalino, presente en la capa intermedia iii) es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

ES 2 315 416 T3

6. Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida según la reivindicación 1, en la que dichos excipientes de compresión se seleccionan del grupo formado por diluyentes, desintegrantes, lubricantes y sus mezclas.

5 7. Forma de dosificación farmacéutica oral comprimida según la reivindicación 1, en la que dicha capa de recubrimiento entérico (c) que recubre a dicha pluralidad de unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo y dichos excipientes farmacéuticamente aceptables (b), comprende un polímero gastrorresistente, un plastificante y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables.

10 8. Un procedimiento para la elaboración de una forma de dosificación farmacéutica oral comprimida, recubierta con un recubrimiento entérico, constituida a base de múltiples unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

15 aplicar sobre un núcleo inerte una suspensión acuosa de un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, para obtener una capa activa, que recubre al núcleo inerte,

20 aplicar sobre dicha capa activa, una capa intermedia que contiene un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, para obtener una unidad que contiene un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo;

mezclar una pluralidad de dichas unidades que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo con uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, de los cuales, uno o más de dichos excipientes son excipientes de compresión, y comprimir dicha mezcla para obtener un comprimido; y

25 recubrir dicho comprimido con una suspensión acuosa que comprende un polímero gastrorresistente, un plastificante y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables para crear una capa externa de recubrimiento entérico.

30 9. Uso de la forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, para la preparación de un medicamento.

35

40

45

50

55

60

65