

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 364**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61J 1/00 (2013.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2020** **E 20199781 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023** **EP 3799861**

54 Título: **Formulación de suspensión pediátrica**

30 Prioridad:

04.10.2019 US 201962911035 P

07.10.2019 US 201962911689 P

07.08.2020 US 202063062785 P

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

27.06.2024

73 Titular/es:

XEOLAS PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

DCU Campus

Dublin 9, IE

72 Inventor/es:

CLANCY, MAURICE JOSEPH ANTHONY;

MCAID, DENNIS MARK y

FLYNN, DAMIEN PATRICK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 974 364 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 de suspensión pediátrica

Antecedentes

5 El omeprazol, 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil-1H-bencimidazol, inhibe la secreción de ácido gástrico. El omeprazol pertenece a una clase de compuestos antiseoretos, los bencimidazoles sustituidos, que no presentan propiedades anticolinérgicas o antagonistas de histamina H₂. Los fármacos de esta clase de compuestos suprimen la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición específica del sistema de la enzima H⁺/K⁺ ATPasa en la superficie secretora de la célula gástrica y se denominan inhibidores de la bomba de protones.

10 Los inhibidores de la bomba de protones, tales como el omeprazol, son lábiles al ácido y, por tanto, se degradan rápidamente en medios ácidos, tales como el contenido del estómago, pero tienen una estabilidad aceptable en condiciones alcalinas. La absorción de los inhibidores de la bomba de protones administrados por vía oral, tales como el omeprazol, tiene lugar en el intestino delgado.

15 Para resolver los problemas de estabilidad del omeprazol en condiciones ácidas, algunas formas farmacéuticas de omeprazol disponibles en el mercado incorporan omeprazol como gránulos o miniesferas con recubrimiento entérico en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación retardada. Ejemplos de dichas formas farmacéuticas incluyen, por ejemplo, Losec® y Losec MUPS® que contienen miniesferas de omeprazol con recubrimiento entérico en cápsulas duras gastroresistentes y comprimidos gastroresistentes, respectivamente.

Comúnmente, los sujetos pediátricos encuentran dificultades para que se les administren formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos o cápsulas.

20 Actualmente, no hay ninguna forma farmacéutica líquida oral de omeprazol aprobada en Europa. En los Estados Unidos, el polvo de omeprazol para suspensión oral se vende con el nombre comercial Zegerid® que es un polvo blanco aromatizado envasado en sobres monodosis que se constituyen con agua antes de la administración. Cada sobre contiene 20 mg o 40 mg de omeprazol y 1680 mg de bicarbonato de sodio, y los siguientes excipientes: xilitol, sacarosa, sucralosa, goma xantana y aromatizantes. Una dosis de polvo para suspensión oral Zegerid® contiene 460 mg de sodio (Na⁺). También está disponible en los Estados Unidos un kit de formulación de omeprazol FIRST® que comprende polvo de omeprazol y suspensión de PPI (inhibidor de la bomba de protones) FIRST que contiene aroma artificial de fresa, alcohol bencílico, FD&C Red n.º 40, Magnasweet 100 (glicirizato de amonio), poloxámero 188, propilenglicol, agua purificada, emulsión de simeticona, bicarbonato de sodio, citrato de sodio (dihidrato), sucralosa y goma xantana. Cuando se formula, el producto final proporciona una suspensión homogénea que contiene 2 mg/ml de omeprazol en suspensión de IPP FIRST®. Estas formulaciones en suspensión de omeprazol contienen altas cantidades de sodio, lo que hace que estas formulaciones sean inaceptables para sujetos pediátricos.

Existe la necesidad de una formulación líquida de omeprazol oral diseñada especialmente para sujetos pediátricos.

Breve compendio

35 La invención se refiere a un sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento, comprendiendo el sistema (i) una primera mezcla de polvo que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) alginato de sodio, y (c) un primer agente tamponante; y (ii) una segunda mezcla de polvo que comprende alginato de sodio y un segundo agente tamponante, en donde la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

40 La presente descripción se refiere a sistemas inhibidores de la bomba de protones (PPI) estables en almacenamiento que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tras su constitución con agua contienen sodio a niveles aceptables para su uso en tratamiento en sujetos pediátricos. Los sistemas de PPI estables en almacenamiento son específicamente adecuados para su uso en formas farmacéuticas multidosis. La presente descripción también se refiere a suspensiones farmacéuticas orales que comprenden agua y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes tamponantes. La suspensión farmacéutica oral de la presente descripción tiene un nivel aceptable de capacidad tamponante para sujetos pediátricos. En algunos aspectos, la capacidad tamponante de las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria es de aproximadamente 2 mEq/ml de la suspensión oral.

55 En un aspecto, la presente descripción proporciona un sistema de omeprazol estable en almacenamiento, comprendiendo el sistema una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el sistema contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso, y además en donde el sistema de omeprazol estable en almacenamiento se constituye con agua antes de la administración. En algunas realizaciones de este aspecto, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en

peso. En algunas realizaciones, el sistema tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %.

5 En algunas realizaciones, el sistema de omeprazol estable en almacenamiento comprende además un desecante farmacéuticamente aceptable. Según las reivindicaciones, el desecante farmacéuticamente aceptable es alginato de sodio.

10 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un sistema de omeprazol estable en almacenamiento, comprendiendo el sistema (i) una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; y (ii) una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; en donde la primera mezcla y la segunda mezcla se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (b) un primer desecante. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (c) un primer agente tamponante. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además tanto (b) el primer desecante como (c) el primer agente tamponante. En algunas realizaciones, la segunda mezcla comprende además un segundo desecante.

20 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un sistema de omeprazol estable en almacenamiento formulado en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de omeprazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el sistema una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el sistema contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso, y además en donde el sistema de omeprazol estable en almacenamiento se constituye con agua antes de su administración.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento, comprendiendo el sistema (i) una primera mezcla de polvo que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) alginato de sodio, y (c) un primer agente tamponante; y (ii) una segunda mezcla de polvo que comprende alginato de sodio y un segundo agente tamponante, en donde la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso.

35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una suspensión farmacéutica oral, que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, y en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

En algunas realizaciones, la suspensión farmacéutica oral comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso

40 En algunas realizaciones, el omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los sistemas o suspensiones farmacéuticas orales de omeprazol estables en almacenamiento descritas en la presente memoria está micronizado. En algunas realizaciones, los sistemas o suspensiones farmacéuticas orales de omeprazol estables en almacenamiento descritas en la presente memoria contienen una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el sistema de omeprazol estable en almacenamiento, o específicamente el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento, se proporciona en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el sistema de omeprazol estable en almacenamiento descrito en la presente memoria permanece estable a 25 °C/60 % de humedad relativa durante al menos 2 años.

50 En algunas realizaciones, la suspensión farmacéutica oral de la presente descripción proporciona un perfil farmacocinético bifásico que tiene una primera y una segunda $C_{\text{máx}}$ y una primera y una segunda $T_{\text{máx}}$ tras la administración oral en un sujeto que lo necesita.

55 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión

farmacéutica oral que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el sujeto es un niño. En algunas realizaciones, la suspensión comprende de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción no reivindica, pero proporciona, un método para preparar una suspensión farmacéutica oral. Normalmente, el método comprende combinar una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y añadir agua a la mezcla combinada. En algunas realizaciones, la segunda mezcla comprende además un segundo desecante. En algunas realizaciones, el método comprende combinar una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo desecante y un segundo agente tamponante; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4; y añadir agua a la mezcla combinada. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (b) un primer desecante. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (c) un primer agente tamponante. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además tanto (b) el primer desecante como (c) el primer agente tamponante.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y en donde la suspensión farmacéutica oral se prepara combinando una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y añadir agua a la mezcla combinada. En algunas realizaciones, la segunda mezcla comprende además un segundo desecante. En algunas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso, en donde la suspensión farmacéutica oral se prepara combinando una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo desecante y un segundo agente tamponante; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4; y añadir agua a la mezcla combinada. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (c) un primer agente tamponante. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además tanto (b) el primer desecante como (c) el primer agente tamponante.

Las realizaciones y ventajas adicionales descritas en la presente memoria se establecerán, en parte, en la descripción que sigue, y se derivarán de la descripción, o se podrán aprender mediante la práctica descrita en la presente memoria. Las realizaciones y ventajas descritas en la presente memoria se conseguirán y lograrán mediante los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Debe entenderse que tanto el compendio anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativos, y no restringen la invención reivindicada.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa un dispositivo de administración adecuado para su uso en sistemas estables en almacenamiento de la presente descripción.

Descripción detallada

Los encabezados proporcionados en la presente memoria no son limitaciones de los diversos aspectos descritos en la presente memoria, que pueden definirse haciendo referencia a la memoria descriptiva en su conjunto. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir aspectos particulares únicamente, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente descripción estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Definiciones

5 Por conveniencia, a continuación se proporciona el significado de algunos términos y expresiones usadas en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. A menos que se indique lo contrario, o que esté implícito en el contexto, los siguientes términos y expresiones incluyen los significados proporcionados a continuación. Las definiciones se proporcionan para ayudar a describir realizaciones particulares y no pretenden limitar la tecnología reivindicada, porque el alcance de la tecnología está limitado únicamente por las reivindicaciones. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta tecnología. Si existe una discrepancia evidente entre el uso de un término en la técnica y su definición proporcionada en la presente memoria, prevalecerá la definición proporcionada en la memoria descriptiva.

10 Los artículos "un/o", "una" y "el/la" se usan en la presente memoria para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor especificado, a menos que se indique lo contrario.

Se entiende que la expresión "al menos" antes de un número o serie de números incluye el número adyacente a la expresión "al menos" y todos los números o números enteros posteriores que lógicamente podrían incluirse, como se desprende del contexto. Cuando "al menos" está presente antes de una serie de números o de un intervalo, se entiende que "al menos" puede modificar cada uno de los números de la serie o intervalo.

20 Se entiende que la expresión "no más de" antes de un número o serie de números incluye el número adyacente a la expresión "no más de" y todos los números o números enteros anteriores que lógicamente podrían incluirse, como se desprende del contexto. Cuando "no más de" esté presente antes de una serie de números o de un intervalo, se entiende que "no más de" puede modificar cada uno de los números de la serie o intervalo.

25 Como se usan en la presente memoria, los términos "comprende", "que comprende", "que tiene", "que incluye", "que contiene" y similares son términos abiertos que significan "que incluye, pero no se limita a". En la medida en que una realización dada descrita en la presente memoria "comprenda" determinados elementos, debe entenderse que la presente descripción también contempla y describe específicamente realizaciones que "consisten esencialmente en" esos elementos y que "consisten en" esos elementos.

30 Las expresiones "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, enfermedad o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducir; remitir; disminuir los síntomas o hacer que la lesión, enfermedad o afección sea más tolerable para el paciente; ralentizar el ritmo de degeneración o deterioro; o mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de una exploración física, exámenes neuropsiquiátricos o una evaluación psiquiátrica.

35 Por una cantidad "eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "una cantidad farmacéuticamente eficaz" de un fármaco o agente farmacológicamente activo se entiende una cantidad atóxica, pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activos particulares, y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, un experto en la técnica puede determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual usando experimentación de rutina.

40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

45 Las expresiones "desecante", "primer desecante" y "segundo desecante" como se usan en la presente memoria se refieren a un material higroscópico farmacéuticamente aceptable que sirve para mantener un estado de sequedad. Estos desecantes sirven para eliminar la humedad del aire y la absorben, creando y manteniendo de ese modo un ambiente seco, libre de humedad. Los desecantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, alginato de sodio, almidón y similares.

50 La expresión "agente tamponante" o "tampón" significa cualquier base débil o base fuerte farmacéuticamente aceptable y mezclas de las mismas que, cuando se formulan o administran antes, durante y/o después del inhibidor de la bomba de protones, tal como omeprazol, funcionan evitando o inhibiendo sustancialmente la degradación ácida del inhibidor de la bomba de protones por el ácido gástrico y conservando la biodisponibilidad oral del inhibidor de la bomba de protones.

55 La expresión "porcentaje de humedad" se refiere a un valor medido usando el método de pérdida por secado (LOD) que implica calentar una muestra (por ejemplo, alginato de sodio u omeprazol) a 90 °C durante 5 minutos y determinar el % de pérdida de peso.

El término "multidosis", como se usa en la presente memoria, significa que el sistema de polvo de omeprazol, después de constituirse con agua, puede administrarse en múltiples dosis durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante más de 7 días, más de 14 días o más de 28 días.

5 La expresión "estable" o "estable en almacenamiento", como se usa en la presente memoria, se refiere a estabilidad química, en donde no más de un 5 % p/p del total de sustancias relacionadas, p. ej. los productos de degradación del omeprazol, se forman durante almacenamiento a 40 °C y un 75 % de humedad relativa (HR) durante un periodo de al menos 6 meses, o a 25 °C y un 60 % de humedad relativa durante al menos 2 años, en la medida necesaria para la venta y uso del sistema de polvo de omeprazol descrito en la presente memoria.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alginato de sodio de baja viscosidad" se refiere a alginatos de sodio que tienen viscosidades en solución de menos de aproximadamente 100 milipascales segundo (mPa.s) en soluciones acuosas al 3 %. Los alginatos de sodio de baja viscosidad adecuados incluyen, por ejemplo, ManucoL® LB (de FMC Biopolymer).

15 El término "ERGE" se refiere a la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Esta es una enfermedad donde el ácido del estómago se escapa hacia el esófago (el tubo que conecta la garganta con el estómago) provocando dolor, inflamación y pirosis. En los niños, los síntomas de la afección pueden incluir el retorno del contenido del estómago a la boca (regurgitación), náuseas (vómitos) y poco aumento de peso.

20 El término "PICS" se refiere al Sistema de Constitución de Protección *In Situ*. El sistema PICS es un frasco con una tapa integrada como se muestra en la FIG. 1. La mezcla que contiene omeprazol (o cualquier PPI) está en forma seca en la tapa hasta el punto de constitución. En el frasco se incluye una fase diluyente, tal como la segunda mezcla que se describe a continuación. En el momento de la constitución, la mezcla cargada con el fármaco se libera de la tapa a la fase diluyente (o la segunda mezcla) girando la tapa y posteriormente se añade agua para la constitución.

Como se usa en la presente memoria, el término "niño" es un ser humano entre las etapas de nacimiento y pubertad.

25 El término "pubertad" es el proceso de cambios físicos a través del que el cuerpo de un niño madura hasta convertirse en un cuerpo adulto capaz de reproducirse sexualmente. En promedio, las niñas comienzan la pubertad aproximadamente a los 10-11 años y la finalizan aproximadamente a los 15-17 años; los niños comienzan aproximadamente a los 11-12 años y la finalizan aproximadamente a los 16-17 años.

Como se usa en la presente memoria, el término "lactante" es sinónimo de "bebé", la descendencia muy joven de un ser humano. El término "lactante" se aplica normalmente a niños pequeños menores de un año de edad.

Como se usa en la presente memoria, el término "niño pequeño" se refiere a un niño de 12 a 36 meses de edad.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "preadolescente" se refiere a una persona de 10-13 años de edad.

Como se usa en la presente memoria, el término "adolescente" se refiere a una persona entre 10 y 19 años.

Sistemas de almacenamiento estable descritos en la presente memoria

35 Aunque los inhibidores de la bomba de protones, tales como el omeprazol, se usan ampliamente para el tratamiento de trastornos mediados por el ácido gástrico en pacientes, su inestabilidad química en medios ácidos no permite la formulación de formas farmacéuticas acuosas simples para tratamiento. La presente descripción proporciona sistemas de PPI estables en almacenamiento que, tras su constitución con agua, proporcionan suspensiones de PPI farmacéuticas orales para administrar cantidades eficaces de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita, teniendo al mismo tiempo niveles aceptables de sodio para su administración a sujetos pediátricos. Las suspensiones farmacéuticas orales de la presente descripción tienen una capacidad tamponante aceptable para sujetos pediátricos.

40 En algunas realizaciones, la capacidad tamponante de las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria es aproximadamente 2 mEq/ml de la suspensión oral. Esto se consigue, por ejemplo, usando un sistema tamponante equilibrado a base de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. En algunas realizaciones, la capacidad tamponante de las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria es de aproximadamente 0,5 mEq/ml a aproximadamente 4 mEq/ml de la suspensión oral. En algunas realizaciones, la capacidad tamponante de las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria es de aproximadamente 1,6 mEq/ml a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la suspensión oral.

50 En un aspecto, la presente descripción proporciona un sistema de PPI estable en almacenamiento (un sistema de omeprazol estable en almacenamiento), comprendiendo el sistema una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el sistema contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso, y además en donde el sistema de PPI estable en almacenamiento se constituye con agua antes de su administración.

En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, tetraborato de sodio, acetato de sodio, hidrogenoftalato de disodio, hidrogenoftalato de sodio, bitartrato de sodio, tartrato de disodio y succinato de sodio.

En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el sistema contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso, y además en donde el sistema de PPI estable en almacenamiento se constituye con agua antes de su administración. En algunas realizaciones de este aspecto, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso.

En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) tiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 1 %.

Los PPI (inhibidores de la bomba de protones) adecuados que se pueden usar en el sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria incluyen, por ejemplo, omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, dontoprazol, tenatoprazol, haberprazol, ransoprazol, pariprazol y leminoprazol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el PPI se selecciona del grupo que consiste en omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dexlandoprazol, rabeprazol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el PPI es omeprazol o esomeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de PPI adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, magnesio, calcio y potasio, tales como, por ejemplo, sal sódica de omeprazol, sal magnésica de omeprazol, sal cálcica de omeprazol, sal potásica de omeprazol, sal sódica de esomeprazol, sal magnésica de esomeprazol, sal cálcica de esomeprazol y sal potásica de esomeprazol. Las reivindicaciones describen omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como PPI.

El PPI es omeprazol (es decir, la forma neutra de omeprazol sin un catión formador de sal presente). En algunas realizaciones, el PPI es esomeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI es esomeprazol (es decir, la forma neutra de esomeprazol sin un catión formador de sal presente).

En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento comprende además un desecante. Los desecantes adecuados incluyen cualquier desecante que sea farmacéuticamente aceptable y sirva para mantener la sequedad eliminando la humedad del aire y absorbiéndola, creando y manteniendo de ese modo un ambiente seco y libre de humedad para el PPI. Los desecantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, alginato de sodio, almidón y similares. En algunas realizaciones, el desecante es alginato de sodio. El desecante puede comprender un desecante farmacéuticamente aceptable o una mezcla de dos o más desecantes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el alginato de sodio presente en los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria está seco, es decir, el alginato de sodio contiene un porcentaje de humedad de menos de aproximadamente un 2 %. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento comprenden alginato de sodio seco que tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %.

En algunas realizaciones, el alginato de sodio presente en los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria, tal como en sistemas de omeprazol estables en almacenamiento, es alginato de sodio de baja viscosidad. Los alginatos de sodio de baja viscosidad adecuados tienen viscosidades en solución de menos de aproximadamente 100 milipascales segundo (mPa.s) en soluciones acuosas al 3 %. Ejemplos de alginatos de sodio de baja viscosidad adecuados incluyen Manucol® LB (de FMC Biopolymer).

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria, tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento, comprenden uno o más agentes tamponantes. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria comprenden 1, 2, 3 o 4 agentes tamponantes. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria comprenden un agente tamponante. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria comprenden 2 o 3 agentes tamponantes. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria comprenden 2 agentes tamponantes.

El sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria, tal como el sistema de omeprazol estable en almacenamiento, puede comprender cualquier agente tamponante adecuado que funcione evitando o inhibiendo sustancialmente la degradación ácida del PPI (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo) por ácido gástrico suficiente para conservar la biodisponibilidad del PPI administrado. En algunas realizaciones, uno o más agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. En algunas realizaciones, uno o más agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de sodio o potasio.

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden al menos un agente tamponante seleccionado de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, tetraborato de sodio, acetato de sodio, hidrogenoftalato de disodio, hidrogenoftalato de sodio, bitartrato de sodio, tartrato de disodio y succinato de sodio. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden al menos un agente tamponante seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, citrato de tripotasio, tetraborato de potasio, acetato de potasio, hidrogenoftalato de dipotasio, hidrogenoftalato de potasio, bitartrato de potasio, tartrato de dipotasio y succinato de potasio.

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden no más de un agente tamponante seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de tripotasio, tetraborato de potasio, acetato de potasio, hidrogenoftalato de dipotasio, hidrogenoftalato de potasio, bitartrato de potasio, tartrato de dipotasio y succinato de potasio. En algunas realizaciones, el único agente tamponante es bicarbonato de potasio. Las reivindicaciones describen una primera y una segunda mezcla de polvo. La primera mezcla de polvo comprende un primer agente tamponante, la segunda mezcla de polvo comprende un segundo agente tamponante.

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden dos o más agentes tamponantes seleccionados de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de sodio y potasio. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria comprenden tanto bicarbonato de sodio como bicarbonato de potasio. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en el sistema en una proporción de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en el sistema en una proporción de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en el sistema en una proporción de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en el sistema en una proporción de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en el sistema en una proporción de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:2,7 en peso.

El uno o más agentes tamponantes están presentes en los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) en una cantidad suficiente para aumentar el pH del líquido gástrico a un pH que evite la degradación de al menos parte del PPI (tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en el líquido gástrico.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua.

Los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) se pueden preparar en cualquier forma farmacéutica en múltiples partículas adecuada que proporcione una suspensión oral cuando se dispersa en agua. Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, un polvo, un gránulo, una miniesfera, un grano, una esfera, un esferoide, una microsfera o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) están en forma de polvo o miniesferas. Se pueden preparar polvos, miniesferas, gránulos, granos, esferas, esferoides, microsferas y mezclas de los mismos adecuados mediante técnicas farmacológicas convencionales conocidas en la técnica.

En algunos aspectos, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden (i) una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; y (ii) una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; en donde la primera mezcla y la segunda mezcla se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden (i) una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; y (ii) una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; en donde la primera mezcla y la segunda mezcla se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso.

En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio.

En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (b) un primer desecante y/o la segunda mezcla comprende además un segundo desecante.

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden (i) una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; y (ii) una segunda mezcla que comprende un segundo desecante y un segundo agente tamponante, en donde la primera mezcla y la segunda mezcla se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones de este aspecto, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) contienen sodio y potasio en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso.

En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen cada una independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen cada una independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,6 % a aproximadamente un 1,1 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen cada una independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,9 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 % y la segunda mezcla tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, la segunda mezcla tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente un 0,5 %.

En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (b) un primer desecante.

En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (c) un primer agente tamponante.

En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (dichos sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden (i) una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (b) un primer desecante, y (c) un primer agente tamponante, en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; y (ii) una segunda mezcla que comprende un segundo desecante y un segundo agente tamponante, en donde la primera mezcla y la segunda mezcla se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con

agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones de este aspecto, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) contienen sodio y potasio en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen cada una independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen cada una independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,6 % a aproximadamente un 1,1 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen cada una independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,9 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 % y la segunda mezcla tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, la segunda mezcla tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente un 0,5 %.

El primer desecante y el segundo desecante pueden comprender cualquier desecante farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente o una mezcla de dos o más desecantes farmacéuticamente aceptables. El primer desecante y el segundo desecante pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, el primer desecante es el mismo que el segundo desecante. En algunas realizaciones, el primer desecante y el segundo desecante son diferentes. En algunas realizaciones, el primer desecante y el segundo desecante son alginato de sodio. Las reivindicaciones describen una primera y una segunda mezcla de polvo, comprendiendo cada una de ellas alginato de sodio. En algunas realizaciones, el alginato de sodio está seco, es decir, el alginato de sodio contiene un porcentaje de humedad de menos de aproximadamente un 2 %. En algunas realizaciones, el alginato de sodio seco tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %.

En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla pueden estar, independientemente, en forma de un polvo, una miniesfera, un gránulo, un grano, una esfera, un esferoide, una microesfera o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla están cada una independientemente en forma de polvo o miniesfera. En otras realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla pueden estar ambas en forma de polvo.

En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en los sistemas estables en almacenamiento descritos en la presente memoria, está micronizado.

En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en los sistemas estables en almacenamiento descritos en la presente memoria, es una mezcla de PPI micronizado y no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de este aspecto, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % en peso de PPI micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable y el resto no está micronizado. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla 1:1, en peso, de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de PPI micronizado y no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, por peso, de PPI no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de PPI no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en los sistemas de omeprazol estables en almacenamiento descritos en la presente memoria es una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % en peso de omeprazol micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable y el resto no está micronizado. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla 1:1, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes están presentes en una cantidad suficiente para aumentar el pH del líquido gástrico a un pH que evita la degradación de al menos parte del PPI o una sal farmacéuticamente aceptable de omeprazol en el líquido gástrico.

5 En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2,1 mEq/ml de la dosis del sistema de PPI estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua.

15 En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2,1 mEq/ml de la dosis del sistema de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua.

25 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante pueden comprender cada uno independientemente un agente tamponante o una mezcla de dos o más agentes tamponantes. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante comprenden cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4 agentes tamponantes. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante comprenden cada uno independientemente 1, 2 o 3 agentes tamponantes. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante comprenden cada uno independientemente 1 agente tamponante o 2 agentes tamponantes.

30 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos y mezclas de los mismos de metales alcalino y alcalinotérreos. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante se seleccionan cada uno independientemente de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos y mezclas de los mismos de sodio o potasio.

35 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante se selecciona de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, tetraborato de sodio, acetato de sodio, hidrogenoftalato de disodio, hidrogenoftalato de sodio, bitartrato de sodio, tartrato de disodio, succinato de sodio y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el segundo agente tamponante se selecciona de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos y mezclas de los mismos de sodio y potasio.

45 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante es bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, el segundo agente tamponante es una mezcla de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. En algunas realizaciones, la segunda mezcla comprende aproximadamente un 11 % de bicarbonato de sodio y aproximadamente un 89 % de bicarbonato de potasio, en peso.

50 La primera mezcla y la segunda mezcla juntas comprenden bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio en una proporción de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1 en peso. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla juntas comprenden bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio en una proporción de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:2,7 en peso. Las reivindicaciones exigen que el sistema contenga sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

55 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante se seleccionan cada uno independientemente de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio, hidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de tripotasio, tetraborato de potasio, acetato de potasio, hidrogenoftalato de dipotasio, hidrogenoftalato de potasio, bitartrato de

potasio, tartrato de dipotasio, succinato de potasio y una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante son bicarbonato de potasio.

5 Los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes espesantes, agentes de suspensión, opacificantes, agentes de disgregación, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, diluyentes y agentes antiespumantes.

10 Los edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, fructosa, dextrosa, isomaltosa, maltitol, sorbitol, sucralosa, acesulfamo K, aspartamo, ciclamato, sacarina, stevia, sucralosa, sacarina sódica, xilitol o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el edulcorante es manitol, sucralosa o maltitol, o una mezcla de los mismos.

15 Los agentes aromatizantes adecuados incluyen, por ejemplo, los siguientes aromas o mezclas de los mismos: menta, vainilla, plátano, manzana, naranja, pera, melocotón, fresa, frambuesa, chocolate, limón, lima, caramelo duro, caramelo, cereza y canela. En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el agente aromatizante es aroma de menta, aroma de vainilla o una mezcla de los mismos.

20 Los conservantes adecuados incluyen aquellos que son adecuados para su uso en preparaciones farmacéuticas, incluyendo conservantes antimicrobianos. Los conservantes antimicrobianos adecuados incluyen, por ejemplo, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, metilparabeno sódico, etilparabeno sódico y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el conservante es benzoato de sodio, metilparabeno sódico o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el conservante es una mezcla de benzoato de sodio y metilparabeno sódico.

25 Los agentes espesantes (o espesantes) adecuados incluyen sustancias que pueden aumentar la viscosidad de un líquido sin cambiar sustancialmente sus otras propiedades y que son adecuadas para preparaciones farmacéuticas orales. Ejemplos de espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, alginato de sodio, goma xantana, goma guar y goma de algarroba. En algunas realizaciones, el espesante es alginato de sodio, goma xantana o una mezcla de los mismos.

Los opacificantes adecuados incluyen sustancias farmacéuticamente aceptables añadidas a un material para hacer opaco el sistema resultante, tal como dióxido de titanio (TiO₂).

30 En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprenden además un edulcorante, un agente aromatizante, un conservante o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, la segunda mezcla en los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) comprende además un edulcorante y un conservante.

35 En algunas realizaciones, los sistemas de PPI estables en almacenamiento descritos en la presente memoria (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) se proporcionan en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En determinadas realizaciones, el dispositivo de administración es como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 9.051.100, la patente de Estados Unidos n.º 10.238.803 o la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2014/0311929.

40

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración es un sistema PICS. En algunos aspectos, el sistema PICS es como se muestra en la FIG. 1.

45 En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos comprende dos cámaras. En algunas realizaciones, las dos cámaras del dispositivo de administración de fármacos pueden estar integradas. En algunas realizaciones, la segunda cámara del dispositivo de administración de fármacos puede ser un cuerpo de recipiente (tal como un frasco) y la primera cámara puede ser una tapa que puede alojar material en múltiples partículas y está montada en la abertura del cuerpo de recipiente.

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos comprende además un medio para liberar el contenido de la primera cámara en la segunda cámara sin quitar la tapa del dispositivo de administración de fármacos.

50 En algunas realizaciones, un sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) se proporciona en un cuerpo de recipiente que comprende una tapa, en donde (i) el cuerpo de recipiente contiene la segunda mezcla y tiene una abertura de recipiente formada en una extremo superior del mismo; (ii) la tapa comprende una porción de alojamiento cilíndrica que comprende la primera mezcla y una porción de tapa que sella un extremo superior de la porción de alojamiento, y en donde (iii) la tapa está montada en la abertura de recipiente del cuerpo de recipiente, en donde, cuando la tapa se gira, la primera mezcla se

55

libera en el cuerpo de recipiente. En algunas realizaciones, el cuerpo de recipiente es un frasco de tereftalato de polietileno de color ámbar y la tapa es una tapa de polipropileno a prueba de manipulación.

5 En determinadas realizaciones, un sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) descrito en la presente memoria se formula en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde el sistema comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del PPI o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y en donde el sistema contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso, y además en donde el sistema de omeprazol estable en almacenamiento se constituye con agua antes de su administración. En algunas realizaciones de este aspecto, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso. En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio.

15 En algunas realizaciones, un sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) permanece estable a 25 °C/60 % de humedad relativa durante al menos 2 años.

20 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento, comprendiendo el sistema (i) una primera mezcla de polvo que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) alginato de sodio, y (c) un primer agente tamponante; y (ii) una segunda mezcla de polvo que comprende alginato de sodio y un segundo agente tamponante, en donde la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

25 En algunas realizaciones, el omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está micronizada. En algunas realizaciones, el omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende aproximadamente de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 70 % de omeprazol micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el resto del omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo no está micronizado. En algunas realizaciones, el omeprazol es una mezcla 1:1, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La primera mezcla de polvo se puede preparar, por ejemplo, mediante granulación en húmedo de una mezcla de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, alginato de sodio y el primer agente tamponante, secado de los granulados y molienda de los granulados secos. En algunas realizaciones, la primera mezcla de polvo comprende además alginato de sodio seco. Un método adecuado para preparar la primera mezcla de polvo se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 8.093.271.

50 En algunas realizaciones, de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 30 % del alginato de sodio presente en la primera mezcla de polvo se distribuye homogéneamente sobre la superficie del primer agente tamponante. En algunas realizaciones, de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 25 % del alginato de sodio presente en la primera mezcla de polvo se distribuye homogéneamente sobre la superficie del primer agente tamponante. En algunas realizaciones, el alginato de sodio no distribuido sobre la superficie del primer agente tamponante en la primera mezcla de polvo está seco, es decir, contiene un porcentaje de humedad de menos de aproximadamente un 2 %. En algunas realizaciones, el alginato de sodio presente en la segunda mezcla de polvo está seco.

55 En algunas realizaciones, el alginato de sodio seco tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, el alginato de sodio es alginato de sodio de baja viscosidad definido anteriormente.

El primer agente tamponante y el segundo agente tamponante están presentes en una cantidad suficiente para aumentar el pH del líquido gástrico a un pH que evite la degradación de al menos parte del omeprazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el líquido gástrico. En algunos aspectos, el primer y segundo agentes

- 5 tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mEq/ml de la dosis del sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunos aspectos, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la dosis del sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq/ml de la dosis del sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento constituido descrito en la presente memoria con agua.
- 10 En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes presentes en el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos y mezclas de los mismos de metales alcalinos o alcalinotérreos. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y una mezcla de los mismos.
- 15 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante en el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento es bicarbonato de sodio.
- En algunas realizaciones, el segundo agente tamponante en el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento es una mezcla de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.
- 20 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante en el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento es bicarbonato de sodio y el segundo agente tamponante es una mezcla de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. En algunas realizaciones, el segundo agente tamponante es una mezcla de aproximadamente un 11 % de bicarbonato de sodio y aproximadamente un 89 % de bicarbonato de potasio, en peso.
- 25 En algunas realizaciones, la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo juntas en el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento comprenden bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio en una proporción de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:2,7 en peso.
- En algunas realizaciones, el primer agente tamponante en el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento es bicarbonato de potasio y el segundo agente tamponante es bicarbonato de potasio.
- 30 En algunas realizaciones, la segunda mezcla de polvo del sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento comprende además un edulcorante y un conservante. Edulcorantes y conservantes adecuados como se describen anteriormente.
- En algunas realizaciones, el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento se proporciona en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de omeprazol.
- 35 En determinadas realizaciones de este aspecto, el dispositivo de administración de fármacos comprende una primera cámara que comprende la primera mezcla de polvo y una segunda cámara que comprende la segunda mezcla de polvo. En determinadas realizaciones, la primera cámara y la segunda cámara pueden estar integradas. En algunas realizaciones, la segunda cámara del dispositivo de administración de fármacos puede ser un cuerpo de recipiente que comprende la segunda mezcla de polvo (tal como un frasco) y la primera cámara puede ser una tapa que comprende la primera mezcla de polvo que está montada en la abertura del cuerpo de recipiente.
- 40 El dispositivo de administración de fármacos puede comprender además un medio para liberar la primera mezcla de polvo en la segunda cámara sin quitar la tapa del dispositivo de administración de fármacos.
- En determinadas realizaciones, el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento se proporciona en un dispositivo de administración que es un cuerpo de recipiente que comprende una tapa. En algunas realizaciones, (i) el cuerpo de recipiente contiene la segunda mezcla de polvo y tiene una abertura de recipiente formada en un extremo superior del mismo; (ii) la tapa comprende una porción de alojamiento cilíndrica que comprende la primera mezcla de polvo y una porción de tapa que sella un extremo superior de la porción de alojamiento, en donde (iii) la tapa está montada en la abertura de recipiente del cuerpo de recipiente, en donde, cuando la tapa se gira, la primera mezcla de polvo se libera en el cuerpo de recipiente. En determinadas realizaciones, el cuerpo de recipiente es un frasco de tereftalato de polietileno de color ámbar y la tapa es una tapa de polipropileno a prueba de manipulación.
- 45 En determinadas realizaciones, el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de la presente descripción permanece estable a 40 °C/75 % de humedad relativa durante al menos 6 meses. En algunas realizaciones, el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento permanece estable a 30 °C/65 % de humedad relativa durante al menos un año. En algunas realizaciones, el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento permanece estable a 25 °C/60 % de humedad relativa durante al menos 2 años.
- 50 En algunas realizaciones, el sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento) descrito en la presente memoria está encerrado dentro de una bolsa de lámina de aluminio sellada
- 55

para minimizar la entrada de humedad durante el almacenamiento del sistema no constituido. En algunas realizaciones, la bolsa de lámina de aluminio puede reducir la degradación relacionada con la humedad del PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) durante el almacenamiento del sistema de PPI estable en almacenamiento (tal como el sistema de omeprazol estable en almacenamiento) descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la bolsa de lámina de aluminio tiene un revestimiento de polímero en su interior. Las bolsas de lámina de aluminio se pueden sellar utilizando un termosellador Hawo (temperatura de fijación a 150 °C, tiempo de retención de uno a dos segundos).

Suspensión farmacéutica oral

La presente descripción también proporciona una suspensión farmacéutica oral para proporcionar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un PPI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita, y especialmente a un sujeto pediátrico. Las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria contienen sodio en niveles aceptables para su uso en tratamiento en sujetos pediátricos. Las suspensiones farmacéuticas orales son específicamente adecuadas para su uso en formas farmacéuticas multidosis y pueden proporcionar dosis uniformes del PPI o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente descripción proporciona una suspensión farmacéutica oral, que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), dispersado en el agua, y uno o más agentes tamponantes. En determinadas realizaciones, la suspensión farmacéutica oral contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En determinadas realizaciones, el sodio y el potasio están presentes en la suspensión farmacéutica oral en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso.

En algunas realizaciones, la suspensión farmacéutica oral no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, tetraborato de sodio, acetato de sodio, hidrogenoftalato de disodio, hidrogenoftalato de sodio, bitartrato de sodio, tartrato de disodio y succinato de sodio.

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden además un estabilizante o un espesante, o ambos. Los espesantes y estabilizantes adecuados incluyen agentes gelificantes que estabilizan las formas farmacéuticas líquidas, tales como suspensiones. En determinadas realizaciones, el espesante o estabilizante es alginato de sodio. En determinadas realizaciones, el alginato de sodio presente es alginato de sodio de baja viscosidad descrito anteriormente.

En determinadas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión farmacéutica oral contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión farmacéutica oral contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión farmacéutica oral contiene aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión farmacéutica oral contiene aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión farmacéutica oral contiene aproximadamente 2 mg o aproximadamente 4 mg de un PPI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión farmacéutica oral contiene aproximadamente 2 mg o aproximadamente 4 mg de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden 1, 2, 3 o 4 agentes tamponantes. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden un agente tamponante. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden 2 o 3 agentes tamponantes. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden 2 agentes tamponantes.

Las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria, tales como aquellas que comprenden omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden comprender cualquier agente tamponante adecuado que funcione evitando o inhibiendo sustancialmente la degradación ácida del PPI o su sal farmacéuticamente aceptable (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) por el ácido gástrico suficiente para conservar la biodisponibilidad del PPI administrado. En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. En algunas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de sodio o potasio.

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria (suspensiones que comprenden omeprazol o su sal) comprenden al menos un agente tamponante seleccionado de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, tetraborato de sodio, acetato de sodio, hidrogenoftalato de disodio, hidrogenoftalato de sodio, bitartrato de sodio, tartrato de disodio y succinato de sodio. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden al menos un agente tamponante seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de tripotasio, tetraborato de potasio, acetato de potasio, hidrogenoftalato de dipotasio, hidrogenoftalato de potasio, bitartrato de potasio, tartrato de dipotasio y succinato de potasio.

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria (suspensiones que comprenden omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) comprenden no más de un agente tamponante seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de tripotasio, tetraborato de potasio, acetato de potasio, hidrogenoftalato de dipotasio, hidrogenoftalato de potasio, bitartrato de potasio, tartrato de dipotasio y succinato de potasio. En algunas realizaciones, el único agente tamponante es bicarbonato de potasio.

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria (aquellas que comprenden omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) comprenden dos o más agentes tamponantes seleccionados de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de sodio y potasio. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden dos agentes tamponantes. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden tanto bicarbonato de sodio como bicarbonato de potasio.

En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en la suspensión farmacéutica oral en una proporción de aproximadamente 1:2,6 a aproximadamente 1:3,4 en peso por 1 ml de la suspensión. En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:2,7 en peso por 1 ml de la suspensión.

Según las reivindicaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria contienen sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En determinadas realizaciones, el sodio y el potasio están presentes en la suspensión farmacéutica oral en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso.

El uno o más agentes tamponantes están presentes en las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria en una cantidad suficiente para aumentar el pH del líquido gástrico a un pH que evite la degradación de al menos parte del PPI (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en el líquido gástrico.

En determinadas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes presentes en la suspensión farmacéutica oral proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mEq por ml de la suspensión. En determinadas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes presentes en la suspensión farmacéutica oral proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,3 mEq por ml de la suspensión. En determinadas realizaciones, el uno o más agentes tamponantes presentes en la suspensión farmacéutica oral proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq por ml de la suspensión.

En determinadas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria contienen niveles bajos de sodio, de modo que las suspensiones son adecuadas para su administración en sujetos pediátricos. En algunos aspectos, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de sodio por 5 ml de la suspensión. En determinadas realizaciones, están presentes de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 100 mg de sodio en 5 ml de la suspensión. En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria contienen aproximadamente 86 mg de sodio por 5 ml de la suspensión. Esta dosis de 5 ml equivale a un 4,3 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria, está micronizado.

En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria, como una mezcla de PPI micronizado y no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de este aspecto, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % en peso de PPI micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable y el resto no está micronizado. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla 1:1, en peso, de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en

5 peso, de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de PPI no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de PPI no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria es una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % en peso de omeprazol micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable y el resto no está micronizado. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla 1:1, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, la suspensión farmacéutica oral proporciona un perfil farmacocinético bifásico que tiene una primera y una segunda $C_{m\acute{a}x}$ y una primera y una segunda $T_{m\acute{a}x}$ tras la administración oral en un sujeto que lo necesita.

30 En determinadas realizaciones, una dosis de 5 ml de la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria comprende aproximadamente 10 mg o aproximadamente 20 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg de bicarbonato de sodio, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 720 mg de bicarbonato de potasio y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de alginato de sodio. En algunas realizaciones, la dosis de 5 ml de la suspensión farmacéutica oral comprende además de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg de sal sódica de metilparabeno y de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg de benzoato de sodio.

40 En determinadas realizaciones, una dosis de 5 ml de la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria comprende aproximadamente 10 mg o aproximadamente 20 mg de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 256 mg de bicarbonato de sodio, aproximadamente 695 mg de bicarbonato de potasio y aproximadamente 125 mg de alginato de sodio.

En algunas realizaciones, la dosis de 5 ml de la suspensión farmacéutica oral comprende además aproximadamente 11,45 mg de sal sódica de metilparabeno y aproximadamente 25 mg de benzoato de sodio.

45 Las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria (suspensiones que comprenden omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes espesantes, agentes de suspensión, opacificantes, agentes de disgregación, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, diluyentes y agentes antiespumantes.

50 Los edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, fructosa, dextrosa, isomaltosa, maltitol, sorbitol, sucralosa, acesulfamo K, aspartamo, ciclamato, sacarina, stevia, sucralosa, sacarina sódica, xilitol o una combinación de los mismos. En algunos aspectos descritos en la presente memoria, el edulcorante es manitol, sucralosa o maltitol, o una mezcla de los mismos.

55 Los agentes aromatizantes adecuados incluyen, por ejemplo, los siguientes aromas o mezclas de los mismos: menta, vainilla, plátano, manzana, naranja, pera, melocotón, fresa, frambuesa, chocolate, limón, lima, caramelo duro, caramelo, cereza y canela. En algunos aspectos descritos en la presente memoria, el agente aromatizante es aroma de menta, aroma de vainilla o una mezcla de los mismos.

Los conservantes adecuados incluyen aquellos que son adecuados para su uso en preparaciones farmacéuticas, incluyendo conservantes antimicrobianos. Los conservantes antimicrobianos adecuados incluyen, por ejemplo, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, metilparabeno sódico, etilparabeno sódico y mezclas de

los mismos. En algunos aspectos descritos en la presente memoria, el conservante es benzoato de sodio, metilparabeno sódico o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el conservante es una mezcla de benzoato de sodio y metilparabeno sódico.

5 Los agentes espesantes (o espesantes) adecuados incluyen sustancias que pueden aumentar la viscosidad de un líquido sin cambiar sustancialmente sus otras propiedades y que son adecuadas para preparaciones farmacéuticas orales. Ejemplos de espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, alginato de sodio, goma xantana, goma guar y goma de algarroba. En algunas realizaciones, el espesante es alginato de sodio, goma xantana o una mezcla de los mismos.

10 Los opacificantes adecuados incluyen sustancias farmacéuticamente aceptables añadidas a un material para hacer opaco el sistema resultante, tal como dióxido de titanio (TiO₂).

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden además un edulcorante, un agente aromatizante, un conservante o una mezcla de los mismos.

15 Las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria permanecen estables durante al menos un mes después de su constitución con agua. Las suspensiones en general deben conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Las suspensiones se pueden conservar durante hasta 2 días por debajo de 25 °C.

20 En algunas realizaciones, la cantidad total de impurezas (es decir, productos de degradación del PPI, tales como omeprazol) formadas en la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria el día de la constitución con agua (es decir, el día 0), después de almacenarse a 40 °C y un 75 % de humedad relativa (HR) durante 3 meses antes de la reconstitución con agua, es de no más de un 0,16 % p/p. En algunas realizaciones, la cantidad total de impurezas formadas en la suspensión farmacéutica oral el día 0 es de no más de un 0,11 % p/p.

25 En algunas realizaciones, la cantidad total de impurezas formadas en la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria después de almacenarse a 2 °C - 8 °C durante 28 días después de haberse constituido con agua (es decir, el día 28), después de almacenarse a 40 °C y un 75 % de HR durante 3 meses antes de la constitución con agua, es de no más de un 0,28 % p/p. En algunas realizaciones, la cantidad total de impurezas formadas en la suspensión farmacéutica oral el día 28 a 2 °C - 8 °C es de no más de un 0,23 % p/p.

30 En algunas realizaciones, la cantidad total de impurezas formadas en la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria después de almacenarse a 2 °C - 8 °C durante 56 días después de haberse constituido con agua (es decir, el día 56), después de almacenarse a 40 °C y un 75 % de HR durante 3 meses antes de la constitución con agua, es de no más de un 0,38 % p/p. En algunas realizaciones, la cantidad total de impurezas formadas en la suspensión farmacéutica oral el día 56 a 2 °C - 8 °C es de no más de un 0,33 % p/p.

35 En algunas realizaciones, se usa parahidroxibenzoato de metilo sódico como conservante en los sistemas de PPI estables en almacenamiento (tales como sistemas de omeprazol estables en almacenamiento) y suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, la cantidad de parahidroxibenzoato de metilo sódico presente en la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria el día de la constitución con agua (es decir, el día 0), después de almacenarse a 40 °C y un 75 % de HR durante 3 meses antes de la constitución con agua, es al menos un 94,5 % p/p de la cantidad total originalmente presente en el sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento). En algunas realizaciones, la cantidad de parahidroxibenzoato de metilo sódico presente en la suspensión farmacéutica oral el día 0 es al menos un 95,9 % p/p de la cantidad total originalmente presente en el sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como el sistema de omeprazol estable en almacenamiento).

45 En algunas realizaciones, la cantidad de parahidroxibenzoato de metilo sódico presente en la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria después de almacenarse a 2 °C - 8 °C durante 28 días después de haberse constituido con agua (es decir, el día 28), después de almacenarse a 40 °C y un 75 % de HR durante 3 meses antes de la constitución con agua, es al menos un 92 % p/p de la cantidad total originalmente presente en el sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento). En algunas realizaciones, la cantidad de parahidroxibenzoato de metilo sódico presente en la suspensión farmacéutica oral el día 28 es al menos un 94 % p/p de la cantidad total originalmente presente en el sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como el sistema de omeprazol estable en almacenamiento).

50 En algunas realizaciones, la cantidad de parahidroxibenzoato de metilo sódico presente en la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria después de almacenarse a 2 °C - 8 °C durante 56 días después de haberse constituido con agua (es decir, el día 56), después de almacenarse a 40 °C y un 75 % de humedad relativa durante 3 meses antes de la constitución con agua, es al menos un 84 % p/p de la cantidad total originalmente presente en el sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como un sistema de omeprazol estable en almacenamiento). En algunas realizaciones, la cantidad de parahidroxibenzoato de metilo sódico presente en la suspensión farmacéutica oral el día 56 es al menos un 86,1 % p/p de la cantidad total originalmente presente en el

sistema de PPI estable en almacenamiento descrito en la presente memoria (tal como el sistema de omeprazol estable en almacenamiento).

5 En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria se proporcionan en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los dispositivos de administración de fármacos adecuados son, por ejemplo, como se describen anteriormente en relación con los sistemas estables en almacenamiento descritos en la presente memoria.

Composiciones para su uso en métodos de tratamiento

10 El omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones de bencimidazol son sustancias activas bien conocidas para el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido.

En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral de la presente descripción descrita anteriormente.

15 En determinados aspectos, la presente descripción proporciona una composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral, en donde la suspensión farmacéutica oral comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersado en el agua, y uno o más agentes tamponantes, y en donde la suspensión no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio o contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

20 En determinadas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral, en donde la suspensión farmacéutica oral comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, y en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

25 En determinadas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral, en donde la suspensión farmacéutica oral comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, y en donde la suspensión no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio o contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

30 En determinadas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral, en donde la suspensión farmacéutica oral comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, y en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.

35 En algunas realizaciones, la suspensión farmacéutica oral no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, tetraborato de sodio, acetato de sodio, hidrogenoftalato de disodio, hidrogenoftalato de sodio, bitartrato de sodio, tartrato de disodio y succinato de sodio.

40 En determinadas realizaciones, el sujeto es un niño. En algunas realizaciones, el niño es un lactante, un niño pequeño, un preadolescente o un adolescente.

45 En algunas realizaciones, el método comprende administrar una suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria al sujeto, en donde aproximadamente 1 ml de la suspensión contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión contiene aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión contiene aproximadamente 2 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, aproximadamente 1 ml de la suspensión contiene aproximadamente 4 mg de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

55 Las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria, y especialmente aquellas que contienen omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, úlceras

duodenales, úlceras gástricas, úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINE, esofagitis por reflujo y enfermedad por reflujo gastroesofágicas (ERGE) sintomático.

5 En un aspecto, la presente descripción también proporciona una composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de PPI o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y en donde la suspensión farmacéutica oral se prepara combinando una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio o la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, la segunda mezcla comprende además un segundo desecante.

20 En determinadas realizaciones, la composición para su uso en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una suspensión farmacéutica oral que comprende agua, una cantidad farmacéuticamente eficaz de PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), dispersada en el agua, y uno o más agentes tamponantes, en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y en donde la suspensión farmacéutica oral se prepara combinando una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo desecante y un segundo agente tamponante; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y añadiendo agua a la mezcla combinada.

Dosificación y administración

30 En algunos aspectos, una cantidad eficaz de la suspensión farmacéutica oral descrita en la presente memoria se administra sin alimentos, con el estómago vacío y preferiblemente al menos 30 minutos antes de una comida. Se puede tomar un vaso de agua después de tomar una dosis. Las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria también se pueden administrar a sujetos mediante sondas nasogástricas (NG) o de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

35 En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales que contienen aproximadamente 2 mg/ml de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable) son adecuadas para administrar dosis de menos de aproximadamente 15 mg.

En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales que contienen aproximadamente 4 mg/ml de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable) son adecuadas para administrar dosis de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg.

40 Una dosis adecuada para un adulto es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg una vez al día. En algunos aspectos, la dosis para un adulto es de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg una vez al día.

Las dosis para niños en general se basan en su peso.

En algunas realizaciones, una dosis adecuada de omeprazol o su sal, administrada en una suspensión farmacéutica oral a un niño de 1 mes a 1 año de edad, es aproximadamente 1 mg/kg una vez al día.

45 En algunas realizaciones, una dosis adecuada de omeprazol o su sal, administrada en una suspensión farmacéutica oral a un niño de más de 1 año de edad que pesa aproximadamente 10-20 kg, es de aproximadamente 10 mg una vez al día. En algunas realizaciones, esta dosis se puede aumentar a 20 mg una vez al día.

50 En algunas realizaciones, una dosis adecuada de omeprazol o su sal, administrada en una suspensión farmacéutica oral a un niño de más de 2 años de edad y que pesa más de aproximadamente 20 kg, es de aproximadamente 20 mg una vez al día. En algunas realizaciones, esta dosis se puede aumentar a 40 mg una vez al día.

55 En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales de la presente descripción se pueden usar en combinación con otro agente farmacéutico que esté indicado para tratar o prevenir un trastorno gastrointestinal, tal como, por ejemplo, un agente antibacteriano, un agente procinético, un antagonista de H₂ y un antiácido o sucralfato, que comúnmente se administran para minimizar el dolor y/o las complicaciones relacionadas con los trastornos gastrointestinales.

Métodos descritos de preparación de suspensiones farmacéuticas orales

La suspensión farmacéutica oral para el uso de la invención se puede preparar mediante los métodos descritos.

El método comprende combinar una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo agente tamponante, en donde la segunda mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso. En algunas realizaciones, la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso. En algunas realizaciones, la mezcla combinada no contiene sodio procedente de un agente tamponante que contiene sodio. En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla tienen independientemente un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %. En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (b) un primer desecante y/o la segunda mezcla comprende además un segundo desecante.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método de preparación de una suspensión farmacéutica oral, que comprende combinar una primera mezcla que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera mezcla contiene un porcentaje de humedad de no más de aproximadamente un 2,5 %; con una segunda mezcla que comprende un segundo desecante y un segundo agente tamponante; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y añadir agua a la mezcla combinada. En algunas realizaciones, el sodio y el potasio están presentes en una proporción de aproximadamente 1:3,2 en peso. En algunas realizaciones, la primera mezcla tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 %.

En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (b) un primer desecante.

En algunas realizaciones, el primer desecante y el segundo desecante son alginato de sodio.

En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende además (c) un primer agente tamponante.

En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla están cada una independientemente en forma de un polvo, una miniesfera, un gránulo, un grano, una esfera, un esferoide, una microesfera o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) presente en las suspensiones farmacéuticas orales se puede micronizar antes de preparar las suspensiones orales. Se pueden usar métodos conocidos en la técnica para la micronización de omeprazol o sus sales. Por ejemplo, se pueden usar técnicas tradicionales de micronización basadas en la fricción para reducir el tamaño de las partículas, tales como molienda, batido y trituración. Un molino industrial típico está compuesto por un tambor metálico cilíndrico que suele contener esferas de acero. A medida que el tambor gira, las esferas del interior chocan con las partículas del sólido, partiéndoles hacia diámetros más pequeños. En el caso de la molienda, las partículas sólidas se forman cuando las unidades de molienda del dispositivo rozan entre sí, mientras que las partículas del sólido quedan atrapadas entre ellas. También se pueden usar métodos como rotura y corte para reducir el diámetro de las partículas. La rotura emplea herramientas similares a martillos para romper el sólido en partículas más pequeñas mediante impacto. El corte usa cuchillas afiladas para cortar las piezas sólidas gruesas en otras más pequeñas. Además, se pueden usar métodos de micronización modernos que usan fluidos supercríticos en el proceso de micronización. Estos métodos usan fluidos supercríticos para inducir un estado de sobresaturación, lo que conduce a la precipitación de partículas individuales. Las técnicas adecuadas incluyen el proceso RESS (Expansión Rápida de Soluciones Supercríticas), el método SAS (Antisolvente Supercrítico) y el método PGSS (Partículas de Soluciones Saturadas de Gas). Estas técnicas modernas permiten una mayor capacidad de afinado del proceso. Parámetros como la presión relativa y la temperatura, la concentración de soluto y la proporción de antisolvente a disolvente se pueden variar para ajustarlos y obtener el tamaño de partícula deseado. Los métodos de fluidos supercríticos dan como resultado un control más preciso sobre los diámetros de las partículas, la distribución del tamaño de las partículas y la consistencia de la morfología.

En algunas realizaciones, el PPI micronizado o su sal farmacéuticamente aceptable adecuada para su uso en las suspensiones orales descritas en la presente memoria es una composición donde un 90 % o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de 20 micrómetros o menos (es decir, $\leq 20 \mu\text{m}$). En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden PPI micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un 90 % o más de las partículas en el PPI micronizado o su sal tienen un tamaño de partícula de 20 micrómetros o menos.

En algunas realizaciones, el omeprazol micronizado o su sal farmacéuticamente aceptable adecuada para su uso en las suspensiones orales descritas en la presente memoria es una composición donde un 90 % o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de 20 micrómetros o menos (es decir, $\leq 20 \mu\text{m}$). En algunas realizaciones, las suspensiones farmacéuticas orales descritas en la presente memoria comprenden omeprazol micronizado. En algunas

realizaciones, un 90 % o más de las partículas en el omeprazol micronizado tienen un tamaño de partícula de 20 micrómetros o menos.

5 En algunas realizaciones, el omeprazol no micronizado es una composición donde un 95 % o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de 425 micrómetros o menos, y un 30 % o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de 75 micrómetros o menos.

Un PPI y sus sales pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

Específicamente, el omeprazol y sus sales pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

10 En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) usado en el método descrito en la presente memoria está micronizado.

15 En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla de PPI micronizado y no micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI comprende de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 70 % de PPI micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el resto del PPI, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no está micronizado. En algunas realizaciones, el PPI es una mezcla 1:1, en peso, de PPI micronizado y no micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de PPI micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso de PPI no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de PPI no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En algunas realizaciones, el omeprazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol comprende de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 70 % de omeprazol micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el resto del omeprazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no está micronizado. En algunas realizaciones, el omeprazol es una mezcla 1:1, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2,3 (es decir, aproximadamente una mezcla 30:70) en peso de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9, en peso, de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente una mezcla 1:1,5 (es decir, aproximadamente una mezcla 40:60) en peso de omeprazol no micronizado y micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El primer agente tamponante y el segundo agente tamponante usados en el presente método están presentes en una cantidad suficiente para aumentar el pH del líquido gástrico a un pH que evite la degradación de al menos parte del omeprazol en el líquido gástrico. En algunos aspectos, el primer y segundo agentes tamponantes juntos proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 0,5 mEq/ml a aproximadamente 4 mEq/ml de la dosis de la suspensión. En algunos aspectos, el primer y segundo agentes tamponantes juntos proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 1,6 mEq/ml a aproximadamente 2,3 mEq/ml de la dosis de la suspensión. En algunos aspectos, el primer y segundo agentes tamponantes juntos proporcionan una capacidad tamponante de aproximadamente 2 mEq/ml de la dosis de la suspensión.

50 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos y succinatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y una mezcla de los mismos.

55 En algunas realizaciones, el primer agente tamponante es bicarbonato de sodio. En otros aspectos, el segundo agente tamponante es una mezcla de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. En algunas realizaciones, el segundo agente tamponante comprende aproximadamente un 11 % de bicarbonato de sodio y aproximadamente un 89 % de bicarbonato de potasio, en peso.

En algunas realizaciones, la primera mezcla y la segunda mezcla juntas comprenden bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio en una proporción de aproximadamente 1:2,7 en peso.

En algunas realizaciones, el primer agente tamponante y el segundo agente tamponante son bicarbonato de potasio.

En algunas realizaciones, la segunda mezcla comprende además un edulcorante y un conservante.

- 5 En algunas realizaciones, el método comprende además proporcionar la suspensión farmacéutica oral en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de un PPI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Los dispositivos de administración de fármacos adecuados son, por ejemplo, como se describen anteriormente en relación con los sistemas estables en almacenamiento descritos en la presente memoria.

10 **Ejemplos**

Las formulaciones descritas en la presente memoria se detallan ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y las realizaciones descritas en la presente memoria no deben interpretarse de ninguna manera como limitadas a estos ejemplos.

Ejemplo 1

- 15 Detalles ejemplares de formulación y fabricación de suspensiones orales de omeprazol de 2 mg/ml y 4 mg/ml y sistemas de polvo de omeprazol estables en almacenamiento

En la tabla 1 a continuación, la composición granulada se usa en la preparación de un ejemplo de la primera mezcla presente en los sistemas de polvo de omeprazol estables en almacenamiento descritos en la presente memoria.

Tabla 1

Suspensión oral de omeprazol	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C
Composición de suspensión constituida	mg/ml	mg/ml	mg/ml
Omeprazol	2	4	4
Bicarbonato de sodio	51,2	51,2	51,2
Bicarbonato de potasio	139	139	139
Alginato de sodio	1,17	1,17	1,17
Manitol	4,99	5,00	4,99
Sucralosa	3,99	3,99	3,99
Alginato de sodio (seco)	23,8	23,8	23,8
Goma xantana	2,86	2,85	2,86
Aroma de vainilla (polvo)	10,00	5,01	10,00
Benzoato de sodio	5,00	5,01	5,00
Metilparaben o sódico	2,29	2,29	2,29
Polvo de maltitol	272	280	272
Dióxido de titanio	3,89	3,90	3,89
Agua	CS 1 ml	CS 1 ml	CS 1 ml
Composición granulada	mg/g	mg/g	mg/g
Omeprazol	53,73	101,98	101,98
Bicarbonato de sodio	914,93	868,27	868,27

ES 2 974 364 T3

Alginato de sodio	31,34	29,75	29,75
Tamaño del lote de granulado (kg)	13,400	14,120	14,120
Equipo de granulación	Yenchen YC-MGB-50/25 Super Mezcladora / Granulador / Tazón 50 l / Yenchen YC-CM-1 Molino de cono, tamiz de 0,6 mm		
Disolvente de granulación	Agua	Agua	Agua
Proporción de disolvente:sólidos (l:kg)	0,09	0,11	0,11
Equipo de secado	Secadora de lecho fluido Yenchen YC-FBD-15		
Temperatura de secado (°C)	40	40	40
Equipos de molienda	Molino de cono Yenchen YC-CM-1		
N.º de lote de mezcla	17F03	RD17-017	17F06
Composición de la primera mezcla	mg/g	mg/g	mg/g
Granulado molido	881,54	887,43	887,00
Manitol	7,90	7,54	7,54
Alginato de sodio (seco)	110,55	105,26	105,45
Tamaño de la mezcla (kg)	9,100	1,368	9,540
Equipo de mezcla	Pharmatech MB 400/tambor de 50 l	Mezcladora en V Yenchen Tambor de 5 l	Pharmatech MB 400/tambor de 50 l
Condiciones de mezcla	25 rpm / 30 min	40 rpm / 45 min	25 rpm / 30 min
N.º de lote de tapas	17F03	RD 17-017	17F06
Equipo de llenado/sellado de tapas	Máquina taponadora de mesa MCPI Opti-feeder / i-DOSiTECNO de dosificación fina		
Peso de llenado objetivo (g)	3,800	3,980	3,980
Peso medio de llenado en proceso (g)	3,794	3,997	3,979
Intervalo de peso de llenado real en proceso	98,47 % - 100,79 % Peso de llenado objetivo	100,03 % - 101,08 % Peso de llenado objetivo	98,94 % - 101,58 % Peso de llenado objetivo
Tamaño del lote de segunda mezcla (kg)	43,000	20,000	43,000
Composición de la segunda mezcla	mg/g	mg/g	mg/g

ES 2 974 364 T3

Bicarbonato de sodio	35,67		35,40		35,67
Bicarbonato de potasio	290,24		288,05		290,24
Manitol	9,71		9,65		9,71
Sucralosa	8,32		8,25		8,32
Alginato de sodio (seco)	39,83		39,65		39,83
Goma xantana	5,97		5,90		5,97
Aroma de vainilla (polvo)	20,84		10,35		20,84
Benzoato de sodio	10,42		10,35		10,42
Metilparaben o sódico	4,77		4,73		4,77
Polvo de maltitol	566,15		579,70		566,15
Dióxido de titanio	8,11		8,05		8,11
Tamaño de lote del sub lote de la segunda mezcla (kg)	23,801	23,801	N / A	23,801	23,801
Equipo de fabricación de sub lote de la segunda mezcla	Yenchen YC MGB - 50/25 Super Mezcladora/Granulador 50 l	Yenchen YC MGB - 50/25 Super Mezcladora/Granulador 50 l	N / A	Yenchen YC MGB - 50/25 Super Mezcladora/Granulador 50 l	Yenchen YC MGB - 50/25 Super Mezcladora/Granulador 50 l
Condiciones de mezcla del sub lote de la segunda mezcla	Impulsor y picadora de alta velocidad durante 10 minutos antes del aroma/impulsor de baja velocidad durante 3 minutos después del aroma	Impulsor y picadora de alta velocidad durante 10 minutos antes del aroma/impulsor de baja velocidad durante 3 minutos después del aroma	N / A	Impulsor y picadora de alta velocidad durante 10 minutos antes del aroma/impulsor de baja velocidad durante 3 minutos después del aroma	Impulsor y picadora de alta velocidad durante 10 minutos antes del aroma/impulsor de baja velocidad durante 3 minutos después del aroma
Equipo de fabricación de la segunda mezcla	Pharmatech MB 400 (Tambor mezclador 100 l)		Yenchen YC MGB - 50/25 Super Mezcladora/Granulador 50 l	Pharmatech MB 400 (Tambor mezclador 100 l)	
Segunda mezcla	25 rpm / 10 min		Impulsor y picadora de alta velocidad durante 10 minutos	25 rpm / 10 min	
Condiciones de mezclado					
Equipo de llenado y taponado de frascos	Máquina llenadora gravimétrica de llenado total / Sistema de llenado Flexicon		N/A-Manual	Máquina llenadora gravimétrica de llenado total / Sistema de llenado Flexicon	
Peso de llenado objetivo (g)	43,19		43,547		43,19
Peso medio de llenado en proceso (g)	43,075		43,679		43,047

ES 2 974 364 T3

Intervalo de peso de llenado real en proceso	98,16 % - 101,01 % Peso de llenado objetivo	98,98 % - 101,04 % Peso de llenado objetivo	98,84 % - 100,23 % Peso de llenado objetivo
--	---	---	---

Ejemplo 2

Formulaciones ejemplares de suspensiones orales de omeprazol de 2 mg/ml y 4 mg/ml.

Tabla 2

Concentración de suspensión oral de omeprazol (mg/ml)	2	2	2	4	4	4
Ejemplo de suspensión oral de omeprazol	Ejemplo D	Ejemplo E	Ejemplo F	Ejemplo G	Ejemplo H	Ejemplo I
Composición de suspensión constituida	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml
Omeprazol	2	2	2	4	4	4
Bicarbonato de sodio	51,2	51,2	51,2	51,2	51,2	51,2
Bicarbonato de potasio	139	139	139	139	139	139
Alginato de sodio	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Manitol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Sucralosa	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Goma xantana	2,86	2,86	2,86	2,86	2,86	2,86
Aroma de menta (en polvo)	2,50	2,50	2,50	5,00	5,00	5,00
Aroma de vainilla (Polvo)	10,0	10,0	10,0	N / A	N / A	N / A
Benzoato de sodio	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno sódico	2,29	2,29	2,29	2,29	2,29	2,29
Polvo de maltitol	272	272	272	272	272	272
Dióxido de titanio	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90
Agua	cs 1 ml	cs 1 ml	cs 1 ml	cs 1 ml	cs 1 ml	cs 1 ml
Capacidad tamponante (mEq/ml)	2	2	2	2	2	2

Ejemplo 3

Composición química ejemplar de una suspensión oral de omeprazol.

Tabla 3

Compuesto	mg/ml
Omeprazol	4
<i>Agentes tamponantes:</i>	
Hidrogenocarbonato de sodio (bicarbonato de sodio)	51,2
Hidrogenocarbonato de potasio (bicarbonato de potasio)	139
<i>Agente granulatel/desecante internolestabilizantel/espesante:</i>	
Alginato de sodio	25,0
<i>Edulcorantes:</i>	
Maltitol	272
Manitol	5,00
Sucralosa	4,00
<i>Modificador de la viscosidad:</i>	
Goma xantana	2,86
<i>Aromas:</i>	
Menta	5,00
<i>Opacificante:</i>	
Óxido de titanio	3,90
<i>Sistema conservante:</i>	
Benzoato de sodio	5,00
Metilparabeno de sodio	2,29
<i>Capacidad de almacenamiento</i>	2 mEq/ml

Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra el beneficio de los sistemas de polvo de omeprazol estables en almacenamiento de la descripción sobre la estabilidad de suspensiones orales de omeprazol constituidas según la presente descripción.

5 Se prepararon suspensiones orales de 2 mg/ml de omeprazol del ejemplo J, ejemplo K y ejemplo L que tenían composiciones de suspensión constituidas idénticas, pero incluían las siguientes diferencias:

El ejemplo J es una forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina de aluminio (Alu) según la presente descripción que comprende una tapa que contiene una primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene una segunda mezcla de polvo;

10 El ejemplo K es un ejemplo comparativo de una forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene una primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene una segunda mezcla de polvo que se ha constituido con agua; y

El ejemplo L es un ejemplo comparativo de una forma farmacéutica de cámara única envasada en lámina Alu que comprende un frasco tapado que contiene una mezcla de polvo de una primera mezcla de polvo y una segunda mezcla de polvo.

15 A continuación se proporciona una descripción de los detalles de fabricación, envasado y constitución de las suspensiones de 2 mg/ml de omeprazol preparadas de los ejemplos J, K y L:

Secado de alginato de sodio (Tamaño de lote: 3,600 kg)	
1.	El alginato de sodio se secó en un horno de secado al vacío con aglutinante VD53 (i) a un vacío de aproximadamente 600 mbar y una temperatura de fijación de aproximadamente 85 °C hasta que se cumplió una especificación de pérdida por secado de no más de un 3 % y luego (ii) a un vacío de <100 mbar y una temperatura de fijación de aproximadamente 85 °C hasta que se cumplió una especificación de pérdida por secado de no más de un 2 %.
Fabricación de granulado de omeprazol (tamaño de lote: 13,400 kg)	
2.	Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio, omeprazol micronizado y alginato de sodio, a través de un tamiz de 2 mm, a la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 (tazón de 50 l), y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora.
3.	Se añadieron 1250 ml de agua purificada a la mezcla seca de hidrogenocarbonato de sodio, omeprazol micronizado y alginato de sodio en la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 durante aproximadamente 5 minutos, mientras se mezclaba a baja velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora. La mezcla se continuó durante aproximadamente 1 minuto más a baja velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora, tras lo que la mezcla se mezcló durante aproximadamente 1 minuto a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora.
4.	El granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 2 mm usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1 a aproximadamente 600 rpm.
5.	El granulado húmedo tamizado se cargó en una secadora de lecho fluido Yenchen YC-FBD-15 y los gránulos se secaron a una temperatura de fijación de aproximadamente 40 °C hasta que se alcanzó la especificación de pérdida por secado de no más de un 1,5 %.
6.	El granulado seco resultante se molió inicialmente a través de un tamiz de 0,8 mm y luego a través de un tamiz de 0,6 mm, usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1 a aproximadamente 450 rpm.
Fabricación de primera mezcla de polvo (tamaño de lote: 9,100 kg)	
7.	El granulado seco molido, el manitol (mediante un tamiz de 0,8 mm) y el alginato de sodio seco (mediante un tamiz de 0,8 mm) se cargaron en una mezcladora Pharmatech Multiblend MB 400 (tambor de 50 l) y se mezclaron durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 25 rpm.
Fabricación de tapas PICS (tamaño de lote: 2394 tapas)	
8.	La primera mezcla de polvo se llenó en tapas PICS de polipropileno hasta un peso de llenado objetivo de 3,80 g en un Optifeeder de dosificación fina MCPI. El espacio superior sobre el relleno de polvo en las tapas PICS se evacuó parcialmente al vacío y luego se purgó con nitrógeno antes de sellar las tapas PICS con los discos de sellado usando la máquina taponadora de mesa i-DOSiTECHNO.
Fabricación de segunda mezcla de polvo [23,929 kg]	
9.	Se molió hidrogenocarbonato de potasio inicialmente a través de un tamiz de 2 mm, y luego a través de un tamiz de 0,6 mm, a aproximadamente 450 rpm usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1.
10.	Se tamizó parahidroxibenzoato de metilo sódico a través de un tamiz manual de malla de 0,8 mm.
11.	Se tamizaron maltitol, hidrogenocarbonato de potasio molido, alginato de sodio seco, hidrogenocarbonato de sodio, benzoato de sodio, manitol, sucralosa, dióxido de titanio, goma xantana y parahidroxibenzoato de metilo sódico tamizado a través de un tamiz manual de malla de 2 mm en una Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 (tazón de 50 l) y se mezcló durante aproximadamente 10 minutos a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora. Los aromas de menta y vainilla, a través de un tamiz manual de malla de 2 mm, se añadieron a la mezcla resultante en la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 y se mezclaron durante aproximadamente 3 minutos a baja velocidad del impulsor.

Llenado y taponado de frascos [tamaño de lote: 200 frascos]	
12.	La segunda mezcla de polvo final se llenó en frascos de PET de color ámbar de 150 ml hasta un peso de llenado objetivo de 43,40 g usando una máquina llenadora gravimétrica de llenado total Serie 10 y los frascos se taparon con las tapas PICS llenas con la primera mezcla de polvo usando un equipo taponador de mesa Flexicon FF30.
Procesamiento adicional, incluyendo el envase	
13.	<p>Ejemplo J - Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa PICS que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo. Los frascos llenos y tapados de la etapa 12 se envasaron colocando el frasco en una bolsa de lámina Alu y sellando el extremo abierto de la bolsa de lámina Alu usando un sellador manual Hawo hpl WSZ (temperatura de fijación de 150 °C, tiempo de retención de uno a dos segundos).</p> <p>Ejemplo K - Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa PICS que contiene la primera mezcla de polvo fijada a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo que se había constituido con agua. El contenido de la segunda mezcla de polvo del frasco para los frascos llenos y tapados de la etapa 12 se constituyó de la siguiente manera: El polvo se soltó sacudiendo/agitando vigorosamente el frasco durante 20 segundos. La base del frasco se golpeó tres veces sobre una superficie horizontal dura. Se retiró del frasco la primera tapa PICS llena con mezcla de polvo. Se añadieron 64 ml de agua al contenido de la segunda mezcla de polvo del frasco. La primera tapa PICS llena con mezcla de polvo se volvió a fijar firmemente en el frasco. El frasco se agitó vigorosamente durante 30 segundos. Los frascos tapados resultantes se envasaron colocando el frasco tapado en una bolsa de lámina Alu y sellando el extremo abierto de la bolsa de lámina Alu usando un sellador manual Hawo hpl WSZ (temperatura de fijación de 150 °C, tiempo de retención de uno a dos segundos). Los frascos envasados en lámina Alu se cargaron en posición vertical en una caja de cartón.</p> <p>Ejemplo L - Forma farmacéutica de una sola cámara envasada en lámina Alu que comprende un frasco tapado que contiene una mezcla de polvo de la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo. El contenido de la tapa PICS y el contenido del frasco para los frascos llenos y tapados de la etapa 12 se mezclaron de la siguiente manera: El polvo se soltó sacudiendo/agitando el frasco durante 10 segundos. El polvo contenido en la tapa roja PICS se liberó en el frasco girando la tapa roja en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que se rompió el sello. La tapa roja se giró de nuevo a la posición original, sujetando firmemente la tapa roja al frasco. Mientras se mantenía el frasco en posición vertical, se agitaba el polvo durante diez segundos. El frasco se agitó vigorosamente durante 10 segundos más. La base del frasco se golpeó tres veces sobre una superficie horizontal dura. La mezcla resultante tapada y embotellada se envasó colocando el frasco en una bolsa de lámina Alu y sellando el extremo abierto de la bolsa de lámina Alu usando un sellador manual Hawo hpl WSZ (temperatura de fijación de 150 °C, tiempo de retención de uno a dos segundos).</p>
Instrucciones de constitución seguidas	
	<p>Ejemplo J Sacuda el frasco durante 10 segundos para soltar el polvo. Gire la tapa roja en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que se rompa el sello para liberar el polvo de la tapa roja en el frasco. Gire la tapa roja hasta su posición original, fijando firmemente la tapa roja en el frasco. Agite vigorosamente el frasco durante diez segundos. Golpee la base del frasco tres veces sobre una superficie horizontal dura. Retire la tapa roja del frasco. Añada 64 ml de agua usando un dispositivo medidor adecuado. Coloque firmemente la tapa roja en el frasco y sacuda vigorosamente durante 30 segundos. Retire la tapa roja y el anillo rojo y deséchelos. Inserte el adaptador de frasco y remplace la tapa roja con la tapa de rosca de plástico gris. Deje actuar quince minutos. Sacuda durante 20 segundos antes de cada uso.</p> <p>Ejemplo K Sacuda el frasco durante 10 segundos para soltar el polvo. Gire la tapa roja en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que se rompa el sello para liberar el polvo de la tapa roja en el frasco. Gire la tapa roja hasta su posición original, fijando firmemente la tapa roja en el frasco. Golpee la base del frasco tres veces sobre una superficie horizontal dura. Coloque firmemente la tapa roja en el frasco y sacuda vigorosamente durante 30 segundos. Retire la tapa roja y el anillo rojo y deséchelos. Inserte el adaptador de frasco y remplace la tapa roja con la tapa de rosca de plástico gris. Deje actuar quince minutos. Sacuda durante 20 segundos antes de cada uso.</p> <p>Ejemplo L Sacuda el frasco durante 10 segundos para soltar el polvo. Golpee la base del frasco tres veces sobre una superficie horizontal dura. Retire la tapa roja del frasco. Añada 64 ml de agua usando un dispositivo medidor adecuado. Coloque firmemente la tapa roja en el frasco y sacuda vigorosamente durante 30 segundos. Retire la tapa roja y el anillo rojo y deséchelos. Inserte el adaptador de frasco y remplace la tapa roja con la tapa de rosca de plástico gris. Deje actuar quince minutos. Sacuda durante 20 segundos antes de cada uso.</p>

ES 2 974 364 T3

En la tabla 4 se proporciona un resumen de los detalles de formulación y caracterización de las suspensiones orales de 2 mg/ml de omeprazol del ejemplo J, ejemplo K y ejemplo L.

Tabla 4

Suspensiones de omeprazol de 2 mg/ml	Ejemplo J	Ejemplo K	Ejemplo L
Descripción de la forma farmacéutica antes de la constitución del producto terminado	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo que se ha constituido con agua	Forma farmacéutica de una sola cámara envasada en lámina Alu que comprende un frasco tapado que contiene una mezcla de polvo de la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo
Primer componente de la mezcla de polvo			
LOD promedio del granulado de omeprazol	0,52 %	0,52 %	0,52 %
Composición del granulado de omeprazol	mg/g	mg/g	mg/g
Omeprazol	53,73	53,73	53,73
Bicarbonato de sodio	914,93	914,93	914,93
Alginato de sodio	31,34	31,34	31,34
LOD promedio de alginato seco	1,05%	1,05%	1,05%
Primera composición de la mezcla de polvo	mg/g	mg/g	mg/g
Granulado de omeprazol molido	881,58	881,58	881,58
Manitol	7,90	7,90	7,90
Alginato de sodio (seco)	110,52	110,52	110,52
LOD promedio de la primera mezcla de polvo	0,70 %	0,70 %	0,70 %
Segundo componente de la mezcla de polvo			
LOD promedio de alginato seco	0,79 %	0,79 %	0,79 %
Segunda composición de la mezcla de polvo	mg/g	mg/g (antes de añadir 64 ml de agua)	mg/g
Bicarbonato de sodio	35,46	35,46	35,46
Bicarbonato de potasio	288,72	288,72	288,72
Manitol	9,67	9,67	9,67
Sucralosa	8,30	8,30	8,30
Alginato de sodio (seco)	39,60	39,60	39,60
Goma xantana	5,93	5,93	5,93
Sabor a menta	5,19	5,19	5,19
Aroma de vainilla	20,74	20,74	20,74
Benzoato de sodio	10,37	10,37	10,37
Metilparabeno sódico	4,74	4,74	4,74
Polvo de maltitol	563,20	563,20	563,20
Dióxido de titanio	8,08	8,08	8,08

ES 2 974 364 T3

LOD promedio de la segunda mezcla de polvo	0,6 %	0,6 %	0,6 %
Producto terminado constituido			
Composición de suspensión constituida	mg/ml	mg/ml	mg/ml
Omeprazol	2	2	2
Bicarbonato de sodio	51,2	51,2	51,2
Bicarbonato de potasio	139	139	139
Alginato de sodio	1,17	1,17	1,17
Manitol	5,00	5,00	5,00
Sucralosa	4,00	4,00	4,00
Alginato de sodio (seco)	23,8	23,8	23,8
Goma xantana	2,86	2,86	2,86
Aroma de menta	2,50	2,50	2,50
Aroma de vainilla	10,00	10,00	10,00
Benzoato de sodio	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno sódico	2,29	2,29	2,29
Polvo de maltitol	272	272	272
Dióxido de titanio	3,90	3,90	3,90
Agua	cs 1 ml	cs 1 ml	cs 1 ml
Contenido de sodio del producto terminado	86 mg/5 ml	86 mg/5 ml	86 mg/5 ml
Sodio:potasio en el producto terminado	1:3,2	1:3,2	1:3,2
Bicarbonato de sodio:bicarbonato de potasio en el producto terminado	1:2,7	1:2,7	1:2,7
Capacidad tamponante del producto terminado	2 mEq/ml	2 mEq/ml	2 mEq/ml

En la tabla 5 se proporciona un resumen de los resultados del estudio de estabilidad de las suspensiones orales de 2 mg/ml de omeprazol del ejemplo J, ejemplo K y ejemplo L.

Tabla 5

Suspensión de omeprazol de 2 mg/ml	Ejemplo J	Ejemplo K	Ejemplo L
Descripción de la forma farmacéutica antes de la constitución del producto terminado	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo que se ha constituido con agua	Forma farmacéutica de una sola cámara envasada en lámina Alu que comprende un frasco tapado que contiene una mezcla de polvo de la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo
Estabilidad			
Condiciones de almacenamiento de estabilidad	40 °C / 75 % de HR durante 3 meses (producto envasado en lámina Alu) y luego 2 meses a 2 °C - 8 °C (producto terminado constituido)	40 °C / 75 % de HR durante 3 meses (producto envasado en lámina Alu) y luego 2 meses a 2 °C - 8 °C (producto terminado constituido)	40 °C / 75 % de HR durante 3 meses (producto envasado en lámina Alu) y luego 2 meses a 2 °C - 8 °C (producto terminado constituido)
Producto constituido el día de la constitución			
Impurezas totales	0,11 %	1,49 %	7,59 %
Contenido de benzoato de sodio	100,5 %	98,3 %	No probado
Contenido de parahidroxibenzoato de metilo sódico	95,9 %	10,1 %	No probado
pH	8,1	8,3	8,1
Capacidad tamponante	2,0 mEq/ml	2,0 mEq/ml	2,1 mEq/ml
Producto constituido después de 28 días a 2 °C - 8 °C			
Impurezas totales	0,23 %	2,19 %	6,79 %

ES 2 974 364 T3

Contenido de benzoato de sodio	98 %	96,6 %	No probado
Contenido de parahidroxibenzoato de metilo sódico	94 %	10,4 %	No probado
pH	8,3	8,5	8,3
Capacidad tamponante	2,0 mEq/ml	2,0 mEq/ml	2,1 mEq/ml
Producto constituido después de 56 días a 2 °C - 8 °C			
Impurezas totales	0,33 %	4,41 %	11,02 %
Contenido de benzoato de sodio	93,4 %	95,8 %	No probado
Contenido de parahidroxibenzoato de metilo sódico	86,1 %	10,3 %	No probado
pH	8,1	8,3	8,3
Capacidad tamponante	2,1 mEq/ml	2,0 mEq/ml	2,0 mEq/ml

Ejemplo 5

Una composición química ejemplar de una suspensión oral de omeprazol preparada usando omeprazol micronizado

5 A continuación se proporciona una descripción de los detalles de fabricación, envasado y constitución de la suspensión de 4 mg/ml de omeprazol preparada del ejemplo M:

Secado de alginato de sodio (Tamaño de lote: 3,600 kg)	
1.	El alginato de sodio se secó en un horno de secado al vacío con aglutinante VD53 (i) a un vacío de aproximadamente 600 mbar y una temperatura de fijación de aproximadamente 85 °C hasta que se cumplió una especificación de pérdida por secado de no más de un 3 % y luego (ii) a un vacío de <100 mbar y una temperatura de fijación de aproximadamente 85 °C hasta que se cumplió una especificación de pérdida por secado de no más de un 2 %
Fabricación de granulado de omeprazol (Tamaño de lote: 14,120 kg)	
2.	Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio, omeprazol micronizado y alginato de sodio, a través de un tamiz de 2 mm, a la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 (tazón de 50 l), y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora.
3.	Se añadieron 1550 ml de agua purificada a la mezcla seca de hidrogenocarbonato de sodio, omeprazol micronizado y alginato de sodio en la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 durante aproximadamente 5 minutos, mientras se mezclaba a baja velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora. La mezcla se mezcló durante aproximadamente 1 minuto más a baja velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora, tras lo que se mezcló durante aproximadamente 1 minuto a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora.
4.	El granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 2 mm usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1 a aproximadamente 600 rpm.
5.	El granulado húmedo tamizado se cargó en una secadora de lecho fluido Yenchen YC-FBD-15 y los gránulos se secaron a una temperatura de fijación de aproximadamente 40 °C hasta que se alcanzó la especificación de pérdida de secado de no más de un 1,5 %.
6.	El granulado seco resultante se molió inicialmente a través de un tamiz de 0,8 mm y luego a través de un tamiz de 0,6 mm, usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1 a aproximadamente 450 rpm.
Fabricación de primera mezcla de polvo (tamaño de lote: 9,540 kg)	
7.	El granulado seco molido, el manitol (mediante un tamiz de 0,8 mm) y el alginato de sodio seco (mediante un tamiz de 0,8 mm) se cargaron en una mezcladora Pharmatech Multiblend MB 400 (tambor de 50 l) y se mezclaron durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 25 rpm.
Fabricación de tapas PICS (tamaño de lote: 2396 tapas)	
8.	La primera mezcla de polvo se llenó en tapas PICS de polipropileno hasta un peso de llenado objetivo de 3,98 g en un Optifeeder de dosificación fina MCPI. El espacio superior sobre el relleno de polvo en las tapas PICS se evacuó parcialmente al vacío y luego se purgó con nitrógeno antes de sellar las tapas PICS con los discos de sellado usando una máquina taponadora de mesa i-DOSITECHNO.
Fabricación del sublote de segunda mezcla de polvo [23,500 kg]	
9.	Se molió hidrogenocarbonato de potasio inicialmente a través de un tamiz de 2 mm, y luego a través de un tamiz de 0,6 mm, a aproximadamente 450 rpm usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1.
10.	Se tamizó parahidroxibenzoato de metilo sódico a través de un tamiz manual de malla de 0,8 mm.
11.	Se tamizaron maltitol, hidrogenocarbonato de potasio molido, alginato de sodio seco, hidrogenocarbonato de sodio, benzoato de sodio, manitol, sucralosa, dióxido de titanio, goma xantana y parahidroxibenzoato de metilo sódico tamizado a través de un tamiz manual de malla de 2 mm en una Super Mezcladora/Granulador

	Yenchen YC-MGB-50/25 (tazón de 50 l) y se mezclaron durante aproximadamente 10 minutos a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora. El aroma de menta se añadió mediante un tamiz manual de malla de 2 mm a la mezcla resultante en la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos a baja velocidad del impulsor.
12.	Se repitieron las etapas 9, 10 y 11 para un sub lote adicional de segunda mezcla de polvo.
Fabricación de segunda mezcla final de polvo (45 kg)	
13.	Los dos sublotes de segundos mezcla de polvo se añadieron a una mezcladora Pharmatech Multiblend MB 400 (tambor de 100 l) y se mezclaron durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 rpm.
Llenado y taponado de frascos [tamaño de lote: 1052 frascos]	
14.	La segunda mezcla de polvo final se llenó en frascos de PET de color ámbar de 150 ml hasta un peso de llenado objetivo de 42,75 g usando una máquina llenadora gravimétrica de llenado total Serie 10 y los frascos se taparon con las tapas PICS llenas con la primera mezcla de polvo usando un equipo taponador de mesa Flexicon FF30.
Procesamiento adicional, incluyendo el envase	
15.	Los frascos llenos y tapados de la etapa 14 se envasaron colocando el frasco en una bolsa de lámina Alu y sellando el extremo abierto de la bolsa de lámina Alu usando un sellador manual Hawo hpl WSZ (temperatura de fijación de 150 °C, tiempo de retención de uno a dos segundos).
Instrucciones de constitución seguidas	
	Ejemplo M Sacuda el frasco durante 10 segundos para soltar el polvo. Gire la tapa roja en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que se rompa el sello para liberar el polvo de la tapa roja en el frasco. Gire la tapa roja hasta su posición original, fijando firmemente la tapa roja en el frasco. Sacuda vigorosamente el frasco durante diez segundos. Golpee la base del frasco tres veces sobre una superficie horizontal dura. Retire la tapa roja del frasco. Añada 64 ml de agua usando un dispositivo medidor adecuado. Coloque firmemente la tapa roja en el frasco y sacuda vigorosamente durante 30 segundos. Retire la tapa roja y el anillo rojo y deséchelos. Inserte el adaptador de frasco y remplace la tapa roja con la tapa de rosca de plástico gris. Deje actuar quince minutos. Sacuda durante 20 segundos antes de cada uso.

En la tabla 6 se proporciona un resumen de la formulación y los detalles de caracterización de la suspensión oral de 4 mg/ml de omeprazol del ejemplo M.

Tabla 6

Suspensión de 4 mg/ml de omeprazol	Ejemplo M
Descripción de la forma farmacéutica antes de la constitución del producto terminado	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo
Primer componente de la mezcla de polvo	
Composición del granulado de omeprazol	mg/g
Omeprazol	101,98
Bicarbonato de sodio	868,27
Alginato de sodio	29,75
LOD promedio del granulado de omeprazol	0,62 %
LOD promedio de alginato seco	1,30 %
Primera composición de la mezcla de polvo	mg/g
Granulado de omeprazol molido	886,96
manitol	7,54
Alginato de sodio (seco)	105,50
LOD promedio de la primera mezcla de polvo	0,83 %
Segundo componente de la mezcla de polvo	
LOD promedio de alginato seco	1,30 %
Segunda composición de la mezcla de polvo	mg/g
Bicarbonato de sodio	36,03
Bicarbonato de potasio	293,29
Manitol	9,82
Sucralosa	8,42
Alginato de sodio (seco)	40,36
Goma xantana	6,03
Aroma de menta	10,52

ES 2 974 364 T3

Benzoato de sodio	10,52
Metilparabeno sódico	4,82
Polvo de maltitol	571,99
Dióxido de titanio	8,20
LOD promedio de la segunda mezcla de polvo final	0,50 %
Producto terminado constituido	
Composición de suspensión constituida	mg/ml
Omeprazol	4
Bicarbonato de sodio	51,2
Bicarbonato de potasio	139
Alginato de sodio	1,17
Manitol	5,00
Sucralosa	4,00
Alginato de sodio (seco)	23,8
Goma xantana	2,86
Aroma de menta	5,00
Benzoato de sodio	5,00
Metilparabeno sódico	2,29
Polvo de maltitol	272
Dióxido de titanio	3,90
Agua	cs 1 ml
Contenido de sodio del producto terminado	86 mg/5 ml
Sodio:potasio en el producto terminado	1:3,2
Bicarbonato de sodio:bicarbonato de potasio en el producto terminado	1:2,7
Capacidad tamponante	2 mEq/ml

En la tabla 7 se proporciona un resumen de los resultados de un estudio de estabilidad de la suspensión oral de 4 mg/ml de omeprazol del ejemplo M.

Tabla 7

Suspensión de 4 mg/ml de omeprazol	Ejemplo M				
Descripción de la forma farmacéutica antes de la constitución del producto terminado	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo				
Estabilidad					
Condiciones de almacenamiento de estabilidad	25 °C / 60 % de HR durante 24 meses (producto envasado en lámina Alu)				
	T=0	T=6 meses	T=12 meses	T=18 meses	T=24 meses
Contenido de omeprazol	97 %	102 %	99 %	100 %	99 %
LOD (contenido de la cámara de tapa PICS)	0,8 %	0,9 %	0,9 %	0,9 %	0,7 %
LOD (contenido de la cámara del frasco)	0,5 %	0,8 %	0,7 %	0,7 %	0,7 %
Impurezas totales	< 0,05 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,05 %
Contenido de benzoato de sodio	98 %	100 %	98 %	99 %	99 %
Contenido de parahidroxibenzoato de metilo sódico	100 %	99 %	99 %	101 %	100 %
pH	8,1	No probado	8,0	8,1	8,1

5

Ejemplo 6

Composiciones químicas ejemplares de suspensiones orales de omeprazol preparadas usando una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado

10 A continuación se proporciona una descripción de los detalles de fabricación, envasado y constitución de las suspensiones de 4 mg/ml de omeprazol preparadas de los ejemplos N y O:

Secado de alginato de sodio (tamaño de lote: 9,000 kg)	
1.	Se preparó alginato de sodio seco en una secadora de lecho fluido Yenchen YC-FBD-15 a una temperatura de fijación de aproximadamente 70 °C hasta que se cumplió la especificación de pérdida por secado de no más de un 2,0 %.
Fabricación de granulado de omeprazol (tamaño de lote: 14,120 kg)	
2.	Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio, omeprazol micronizado, omeprazol tamizado (no micronizado) y alginato de sodio mediante un tamiz de 2 mm a una Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 (tazón de 50 litros) y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora.
3.	Se añadieron 1500 ml de agua purificada a la mezcla seca de hidrogenocarbonato de sodio, omeprazol micronizado, omeprazol tamizado (no micronizado) y alginato de sodio en la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 durante aproximadamente 5 minutos, mientras se mezclaba a baja velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora. La mezcla se continuó durante aproximadamente 1 minuto más a baja velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora, tras lo que la mezcla se mezcló durante aproximadamente 1 minuto a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora.
4.	El granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 2 mm usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1 a aproximadamente 600 rpm.
5.	El granulado húmedo tamizado se cargó en una secadora de lecho fluido Yenchen YC-FBD-15 y los gránulos se secaron a una temperatura de fijación de aproximadamente 40 °C hasta que se alcanzó la especificación de pérdida por secado de no más de 1,5 %.
6.	El granulado seco resultante se molió a través de un tamiz de 0,6 mm, usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1 a aproximadamente 450 rpm.
Fabricación de primera mezcla de polvo (tamaño de lote: 10,903 kg)	
7.	El granulado seco molido, el manitol (mediante un tamiz de 0,8 mm) y el alginato de sodio seco (mediante un tamiz de 0,8 mm) se cargaron en una mezcladora Pharmatech Multiblend MB 400 (tambor de 50 l) y se mezclaron durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 25 rpm.
Fabricación de tapas PICS (tamaño de lote: 2739 tapas)	
8.	La primera mezcla de polvo se llenó en tapas PICS de polipropileno hasta un peso de llenado objetivo de 3,98 g en un Optifeeder de dosificación fina MCPI. El espacio superior sobre el relleno de polvo en las tapas PICS se evacuó parcialmente al vacío y luego se purgó con nitrógeno antes de sellar las tapas PICS con los discos de sellado usando una máquina taponadora de mesa i-DOSITECHNO.
Fabricación del sublote de la segunda mezcla de polvo [23,500 kg]	
9.	Se molió hidrogenocarbonato de potasio inicialmente a través de un tamiz de 2 mm, y luego a través de un tamiz de 0,6 mm, a aproximadamente 450 rpm usando un molino de cono Yenchen YC-CM-1.
10.	Se tamizó parahidroxibenzoato de metilo sódico a través de un tamiz manual de malla de 0,8 mm.
11.	Se tamizaron maltitol, hidrogenocarbonato de potasio molido, alginato de sodio seco, hidrogenocarbonato de sodio, benzoato de sodio, manitol, sucralosa, dióxido de titanio, goma xantana y parahidroxibenzoato de metilo sódico tamizado a través de un tamiz manual de malla de 2 mm en una Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 (tazón de 50 l) y se mezclaron durante aproximadamente 10 minutos a alta velocidad del impulsor y alta velocidad de la picadora. Se añadió el aroma de menta, mediante un tamiz manual de malla de 2 mm, a la mezcla resultante en la Super Mezcladora/Granulador Yenchen YC-MGB-50/25 y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos a baja velocidad del impulsor.
12.	Se repitieron las etapas 9, 10 y 11 para otros cuatro sublotes de la segunda mezcla de polvo.
Fabricación de la segunda mezcla de polvo final (112,500 kg)	
13.	Los cinco sublotes de la segunda mezcla de polvo se añadieron a la mezcladora Pharmatech Multiblend MB 400 (tambor de 200 l) y se mezclaron durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 rpm.
Llenado y taponado de frascos [tamaño de lote: 1000 frascos]	
14.	La segunda mezcla de polvo final se llenó en frascos de PET de color ámbar de 150 ml hasta un peso de llenado objetivo de 42,75 g usando una máquina llenadora gravimétrica de llenado total Serie 10 y los frascos se taparon con las tapas PICS llenas con la primera mezcla de polvo usando un equipo taponador de mesa Flexicon FF30.
Procesamiento adicional, incluyendo el envase	
15.	Los frascos llenos y tapados de la etapa 14 se envasaron colocando el frasco en una bolsa de lámina Alu y sellando el extremo abierto de la bolsa de lámina Alu usando un sellador manual Hawo hpl WSZ (temperatura de fijación de 150 °C, tiempo de retención de uno a dos segundos).
Instrucciones de constitución seguidas	
	Ejemplo N y ejemplo O Sacuda el frasco durante 10 segundos para soltar el polvo. Gire la tapa roja en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que se rompa el sello para liberar el polvo de la tapa roja en el frasco. Gire la tapa roja hasta su posición original, fijando firmemente la tapa roja en el frasco. Sacuda vigorosamente el frasco durante diez segundos. Golpee la base del frasco tres veces sobre una superficie horizontal dura. Retire la tapa roja del frasco. Añada 64 ml de agua usando un dispositivo medidor adecuado. Coloque firmemente la tapa roja en el frasco y sacuda vigorosamente durante 30 segundos. Retire la tapa roja y el anillo rojo y deséchelos.

ES 2 974 364 T3

Inserte el adaptador de frasco y reemplace la tapa roja con la tapa de rosca de plástico gris. Deje actuar quince minutos. Sacuda durante 20 segundos antes de cada uso.

En la tabla 8 se proporciona un resumen de los detalles de formulación y caracterización de las suspensiones orales de 4 mg/ml de omeprazol de los ejemplos N y O.

Tabla 8

Suspensión de 4 mg/ml de omeprazol	Ejemplo N	Ejemplo O
Descripción de la forma farmacéutica antes de la constitución del producto terminado	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo	Forma farmacéutica de dos cámaras envasada en lámina Alu que comprende una tapa que contiene la primera mezcla de polvo sujeta a un frasco que contiene la segunda mezcla de polvo
Primer componente de la mezcla de polvo		
Composición del granulado de omeprazol	mg/g	mg/g
Omeprazol (micronizado)	30,59	61,19
Omeprazol (tamizado)	71,39	40,79
Bicarbonato de sodio	868,27	868,27
Alginato de sodio	29,75	29,75
LOD promedio del granulado de omeprazol	0,28 %	0,38 %
LOD promedio de alginato seco	0,79 %	0,79 %
Primera composición de la mezcla de polvo	mg/g	mg/g
Granulado de omeprazol molido	886,96	886,96
manitol	7,54	7,54
Alginato de sodio (seco)	105,50	105,50
LOD promedio de la primera mezcla de polvo	0,69 %	0,59 %
Segundo componente de la mezcla en polvo		
LOD promedio de alginato seco	0,79 %	0,79 %
Segunda composición de la mezcla de polvo	mg/g	mg/g
Bicarbonato de sodio	36,03	36,03
Bicarbonato de potasio	293,29	293,29
Manitol	9,82	9,82
Sucralosa	8,42	8,42
Alginato de sodio (seco)	40,36	40,36
Goma xantana	6,03	6,03
Aroma de menta	10,52	10,52
Benzoato de sodio	10,52	10,52
Metilparabeno sódico	4,82	4,82
Polvo de maltitol	571,99	571,99
Dióxido de titanio	8,20	8,20
LOD promedio de la segunda mezcla de polvo final	0,54 %	0,54 %
Producto terminado constituido		
Composición de suspensión constituida	mg/ml	mg/ml
Omeprazol	4 (30:70 micronizado:tamizado)	4 (60:40 micronizado:tamizado)
Bicarbonato de sodio	51,2	51,2
Bicarbonato de potasio	139	139
Alginato de sodio	1,17	1,17
Manitol	5,00	5,00
Sucralosa	4,00	4,00
Alginato de sodio (seco)	23,8	23,8
Goma xantana	2,86	2,86
Sabor a menta	5,00	5,00
Benzoato de sodio	5,00	5,00
Metilparabeno sódico	2,29	2,29
Polvo de maltitol	272	272
Dióxido de titanio	3,90	3,90

ES 2 974 364 T3

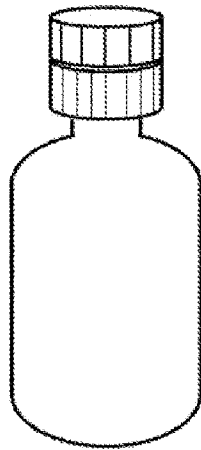
Agua	cs 1 ml	cs 1 ml
Contenido de sodio del producto terminado	86 mg/5 ml	86 mg/5 ml
Sodio:potasio en el producto terminado	1:3,2	1:3,2
Bicarbonato de sodio:bicarbonato de potasio en el producto terminado	1:2,7	1:2,7
Contenido de omeprazol	99 % indicado en la etiqueta	97 % indicado en la etiqueta
LOD (contenido de la cámara de tapa PICS)	0,6 %	0,5 %
LOD (contenido de la cámara del frasco)	0,6 %	0,6 %
Impurezas totales	<0,05 %	<0,05 %
Contenido de benzoato de sodio	99 %	97 %
Contenido de parahidroxibenzoato de metilo sódico	99 %	97 %
pH	8,2	8,1
Capacidad tamponante	2,1 mEq/ml	2,1 mEq/ml

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento, comprendiendo el sistema (i) una primera mezcla de polvo que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) alginato de sodio y (c) un primer agente tamponante; y (ii) una segunda mezcla de polvo que comprende alginato de sodio y un segundo agente tamponante, en donde la primera mezcla de polvo y la segunda mezcla de polvo se almacenan por separado entre sí y se mezclan juntas durante o justo antes de la constitución con agua, y en donde el sistema contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.
2. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de la reivindicación 1, en donde el omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está micronizado.
- 10 3. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una mezcla de omeprazol micronizado y no micronizado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 4. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer y segundo agentes tamponantes juntos proporcionan una capacidad tamponante de 2 mEq/ml de la dosis de polvo constituido con agua.
5. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer y segundo agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos y mezclas de los mismos de metales alcalinos o alcalinotérreos.
- 20 6. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer y segundo agentes tamponantes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y una mezcla de los mismos, y preferiblemente el primer agente tamponante es bicarbonato de sodio.
- 25 7. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento se proporciona en un dispositivo de administración de fármacos adecuado para la administración de múltiples dosis de omeprazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 8. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento se proporciona en un cuerpo de recipiente que comprende una tapa, en donde (i) el cuerpo de recipiente contiene la segunda mezcla de polvo y tiene una abertura de recipiente formada en un extremo superior del mismo; (ii) la tapa comprende una porción de alojamiento cilíndrica que comprende la primera mezcla de polvo y una porción de tapa que sella un extremo superior de la porción de alojamiento, y en donde (iii) la tapa está montada en la abertura del recipiente del cuerpo de recipiente, en donde, cuando la tapa se gira, la primera mezcla de polvo se libera en el cuerpo de recipiente.
- 35 9. El sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de polvo de omeprazol permanece estable a 25°C/60 % de humedad relativa durante al menos 2 años.
- 40 10. Una suspensión farmacéutica oral, que comprende agua y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un sistema de polvo de omeprazol estable en almacenamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, dispersada en agua, y en donde la suspensión contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso.
11. La suspensión farmacéutica oral de la reivindicación 10, en donde aproximadamente 1 ml de la suspensión contiene de 1 mg a 10 mg de omeprazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. La suspensión farmacéutica oral de la reivindicación 10 u 11, en donde la suspensión permanece estable durante al menos un mes a 2 °C - 8 °C después de la constitución con agua.
- 45 13. La suspensión farmacéutica oral de cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para su uso en la inhibición de la secreción de ácido gástrico en un sujeto, en donde se administra al sujeto una cantidad eficaz de la suspensión farmacéutica oral.
- 50 14. La suspensión farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 13, en donde la suspensión farmacéutica oral se prepara antes de la administración de una cantidad eficaz de la suspensión farmacéutica oral al sujeto al combinar una primera mezcla de polvo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, alginato de sodio y un primer agente tamponante; con una segunda mezcla de polvo que comprende alginato de sodio y un segundo agente tamponante; para obtener una mezcla combinada, en donde la mezcla combinada contiene sodio y potasio en una proporción de 1:2,6 a 1:3,4 en peso; y añadir agua a la mezcla combinada.

15. La suspensión farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 13 o 14, en donde el sujeto es un niño.

FIG. 1



← **Tapa PICS que contiene polvo cargado de fármaco:**

- Omeprazol
- Hidrogenocarbonato de sodio
- Alginato de sodio
- Manitol

← **Frasco que contiene polvo diluyente:**

- Hidrogenocarbonato de sodio
- Hidrogenocarbonato de potasio
- Alginato de sodio
- Manitol
- Sucralosa
- Goma xantana
- Benzoato de sodio
- Metilparabeno sódico
- Maltitol
- Dióxido de titanio
- Aromatizante(s)