



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 307 722**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02701872 .0**

⑯ Fecha de presentación : **06.03.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1370243**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2003**

⑭ Título: **Método para obtener micropartículas que contienen un inhibidor de N<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa.**

⑯ Prioridad: **09.03.2001 SE 0100822**

⑮ Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

⑯ Inventor/es: **Glad, Hakan y**  
**Söderbom, Malin**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 307 722 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

Método para obtener micropartículas que contienen un inhibidor de  $\text{N}^+,\text{K}^+$ -ATPasa.

### 5 Campo de la invención

La presente invención proporciona micropartículas que contienen un inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa y un método para obtener dichas micropartículas usando una técnica de granulación en lecho fluido.

### 10 Antecedentes de la invención

La estrategia para el desarrollo de una formulación farmacéutica de un fármaco dado depende de diferentes factores. En último lugar, estos factores emanan de 1) las necesidades terapéuticas, 2) las propiedades físicas y químicas 15 del fármaco y 3) la influencia del ambiente biológico donde la formulación debe liberar su contenido. Así, tanto consideraciones técnicas como farmacéuticas contribuirán a una terapia de éxito.

20 De especial importancia para la presente invención es formular un inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa con un material de transporte adecuado en forma de micropartículas. Dicha formulación contiene una multitud de unidades discretas de liberación que pueden recubrirse con una película sensible al pH, semipermeable u otra película 25 polimérica adecuada tal como un recubrimiento entérico. Pueden obtenerse varias ventajas con este tipo de formulación comparado con los comprimidos convencionales. El pequeño tamaño de las micropartículas asegura un vaciado rápido y predecible del estómago y niveles controlables en plasma del fármaco absorbido. Desde un punto de vista tecnológico, las micropartículas son más adecuadas para el recubrimiento y manejo, ya que una falta técnica durante 30 el procedimiento es fatal para las formulaciones de una sola unidad aunque menos para formulaciones de unidades múltiples que comprenden microbolitas. Además, las formulaciones de micropartículas son más versátiles para usar en diferentes fortalezas de dosificación.

Un método ideal para la preparación de micropartículas donde el fármaco se distribuye de forma homogénea sería 35 simple, reproducible, rápido e independiente de las características de solubilidad del fármaco. Un alto rendimiento de producto de la sustancia activa en las micropartículas finales se obtendría también.

Varias técnicas diferentes están disponibles para hacer micropartículas, por ejemplo, granulación por pulverización 40 en lecho fluidizado, secado por pulverización, esferonización por extrusión, congelación por pulverización, evaporación/extracción de disolvente de emulsión y recubrimiento de esferas diferentes entre otras. Una revisión por Conti *et al.* STP Pharma. Sci. 7, 331 (1997) trata los aspectos técnicos de la co-acervación, secado por pulverización, extracción 45 de disolvente de emulsión y evaporación de disolvente de emulsión.

Sin embargo, las técnicas existentes sufren uno o más inconvenientes. En la esferonización por extrusión y en el 50 recubrimiento de partículas diferentes ha sido difícil alcanzar micropartículas aceptables en el intervalo de 50-400  $\mu\text{m}$  o micropartículas que tienen un alto contenido de fármaco. Las bolitas hechas por estos métodos contienen cantidades significativas de excipientes inertes.

En la evaporación de disolvente de emulsión, una emulsión tiene que hacerse, lo que restringe el uso del fármaco. 55 Otro inconveniente es la toxicidad del disolvente usado, normalmente cloruro de metileno, que puede permanecer en las micropartículas después del secado.

A pesar de muchas aproximaciones diferentes, no se ha descrito una técnica que pueda producir tanto pequeñas micropartículas que contienen un alto contenido en fármaco de inhibidores del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa como micropartículas de tamaño uniforme. Las micropartículas pequeñas de tamaño uniforme mejoran la segregación y variación 60 de dosis durante el procesado adicional en cápsulas o comprimidos. Además, las técnicas existentes no cubren varios aspectos deseables tales como la posibilidad de producir micropartículas esféricas de diferentes intervalos de tamaño que sean homogéneos, tengan un alto contenido de un inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa y suficiente fortaleza mecánica (para, por ejemplo, resistir los procedimientos de recubrimiento) en una sola técnica.

65 Hay numerosos procedimientos conocidos para preparar material granular usando aparatos de lecho fluidizado. Una vista general de dichos procedimientos pueden encontrarse en, por ejemplo, Aulton (Eds) "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988. Básicamente, la fluidización es la operación por la que los sólidos se transforman en un estado parecido al fluido a través de la suspensión en un gas. Cuando el fluido en un lecho arrastra grandes cantidades de partículas sólidas, puede alcanzarse un estado continuo recogiendo las partículas arrastradas y devolviéndolas al lecho. A menudo se denomina a dicho sistema como un lecho fluido. Los lechos fluidizados se usan normalmente para la granulación o recubrimiento de un producto. La granulación se lleva a cabo típicamente pulverizando gotitas de un líquido en partículas, que se mantienen en un estado fluidizado. El líquido que se pulveriza humedece la superficie de las partículas sólidas y después solidifica por secado, o enfriamiento. De esta manera, las partículas crecen. El recubrimiento se lleva a cabo normalmente pulverizando una disolución de agentes de recubrimiento en las partículas.

Un procedimiento para preparar gránulos usando un procedimiento de lecho fluidizado se presentó en la Patente de EE.UU. núm. 4.946.654. Aquí, sin embargo, no se enseña lo que respecta a como preparar micropartículas homogéneas con una alta carga de fármaco de al menos 80% en peso de un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa.

5 El documento WO 99\59544 describe un método para producir gránulos usando un procedimiento de lecho fluidizado. Los gránulos se prepararon usando un núcleo de azúcar y después recubriendo el núcleo de azúcar con el agente de interés y un recubrimiento entérico. El diámetro medio de partícula de los gránulos está entre 300-400  $\mu m$ . La aplicación falla en enseñar como preparar micropartículas homogéneas (es decir, micropartículas sin un núcleo de azúcar) que contienen al menos 80% en peso de un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa.

10 10 El documento US 6 174 548 describe gránulos que comprenden omeprazol, que se han producido por granulación fluidizada. El documento describe un contenido de omeprazol que es de 5 a 70% en peso y preferiblemente de 10 a 30% en peso, aunque no de una distribución de tamaño de menos de 250  $\mu m$ .

15 15 El documento DE 197 33 094 A1 describe la granulación de ácido ascórbico en gránulos que comprenden 85 a 98% de ácido ascórbico en un lecho fluidizado. El documento no describe un procedimiento para producir micropartículas que tienen un tamaño de menos de 250  $\mu m$ , o partículas que tienen una fortaleza mecánica que soporte el recubrimiento y la compresión.

20 **Objeto de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar una micropartícula homogénea que incluye un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, o una sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros individuales, o una sal alcalina de los mismos. Otro objeto es proporcionar un método para la preparación de una micropartícula con altas cantidades de un inhibidor de  $H^+K^+$ -ATPasa incorporado en un procedimiento de alto rendimiento, por ejemplo, para proporcionar micropartículas homogéneas con al menos 80% en peso de un inhibidor de  $H^+K^+$ -ATPasa basado en el contenido seco de la micropartícula. Además, la invención proporciona un método para preparar una micropartícula homogénea con un inhibidor de  $H^+K^+$ -ATPasa incorporado que tiene baja friabilidad y suficiente fortaleza mecánica, de manera que la micropartícula pueda soportar los procedimientos de recubrimiento y compresión

30 **Descripción de la invención**

Se ha encontrado que las micropartículas homogéneas, esféricas, de flujo libre, que contienen inhibidores de  $H^+K^+$ -ATPasa que tienen baja friabilidad, pueden obtenerse pulverizando una suspensión/disolución/emulsión que contiene un inhibidor de  $H^+K^+$ -ATPasa en un lecho fluidizado formando así gránulos que tienen una distribución de tamaño de entre 50  $\mu m$  a 250  $\mu m$ , por ejemplo, una distribución de tamaño de entre 50-200  $\mu m$ , 50-150  $\mu m$  o 100-180  $\mu m$ , y seleccionando/separando estas micropartículas del lecho fluidizado. Las micropartículas producidas por el método descrito en este documento son casi esféricas en forma, tienen una superficie suave y tienen una estrecha distribución de tamaño. Estas características aseguran que las micropartículas puedan recubrirse de una manera predecible y reproducible.

Más específicamente, el método de la presente invención incluye pulverizar en gotitas un medio líquido que tiene un alto contenido de volumen seco en un lecho fluidizado. El medio líquido incluye: (i) un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, o una sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros independientes, o una sal alcalina de los mismos, (ii) un polímero soluble en agua o no soluble en agua, en el que el polímero es al menos 5% en peso basado en el contenido seco, y (iii) un líquido en el que el polímero es soluble o dispersable. El contenido seco del medio líquido puede estar en el intervalo entre 15 a 60% en volumen. El contenido sólido puede expresarse también como 15-70% en peso (corresponde a 10 a 60% en volumen). El contenido de la  $H^+K^+$ -ATPasa puede ser de 80 a 95% en peso del peso de las micropartículas secas. El polímero puede ser un polímero soluble en agua o no soluble en agua. Preferiblemente, el polímero es un polímero soluble en agua. El polímero usado en la presente invención puede actuar como un aglutinante, plastificador y/o un agente de dispersión, y puede ser cualquier polímero conocido en la técnica, por ejemplo, un derivado de celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), un polisacárido, un polímero natural, un polímero sintético, un tensioactivo y sus mezclas. El líquido en que el polímero es soluble puede ser agua, alcohol butílico terciario, ciclohexano, cloruro de metileno, metanol, etanol y sus mezclas.

55 55 Se encontró sorprendentemente que las micropartículas de una distribución de tamaño muy pequeño de menos que 250  $\mu m$  podían producirse. Estas partículas tienen buena fortaleza mecánica y pueden recubrirse con uno o más recubrimientos de película polimérica tal como un recubrimiento entérico. Opcionalmente, puede aplicarse una capa de separación antes del recubrimiento entérico.

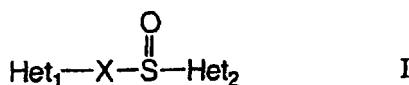
60 60 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que lo que se entiende normalmente por un experto habitual de la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente invención lo controlará incluyendo definiciones. Todas las publicaciones, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan por referencia.

Inhibidores de  $H^+K^+$ -ATPasa

Los inhibidores de  $H^+K^+$ -ATPasa, denominados también como inhibidores de la bomba gástrica de protones, son, por ejemplo, compuestos conocidos bajo los nombres genéricos de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, 5 rabeprazol y leminoprazol.

Los inhibidores de  $H^+K^+$ -ATPasa para usar en el método descrito en este documento incluyen compuestos de la fórmula general I, o una sal alcalina de los mismos, o uno de sus enantiómeros independientes, o una sal alcalina de los mismos.

10

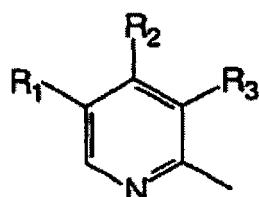


15

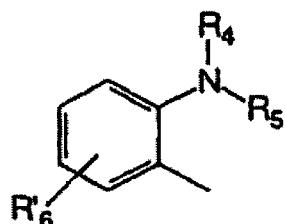
en la que;

Het<sub>1</sub> es

20



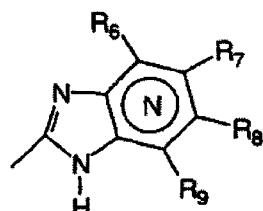
o



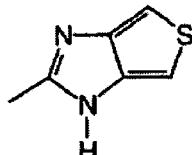
25

Het<sub>2</sub> es

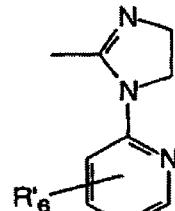
30



o



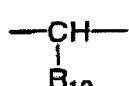
o



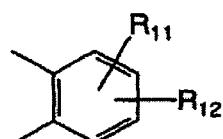
35

X =

40



o



45

en los que;

55 N en el resto benzimidazol significa que uno de los átomos de carbono sustituido por R<sub>6</sub>-R<sub>9</sub> puede intercambiarse opcionalmente por un átomo de nitrógeno sin ningún sustituyente;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alcoxi sustituido opcionalmente por flúor, alquiltio, alcoxialcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenilo y fenilalcoxi;

60

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo y aralquilo;

R'<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo y alcoxi;

65 R<sub>6</sub>-R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, alquilcarbonilo, alcoxcarbonilo, oxazolilo, trifluoroalquilo o grupos adyacentes R<sub>6</sub>-R<sub>9</sub> forman estructuras anulares que pueden sustituirse adicionalmente;

ES 2 307 722 T3

R<sub>10</sub> es hidrógeno o forma una cadena alquíleno junto con R<sub>3</sub> y

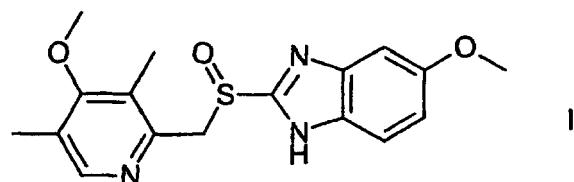
R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.

5

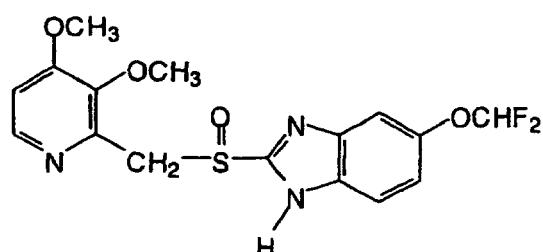
Los sustituyentes o restos de sustituyentes alquilo y alcoxi son independientemente una cadena C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> ramificada o lineal o un alquilo cíclico.

Ejemplos de compuestos específicamente interesantes según la fórmula I son:

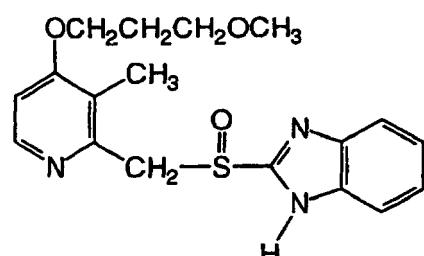
10



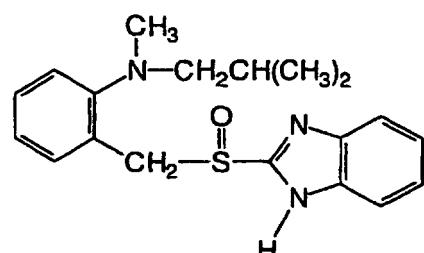
20



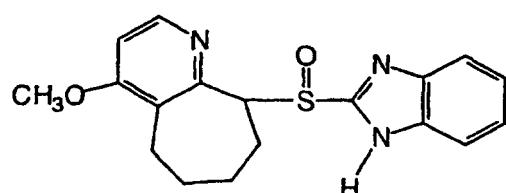
35



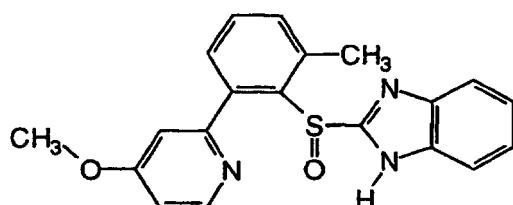
45



60

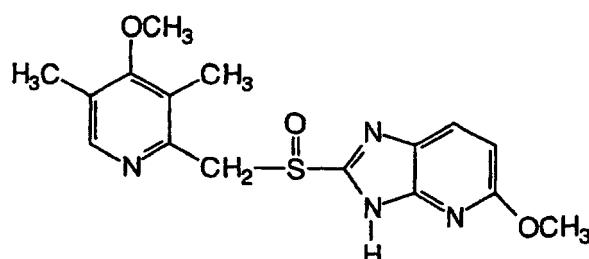


5



10

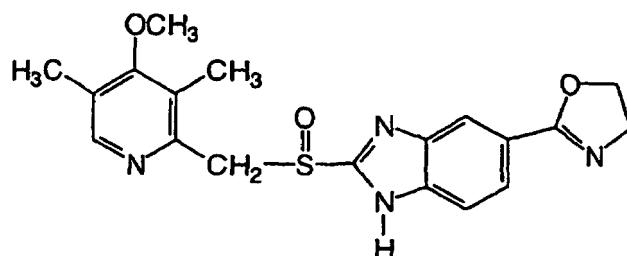
15



20

25

30



35

El inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa usado en el método de la invención puede estar en forma neutra, o en forma de una sal alcalina, tal como por ejemplo las sales de  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  o  $K^+$ , preferiblemente las sales de  $Mg^{2+}$ . De manera alternativa, uno de los enantiómeros independientes o una sal alcalina de los mismos, se usa en el método de la invención.

El inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa usado en la invención puede ser un inhibidor particular de  $H^+,K^+$ -ATPasa (por ejemplo, omeprazol, una sal alcalina del mismo, esomeprazol o la sal alcalina del mismo), una combinación de diferentes inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa, o una combinación de unos inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa y otro ingrediente activo farmacéutico.

Diversos tipos diferentes de inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa se describen en los documentos EP-A1-0005129, EP-0652872, EP-0124495, EP-0707580, EP-A1-174726, EP-A1-166287 y GB 2163747.

### Polímeros

Como se usa en este documento, el término polímero pretende incluir cualquier sustancia que pueda actuar como un aglutinante, agente de dispersión o plastificador. El polímero puede ser, aunque no se limita a, un excipiente enumerado debajo:

- *derivados de celulosa*, como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, metilcelulosa, etc.
- *otros polisacáridos*, como alginato; xantano; carragenano; escleroglucano; pululano; dextrano; ácido hialurónico; quitina; quitosan; almidón; etc.
- *otros polímeros naturales*, como proteínas (por ejemplo, albúmina, gelatina, etc.); caucho natural; *goma arábiga*; etc.

- 5 - *polímeros sintéticos*; como acrilatos (por ejemplo, polimetacrilato, poli(hidroxietilmacrilato), poli(metilmacrilato), poli(hidroxietilmacrilato-co-metilmacrilato), Carbopol® 934, etc.); poliamidas (por ejemplo, poliacrilamida, poli(metilenbisacrilamida), etc.); polianhídridos (por ejemplo poli(biscarboxifenoxi) metano, etc.); co-polímero de bloque PEO-PPO (por ejemplo, poloxámeros, etc.); poli(cloruro de vinilo); polivinilpirrolidona; poli(acetato de vinilo); poli(alcohol de vinilo); polietileno, polietilenglicoles y sus co-polímeros; poli(óxidos de etileno) y sus co-polímeros; polipropileno y sus co-polímeros; poliestireno; poliésteres (por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(caprolactona), etc., y sus co-polímeros, y poli(ortoésteres), y sus co-polímeros); policarbonato; celofán; siliconas (por ejemplo poli(dimetilsiloxano), etc.); poliuretanos; cauchos sintéticos (por ejemplo, caucho de estireno-butadieno, caucho de isopropeno, etc.); etc.
- 10
- 15 - *tensioactivos*, es decir, aniónicos como alcoholes grasos sulfatados (por ejemplo dodecilsulfato sódico), alcoholes polietoxilados sulfatados o aceites sulfatados, etc.; catiónicos, como uno del grupo de tensioactivos catiónicos de amonio cuaternario y piridinio, etc.; no iónicos, como uno del grupo de polisorbatos (por ejemplo, Tween), ésteres de sorbitan (por ejemplo Span), alcoholes grasos lineales polioxietilados (por ejemplo, Brij), aceite de ricino polioxietilado (por ejemplo, Cremophor), ácido esteárico polioxietilado (por ejemplo, Myrj), etc.; etc.
- 20
- 25 - *otras sustancias*, como goma lacas; ceras (por ejemplo, cera de carnauba, cera de abeja, glycowax, cera de ricino, etc.); nailon; estearatos (por ejemplo, palmitoestearato de glicerol, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, alcohol de estearilo, etc.); lípidos (por ejemplo, glicéridos, fosfolípidos, etc.); parafina; lignosulfonatos; mono o disacáridos (por ejemplo, lactosa, etc.); alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, etc.), etc.

25 Además, son posibles las combinaciones de estos excipientes.

30 Los excipientes mencionados anteriormente pueden hacerse más dúctiles introduciendo un plastificador. El plastificador podría ser, aunque no se limita a, los plastificadores mencionados debajo:

35 Glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, sorbitol, triacetina, etc.

35 Además, son posibles las combinaciones de estos plastificadores.

#### *Micropartículas de baja friabilidad que contienen inhibidores del ácido lábil H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa*

40 Generalmente, las siguientes condiciones se usan para obtener micropartículas de baja friabilidad según el método de la invención.

45 Para obtener micropartículas de baja friabilidad, el contenido de sólido de la suspensión/disolución/emulsión debería ser alto, y puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 70% en peso, 10-60% en peso, 15-70% en peso y 20-60% en peso. Expresado de otra forma, las micropartículas de baja friabilidad, que pueden, por ejemplo, soportar el recubrimiento con una película polimérica, se obtienen cuando la suspensión/disolución/emulsión tiene un contenido en volumen de sólidos igual o mayor que 10% en volumen y preferiblemente más que 15% en peso, preferiblemente hasta 60% en peso. Una micropartícula que tiene un contenido total alto de inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa puede obtenerse, por ejemplo, tanto como 80% en peso, por ejemplo, 85% en peso, 90% en peso, o 95% en peso (en base al peso de la micropartícula seca). El tamaño de poro de las micropartículas obtenidas es preferiblemente menos que 5,0 µm. El contenido sólido y el contenido en volumen de sólidos son % en peso y % en volumen, respectivamente, de material seco en la suspensión/disolución/emulsión (seco/(seco + líquido), en el que el material seco es un inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa + polímero +/o agente de dispersión).

55 Según la presente invención, pueden obtenerse micropartículas homogéneas en las que el contenido en volumen de sólidos es de 15 a 60% en volumen dando micropartículas compactas secas. El contenido sólido puede expresarse también como 15 a 70% en peso (corresponde a 10 a 60% en volumen).

60 El contenido del inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa calculado por el peso de micropartículas secas son de 80 a 95% en peso, por ejemplo de 90 a 95% en peso.

65 El contenido sólido del medio líquido se define como el residuo después de secar a 110°C durante 2 horas, dividido por la cantidad total antes del secado. El contenido sólido puede expresarse o bien como porcentaje en peso o preferiblemente como porcentaje en volumen.

Una micropartícula según la presente invención comprende uno (o más) inhibidores de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa, con uno (o más) sustancias activas o no activas adicionales, que están dispersas dentro de la microesfera.

*Métodos para hacer micropartículas*

Las micropartículas homogéneas, esféricas, de flujo libre, descritas en este documento pueden obtenerse usando cualquier procedimiento de granulación en lecho fluidizado conocido, por ejemplo, como se describe en la Patente de EE.UU. núm. 4.946.654. Un método preferido de formación de micropartículas homogéneas incluye usar un procedimiento de granulación en lecho fluido continuo que tiene un sistema de selección de micropartículas integrado que selecciona las micropartículas que tienen una distribución de tamaño deseada, por ejemplo, micropartículas que tienen una distribución de tamaño de menos que 250  $\mu\text{m}$ . En dicho procedimiento de granulación en lecho fluido continuo, hay un equilibrio externo entre el suministro de líquido de granulación y la descarga de micropartículas y el equilibrio interno entre la granulación y el procedimiento de nucleación. Ambos estados de equilibrio están directamente relacionados el uno con el otro. En el lado del suministro de líquido de granulación, el pulverizado óptimo del líquido de granulación crea la condición para que tenga lugar la granulación y la nucleación, por el lado de la selección de micropartículas, la selección continua lenta asegura que solo las micropartículas de tamaño de grano deseado se eliminen del procedimiento.

15 Las etapas generales siguientes del procedimiento se ejemplifican adicionalmente en la sección experimental.

- 20 a) Preparación de un medio líquido de granulación para atomizar. El medio es una suspensión, una disolución o una emulsión del inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa. Una suspensión se prepara disolviendo o dispersando un polímero en un líquido (como se define debajo), y después añadiendo partículas finas del inhibidor de ácido lábil de  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa. Un agente de dispersión adicional, por ejemplo, un tensioactivo, podría incluirse también para facilitar la dispersión de la sustancia activa. El polímero actuaría entonces como un aglutinante entre las partículas finas de sustancia activa en las micropartículas y pueden ser o bien un polímero soluble en agua o un polímero no soluble en agua.
- 25 b) Pulverización del inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa que contiene la suspensión/disolución/emulsión y que se alimenta a través de una boquilla, por ejemplo, una boquilla neumática, una boquilla ultrasónica, un atomizador rotatorio o una boquilla presurizada. Si se usan dos boquillas neumáticas, el medio líquido y el aire pueden mezclarse alternativamente fuera de la boquilla. El gas de atomización usado puede ser cualquier gas que sea inerte en las condiciones de operación. Generalmente, el diámetro de gota de pulverizado deseado es del orden de 10-50  $\mu\text{m}$ .

30 En el procedimiento de granulación de lecho fluido, un flujo de aire o gas inerte del fondo hacia arriba fluidiza las partículas sólidas de inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa. En el estado fluidizado, las partículas sólidas se separan unas de las otras y pueden humedecerse eficazmente con medio líquido de granulación. Si una gota de pulverización golpea a una partícula, el medio líquido de granulación se extiende sobre la superficie de la partícula, formando idealmente una película líquida completa. El intercambio intensivo de calor y materia entre las partículas sólidas y la corriente de gas acelera el secado y ayuda a la solidificación de la película líquida en la superficie sobre toda la partícula. La aplicación y solidificación repetida del pulverizado líquido provoca que la partícula crezca en capas y forme una micropartícula. La micropartícula es compacta y además casi esférica.

35 El crecimiento de partículas empieza en el lecho fluidizado a partir de los núcleos. Así, para que el procedimiento de granulación empiece, el aparato de lecho fluidizado puede contener ya el granulado de partida, por ejemplo, partículas cristalinas del inhibidor de ácido lábil de  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa. Sin embargo, es posible empezar la granulación en un aparato de lecho fluidizado vacío. En esta realización, puede pulverizarse una gota de pulverizado en un aparato de lecho fluidizado vacío. Una vez seca, la gota puede servir como un núcleo.

40 Los núcleos pueden formarse constantemente en el lecho fluidizado. Por ejemplo, las gotas de pulverizado que contienen el inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa que falla al golpear la partícula sólida o alcanza una partícula cuya capa ha solidificado ya (secado por pulverización) de manera que la gota no se pega en la colisión con la partícula, pueden servir como unos núcleos. En otra realización, los núcleos pueden formarse por colisión entre partículas, abrasión y destrucción de partículas. Por ejemplo, el polvo producido después de la colisión de dos partículas sólidas sirve como un núcleo para el crecimiento de una nueva partícula.

45 55 c) Selección de una micropartícula que tiene una distribución de tamaño deseada, por ejemplo de menos que 250  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, una distribución de tamaño de entre 50-200  $\mu\text{m}$ , 50-150  $\mu\text{m}$  o 100-180  $\mu\text{m}$ . Las micropartículas de un tamaño deseado se seleccionan a partir de un lecho fluidizado usando cualquier método de selección de una micropartícula de un lecho fluidizado. En un ejemplo, la micropartícula se selecciona usando un clasificador de gravedad contracorriente. Por ejemplo, las micropartículas pueden seleccionarse usando un clasificador en zigzag. El clasificador permite el control muy preciso del tamaño de grano por medio de una corriente de aire de clasificación. La microbolita que entra en el clasificador, forzada por la gravedad, se mueve hacia abajo en la pared del fondo del conducto de clasificación. En cada curva del conducto de clasificación, el material debe pasar a través del flujo de aire de clasificación para alcanzar la pared contraria. En su camino, la microbolita se mueve esencialmente en dirección vertical al flujo de aire de clasificación. En consecuencia, la clasificación a través del flujo se da en todas las curvas del conducto. Mucha de la corriente más fina de microbolitas con baja velocidad de flotación, se fuerza fuera de la corriente granular y se lleva hacia arriba. Para hacer la separación completa, el procedimiento

de selección se da en varias curvas sucesivas del conducto. Las partículas que se eliminan del material descargado se llevan hacia arriba y dependiendo de su tamaño, entran en el lecho de nuevo a menor o mayor distancia de la boquilla. Así, las partículas menores y más ligeras entran en el lecho a mayor distancia de la boquilla. Las partículas mayores se clasifican y se pulverizan más a menudo hasta que su tamaño las permite pasar el clasificador en su camino hacia abajo.

#### *Formulación y administración de las micropartículas*

10 Las micropartículas descritas en este documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas mezclando con excipientes y vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones pueden prepararse para la administración por diversas rutas, aunque preferiblemente la composición se administraría de manera oral. Las micropartículas pueden procesarse en disoluciones, suspensiones, emulsiones, geles, comprimidos, comprimidos efervescentes, polvos en bolsitas, comprimidos recubiertos o llenas en cápsulas.

15 Como los inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa son susceptibles de degradación/transformación en medios ácidos y neutros, la forma de dosificación sólida oral de micropartículas debe protegerse del contacto con el jugo gástrico ácido y el inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa. Esto puede hacerse recubriendo las micropartículas con un recubrimiento entérico. Las micropartículas pequeñas descritas en este documento tienen buena fortaleza mecánica y pueden resistir el procesado 20 con un recubrimiento polimérico en un lecho fluido.

25 Las partículas de diámetro grande, por ejemplo, las partículas que tienen un diámetro de más que 400  $\mu m$ , producen una aspereza en la boca cuando se administra de forma oral en una forma de dosificación líquida. Como las micropartículas de la invención son menores que 250  $\mu m$ , la sensación de aspereza en la boca se elimina haciéndolas ideales para formulaciones de dosificación líquida y sólida.

30 Ejemplos de formas de dosificación líquida pueden incluir emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

35 Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, por ejemplo, comprimidos efervescentes, comprimidos de rápida disolución/disgregantes, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, las micropartículas descritas en este documento pueden mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y I) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender además agentes de tamponamiento. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden además emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellena blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche además de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

40 En una realización particularmente preferida, las micropartículas descritas en este documento se procesan en un comprimido de unidades múltiples que tienen propiedades de disolución/disgregación rápida en una cavidad oral, o que pueden disolverse/disgregarse rápidamente en agua antes de administrarse de forma oral.

#### *Recubrimiento*

45 Las micropartículas descritas en este documento están recubiertas preferiblemente con un recubrimiento entérico. Los métodos de recubrimiento de partículas se conocen en la técnica. Por ejemplo, antes de aplicar la(s) capa(s) de recubrimiento entérico en la micropartícula, la micropartícula puede cubrirse opcionalmente con una o más capas de separación que comprenden excipientes farmacéuticos que incluyen opcionalmente compuestos alcalinos tales como por ejemplo, compuestos tamponantes de pH. Esta/estas capa(s) de separación separa(n) la micropartícula de la(s) capa(s) exterior(es) siendo capa(s) de recubrimiento entérico.

50 La(s) capa(s) de separación puede(n) aplicarse al material del núcleo mediante procedimientos de recubrimiento o de formación de capas usando un equipo adecuado tal como en un aparato de lecho fluidizado, usando agua y/o disolventes orgánicos para el procedimiento de recubrimiento. Como una alternativa, puede(n) aplicarse la(s) capa(s)

de separación al material del núcleo usando la técnica de recubrimiento en polvo. Los materiales para las capas de separación son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol de vinilo), poli(acetato de vinilo), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, usados solos o en mezclas. Aditivos tales como plástificadores, colorantes, pigmentos, cargas, agentes antipegajosidad y antiestáticos, tal como por ejemplo estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos, pueden incluirse en la(s) capa(s) de separación. La(s) capa(s) de separación aplicada(s) opcionalmente no es(son) esencial(es) para la invención. Sin embargo, la(s) capa(s) de separación puede(n) mejorar la estabilidad química del inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa y/o las propiedades físicas de la nueva forma de dosificación en comprimidos de unidades múltiples.

Se aplican una o más capas de recubrimiento entérico en la micropartícula usando una técnica de recubrimiento adecuada conocida en la técnica. El material de la capa de recubrimiento entérico puede dispersarse o disolverse o bien en agua o en disolventes orgánicos adecuados. Como polímeros de capa de recubrimiento entérico, uno o más, de forma separada o en combinación, de los siguientes pueden usarse; por ejemplo, soluciones o dispersiones de co-polímeros de ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmelcelulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), trimelitato de acetato de celulosa, carboximetiletilcelulosa, goma laca u otro(s) polímero(s) de capa de recubrimiento entérico adecuado(s).

Las capas de recubrimiento entérico pueden contener opcionalmente plástificadores farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como flexibilidad y dureza de las capas de recubrimiento entérico. Dichos plástificadores son por ejemplo, aunque no se restringen a, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plástificadores.

La cantidad de plástificador se optimiza para cada fórmula de capa de recubrimiento entérico, en relación al(a los) polímero(s) de capa de recubrimiento entérico seleccionado(s), plástificador(es) seleccionado(s) y la cantidad aplicada de dicho(s) polímero(s), de modo que las propiedades mecánicas, es decir, flexibilidad y dureza de la(s) capa(s) de recubrimiento entérico, por ejemplo, ejemplificado como dureza de Vickers, se ajusten de manera que la resistencia al ácido de las bolitas cubiertas con la(s) capa(s) de recubrimiento entérico no disminuya significativamente durante la compresión de las bolitas en comprimidos. La cantidad de plástificador está normalmente por encima de 10% en peso del(de los) polímero(s) de capa de recubrimiento entérico, preferiblemente 15-50% y más preferiblemente 20-50%. Pueden incluirse en la(s) capa(s) de recubrimiento entérico aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros, por ejemplo poli(ethylacrilato, metilmacrilato), agentes antipegajosidad y antiespumantes. Otros compuestos pueden añadirse para aumentar el espesor de la película y para disminuir la difusión de los jugos gástricos ácidos en el material susceptible al ácido.

Para proteger a los inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa y para obtener una resistencia al ácido aceptable, la(s) capa(s) de recubrimiento entérico constituye(n) un espesor de aproximadamente al menos 10  $\mu m$ , preferiblemente más que 20  $\mu m$ . El espesor máximo de la(s) capa(s) de recubrimiento entérico aplicado está normalmente limitado solo por las condiciones de procesado.

#### *Capa de sobre-recubrimiento*

Las micropartículas cubiertas con capa(s) de recubrimiento entérico pueden cubrirse adicionalmente con una o más capa(s) de sobre-recubrimiento. La(s) capa(s) de sobre-recubrimiento puede(n) aplicarse a las bolitas recubiertas con capas de recubrimiento entérico mediante procedimientos de recubrimiento o de formación de capas en equipos adecuados tal como en un aparato de lecho fluidizado usando agua y/o disolventes orgánicos para el procedimiento de recubrimiento en capas. Los materiales para las capas de sobre-recubrimiento son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol de vinilo), poli(acetato de vinilo), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, usados solos o en mezclas. Aditivos tales como plástificadores, colorantes, pigmentos, cargas, agentes antipegajosidad y antiestáticos, tal como por ejemplo estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos pueden incluirse en la(s) capa(s) de sobre-recubrimiento. Dicha capa de sobre-recubrimiento puede evitar adicionalmente la aglomeración potencial de las bolitas recubiertas en capa por un recubrimiento entérico, proteger la capa de recubrimiento entérico de la rotura durante el procedimiento de compactación y mejorar el procedimiento de formación de comprimidos. El espesor máximo de la(s) capa(s) de sobre-recubrimiento aplicada(s) está normalmente limitado solo por las condiciones de procesado.

Las micropartículas conseguidas pueden recubrirse con un polímero para alcanzar una liberación controlada en el tiempo, una liberación controlada en el sitio o una liberación dependiente del pH. Polímeros adecuados para el recubrimiento pueden ser, aunque no están limitados a, el mismo tipo de polímeros que se enumera anteriormente.

#### *Usos de las micropartículas que contienen inhibidores de $H^+,K^+$ -ATPasa*

Las composiciones farmacéuticas que contienen inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa como se describen en este documento, son útiles para inhibir la secreción de ácido gástrico en mamíferos y el hombre. En un sentido más general, pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos y el hombre, incluyendo por ejemplo, esofagitis péptica, gastritis, duodenitis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Además, pueden usarse para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales donde el efecto inhibitorio del ácido gástrico

# ES 2 307 722 T3

es deseable, por ejemplo en pacientes en terapia NSAID, en pacientes con Dispepsia No Ulcerosa, en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático, y en pacientes con gastrinomas. También pueden usarse en pacientes en situaciones de cuidado intensivo, en pacientes con sangrado gastrointestinal superior agudo, de manera pre- y post-operatoria, para evitar la aspiración ácida de ácido gástrico y para evitar y tratar la ulceración por estrés. Además, pueden ser útiles en el tratamiento de la psoriasis además de en el tratamiento de infecciones por Helicobacter y enfermedades relacionadas con éstas.

La dosis diaria típica de la composición de micropartículas del inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa varía y dependerá de diversos factores tales como las necesidades individuales de los pacientes, el modo de administración y la enfermedad. 10 En general, la dosis diaria estará en el intervalo de 1-400 mg del inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa.

## Ejemplos de trabajo

Los siguientes ejemplos ilustran diferentes aspectos de la invención sin limitar el alcance.

### Ejemplo 1

#### *Esomeprazol de Mg*

##### *Preparación de las partículas*

Las micropartículas se prepararon en un sistema de lecho fluidizado continuo (Glatt AGT 150, Weimar, Alemania) a partir de una suspensión de esomeprazol de magnesio (Mg) (véase el documento EP 9592608,8). La suspensión se hizo disolviendo hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps (223 g) y polisorbato 80 (29 g) en agua (6955 g) y dispersando trihidrato de esomeprazol de Mg (1486 g) con un mezclador de alta cizalla (Silverson). El contenido de sólidos de la suspensión fue 20% peso/peso. El tamaño de partícula del esomeprazol de Mg suspendido se redujo adicionalmente mediante molido en húmedo a un tamaño medio de partícula de 5  $\mu m$  determinado por difractometría de láser.

La suspensión se pulverizó en un lecho fluidizado Glatt AGT 150 con una velocidad de 20-30 g/min. La boquilla tenía una abertura de 0,8 mm. El flujo de aire de entrada fue aproximadamente 80-100  $m^3/h$ , la temperatura de aire de entrada varió de 80-88°C, la presión de aire de atomización 4,8 bar, la presión de aire de criba 45 mbar y el flujo de aire de criba 1,1  $m^3/h$ . El tamaño medio de las partículas no recubiertas fue de 140  $\mu m$ , 90% menor que 173  $\mu m$  y 10% menor que 113  $\mu m$  cuando se determinó por difractometría de láser. Estimado por las micrografías electrónicas de barrido, los poros de la superficie de las partículas fueron menores que 5  $\mu m$ .

35

#### *Recubrimiento de las partículas*

Estas micropartículas (100 g) se sub-recubrieron en un lecho fluidizado. La composición de la dispersión de sub-recubrimiento fue:

45	Hidroxipropilcelulosa	35 g
	Talco	60 g
50	Esterato de magnesio	5 g
	Agua	700 g

Además, estas partículas sub-recubiertas (100 g) se recubrieron con recubrimiento entérico. La composición de dispersión de recubrimiento entérico fue:

55	Dispersión Eudragit L30D	401 g
60	Citrato de trietilo	36 g
	Monoestearato de glicerilo	6 g
65	Polisorbato 80	0,6 g
	Agua	235 g

# ES 2 307 722 T3

El contenido de fármaco de las partículas recubiertas entéricas fue 124 mg de esomeprazol/g. La resistencia al ácido de las partículas recubiertas entéricas después de 2 h en ácido clorhídrico 0,1 M fue 90%.

## 5 Compresión de partículas EC-recubiertas

### Composición de los comprimidos de micropartículas de esomeprazol

10	Micropartículas de esomeprazol de Mg EC- recubiertas	13,07 g
15	Avicel PH 102 SCG	19,00 g
	Estearilfumarato sódico, Pruv	0,07 g

20 El estearilfumarato sódico se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm antes de mezclar con otros componentes en un mezclador Turbula durante 10 min. Los comprimidos se comprimieron con un Korsch PH106 instrumentado usando tres pares de punzones oblongos de 7x14. El peso diana para los comprimidos fue 400 mg. El contenido en fármaco era 20,1 mg de esomeprazol/comprimido y los resultados fueron consistentes con esto: 20,08 mg/comprimido. La fuerza máxima del punzón superior fue 6,3-6,9 kN, que dio por resultado comprimidos con fuerza de rotura de 95 N, RSD 6%. El peso medio de los comprimidos fue 397 mg. La resistencia al ácido de los comprimidos después de 2 h en ácido clorhídrico 0,1 M fue 88,5%. Esto no difiere significativamente de la resistencia al ácido de las micropartículas con recubrimiento entérico antes de la compresión, lo que muestra que las micropartículas recubiertas aguantan la compresión.

## 30 Ejemplo 2

### Omeprazol de Mg

#### 35 Preparación de las partículas

40 Las micropartículas se prepararon en un sistema de lecho fluidizado continuo (Glatt AGT 150, Weimar, Alemania) a partir de una suspensión de omeprazol de Mg (documento EP 97921045,7). La suspensión se hizo disolviendo hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps (225 g) y polisorbato 80 (30 g) en agua (4246 g) y dispersando el omeprazol de Mg (1500 g) en la mezcla. El contenido de sólidos de la suspensión fue 29% (en peso). El tamaño de partícula del esomeprazol de Mg suspendido se redujo adicionalmente por molido en húmedo.

45 La suspensión se pulverizó en un lecho fluidizado Glatt AGT 150 con una velocidad de 20-30 g/min. La boquilla tenía una abertura de 0,8 mm. El flujo de aire de entrada fue aproximadamente 100-115 m<sup>3</sup>/h, la temperatura de aire de entrada varió de 82-85°C, la presión de aire de atomización 4,8 bar, la presión de aire de criba 45-62 mbar y el flujo de aire de criba 1,1-1,3 m<sup>3</sup>/h. El tamaño medio de las partículas no recubiertas fue de 164 µm, 90% menor que 206 µm y 10% menor que 126 µm cuando se determinaron por difractometría de láser. Estimado a partir de gráficos de retro-dispersión electrónica de barrido de la sección transversal de las partículas, la estructura interna de las partículas es densa y homogénea. Estimado por las micrografías electrónicas de barrido de la superficie de las partículas, los poros son menores que 5 µm.

50

#### Recubrimiento de las partículas

55 Estas micropartículas (100 g) se sub-recubrieron en un lecho fluidizado hasta 102% peso/peso. La composición de la dispersión sub-recubierta fue:

60	Hidroxipropilcelulosa	36 g
	Talco	61 g
65	Estearato de magnesio	4,9 g
	Agua	715 g

## ES 2 307 722 T3

Los aglomerados mayores que  $315 \mu\text{m}$  se eliminaron por cribado. Las partículas sub-recubiertas (100 g) se recubrieron con recubrimiento entérico. La composición de dispersión de recubrimiento entérico fue:

5	Dispersión Eudragit L30D	497 g
10	Citrato de trietilo	45 g
15	Monoestearato de glicerilo	7,6 g
20	Polisorbato 80	0,76 g
25	Agua	292 g

El contenido de fármaco de las partículas recubiertas entéricas fue 115 mg de omeprazol/g. La resistencia al ácido de las partículas recubiertas entéricas después de 2 h en ácido clorhídrico 0,1 M fue 95%.

### *Compresión de partículas EC-recubiertas*

25 Las micropartículas recubiertas entéricas se mezclaron con celulosa microcristalina durante 10 min en un mezclador Turbula (W.A. Bachofen, Suiza). Se añadió entonces estearilfumarato sódico a través de un tamiz y la mezcla final se mezcló durante 2 min. La composición de la mezcla se da debajo:

30	Partículas recubiertas entéricas	30,00 %
35	Celulosa microcristalina	69,86 %
40	Estearylummarato sódico	0,14 %

Una cantidad de 436 mg de la mezcla, que corresponde a un contenido de omeprazol de 15,0 mg, se pesó de forma individual para cada comprimido en una báscula analítica y se llenó manualmente en la boquilla de una prensa de un único punzón (Korsch EK 0, Alemania). La compactación se llevó a cabo entonces en la prensa de un único punzón equipada con punzones de cara plana de 11,3 mm a una fuerza de compactación máxima de  $4,3 \pm 0,2 \text{ kN}$ . La dureza de los comprimidos fue aproximadamente 40 N (Schleuniger, Suiza).

45 La reducción de la resistencia al ácido de las bolitas recubiertas entéricas provocada por la compresión fue 1%.

### Ejemplo 3

#### *Esomeprazol de Mg*

##### *Preparación de las partículas*

Las micropartículas se prepararon en un sistema de lecho fluidizado continuo (Glatt AGT 150, Weimar, Alemania) a partir de dos suspensiones de trihidrato de esomeprazol de Mg. Las suspensiones se hicieron disolviendo hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps (223 g y 225 g) y polisorbato 80 (29,3 g y 29,6 g) en agua (6955 g y 7020 g) y dispersando el trihidrato de esomeprazol de Mg (1486 g y 1500 g) con un mezclador de alta cizalla (Silverson). El contenido de sólidos de las suspensiones fue 20% peso/peso. El tamaño de partícula del esomeprazol de Mg suspendido se redujo adicionalmente por molido en húmedo.

60 La suspensión se pulverizó en un lecho fluidizado Glatt AGT 150 con una velocidad de 20-30 g/min. La boquilla tenía una abertura de 0,8 mm. El flujo de aire de entrada fue aproximadamente  $80-100 \text{ m}^3/\text{h}$ , la temperatura de aire de entrada varió de  $82-85^\circ\text{C}$  y  $86-87^\circ\text{C}$ , la presión de aire de atomización fue 4,8 bar, la presión de aire de criba 43-46 mbar y el flujo de aire de criba  $1,1 \text{ m}^3/\text{h}$ . Los valores medios del tamaño medio medido de las partículas no recubiertas fueron de  $137 \mu\text{m}$ , 90% menor que  $170 \mu\text{m}$  y 10% menor que  $109 \mu\text{m}$  cuando se determinaron por difractometría de láser. Estimado por las micrografías electrónicas de barrido de la superficie de las partículas, los poros son menores que  $5 \mu\text{m}$ .

## ES 2 307 722 T3

### *Recubrimiento de las partículas*

Las micropartículas obtenidas de las dos suspensiones se mezclaron y los aglomerados mayores que  $315 \mu\text{m}$  se eliminaron. Las micropartículas (100 g) se sub-recubrieron en un lecho fluidizado hasta 104% peso/peso. La composición de la dispersión sub-recubierta fue:

10	Hidroxipropilcelulosa	37 g
	Talco	63 g
15	Esterato de magnesio	5 g
	Agua	730 g

20 Las partículas sub-recubiertas (100 g) se recubrieron con recubrimiento entérico. La composición de dispersión de recubrimiento entérico fue:

25	Dispersión Eudragit L30D	505 g
	Citrato de trietilo	45 g
30	Monoestearato de glicerilo	7,7 g
	Polisorbato 80	0,77 g
35	Agua	297 g

El contenido de fármaco de las partículas recubiertas entéricas fue 117 mg de esomeprazol/g. La resistencia al ácido de las partículas recubiertas entéricas después de 2 h en ácido clorhídrico 0,1 M fue 90%.

### *Compresión de partículas recubiertas entéricas*

40 Las micropartículas recubiertas entéricas se mezclaron con celulosa microcristalina durante 10 min en un mezclador Turbula (W.A. Bachofen, Suiza). Se añadió entonces estearilfumarato sódico a través de un tamiz y la mezcla final se mezcló durante 2 min. La composición de la mezcla se da debajo:

50	Partículas recubiertas entéricas	30,00 %
	Celulosa microcristalina	69,86 %
55	Esterilfumarato sódico	0,14 %

Una cantidad de 437 mg de la mezcla, que corresponde a un contenido de omeprazol de 15,0 mg, se pesó de forma individual para cada comprimido en una báscula analítica y se llenó manualmente en la boquilla de una prensa de un único punzón (Korsch EK 0, Alemania). La compactación se llevó a cabo entonces en la prensa de un único punzón equipada con punzones de cara plana de 11,3 mm a una fuerza de compactación máxima de  $4,1 \pm 0,2 \text{ kN}$ . La dureza de los comprimidos fue aproximadamente 40 N (Schleuniger, Suiza).

La reducción de la resistencia al ácido de las bolitas recubiertas entéricas provocada por la compresión fue 1%.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de preparación de una micropartícula homogénea que comprende un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, comprendiendo el método:
- 5      proporcionar un medio líquido de granulación que tiene un contenido en sólidos y que comprende:
- 10     (i)    un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, una sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros independientes, o una sal alcalina de los mismos,
- 15     (ii)    un polímero seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua o insoluble en agua, en el que el polímero es al menos 5% en peso en base al contenido en sólido, y
- 15     (iii)    un líquido en que el polímero es soluble o dispersable;
- 20      pulverizar el medio líquido en un lecho fluidizado; y
- 20      seleccionar una micropartícula que tiene una distribución de tamaño de la micropartícula que está entre 50  $\mu m$  a 250  $\mu m$ , obteniendo así una micropartícula seca, homogénea, en la que al menos el 80% en peso de la micropartícula basada en su contenido en peso seco es el inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, la sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros independientes, o la sal alcalina de los mismos.
- 25      2. Un método según la reivindicación 1, en el que la distribución de tamaño deseada de la micropartícula está entre 50  $\mu m$  y 150  $\mu m$ .
- 25      3. Un método según la reivindicación 1, en el que el contenido en sólidos es de 15 a 70% en peso.
- 30      4. Un método según la reivindicación 3, en el que el contenido en sólidos es de 15 a 60% en peso.
- 30      5. Un método según la reivindicación 4, en el que el contenido en sólidos es de 20 a 50% en peso.
- 35      6. Un método según la reivindicación 1, en el que el medio líquido de granulación es una suspensión.
- 35      7. Un método según la reivindicación 1, en el que el medio líquido de granulación es una disolución.
- 35      8. Un método según la reivindicación 1, en el que el medio líquido de granulación es una emulsión.
- 40      9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, la sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros independientes, o la sal alcalina de los mismos, tiene un porcentaje en peso de entre 80 a 95, en base al peso de la micropartícula seca.
- 45      10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenido en sólidos del medio es de 15 a 70% en peso y el peso del inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, la sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros independientes, o la sal alcalina de los mismos, es de 80 a 95% del peso de la micropartícula seca.
- 50      11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en un derivado de celulosa, un polisacárido, un polímero natural, un polímero sintético, un tensioactivo y sus mezclas.
- 55      12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el líquido en que es soluble el polímero se selecciona del grupo que consiste en agua, alcohol butílico terciario, ciclohexano, cloruro de metíleno, metanol, etanol y sus mezclas.
- 55      13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa se selecciona del grupo que consiste en omeprazol, una sal alcalina del mismo, esomeprazol y una sal alcalina del mismo.
- 60      14. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el método comprende adicionalmente recubrir la micropartícula seleccionada con una capa de recubrimiento entérico.
- 60      15. Una micropartícula preparada según el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
- 65      16. Una micropartícula homogénea que comprende un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, donde la micropartícula comprende:
- 65      (i) al menos 80% en peso en base al contenido seco de la micropartícula de un inhibidor del ácido lábil  $H^+K^+$ -ATPasa, o una sal alcalina del mismo, o uno de sus enantiómeros independientes, o una sal alcalina de los mismos, y

## ES 2 307 722 T3

(ii) al menos 5% en peso en base al contenido en sólido de un polímero, en el que el polímero es un polímero soluble en agua o insoluble en agua.

5 17. Una micropartícula según la reivindicación 16, en la que la micropartícula tiene una distribución de tamaño en el intervalo de 50 a 250  $\mu\text{m}$ .

18. Una micropartícula según la reivindicación 16, en la que la micropartícula seleccionada tiene una distribución de tamaño en el intervalo de 50 a 150  $\mu\text{m}$ .

10 19. Una micropartícula según la reivindicación 16 que comprende adicionalmente un recubrimiento entérico.

20. La micropartícula según la reivindicación 16, en la que el inhibidor del ácido lábil  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa se selecciona del grupo que consiste en omeprazol, una sal alcalina del mismo, esomeprazol y una sal alcalina del mismo.

15 21. Una composición farmacéutica que comprende la micropartícula de la reivindicación 16.

22. Un uso de una micropartícula según la reivindicación 17, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad relacionada con el ácido gástrico.

20 23. Un uso de una micropartícula según la reivindicación 22, en el que la enfermedad relacionada con el ácido gástrico es esofagitis péptica, gastritis, duodenitis, úlcera gástrica o úlcera duodenal.

25

30

35

40

45

50

55

60

65