

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 837 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2015 PCT/GB2015/052803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16051145**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2015 E 15781987 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3200768**

54 Título: **Una suspensión**

30 Prioridad:

29.09.2014 GB 201417169

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

29.06.2021

73 Titular/es:

**VERITON PHARMA LIMITED (100.0%)
Unit 16 Trade City, Avro Way, Brooklands
Business Park, Weybridge
Surrey KT13 0YF, GB**

72 Inventor/es:

**MARCH, GRAHAM;
TITTERSHILL, ANDREW y
SOCORRO, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 837 152 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

Una suspensión

5 La presente invención se refiere a suspensiones, y más particularmente, a suspensiones estables de un bencimidazol o un derivado del mismo, que es adecuado para la administración oral. Más particularmente, la invención se refiere a una formulación que comprende omeprazol.

10 El Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol y otros derivados del bencimidazol son inhibidores activos de la bomba de protones que disminuyen la secreción gástrica y, como tales, se usan en el tratamiento de, por ejemplo, dispepsia, úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y del duodeno y síndrome de Zollinger-Ellison. Estos bencimidazoles son inhibidores de la bomba de protones que suprimen la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición específica de la ATPasa H⁺/K⁺ en la célula parietal gástrica. Aunque la presente invención es aplicable a los derivados de bencimidazol seleccionados de omeprazol, pantoprazol, rabeprazol o lansoprazol, para facilitar la referencia se dará gran parte de la discusión con referencia al omeprazol. Sin embargo, debe interpretarse además como una referencia a los derivados alternativos.

20 El omeprazol, conocido de cualquier otra manera como 5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metilsulfinil)-1H-bencimidazol, es uno de los fármacos más ampliamente recetados. En algunos países, además está disponible "sin receta médica".

25 Si bien el omeprazol usualmente se toma por vía oral, en algunos países puede proporcionarse además en forma inyectable en un paquete combinado que comprende un vial de polvo y una ampolla separada de una solución reconstituyente.

30 Es mucho más común proporcionar omeprazol en tabletas o cápsulas. Mientras que una formulación que puede administrarse por vía oral puede ofrecer varias ventajas, encontrar una formulación líquida de omeprazol para la administración oral ha resultado problemático ya que, en contacto con el ácido, se produce la degradación. Dado que el estómago es un entorno muy ácido, si el omeprazol entra en contacto con el contenido del estómago, se degrada. El omeprazol se degrada con una vida media de menos de 10 minutos en un ambiente con valores de pH por debajo de 4,0. A pH 6,5, la vida media del omeprazol es de 18 horas y a pH 11 aproximadamente de 300 días.

35 Una solución usada es proporcionar el omeprazol en un núcleo junto con componentes alcalinos dentro de un recubrimiento entérico para protegerlo del ácido. En consecuencia, el omeprazol se proporciona más comúnmente como gránulos con recubrimiento entérico ubicados dentro de cápsulas o tabletas. Un recubrimiento entérico es una barrera de recubrimiento de polímeros que se aplica a los gránulos para proteger el omeprazol del ácido en el estómago. Se recomienda a los pacientes que tienen dificultades para tragar las tabletas que mezclen los gránulos de una cápsula en una cucharada de un portador adecuado, tal como la salsa de manzana. Después, la mezcla resultante puede tragarse. Sin embargo, debe tomarse de inmediato. Alternativa o adicionalmente, a estos pacientes se les puede proporcionar un polvo para suspensión oral que debe mezclarse con agua. Sin embargo, la cantidad de agua debe controlarse cuidadosamente y la mezcla debe dejarse hasta espesar. La suspensión espesa resultante debe tomarse en aproximadamente 30 minutos y cualquier exceso no puede almacenarse para uso futuro. Desafortunadamente, a algunas personas les resulta desagradable tomar esta suspensión espesa. Adicionalmente, los requisitos para preparar la suspensión pueden resultar difíciles para el paciente, particularmente si se encuentra fuera de casa. Estas dificultades pueden resultar en que el paciente no siga el régimen.

45 Un problema adicional al pedirle al paciente que mezcle los gránulos con salsa de manzana o similar es que los gránulos pueden dañarse si el paciente es demasiado vigoroso en el mezclado. Aunque es deseable proporcionar omeprazol como suspensión, y algunas suspensiones se fabrican bajo pedido en farmacias o instalaciones de fabricación especializadas, estas tienen una vida útil muy corta. Por lo tanto, actualmente no es posible fabricar por lotes una suspensión con una vida útil aceptable.

50 Adicionalmente, dado que el omeprazol se proporciona en forma de microgránulos, estos a menudo se hunden hasta el fondo de cualquier suspensión, lo que resulta en una inconsistencia al medir una dosis de la suspensión. Sería posible evitar esto al aumentar la viscosidad del solvente en el que se suspendieron los microgránulos. Sin embargo, si la viscosidad es demasiado alta, será muy difícil verter la suspensión de su recipiente y medir la dosis correcta.

55 El documento WO 2004/004682 describe una suspensión que comprende microgránulos de derivados de bencimidazol en un vehículo líquido que comprende glicéridos de cadena media. Las micropartículas tienen un tamaño de partícula que les permite permanecer en suspensión.

60 Por tanto, es conveniente proporcionar una suspensión líquida de bencimidazol o un derivado del mismo (por ejemplo, omeprazol), que sea estable de manera que el paciente pueda tomar fácilmente la dosis requerida como un líquido sin tener que mezclar polvos y similares.

65

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una suspensión que comprende microgránulos de un derivado de bencimidazol seleccionado de Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol o Lansoprazol, o una mezcla de los mismos suspendidos en un solvente orgánico, en donde el diámetro promedio de los microgránulos es 100 a 900 μm y en donde al menos 40 % de los microgránulos tienen un diámetro en el intervalo de 500 a 700 μm y menos de 10 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro de más de 900 μm , medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern, y en donde la suspensión tiene una viscosidad en reposo de 4000 a 7000 mPa·s (centipoise) a 15 a 25 °C, en donde la viscosidad en reposo se mide después de que la suspensión se ha dejado reposar durante 5 minutos o más, y la viscosidad de la suspensión es de 3000 a 4000 mPa·s (centipoise) a 15 a 25 °C cuando se agita, en donde la viscosidad agitada se mide después de que la suspensión ha sido agitada vigorosamente para causar un flujo turbulento de la suspensión con en un contenedor.

Ventajosamente, la alta viscosidad en reposo de la suspensión resulta en que los microgránulos permanezcan completamente suspendidos en solución, lo que asegura de esta manera la homogeneidad para la medición de una dosis cuando se administra a un sujeto. Sin embargo, la reducción de la viscosidad cuando se agita la suspensión permite que una porción de la suspensión se vierta de su contenedor y se mida cuando se administra una dosis. Por tanto, la suspensión de la invención proporciona una solución elegante al problema de asegurar que la viscosidad sea suficientemente alta para retener la precisión de las dosificaciones y, sin embargo, suficientemente baja de manera que la suspensión pueda verterse y de esta manera administrarse a un sujeto.

La suspensión comprende un derivado de bencimidazol seleccionado de Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol y/o Lansoprazol. La suspensión puede comprender una mezcla de derivados de bencimidazol adecuados. Cuando el derivado tiene formas ópticamente activas, puede proporcionarse como racemato o como uno de los isómeros resueltos. Sin embargo, preferentemente, el derivado de bencimidazol es Omeprazol.

El derivado de bencimidazol puede estar en forma de perlas con recubrimiento entérico. En una modalidad preferida, sin embargo, los microgránulos comprenden núcleos con el derivado de bencimidazol dispuesto sobre su superficie. Puede usarse cualquier núcleo biocompatible adecuado como sustrato para el derivado de bencimidazol. En una modalidad preferida, el núcleo comprende azúcar.

Los microgránulos pueden comprender un recubrimiento entérico, que puede comprender una única capa de recubrimiento. Sin embargo, preferentemente el recubrimiento entérico comprende una pluralidad de capas de recubrimiento. El recubrimiento entérico puede comprender una capa que comprende un desintegrante, una capa de sellado y/o una capa de liberación de control. El orden en el que se aplican las capas se considera importante para el rendimiento del gránulo con recubrimiento entérico.

Los desintegrantes son agentes que promueven la ruptura de un gránulo o microgránulo en fragmentos más pequeños. La capa que comprende el desintegrante puede comprender uno o más desintegrantes seleccionados de una lista que consiste en: almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, bicarbonato de sodio, ácido algínico, una resina de intercambio iónico, almidones modificados, tales como carboximetil almidón de sodio, almidón glicolato de sodio o celulosa modificada, como carboximetilcelulosa de sodio. Preferentemente, la capa que comprende el desintegrante comprende almidón glicolato de sodio.

La capa de sellado puede comprender celulosa, tal como hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o dextrano. Preferentemente, la capa de sellado comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

La capa de liberación de control puede depender del pH y/o del tiempo. La capa puede estar formada por ácido metacrílico y/o acrilato de etilo o copolímeros de los mismos. Preferentemente, la liberación de control comprende posteriormente ácido metacrílico.

El recubrimiento entérico puede comprender un emulsionante, un agente antiadherente, un tensioactivo, un coadyuvante de flujo, un saborizante y/o colorante.

En una modalidad, los microgránulos de la suspensión tienen un diámetro promedio de 100 a 900 μm . Preferentemente, los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro promedio de 200 a 900 μm , con mayor preferencia de 300 a 900 μm , incluso con mayor preferencia de 400 a 800 μm y aún con mayor preferencia de 500 a 700 μm . Con la máxima preferencia, los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro promedio de 600 a 700 μm . Incluso con mayor preferencia, el diámetro promedio de los microgránulos está entre aproximadamente 620 y 660 μm .

En una modalidad preferida, el diámetro promedio de los microgránulos en la suspensión se distribuye normalmente. Al menos 40 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 500 a 700 μm . Preferentemente, al menos 50 %, 60 % o 70 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 500 a 700 μm , especialmente 600 a 700 μm .

65

- Preferentemente, menos de 30 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 300 a 500 μm . Con mayor preferencia, menos de 25 %, 20 % o 15 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 300 a 500 μm .
- 5** Preferentemente, menos de 10 %, 5 % o 1 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro menor que 300 μm .
- Preferentemente, menos de 30 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 700 a 900 μm . Con mayor preferencia, menos de 25 %, 20 % o 15 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 700 a 900 μm .
- 10** Menos de 10 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro menor que 900 μm . Preferentemente, menos de 5 % o 1 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro mayor que 900 μm .
- 15** Los microgránulos pueden comprender de aproximadamente 4 % a aproximadamente 15 % en peso del derivado de bencimidazol, con el resto que se forma del núcleo y/o del recubrimiento. En una disposición, los microgránulos pueden comprender de aproximadamente 6 % a aproximadamente 12 % en peso, preferentemente de aproximadamente 7 % a aproximadamente 10 % en peso del derivado de bencimidazol.
- 20** El solvente orgánico puede comprender un éster de un ácido o un éster de un ácido graso. El éster puede comprender un éster de triglicérido o un éster de propilenglicol. Alternativa o adicionalmente, el éster puede formarse con un ácido graso o una mezcla de ácidos. El ácido graso puede derivar del aceite de coco o de palmiste. En una modalidad, se usa una mezcla de ésteres de triglicéridos de ácidos grasos. La longitud de la cadena del ácido graso puede seleccionarse para proporcionar la viscosidad deseada de la suspensión terminada. En una disposición, el componente de éster de triglicéridos puede ser una mezcla de ésteres de triglicéridos de ácidos grasos C8 a C10. Un ejemplo de un éster de triglicéridos adecuado es el que se vende con el nombre comercial Mygliol BP/USP. Puede usarse además Mygliol 812 N.
- 25**
- El término "viscosidad en reposo" es la viscosidad de la suspensión medida después de que la suspensión se haya dejado reposar durante 5 minutos o más.
- 30**
- El término "viscosidad cuando se agita" es la viscosidad de la suspensión medida inmediatamente después de que un usuario haya agitado vigorosamente un contenedor que contiene la suspensión. El experto en la materia apreciará que se lleva a cabo una agitación vigorosa durante un período de tiempo suficiente (por ejemplo, de 3 segundos a 20 segundos o más) para provocar un flujo turbulento de la suspensión dentro de su contenedor.
- 35**
- Como se mencionó anteriormente, la viscosidad de la suspensión cambiará (es decir, disminuirá) cuando se agite. Por tanto, la suspensión es tixotrópica. Durante la fabricación será necesario mezclar la suspensión. En consecuencia, debe entenderse que la viscosidad de la suspensión inmediatamente después del mezclado diferirá de la viscosidad en reposo de la suspensión y/o de la viscosidad de la suspensión cuando se agita. Además, durante la fabricación, la solución se mezcla antes de la adición de los microgránulos.
- 40**
- En consecuencia, la solución antes de la adición de los microgránulos tendrá además una viscosidad diferente a la de la solución una vez que se hayan añadido los gránulos.
- 45**
- En una modalidad preferida, la solución en ausencia de microgránulos tiene una viscosidad de menos de 2000 mPa·s (cp) entre 15 y 25 °C inmediatamente después de mezclarse en el proceso de fabricación. Preferentemente, la solución en ausencia de microgránulos tiene una viscosidad de entre 1000 a 2000 mPa·s (cp), y con mayor preferencia aproximadamente 1500 mPa·s (cp) entre 15 a 25 °C inmediatamente después de mezclarse en el proceso de fabricación.
- 50**
- En una modalidad preferida, la suspensión tiene una viscosidad de entre 1500 y 3500 mPa·s (cp) entre 15 a 25 °C inmediatamente después de que la solución se haya mezclado en el proceso de fabricación y se le hayan añadido los microgránulos. Preferentemente, la suspensión tiene una viscosidad de entre 2000 a 3000 mPa·s (cp), y con mayor preferencia, entre 2000 y 2600 mPa·s (cp) entre 15 a 25 °C inmediatamente después de que la solución se haya mezclado en el proceso de fabricación y se le hayan añadido los microgránulos.
- 55**
- En una modalidad preferida, la viscosidad de la suspensión aumenta con el reposo durante varias semanas y se estabiliza entre 4000 y 7000 mPa·s (cp) entre 15 a 25 °C. Preferentemente, la viscosidad de la suspensión se estabiliza entre 4500 y 6000 mPa·s (cp) entre 15 a 25 °C.
- 60**
- La viscosidad de la suspensión está entre 3000 y 4000 mPa·s (cp) entre 15 y 25 °C inmediatamente después de que el usuario agita la suspensión. La agitación puede cuantificarse mediante un movimiento vigoroso del contenedor hacia adelante y hacia atrás.
- 65**

Preferentemente, la suspensión comprende un estabilizador. El estabilizador puede seleccionarse de una lista que consiste en: ácido benzoico, propanoato de calcio, hidrogenosulfito de potasio, nitrito de sodio y dióxido de silicio. Preferentemente, el estabilizador es dióxido de silicio.

5 Adicional, o alternativamente, puede usarse una combinación de dos o más estabilizadores. La cantidad de estabilizador presente en la suspensión puede ser de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), preferentemente de aproximadamente 2 % (p/v) a aproximadamente 3 % (p/v).

10 Preferentemente, la suspensión comprende un conservante. El conservante puede tener propiedades antimicrobianas. El conservante puede seleccionarse de una lista que consiste en: sorbato de potasio, propilenglicol, disodio, edentado, butilparabeno, benzoato de sodio y metil parabeno. Preferentemente, el conservante es sorbato de potasio. La cantidad de conservante presente en la suspensión puede ser de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), preferentemente de aproximadamente 0,2 % (p/v) a aproximadamente 0,3 % (p/v).

15 Preferentemente, la suspensión comprende un edulcorante. El edulcorante puede seleccionarse de una lista que consiste en: xilosa, ribosa, glucosa, manosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, glicerina, jarabe de maíz, glucamato de sodio, sacarina de sodio, aspartamo y mezclas de los mismos. Preferentemente, el edulcorante es sacarina. La cantidad de edulcorante puede seleccionarse para dar el nivel deseado de dulzor. Por ejemplo, la cantidad de edulcorante presente en la solución puede ser de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,2 % (p/v).

20 Preferentemente, la solución comprende un saborizante. Preferentemente, el saborizante es aceite de menta. Alternativamente, puede usarse un saborizante de frutas. La cantidad de saborizante presente en la suspensión puede seleccionarse para lograr un saborizante aceptable. La cantidad de saborizante presente en la solución puede ser de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,2 % (p/v).

25 La suspensión puede incluir además un agente antirreflujo, que ofrece beneficios adicionales en el tratamiento de los problemas de ácido gástrico. Un agente antirreflujo adecuado es el ácido algínico. El agente antirreflujo puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, pero puede estar presente desde aproximadamente 5 % (p/v) hasta aproximadamente 15 % (p/v) y puede estar presente en aproximadamente 10 % (p/v).

30 Los componentes de la presente invención serán generalmente de una pureza suficientemente alta y de una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al paciente.

35 Preferentemente, la suspensión es estable durante al menos 1 mes, con mayor preferencia al menos 2 meses, con mayor preferencia al menos 3 meses, con mayor preferencia al menos 4 meses, con mayor preferencia al menos 5 meses, aún con mayor preferencia al menos 6 meses. Generalmente, se considerará que un producto ya no es estable cuando un ensayo de la formulación muestre que el contenido del ingrediente farmacéutico activo ha caído por debajo de 90 % de lo indicado en la etiqueta, es decir, si la formulación es de 20 mg de activo en 5 ml, el ensayo muestra que el contenido activo ha caído por debajo de 18 mg en 5 ml. La estabilidad puede definirse además en términos de impurezas y sustancias relacionadas. En el caso de Omeprazol, es 0,5 % de la cantidad indicada del activo.

40 La cantidad de derivado de bencimidazol presente en la suspensión dependerá de la concentración final requerida de la suspensión. Ejemplos de cantidades adecuadas serán 5 mg en 5 ml, 10 mg en 5 ml, 20 mg en 5 ml, 30 mg en 5 ml, 40 mg en 5 ml, 50 mg en 5 ml, 60 mg en 5 ml, 70 mg en 5 ml y 80 mg en 5 ml.

45 De acuerdo con un segundo aspecto, se proporciona una suspensión de acuerdo con el primer aspecto, para su uso como un medicamento o en terapia.

50 Se debe entender que la suspensión del primer aspecto es particularmente adecuada como inhibidor activo de la bomba de protones lo cual disminuye la secreción gástrica y, como tal, puede usarse en el tratamiento de, por ejemplo, dispepsia, úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison.

55 En consecuencia, de acuerdo con un tercer aspecto, se proporciona una suspensión de acuerdo con el primer aspecto, para su uso como inhibidor activo de la bomba de protones lo cual disminuye la secreción gástrica.

60 Preferentemente, la suspensión se usa en el tratamiento, prevención o mejora de la dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y/o síndrome de Zollinger-Ellison.

65 De acuerdo con un cuarto aspecto, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar la dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y del duodeno o síndrome de Zollinger-Ellison, el método que comprende administrar una suspensión de acuerdo con el primer aspecto a un sujeto que lo necesite.

La suspensión se administra, preferentemente, a un paciente por vía oral.

Además, se apreciará que la cantidad de suspensión que se requiere se determina por su actividad biológica y biodisponibilidad, la cual a su vez depende del modo de administración, las propiedades físicoquímicas del derivado de bencimidazol, y si este se usa como una monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración, además, estará influida por la vida media del compuesto dentro del paciente que se trata. Los expertos en la técnica pueden determinar las dosis óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular en uso, la concentración de la composición farmacéutica, el modo de administración y el avance de la dispepsia, úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y del duodeno o síndrome de Zollinger-Ellison. Los factores adicionales que dependen del sujeto particular que se trata resultarán en una necesidad de ajustar dosificaciones, que incluye la edad del sujeto, el peso, el sexo, la dieta, y el tiempo de administración.

Generalmente, puede usarse una dosis diaria de la suspensión que comprende entre 0,01 µg/kg de peso corporal y 500 mg/kg de peso corporal del derivado de bencimidazol para tratar, mejorar o prevenir la dispepsia, úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y del duodeno o síndrome de Zollinger-Ellison según el compuesto que se use. Con mayor preferencia, la dosis diaria comprende entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 400 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia entre 0,1 mg/kg y 200 mg/kg de peso corporal, y con la máxima preferencia entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal del derivado de bencimidazol.

La suspensión puede administrarse antes, durante o después del comienzo de la dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y/o síndrome de Zollinger-Ellison. Las dosis diarias se pueden dar como una sola administración. Alternativamente, la dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y/o síndrome de Zollinger-Ellison pueden requerir la administración dos veces o más durante el día. Como ejemplo, una suspensión de acuerdo con el primer aspecto puede administrarse en dos (o más en dependencia de la gravedad de la dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal o síndrome de Zollinger-Ellison que se trate) dosis diarias que comprenden entre 5 mg y 7000 mg (es decir, al asumir un peso corporal de 70 kg) del derivado de bencimidazol. Un paciente que recibe tratamiento puede tomar una primera dosis al despertar y después una segunda dosis por la noche (si está en un régimen de dos dosis) o en intervalos de 3 o 4 horas en lo sucesivo.

Un "sujeto" puede ser un vertebrado, un mamífero o un animal doméstico. Por tanto, las suspensiones pueden usarse para tratar cualquier mamífero, por ejemplo ganado (por ejemplo, un caballo), mascotas, o pueden usarse en otras aplicaciones veterinarias. Con la máxima preferencia, sin embargo, el paciente es un ser humano.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de suspensión es cualquier cantidad que, cuando se administra a un sujeto, es la cantidad de fármaco que se necesita para tratar la enfermedad diana o producir el efecto deseado, es decir, disminuye la secreción gástrica.

Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto usado puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 800 mg, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg. Se prefiere que la cantidad de compuesto sea una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg y con la máxima preferencia, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg.

Todas las características descritas en la presente (lo que incluye cualquiera de las reivindicaciones, resumen y dibujos adjuntos), y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así descrito, puede combinarse con cualquiera de los aspectos anteriores en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos alguna de esas características y/o etapas son mutuamente exclusivas.

Para una mejor comprensión de la invención, y para mostrar cómo pueden llevarse a cabo las modalidades de la misma, ahora se hará referencia, a manera de ejemplo, a las Figuras adjuntas, en las que: -

La Figura 1 es una tabla que muestra la estabilidad del Omeprazol 10 mg/5ml a 25 °C con una humedad relativa de 60 %;

La Figura 2 es una tabla que muestra la estabilidad del Omeprazol 10 mg/5ml a 40 °C con una humedad relativa de 75 %;

La Figura 3 es una tabla que muestra la estabilidad del Omeprazol 20 mg/5ml a 25 °C con una humedad relativa de 60 %;

La Figura 4 es una tabla que muestra la estabilidad del Omeprazol 20 mg/5ml a 40 °C con una humedad relativa de 75 %; y

La Figura 5 muestra una sección transversal de una modalidad de un microgránulo de un derivado de bencimidazol suspendido en un solvente orgánico.

Ejemplo 1 - Microgránulos

Con referencia a la Figura 5, se formaron microgránulos 2 con recubrimiento entérico que comprendían 8,5 % en peso de omeprazol mediante recubrimiento de un núcleo de azúcar 4 con Omeprazol 6 y después proporcionar capas entéricas que comprenden glicolato de almidón de sodio 8, hidroxipropil metilcelulosa 10 y ácido metacrílico 12 sobre el mismo. El

- núcleo de azúcar 4 proporciona un sustrato sobre el que construir el microgránulo 2. El omeprazol 6 es el agente activo en el microgránulo 2, y el almidón glicolato de sodio 8 se proporciona para actuar como desintegrante. La hidroxipropilmetilcelulosa 10 se proporciona para que comprenda una capa de sellado entre el omeprazol 6 y la solución. El ácido metacrílico 12 se proporciona para comprender una capa de liberación de control. La capa exterior 12 depende del pH.
- 5 Los microgránulos de omeprazol 2 se midieron en un Malvern Mastersizer, y el diámetro medio de los gránulos fue de aproximadamente 640 µm.
- 10 Los tamaños de los microgránulos exhibieron una curva de distribución normal en campana con aproximadamente 69 % de los gránulos con un diámetro entre 500 y 700 µm, aproximadamente 15,5 % de los gránulos con un diámetro entre 700 y 900 µm y aproximadamente 15,5 % de los gránulos con un diámetro entre 300 y 500 µm.
- Una solución fue formada por:-
- 15 1. La sacarina se mezcla en una proporción del Myglyol (calentado). Después, la mezcla se deja enfriar.
2. Después, se añaden y mezclan el sorbato de potasio, el dióxido de titanio y la menta.
3. Después, se añade y se mezcla el dióxido de silicio.
4. Finalmente, se añaden y mezclan las perlas de Omeprazol.
- 20 El sorbato de potasio actúa como conservante, la sacarina actúa como edulcorante, el dióxido de silicio actúa como estabilizador y mejora la viscosidad, se añade aceite de menta para darle sabor, se añade dióxido de titanio para darle a la suspensión un color blanco y el aceite de coco fraccionado es el solvente orgánico.
- 25 Una primera suspensión comprendía 10 mg de microgránulos de omeprazol 2 por cada 5 ml de suspensión, y una segunda suspensión comprendía 20 mg de microgránulos de omeprazol 2 por cada 5 ml de suspensión. Las cantidades de los componentes presentes en cada suspensión se dan más abajo.
- Una primera muestra de cada suspensión se mantuvo a 25 °C con una humedad relativa de 60 % y una segunda muestra de cada suspensión se mantuvo a 40 °C con una humedad relativa de 75 %. Las características de las muestras se comprobaron después de que las suspensiones se hubieran fabricado dos semanas después de la fabricación, así como también, en varios momentos posteriores.
- 30 Debido a la presencia del dióxido de titanio, todas las muestras aparecieron inicialmente como una suspensión blanca. La apariencia se comprobó visualmente en cada momento. Debido a la presencia del aceite de menta, todas las muestras olían inicialmente a menta. El olor de las muestras se comprobó manualmente en cada momento.
- 35 La viscosidad de cada muestra se midió mediante reómetro.
- Una vez comprobada la viscosidad de una muestra, se tomaron 5 muestras de 5ml de la muestra inicial. Se analizó cada muestra de 5 ml para registrar la cantidad de omeprazol presente en la muestra mediante el uso de un método analítico basado en HPLC. Después se calculó la media de las cinco muestras. Se consideró que la primera suspensión cumplía si la media registrada estaba entre 9,00 y 11,00 mg de omeprazol en 5 ml de la muestra y se consideró que la segunda suspensión cumplía si la media registrada estaba entre 18,00 y 22,00 mg de omeprazol en 5 ml de la muestra.
- 40 Las muestras se comprobaron en busca de sustancias relacionadas pero conocidas mediante un método analítico de HPLC. Se consideró que las muestras cumplían cuando no había más de (NMT) 0,2 % por área de sustancias desconocidas y no más de 0,5 % por área de sustancias conocidas. "RRT" se refiere al tiempo de retención relativo (del o de los picos).
- 45 Si bien no se probó en cada momento, se comprobó además la pureza microbiana de las muestras. Se colocó una muestra en medio de cultivo en placas y después se incubó. Se consideró que la muestra cumplía si:- (i) el recuento total viable (TVC) de unidades formadoras de colonias (cfu) no era superior a 10 000 cfu/g, (ii) el recuento total de hongos (TFC) no era superior a 1000 cfu/g y (iii) si E. coli estaba ausente en 1 gramo de la muestra.
- 50 Ejemplo 2 - Omeprazol (10 mg/5 ml)
- La primera suspensión comprendía las siguientes cantidades de los distintos componentes.
- 60 Microgránulos de omeprazol (como 3,53 gramos por el ejemplo 1)
- | | |
|--------------------|----------------|
| Sorbato potásico | 360 miligramos |
| Sacarina | 180 miligramos |
| Dióxido de silicio | 5,67 gramos |
- 65

ES 2 837 152 T3

	Aceite de menta	180 miligramos
	Dióxido de titanio	900 miligramos
5	Aceite de nuez de coco fraccionado	Para hacer hasta 200 ml
	(Sasol® Miglyol 812N)	(aproximadamente 146 gramos)

La mezcla se llenó hasta 150 mL.

10 Las características de la primera muestra de la primera suspensión se mantuvieron a 25 °C con una humedad relativa de 60 %, y se comprobaron inicialmente, y después a las 6 semanas y 6 meses después del control inicial, y los resultados se muestran en la Figura 1.

15 Se observará que la suspensión cumplió con todos los controles y, por lo tanto, se mantuvo estable después de mantenerse durante 6 meses en las condiciones anteriores. Adicionalmente, aunque el aspecto y el olor de la suspensión se habían deteriorado en la prueba de 6 meses, la suspensión todavía era microbianamente pura, las sustancias relacionadas en la solución no excedían el máximo predeterminado y los microgránulos 2 todavía estaban dispersos por toda la suspensión de manera que cada dosis fue homogénea. En consecuencia, la suspensión aún sería un tratamiento seguro y eficaz si se usara en este momento.

20 Se comprobaron inicialmente las mismas características de la segunda muestra mantenida a 40 °C con una humedad relativa de 75 %, así como también a las 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas y 8 semanas después del control inicial, y los resultados se muestran en la Figura 2.

25 Se observará que la suspensión cumplió con todos los controles y, por lo tanto, se mantuvo estable después de mantenerse durante 4 semanas en las condiciones anteriores. Adicionalmente, aunque el aspecto de la suspensión se había deteriorado en la prueba de 6 semanas, la suspensión, tanto en la prueba de 6 semanas como la prueba de 8 semanas, todavía era microbianamente pura, las sustancias relacionadas en la suspensión no excedían el máximo predeterminado y los microgránulos 2 todavía estaban dispersos por toda la suspensión de manera que cada dosis era homogénea. En consecuencia, la suspensión aún sería un tratamiento seguro y eficaz si se usara en este momento.

30

Ejemplo 3 - Omeprazol (20 mg/5 ml)

La segunda suspensión comprendía las siguientes cantidades de los distintos componentes.

35

Microgránulos de omeprazol (como 7,06 gramos por el ejemplo 1)

	Sorbato potásico	360 miligramos
40	Sacarina	180 miligramos
	Dióxido de silicio	5,67 gramos
	Aceite de menta	180 miligramos
45	Dióxido de titanio	900 miligramos
	Aceite de nuez de coco fraccionado	Para hacer hasta 200 ml
	(Sasol® Miglyol 812N)	(aproximadamente 143 gramos)

50 La mezcla se llenó hasta 150 mL.

Las características de la primera muestra de la segunda suspensión se mantuvieron a 25 °C con una humedad relativa de 60 %, y se comprobaron inicialmente, así como también, a las 6 semanas y 6 meses después del control inicial, y los resultados se muestran en la Figura 3.

55 Se observará que la suspensión cumplió con todos los controles y, por lo tanto, se mantuvo estable después de mantenerse durante 6 semanas en las condiciones anteriores. Como con la primera muestra de la primera suspensión, aunque el aspecto y el olor de la suspensión se habían deteriorado en la prueba de 6 meses, la suspensión todavía era microbianamente pura, las sustancias relacionadas en la solución no excedían el máximo predeterminado y los microgránulos 2 todavía estaban dispersos por toda la suspensión de manera que cada dosis era homogénea. En consecuencia, la suspensión aún sería un tratamiento seguro y eficaz si se usara en este momento. "EEEE (> LOM)" se refiere a Error, mayor que el límite de medición'.

60

65 Se comprobaron inicialmente las mismas características de la segunda muestra mantenida a 40 °C con una humedad relativa de 75 %, así como también a las 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas y 8 semanas después del control inicial, y los resultados se muestran en la Figura 4.

5 Se observará que la suspensión cumplió con todos los controles y, por lo tanto, se mantuvo estable después de mantenerse durante 4 semanas en las condiciones anteriores. Adicionalmente, aunque el aspecto de la suspensión se había deteriorado en la prueba de 6 semanas, la suspensión, tanto en la prueba de 6 semanas como la prueba de 8 semanas, las sustancias relacionadas en la suspensión no excedían el máximo predeterminado y los microgránulos 2 todavía estaban dispersos por toda la suspensión de manera que cada dosis era homogénea. En consecuencia, la suspensión aún sería un tratamiento seguro y eficaz si se usara en este momento.

10 Ejemplo 4 - Viscosidad

Muestra	Inicial (25 de julio de 2014)	08-ago-14
Post Fabricación	1136,94	3458,63
Entrada 15 min	1420,01	3588,45
Entrada 30 min	1592,94	4031,32
Entrada 45 min	1566,69	4129,27
Entrada 60 min	1666,05	3834,96
Entrada 75 min	1717,13	4183,04
Entrada 90 min	1998,32	4319,39
Entrada 105 min	1910,21	4353,76

25 Las lecturas del 25 de julio de 2014 corresponden a muestras medidas el día de fabricación. Las lecturas tomadas el 8 de agosto de 2014 son las muestras analizadas dos semanas después. La "entrada de 15 minutos", la "entrada de 30 minutos", la "entrada de 45 minutos" son tiempos de mezcla de los excipientes pero sin que se añadan perlas de omeprazol. Esta tabla muestra dos cosas: (1) que cuanto mayor sea el tiempo de mezcla el día de la fabricación, mayor será la viscosidad, y (2) que en todos los tiempos de mezcla la viscosidad aumentará después de la fabricación durante las dos semanas siguientes. Este estudio ayudó a determinar que un tiempo de mezcla de aproximadamente 15 minutos era el tiempo de mezcla óptimo.

30 Sumario

35 Las ventajas de la suspensión de la invención residen en la capacidad de proporcionar una suspensión preparada estable que se puede almacenar y administrar según sea necesario. Además, las características de viscosidad de la suspensión permiten que una persona vierta y mida el volumen deseado de suspensión de un recipiente con la confianza de que el volumen deseado contendrá una dosis constante.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una suspensión que comprende microgránulos de un derivado de bencimidazol seleccionado de Omeprazol, Pantoprazol, Rabepirazol o Lansoprazol, o una mezcla de los mismos suspendidos en un solvente orgánico, en donde el diámetro promedio de los microgránulos es 100 a 900 μm y en donde al menos 40 % de los microgránulos tienen un diámetro en el intervalo de 500 a 700 μm y menos de 10 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro de más de 900 μm , y en donde la suspensión tiene una viscosidad en reposo de 4000 a 7000 mPa·s (centipoise) a 15 a 25 °C, en donde la viscosidad en reposo se mide después de que la suspensión se ha dejado reposar durante 5 minutos o más, y la viscosidad de la suspensión es de 3000 a 4000 mPa·s (centipoise) a 15 a 25 °C cuando se agita, en donde la viscosidad agitada se mide después de que la suspensión se ha agitado vigorosamente para causar un flujo turbulento de la suspensión dentro de un contenedor.
- 15 2. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de bencimidazol es Omeprazol y/o está en forma de perlas con recubrimiento entérico.
- 20 3. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde los microgránulos comprenden núcleos con el derivado de bencimidazol dispuesto sobre su superficie, preferentemente, en donde el núcleo comprende azúcar.
- 25 4. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde los microgránulos comprenden un recubrimiento entérico, que preferentemente comprende:
 - una capa que comprende un desintegrante, que preferentemente se selecciona de una lista que consiste en: almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, bicarbonato de sodio, ácido algínico, una resina de intercambio iónico, almidones modificados, tales como carboximetil almidón de sodio, almidón glicolato de sodio o celulosa modificada, como carboximetilcelulosa de sodio;
 - una capa de sellado, preferentemente en donde la capa de sellado comprende celulosa, polivinilpirrolidona, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o dextrano, y con la máxima preferencia en donde la capa de sellado comprende hidroxipropil metilcelulosa; y/o
 - una capa de liberación de control, preferentemente en donde la capa de liberación de control es dependiente del pH y/o del tiempo, con mayor preferencia, en donde la capa de liberación de control está formada a partir de ácido metacrílico y/o acrilato de etilo o copolímeros de los mismos.
- 30 5. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el recubrimiento entérico comprende un emulsionante, un agente antiadherente, un tensioactivo, un coadyuvante de flujo, un saborizante y/o un colorante.
- 35 6. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde:
 - los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro medio de 200 a 900 μm , o de 300 a 900 μm , o de 400 a 800 μm , o de 500 a 700 μm , o de 600 a 700 μm , o de 620 y 660 μm , medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern;
 - al menos 50 %, 60 % o 70 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 500 a 700 μm , especialmente 600 a 700 μm medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern;
 - menos de 30 %, 25 %, 20 % o 15 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 300 a 500 μm medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern;
 - menos de 10 %, 5 % o 1 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 300 medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern;
 - menos de 30 %, 25 %, 20 % o 15 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 700 a 900 μm medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern; y/o
 - menos de 5 % o 1 % de los microgránulos en la suspensión tienen un diámetro en el intervalo de 900 medido por un analizador de tamaño Mastersizer de Malvern.
- 40 7. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde los microgránulos comprenden de 4 % a 15 % en peso del derivado de bencimidazol y el resto está compuesto por el núcleo y/o el recubrimiento, preferentemente en donde los microgránulos comprenden de 6 % a 12 % en peso, o de 7 % a 10 % en peso del derivado de bencimidazol.
- 45 8. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el solvente orgánico comprende un éster de un ácido o un éster de un ácido graso, en donde:
 - el éster comprende un éster de triglicérido o un éster de propilenglicol; o
 - el éster se forma con un ácido graso o una mezcla de ácidos, preferentemente, en donde el ácido graso se deriva del aceite de coco o de palmiste; y/o
 - se usa una mezcla de ésteres de triglicéridos de ácidos grasos y/o en donde el componente de ésteres de triglicéridos es una mezcla de ésteres de triglicéridos de ácidos grasos C8 a C10.
- 50 9. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la solución en ausencia de microgránulos tiene una viscosidad de menos de 2000 mPa·s a 15 a 25 °C, o entre 1000 y 2000 mPa·s, o aproximadamente 1500 mPa·s a 15 a 25 °C inmediatamente después de mezclarse en el proceso de fabricación,
- 55 60 65

y/o cuando la suspensión tiene una viscosidad de entre 1500 y 3500 mPa·s a 15 a 25 °C, o 2000 a 3000 mPa·s a 15 a 25 °C, o entre 2000 y 2600 mPa·s a 15 a 25 °C inmediatamente después de que se haya mezclado la solución en el proceso de fabricación y se le hayan añadido los microgránulos.

- 5 10. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la viscosidad de la suspensión aumenta con el reposo durante varias semanas y se estabiliza entre 4000 y 7000 mPa·s (cp) a 15 a 25 °C, o entre 4500 y 6000 mPa·s (cp) a 15 a 25 °C, y/o en donde la viscosidad de la suspensión está entre 3000 y 4000 mPa·s (cp) a 15 a 25 °C inmediatamente después de que el usuario haya agitado la suspensión.
- 10 11. Una suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la suspensión comprende:
- un estabilizador, que se selecciona de una lista que consiste en: ácido benzoico, propoanato de calcio, hidrogenosulfito de potasio, nitrito de sodio y dióxido de silicio, preferentemente en donde la cantidad de estabilizador presente en la suspensión es de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), o aproximadamente 2 % (p/v) a aproximadamente 3 % (p/v);
 - 15 - un conservante, que se selecciona de una lista que consiste en: sorbato de potasio, propilenglicol, disodio, edentado, butilparabeno, benzoato de sodio y metilparabeno, preferentemente en donde la cantidad de conservante presente en la suspensión es de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), o aproximadamente 0,2 % (p/v) a aproximadamente 0,3 % (p/v);
 - 20 - un edulcorante, que se selecciona de una lista que consiste en: xilosa, ribosa, glucosa, manosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, glicerina, jarabe de maíz, glucamato de sodio, sacarina de sodio, aspartamo y mezclas de los mismos, preferentemente, en donde la cantidad de edulcorante presente en la solución es de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,2 % (p/v); y/o
 - un saborizante, que es aceite de menta o un saborizante de frutas, preferentemente en donde la cantidad de saborizante presente en la solución es de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,2 % (p/v).
- 25 12. Una suspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como medicamento o en una terapia.
- 30 13. Una suspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso como inhibidor activo de la bomba de protones que reduce la secreción gástrica.
- 35 14. Una suspensión para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de la dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y/o síndrome de Zollinger-Ellison.

40

45

50

55

60

65

Figura 1

Prueba	Especificación	Inicial	6 semanas	6 meses
Aspecto	Suspensión blanca	Cumple	Cumple	Blanquecino/pardo
Olor	Comparable con la menta	Cumple	Cumple	Sabor mentolado/coco
Gravedad específica	Solo para información	0,9725 g/cm ³	0,9735 g/cm ³	0,9735 g/cm ³
Ensayo: Omeprazol	Media registrada: (9,00-11,00 mg/5ml)	10,62 mg/5ml	9,95 mg/5ml	9,95 mg/5ml
Homogeneidad: Omeprazol (mg/5 ml)	Ensayo individual de 5 resultados	9,75 10,13 10,71 11,22 11,31	9,95 9,85 10,28 9,51 10,12	9,68 9,82 10,17 9,69 10,40
Sustancias Relacionadas	Desconocido: NMT 0,2 %	NQ	RRT 0,31 RRT 0,39 RRT 1,43	RRT 0,32 RRT 0,41 RRT 1,41
Viscosidad	Conocido: NMT 0,5 %	NQ	NQ	NQ
	Solo para información	3471 cPs	3341 cPs	3871 cPs
Pureza Microbiana	TVC NMT 10,000 cfu/g	<10cfu/g	No probado	Cumple
	TFC NMT 10,000 cfu/g	<10cfu/g		
	Ausencia de E.coli en 1 g	Ausente		

< 1 > : mPa·s (cPs)

Figura 2

Prueba	Especificación	Inicial	2 semanas	4 semanas	6 semanas	8 semanas
Aspecto	Suspensión blanca	Cumple	Cumple	Cumple	Blanquecino	Blanquecino
Olor	Comparable con la menta	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Gravedad específica	Solo para información	0,9725 g/cm ³	0,9725 g/cm ³	0,9735 g/cm ³	0,9735 g/cm ³	0,9735 g/cm ³
Ensayo: Omeprazol	Media registrada: (9,00-11,00 mg/5ml)	10,62 mg/5ml	10,79 mg/5ml	10,29 mg/5ml	9,83 mg/5ml	9,88 mg/5ml
Homogeneidad: Omeprazol (mg/5 ml)	Ensayo individual de 5 resultados	9,75	11,04	10,25	9,83	9,97
		10,13	10,87	10,31	9,85	10,38
Sustancias relacionadas	Desconocido: NMT 0,2 %	10,71	10,82	10,41	10,27	10,50
		11,22	10,97	10,72	8,86	9,47
		11,31	10,28	9,73	10,25	9,56
Viscosidad	Conocido: NMT 0,5 %	NQ	NQ	RRT 0,27	RRT 0,31	RRT 0,31
		NQ	NQ	RRT 0,35	RRT 0,39	RRT 0,39
		NQ	NQ	RRT 1,47	RRT 1,47	RRT 1,43
Pureza Microbiana	Solo para información	3471 cfu/g	3770 cfu/g	3630 cfu/g	3871 cfu/g	3360 cfu/g
		<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g
		<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g
Pureza Microbiana	E. coli ausente en 1 g	Ausente	No probado	No probado	No probado	No probado
		Ausente	No probado	No probado	No probado	No probado
		Ausente	No probado	No probado	No probado	No probado

< 1 > : mPa·s (c)

Figura 3

Prueba	Especificación	Inicial	6 semanas	6 meses
Aspecto	Suspensión blanca	Cumple	Cumple	Blanquecino/pardo
Olor	Comparable con la menta	Cumple	Cumple	Olor mentolado/coco
Gravedad específica	Solo para información	0,9762 g/cm ³	0,9770 g/cm ³	0,9720 g/cm ³
Ensayo: Omeprazol	Media registrada: (18,00-22,00 mg/5ml)	21,40 mg/5ml	19,42 mg/5ml	19,3 mg/5ml
Homogeneidad: Omeprazol (mg/5 ml)	Ensayo individual de 5 resultados	20,79 21,19 20,83 22,64 21,53	19,92 19,23 20,35 19,02 18,59	18,48 20,35 18,94 20,09 19,78
Sustancias relacionadas	Desconocido: NMT 0,2 %	NQ	RRT 0,31 RRT 0,39 RRT 1,43	RRT 0,32 RRT 0,41 RRT 1,41
Viscosidad	Conocido: NMT 0,5 % Solo para información	NQ	NQ >4700 cPs	NQ EEEE (>LOM)
Pureza microbiana	TVC NMT 10,000 cfu/g TFC NMT 10,000 cfu/g E.coli ausente en 1 g	<10cfu/g <10cfu/g Ausente	No probado	Cumple

< 1 > : mPa·s (cPs)

Figura 4

Prueba	Especificación	Inicial	2 semanas	4 semanas	6 semanas	8 semanas
Aspecto	Suspensión blanca	Cumple	Cumple	Cumple	Blanquecino	Blanquecino
Olor	Comparable con la menta	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Gravedad específica	Solo para información	0,9762 g/cm ³	0,9762 g/cm ³	0,9775 g/cm ³	0,9770 g/cm ³	0,9770 g/cm ³
Ensayo: Omeprazol	Media registrada: (18,00-22,00 mg/5ml)	21,40 mg/5ml	20,09 mg/5ml	19,87 mg/5ml	19,52 mg/5ml	19,66 mg/5ml
Homogeneidad: Omeprazol	Ensayo individual de 5 resultados	20,79 21,19 20,83 22,64 21,53	19,17 21,67 19,38 20,76 19,46	19,31 19,83 20,46 20,03 19,71	19,87 19,52 18,72 20,01 19,49	19,76 18,83 19,90 20,29 19,50
Sustancias relacionadas	Desconocido: NMT 0,2 %	NQ	NQ	RRT 0,27 RRT 0,35 RRT 1,47	RRT 0,31 RRT 0,39 RRT 1,47	RRT 0,31 RRT 0,39 RRT 1,43
	Conocido: NMT 0,5 %	NQ	NQ	RRT 1,75	RRT 1,75	RRT 1,75
Viscosidad	Solo para información	3309 cPs	3623 cPs	4404 cPs	>4700 cPs	>4700 cPs
Pureza microbiana	TVC NMT 10,000 cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g
	TFC NMT 10,000 cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g
	E.coli ausente en 1 g	Ausente	No probado	No probado	No probado	No probado

< 1 > : mPa·s (cPs)

Figura 5

