

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 275 650**

⑤① Int. Cl.:
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **01904818 .0**
⑧⑥ Fecha de presentación : **10.01.2001**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1246622**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

⑤④ Título: **Nuevas formas de dosificación de benzimidazoles sustituidos.**

③⑩ Prioridad: **11.01.2000 US 481207**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

⑦③ Titular/es:
**The Curators of the University of Missouri
615 Locust Street Building, 3rd Floor
Columbia, Missouri 65211-1400, US**

⑦② Inventor/es: **Phillips, Jeffrey, O.**

⑦④ Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 275 650 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

Nuevas formas de dosificación de benzimidazoles sustituidos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la bomba de protones de bencimidazol sustituido.

10 **Antecedentes de la invención**

El omeprazol es un bencimidazol sustituido, 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-sulfinil]-1H-bencimidazol, que inhibe la secreción de ácido gástrico. El omeprazol pertenece a una clase de compuestos anti-secreción denominados inhibidores de la bomba de protones ("PPI") que no muestra propiedades anti-colinérgicas o antagonistas de la histamina H₂. Los fármacos de esta clase suprimen la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición específica del sistema enzimático H⁺,K⁺-ATPasa (bomba de protones) en la superficie de secreción de la célula parietal gástrica.

De forma típica, se formulan omeprazol, lansoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones en una forma de dosificación sólida recubierta entérica (como una cápsula o comprimido de liberación retardada) o como una solución intravenosa (o como un producto para reconstitución), y se prescriben para tratamiento a corto plazo de úlceras duodenales activas, úlceras gástricas, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis erosiva grave, GERD sistemática de respuesta pobre, y afecciones de hipersecreción patológica tales como síndrome de Zollinger Ellison. Estas afecciones están provocadas por un desequilibrio entre producción de ácido y pepsina, denominados factores agresivos, y producción mucosa, de bicarbonato y prostaglandina, denominados factores defensivos. Estas afecciones enumeradas anteriormente se dan habitualmente en pacientes sanos o críticamente enfermos, y pueden ir acompañadas de hemorragia gastrointestinal superior significativa.

Para minimizar el dolor y las complicaciones relacionadas con estas afecciones se administran habitualmente antagonistas de H₂, antiácidos y sucralfato. Estos fármacos presentan ciertas desventajas asociadas con su uso. Algunos de estos fármacos no son completamente efectivos en el tratamiento de afecciones anteriormente mencionadas y/o producen efectos secundarios adversos, tales como confusión mental, estreñimiento, diarrea, y trombocitopenia. Los antagonistas de H₂, tales como ranitidina y cimetidina, son modos de terapia relativamente costosos, de forma particular en pacientes NPO, que requieren frecuentemente el uso de bombas de infusión automatizadas para infusión intravenosa continua del fármaco.

Pacientes con tensión fisiológica significativa presentan riesgo de lesión en la mucosa gástrica relacionada con el estrés y subsiguiente hemorragia gastrointestinal superior (Marrone y Silen, Pathogenesis, *Diagnosis and Treatment of Acute Gastric Mucosa Lesions*, CLIN GASTROENTEROL 13: 635 a 650 (1984)). Son factores de riesgo que se han asociado claramente con el desarrollo de lesión en la mucosa relacionada con el estrés la ventilación mecánica, coagulopatía, extensas quemaduras, traumatismo craneoencefálico, y trasplante de órganos (Zinder y col., *The Prevention of Gastrointestinal Tract Bleeding in Patients in an Intensive Care Unit*, SURG. GYNECOL. OBSTET., 153: 214 a 220 (1981); Larson y col., *Gastric Response to Severe Head Injury*, AM. J. SURG. 147: 97 a 105 (1984); Czaja y col., *Acute Gastroduodenal Disease After Thermal Injury: An Endoscopic Evaluation of Incidence and Natural History*, N ENGL. J. MED., 291: 925 a 929 (1974); Skillman y col., *Respiratory Failure, Hypotension, Sepsis and Jaundice: A Clinical Syndrome Associated with Lethal Hemorrhage From Acute Stress Ulceration*, AM. J. SURG., 117: 523 a 530 (1969); y Cook y col., *Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients*, N. ENGL. J. MED., 330: 377 a 381 (1994)). Se encuentran frecuentemente uno o varios de estos factores en pacientes de unidad de cuidados intensivos, críticamente enfermos. Un estudio de cohorte reciente ofrece otros factores de riesgo identificados previamente tales como trastornos ácido-base, traumatismo múltiple, hipertensión significativa, cirugía mayor, procedimientos operatorios múltiples, insuficiencia renal aguda, sepsis, y coma (Cool y col., *Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients*, N. ENGL. J. MED., 330: 377 a 381 (1994)). Independientemente del tipo de riesgo, el daño en la mucosa relacionado con el estrés da lugar a morbilidad y mortalidad significativas. Tiene lugar hemorragia clínicamente relevante en al menos el veinte por ciento de los pacientes con uno o más factores de riesgo que se dejan sin tratamiento (Martin y col., *Continuous Intravenous cimetidine Decreases Stress-related Upper Gastrointestinal Hemorrhage Without Promoting Pneumonia*, CRIT. CARE MED., 21: 19 a 39 (1993)). De los que presentan hemorragia, aproximadamente el diez por ciento requieren cirugía (normalmente gastrectomía) con una mortalidad descrita del treinta por ciento al cincuenta por ciento (Czaja y col., *Acute Gastroduodenal Disease Alter Thermal Injury: An Endoscopic Evaluation of Incidence and Natural History*, N ENGL. J. MED., 291: 925 a 929 (1974); Peura and Jonson, *Cimetidine for Prevention and Treatment of Gastroduodenal Mucosal Lesions in Patients in an Intensive Care Unit*, ANN INTERN MED., 103: 173 a 177 (1985)). Aquellos que no necesitan cirugía requieren frecuentemente múltiples transfusiones y hospitalización prolongada. La prevención de la hemorragia gastrointestinal superior relacionada con el estrés es una meta clínica importante.

Además de los cuidados generales de mantenimiento, el uso de fármacos para evitar el daño en la mucosa relacionado con el estrés y complicaciones relacionadas es considerado por muchos el patrón de atención (AMA Drug Evaluations). Sin embargo, falta consenso general en cuanto a qué fármacos usar a este respecto (Martin y col., *Continuous Intravenous Cimetidine Decreases Stress-related Upper Gastrointestinal Hemorrhage Without Promoting Pneu-*

monia, CRIT. CARE MED., 21: 19 a 39 (1993); Gafter y col., *Thrombocytopenia Associated With Hypersensitivity to Ranitidine: Possible Cross-reactivity with Cimetidine*, AM. J. GASTROENTEROL, 64: 560 a 562 (1989); Martin y col., *Stress Ulcers and Organ Failure in Intubated Patients in Surgical Intensive Care Units*, ANN SURG., 215: 332 a 337 (1992)). En dos meta-análisis recientes (Cook y col., *Stress Ulcer Prophylaxis in the Critically III: A Meta-analysis*, AM. J. MED., 91: 519 a 527 (1991); Tryba, *Stress Ulcer Prophylaxis - Quo Vadis?* INTENS. CARE MED. 20: 311 a 313 (1994)) se encontró que tanto antiácidos, sucralfato como antagonistas de H₂ son superiores a placebo y similares unos a otros en la prevención de la hemorragia gastrointestinal superior. También, agentes profilácticos son resistentes en quince a veinte por ciento de pacientes en los que se usan debido al fallo en la prevención de la hemorragia o control del pH (Ostro y col., *Control of Gastric pH With Cimetidine Boluses Versus Primed Infusions*, GASTROENTEROLOGY, 89: 532 a 537 (1985); Siepler, *A Dosage Alternative for H-2 Receptor Antagonists, Continuous-Infusion*, CLIN. THER., 8 (suplemento A): 24 a 33 (1986); Ballesteros y col., *Bolus or Intravenous Infusion of Ranitidine: Effects on Gastric pH and Acid Secretion: A Comparison of Relative Cost and Efficacy*, ANN. INTERN. MED., 112: 334 a 339 (1990)), o debido a efectos adversos (Gafter y col., *Thrombocytopenia Associated With Hypersensitivity to Ranitidine: Possible Cross-reactivity With Cimetidine*, Art. J. GASTROENTEROL, 64: 560 a 562 (1989); Sax, *Clinically Important Adverse Effects and Drug Interactions With H2-Receptor Antagonists: An Update*, PHARMACOTHERAPY 7 (6 PT 2): 110S a 115S (1987); Vial y col., *Side Effects of Ranitidine*, DRUG SAF, 6: 94 a 117 (1991); Cantu y Korek, *Central Nervous System Reactions to Histamine-2 Receptor Blockers*, ANN. INTERN. MED., 114: 1027 a 1034 (1991); y Spychal y Wickham, *Thrombocytopenia Associated With Ranitidine*, BR. MED. J., 291: 1687 (1985)). Además se analizaron las características de un agente ideal para la profilaxis de la gastritis por estrés por parte de Smythe y Zarowitz, *Changing Perspectives of Stress Gastritis Prophylaxis*, ANN PHARMACOTHER, 28, 1073 a 1084 (1994) quienes concluyeron que ninguno de los agentes actualmente en uso cumplen sus criterios.

La profilaxis de la úlcera por estrés ha llegado a ser terapia rutinaria en unidades de cuidado intensivo en la mayor parte de los hospitales (Fabian y col., *Pneumonia and Stress Ulceration in Severely Injured Patients*, ARCH. SURG., 128: 185 a 191 (1993); Cook y col., *Stress Ulcer Prophylaxis in the Critically III: A Meta-Analysis*, AM. J. MED., 91: 519 a 527 (1991)). Se mantiene la controversia en lo relativo a intervención farmacéutica para prevenir la hemorragia relacionada con el estrés en pacientes de cuidados críticos. Se ha sugerido que la incidencia y riesgo de hemorragia gastrointestinal ha disminuido en los últimos diez años y ya no se necesita terapia con fármacos (Cook y col., *Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding in Critically III Patients*, N. ENGL. J. MED., 330: 377 a 381 (1994); Tryba, *Stress Ulcer Prophylaxis - Quo Vadis?* INTENS. CARE MED. 20: 311 a 313 (1994); Schepp, *Stress Ulcer Prophylaxis: Still a Valid Option in the 1990s?*, DIGESTION 54: 189 a 199 (1993)). Este razonamiento no está fundamentado por un estudio con control de placebo reciente. Martin y col. llevaron a cabo una comparación controlada con placebo, de doble ciego, aleatorizada, prospectiva de cimetidina de infusión en continuo y placebo para la profilaxis de daño en la mucosa relacionado con el estrés. Se finalizó pronto el estudio debido a la elevada mortalidad relacionada con la hemorragia en el grupo de placebo. Parece que el curso natural del daño en la mucosa relacionado con el estrés se mantiene significativo en un paciente en riesgo que no recibe profilaxis. En el grupo de placebo, el treinta y tres por ciento (33%) de pacientes desarrollaron hemorragia clínicamente relevante, el nueve por ciento (9%) requirieron transfusión, y el seis por ciento (6%) fallecieron debido a complicaciones relacionadas con la hemorragia. En comparación, un catorce por ciento (14%) de pacientes tratados con cimetidina desarrollaron hemorragia clínicamente relevante, el seis por ciento (6%) requirieron transfusiones, y un uno y medio por ciento (1,5%) fallecieron debido a complicaciones relacionadas con la hemorragia. La diferencia en tasas de hemorragia entre grupos de tratamiento era estadísticamente significativa. Este estudio demostró claramente que la cimetidina por infusión continua redujo la morbilidad en pacientes con cuidados críticos. Aunque estos datos se usaron para fundamentar la aprobación de cimetidina por infusión continua por parte de la Food and Drug Administration (Administración para el Control de Medicamentos y Alimentos) para la profilaxis de úlcera por estrés, los antagonistas de H₂ fallaron en ser agentes farmacoterapéuticos óptimos para evitar la hemorragia de la mucosa relacionada con el estrés.

Otra controversia en torno a la profilaxis de úlcera por estrés es qué fármaco usar. Además de los distintos antagonistas de H₂, antiácidos y sucralfato son otras opciones de tratamiento para la profilaxis de daño en la mucosa relacionado con el estrés. Un fármaco ideal en este sentido debería poseer las siguientes características: evitar úlceras por estrés y sus complicaciones, estar exentos de toxicidad, no poseer interacciones con fármacos, ser selectivos, tener costes asociados mínimos (tales como tiempo de personal y materiales), y ser fáciles de administrar (Smythe y Zarowitz, *Changing Perspectives of Stress Gastritis Prophylaxis*, ANN PHARMACOTHER, 28: 1073 a 1084 (1994)). Algunos autores han sugerido que el sucralfato es posiblemente el agente ideal para la profilaxis de úlcera por estrés (Smythe y Zarowitz, *Changing Perspectives of Stress Gastritis Prophylaxis*, ANN PHARMACOTHER, 28: 1073 a 1084 (1994)). Estudios aleatorizados, controlados, fundamentan el uso de sucralfato (Borrero y col., *Antacids vs. Sucralfate in Preventing Acute Gastrointestinal Tract Bleeding in Abdominal Aortic Aneurysm Surgery*, ARCH. SURG., 121: 810 a 812 (1986); Tryba, *Risk of Acute Stress Bleeding and Nosocomial Pneumonia in Ventilated Intensive Care Patients. Sucralfate vs. Antacids*, AM. J. MED., 87 (3B): 117 a 124 (1987); Cioffi y col., *Comparison of Acid Neutralizing and Non-acid Neutralizing Stress Ulcer Prophylaxis in Thermally Injured Patients*, J. TRAUMA, 36: 541 a 547 (1994); y Driks y col., *Nosocomial Pneumonia in Intubated Patients Given Sucralfate as Compared With Antacids or Histamine Type 2 Blockers*, N. ENGL. J. MED., 317: 1376 a 1382, 1987)), pero los datos en pacientes con cuidados críticos con trauma cerebral, trauma o quemaduras son limitados. Además, un estudio reciente que compara sucralfato y cimetidina más antiácidos para profilaxis de úlcera por estrés describió hemorragia clínicamente relevante en tres de cuarenta y ocho (6%) de pacientes tratados con sucralfato, uno de ellos requirió una gastrectomía (Cioffi y col., *Comparison of Acid Neutralizing and Non-acid Neutralizing Stress Ulcer Prophylaxis in Thermally Injured Patients*, J. TRAUMA, 36: 541 a 547 (1994)). En el estudio realizado por Driks y colaboradores que comparaba sucralfato con terapia convencional (antagonistas de H₂, antiácidos o antagonistas de H₂ más antiácidos), el único paciente que falleció que se

atribuyó a hemorragia gastrointestinal superior relacionada con el estrés, estaba en el grupo de sucralfato (Driks y col., *Nosocomial Pneumonia in Incubated Patients Given Sucralfato as Compared With Antacids or Histamine Type 2 Blockers*, N. ENGL. J. MED., 317: 1376 a 1382 (1987)).

5 Los antagonistas de H₂ cumplen muchos de los criterios de un fármaco para profilaxis de úlceras por estrés. Aún así pueden suceder hemorragias clínicamente relevantes durante la profilaxis con antagonista H₂ (Martin y col., *Continuous Intravenous Cimetidine Decreases Stress-related Upper Gastrointestinal Hemorrhage Without Promoting Pneumonia*, CRIT. CARE MED., 21: 19 a 39 (1993); Cook y col., *Stress Ulcer Prophylaxis in the Critically III: A Meta-analysis*, AM. J. MED., 91: 519 a 527 (1991); Schuman y col., *Prophylactic Therapy for Acute Ulcer Bleeding: A Reappraisal*, ANN INTERN. MED., 106: 562 a 567 (1987)). Los eventos adversos no son extraños en la población en cuidados críticos (Gafer y col., *Thrombocytopenia Associated With Hypersensitivity to Ranitidine: Possible Cross-reactivity With Cimetidine*, AM. J. GASTROENTEROL., 64: 560 a 562 (1989); Sax, *Clinically Important Adverse Effects and Drug Interactions With H₂-receptor Antagonists: An Update*, PHARAMACOTHERAPY 7 (6 PT 2): 110S a 115S (1987); Vial y col., *Side Effects of Ranitidine*, DRUG SAF., 6: 94 a 117 (1991); Cantu y Korek, *Central Nervous System Reactions to Histamine-2 Receptor Blockers*, ANN. INTERN. MED., 114: 1027 a 1034 (1991); y Spychal y Wickham, *Thrombocytopenia Associated With Ranitidine*, BR. MED. J., 291: 1687 (1985)).

Una razón propuesta para los fracasos del antagonista H₂ terapéutico es la falta de control del pH en todo el periodo de tratamiento (Ostro y col., *Control of Gastric pH With Cimetidine Boluses Versus Primed Infusions*, GASTROENTEROLOGY, 89: 532 a 537 (1985)). Aunque el mecanismo patofisiológico exacto involucrado en la ulceración por estrés no se ha establecido claramente, la gran concentración de iones hidrógeno en la mucosa (Fiddian-Green y col., 1987) o fluido gástrico en contacto con células de la mucosa parece ser un factor importante. Se ha asociado un pH gástrico > 3,5 con una incidencia inferior del daño en la mucosa relacionado con el estrés y hemorragia (Larson y col., *Gastric Response to Severe Head Injury*, AM. J. SURG., 147: 97 a 105 (1984); Skillman y col., *Respiratory Failure, Hypo tension, Sepsis and Jaundice: A Clinical Syndrome Associated With Lethal Hemorrhage From Acute Stress Ulceration*, AM. J. SURG., 117: 523 a 530 (1969); Skillman y col., *The Gastric Mucosal Barrier: Clinical and Experimental Studies in Critically III and Normal Man and in the Rabbit*, ANN SURG., 172: 564 a 584 (1970); y Priebe y Skillman, *Methods of Prophylaxis in Stress Ulcer Disease*, WORLD J. SURG., 5: 223 a 233 (1981)). Distintos estudios han mostrado que los antagonistas de H₂, incluso en dosis máximas, no aumentan de forma segura o continua el pH intragástrico por encima de niveles diana habituales (3,5 a 4,5). Esto es cierto especialmente cuando se usan en regímenes de bolo de dosis fija (Ostro y col., *Control of Gastric pH With Cimetidine Boluses Versus Primed Infusions*, GASTROENTEROLOGY, 89: 532 a 537 (1985); Siepler, *A Dosage Alternative for H-2 Receptor Antagonists, Continuous-Infusion*, CLIN. THER., 8 (suplemento A): 24 a 33 (1986); Ballesteros y col., *Bolus or Intravenous Infusion of Ranitidine: Effects on Gastric pH and Acid Secretion: A Comparison of Relative Cost and Efficacy*, ANN. INTERN. MED., 112: 334 a 339 (1990)). Además, los niveles de pH gástrico tienden a sesgarse hacia valores inferiores con el tiempo cuando se usa una infusión continua de antagonistas de H₂, que puede ser el resultado de taquifilaxis (Ostro y col., *Control of Gastric pH With Cimetidine Boluses Versus Primed Infusions*, GASTROENTEROLOGY, 89: 532 a 537 (1985); Wilder-Smith y Merki, *Tolerance During Dosing With H₂-receptor Antagonists. An Overview*, SCAND. J. GASTROENTEROL 27 (suplemento 193): 14 a 19 (1992)).

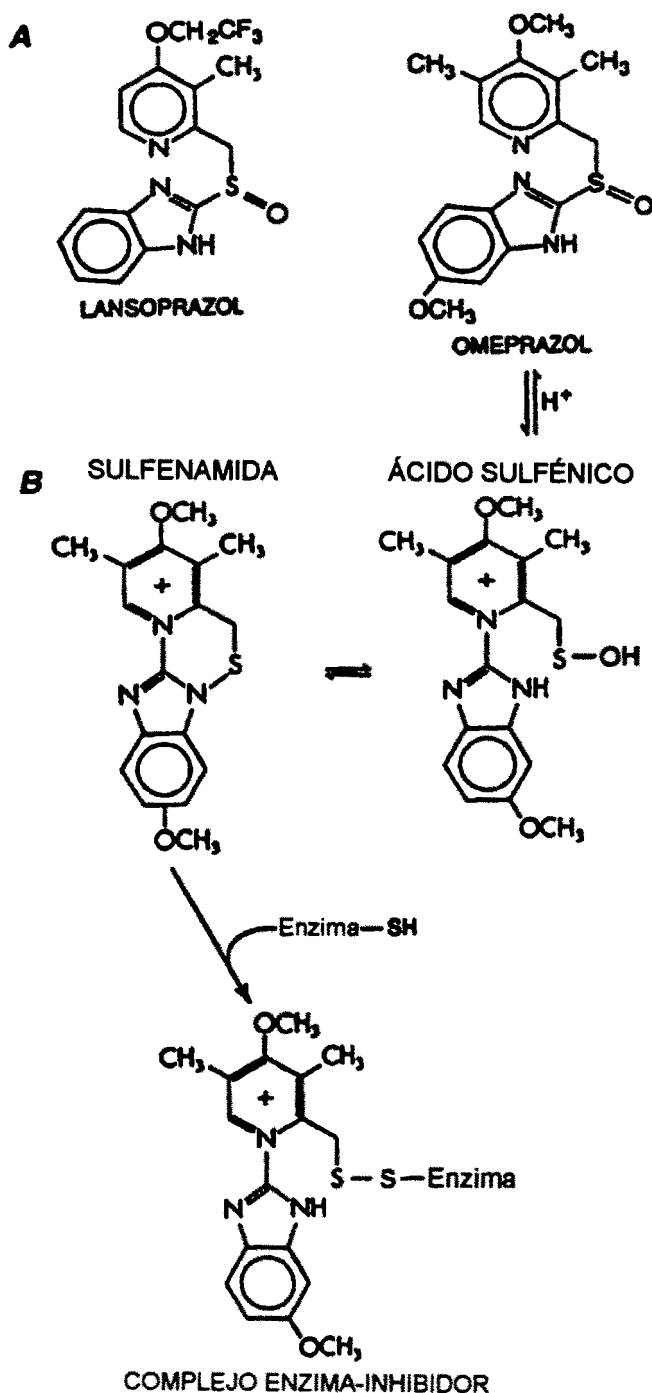
Debido a que se usa frecuentemente la profilaxis de úlcera por estrés en la unidad de cuidados intensivos, es esencial tanto desde un punto de vista clínico como económico optimizar el enfoque farmacoterapéutico. En un intento para identificar la terapia óptima, los costes de los cuidados llegan a ser decisivos. Se deberían considerar todos los costes de tratamiento, incluyendo los costes de fracasos de tratamiento y efectos adversos relacionados con el fármaco. Aunque el número exacto de fracasos que dan lugar a mortalidad es bajo, la morbilidad puede ser elevada (por ejemplo, hemorragia que requiere transfusión de sangre), incluso a pesar de que no es reconocida frecuentemente su relación con el fracaso de un fármaco específico.

Estudios iniciales de mayor frecuencia de neumonía en pacientes que reciben profilaxis de úlcera por estrés con agentes que aumentan el pH gástrico ha influenciado el enfoque farmacoterapéutico para el tratamiento de pacientes de cuidados críticos. Sin embargo, varios estudios recientes (Simms y col., *Role of Gastric Colonization in the Development of Pneumonia in Critically III Trauma Patients: Results of a Prospective Randomized Trial*, J. TRAUMA 31: 531 a 536 (1991); Pickworth y col., *Occurrence of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Trauma Patients: A Comparison of Sucralfate and Ranitidine*, CRIT. CARE MED., 12: 1856 a 1862 (1993); Ryan y col., *Nosocomial Pneumonia During Stress Ulcer Prophylaxis With Cimetidine and Sucralfate*, ARCH. SURG., 128: 1353 a 1357 (1993); Fabian y col., *Pneumonia and Stress Ulceration in Severely Injured Patients*, ARCH. SURG., 128: 185 a 191 (1993)), un meta-análisis (Cook y col., *Stress Ulcer Prophylaxis in the Critically III: A Meta-analysis*, AM. J. MED., 91: 519 a 527 (1991); y un examen detallado de los estudios que iniciaron las hipótesis de neumonía asociada a pH elevado (Schepp, *Stress Ulcer Prophylaxis: Still a Valid Option in the 1990s?*, DIGESTION 54: 189 a 199 (1993)) disparan la duda en cuanto a una interrelación casual. La interrelación entre neumonía y terapia con antiácido es mucho más fuerte que para los antagonistas de H₂. El efecto compartido de antiácidos y antagonistas de H₂ sobre el pH gástrico parece una explicación de la causa común irresistible para neumonía nosocomial observada durante la profilaxis de la úlcera por estrés. Sin embargo, hay diferencias importantes entre estos agentes que frecuentemente no se enfatizan (Laggner y col., *Prevention of Upper Gastrointestinal Bleeding in Long-term Ventilated Patients*, AM. J. MED., 86 (suplemento 6A): 81 a 84 (1989)). Cuando se usan de forma exclusiva antiácidos para controlar el pH en la profilaxis de hemorragia gastrointestinal superior relacionada con el estrés se necesitan grandes volúmenes. El volumen, con o sin reflujo subyacente, puede ser el(los) mecanismo(s) subyacente(s) que promueven el desarrollo de neumonía en poblaciones de pacientes susceptibles más que el pH gástrico mayor. La tasa de neumonía (12%)

no era inesperada en esta población de cuidados críticos y es comparable con sucralfato, que no aumenta de forma significativa el pH gástrico (Pickworth y col., *Ocurrence of Nasocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Trauma Patients: A Comparision of Sucralfate and Ranitidine*, CRIT. CARE MED., 12: 1856 a 1862 (1993); Ryan y col., *Nasocomial Pneumonia During Stress Ulcer Prophylaxis With Cimetidine and Sucralfate*, ARCH. SURG., 128: 1353 a 1357 (1993).

Omeprazol (Prilosec®), lansoprazol (Prevacid®) y otros PPI reducen la producción de ácido gástrico mediante la inhibición de H^+,K^+ -ATPasa de de la célula parietal - la ruta común final para secreción de ácido gástrico (Fellenius y col., *Substituted Benzimidazoles Inhibit Gastric Acid Secretion by Blocking H^+,K^+ -ATPase*, NATURE, 290: 159 a 161 (1981); Wallmark y col., *The Relationship Between Gastric Acid Secretion and Gastric H^+,K^+ -ATPase Activity*, J. BIOL. CHEM., 260: 13681 a 13684 (1985); Fryklund y col., *Function and Structure of Parietal Cells Alter H^+,K^+ -ATPase Blockade*, AM. J. PHYSIOL., 254 (3 PT 1): G399 a 407 (1988)).

Los PPI contienen un grupo sulfínilo en un puente entre bencimidazol sustituido y anillos de piridina, como se ilustra a continuación.



ES 2 275 650 T3

A pH neutro, omeprazol, lansoprazol y otros PPI son químicamente estables, liposolubles, bases débiles que están exentas de actividad inhibitoria. Estas bases débiles neutras alcanzan las células parietales desde la sangre y difunden en el canalículo secretorio, donde los fármacos se llegan a protonar y por tanto a quedar atrapados. El agente protonado se redispone para formar un ácido sulfénico y una sulfenamida. La sulfenamida interactúa de forma covalente con grupos sulfhidrilo en sitios críticos en el dominio extracelular (luminal) de la H^+,K^+ -ATPasa que tensa la membrana (Hardman y col., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, página 907 (novena edición 1996)). El omeprazol y el lansoprazol, por tanto, son profármacos que deben ser activados para ser efectivos. La especificidad de los efectos de PPI es también dependiente de: (a) la distribución selectiva de H^+,K^+ -ATPasa; (b) el requerimiento de condiciones ácidas para catalizar la generación del inhibidor reactivo, y (c) el atrapamiento del fármaco protonado y de la sulfenamida catiónica dentro del canalículo ácido y adyacente a la enzima diana (Hardman y col., 1996).

El omeprazol y lansoprazol se encuentran disponibles para administración por vía oral como partículas recubiertas entéricas en cápsulas de gelatina. Otros inhibidores de bomba de protones tales como rabeprazol y pantoprazol son suministrados como comprimidos recubiertos entéricos. Las formas de dosificación entéricas de la técnica anterior se han usado debido a que es muy importante que estos fármacos no se expongan a ácido gástrico antes de la absorción. Si bien estos fármacos son estables a pH alcalino se destruyen rápidamente cuando el pH baja (por ejemplo, con ácido gástrico). Por tanto, si el microencapsulamiento o el recubrimiento entérico se ve alterado (por ejemplo, trituración para componer un líquido, o masticar la cápsula) el fármaco se expone a degradación por parte del ácido gástrico en el estómago.

La ausencia de una forma de dosificación líquida por vía intravenosa u oral en los Estados Unidos ha limitado el ensayo y uso de omeprazol, lansoprazol y rabeprazol en la población de pacientes con cuidados críticos. Barie y col., *Therapeutic Use of Omeprazole for Refractory Stress-induced Gastric Mucosal Hemorrhage*, CRIT. CARE MED., 20: 899 a 901 (1992) han descrito el uso de pellas con recubrimiento entérico de omeprazol administradas a través de una sonda nasogástrica para controlar la hemorragia gastrointestinal en un paciente con cuidados críticos con fallo multi-orgánico. Sin embargo, tales pellas no son ideales ya que se pueden agregar y ocluir tales sondas y no son adecuadas para pacientes que no pueden tragar las pellas. AM J. HEALTH-SYST PHARM 56:2327-30 (1999).

Inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol representan una alternativa ventajosa al uso de antagonistas de H_2 , antiácidos y sucralfato, como un tratamiento para complicaciones relacionadas con daño en la mucosa relacionado con el estrés. Sin embargo, en su forma actual (cápsulas que contienen gránulos con recubrimientos entéricos o comprimidos con recubrimiento entérico) los inhibidores de la bomba de protones pueden ser difíciles o imposibles de administrar a pacientes que son reacios o son incapaces de tragar comprimidos o cápsulas, tales como pacientes críticamente enfermos, niños, personas mayores, y pacientes que sufren de disfagia. Por tanto, sería deseable formular una solución o suspensión del inhibidor de la bomba de protones que se pueda suministrar por vía enteral a un paciente proporcionando así los beneficios del inhibidor de la bomba de protones sin las desventajas de las formas de dosificación sólidas recubiertas entéricas actuales.

El omeprazol, el primer inhibidor de la bomba de protones que se usó, se ha formulado en muchas realizaciones diferentes tales como en una mezcla de polietilenglicoles, grasas sólidas, y laurilsulfato de sodio en un aminoácido soluble básico, para dar una formulación diseñada para administración al recto como indica la patente de Estados Unidos número 5.219.870 de Kim.

La patente de Estados Unidos número 5.395.323 de Berglund ('323) describe un dispositivo para mezclar un compuesto farmacéutico desde una fuente sólida en una forma líquida farmacéuticamente aceptable para administración por vía parenteral a un paciente. La patente '323 muestra el uso de un comprimido de omeprazol, que se coloca en el dispositivo y se disuelve con solución salina normal y es infundido por vía parenteral al paciente. El dispositivo y procedimiento de infusión por vía parenteral de omeprazol no proporcionan la solución de omeprazol como un producto entérico, ni se administra esta solución de omeprazol directamente a las zonas enfermas o afectadas, concretamente, el estómago y tracto gastrointestinal superior, ni proporciona esta formulación de omeprazol el efecto antiácido inmediato de la presente formulación.

La patente de Estados Unidos número 4.786.505 de Lovgren y col. describe una preparación farmacéutica que contiene omeprazol junto con un compuesto de reacción alcalina o una sal alcalina de omeprazol opcionalmente junto con un compuesto alcalino como un material para núcleo en una formulación de comprimido. El uso del material alcalino, que se puede seleccionar de sustancias tales como la sal de sodio del ácido carbónico, se usan para formar un "micro-pH" en torno a cada una de las partículas de omeprazol para proteger el omeprazol que es muy sensible a pH ácido. La mezcla de polvo se formula luego en pequeñas esferas, pellas, comprimidos y se puede cargar en cápsulas mediante procedimientos farmacéuticos convencionales. Esta formulación de omeprazol no proporciona una forma de dosificación de omeprazol que se pueda administrar entéricamente a un paciente que puede ser incapaz y/o reacio a tragar cápsulas, comprimidos o pellas, ni muestra una forma conveniente que se pueda usar para hacer una solución o suspensión de bomba de protones de omeprazol u otro.

Se han descrito varias soluciones/suspensiones de omeprazol tamponadas para vía oral. Por ejemplo, Pilbrant y col., *Development of an Oral Formulation of Omeprazole*, SCAND. J. GASTROENT. 20 (suplemento 108): 113 a 120 (1985) muestra el uso de omeprazol micronizado suspendido en agua, metilcelulosa y bicarbonato de sodio en una concentración de aproximadamente 1,2 mg de omeprazol/ml de suspensión.

ES 2 275 650 T3

Andersson y col., *Pharmacokinetics of Various Single Intravenous and Oral Doses of Omeprazole*, EUR J. CLIN. PHARMACOL. 39. 195 a 197 (1990) describe 10 mg, 40 mg y 90 mg de omeprazol para vía oral disueltos en PEG 400, bicarbonato de sodio y agua. No se describe la concentración de omeprazol que no se puede determinar como volúmenes de diluyente. Sin embargo, es evidente a partir de esta referencia que se administraron múltiples dosis de bicarbonato de sodio con y tras la suspensión de omeprazol.

Andersson y col., *Pharmacokinetics and Bioavailability of Omeprazole After Single and Repeated Oral Administration in Healthy Subjects*, BR. J. CLIN. PHARMAC. 29: 557-63 (1990) muestra el uso por vía oral de 20 mg de omeprazol para vía oral, que se disolvió en 20 g de PEG 400 (densidad aparente = 1,14) y se diluye con 50 ml de bicarbonato de sodio, dando lugar a una concentración de 0,3 mg/ml.

Regardh y col., *The Pharmacokinetics of Omeprazole in Humans-A Study of Single Intravenous and oral Doses*, THER. DRUG MON. 12, 163-72 (1990) describe una dosis para vía oral de omeprazol a una concentración de 0,4 mg/ml una vez se disolvió el fármaco en PEG 400, agua y bicarbonato de sodio.

Landahl y col., *Pharmacokinetics Study of Omeprazole in Elderly Healthy Volunteers*, CLIN. PHARMACOKINETICS 23(6). 469 a 476 (1992) muestra el uso de una dosis por vía oral de 40 mg de omeprazol disuelto en PEG 400, bicarbonato de sodio y agua. Esta referencia no describe las concentraciones finales usadas. De nuevo, esta referencia muestra la administración múltiple de bicarbonato de sodio después de la solución de omeprazol.

Andersson y col., *Pharmacokinetics of [¹⁴C] Omeprazol in Patients with Liver Cirrhosis*, CLIN. PHARMACOKINETICS 24(1): 71 a 78 (1993) describe la administración por vía oral de 40 mg de omeprazol que se disolvió en PEG 400, agua y bicarbonato de sodio. Esta referencia no muestra la concentración final de la solución de omeprazol administrada, si bien enfatiza la necesidad de dosificación de bicarbonato de sodio concomitante para evitar la degradación ácida del fármaco.

Nakagawa y col., *Lansoprazole: Phase I Study of lansoprazole (AG-1749) Anti-ulcer Agent*, J. CLIN. THERAPEUTICS & MED. (1991) muestra la administración por vía oral de 30 mg de lansoprazol suspendidos en 100 ml de bicarbonato de sodio (0,3 mg/ml), que se administraron a pacientes a través de una sonda nasogástrica.

Todas las soluciones de omeprazol tamponadas descritas en estas referencias se administraron por vía oral y se aportaron a sujetos sanos que eran capaces de ingerir la dosis por vía oral. En todos estos estudios se suspendió el omeprazol en una solución que incluye bicarbonato de sodio, como un tampón de pH, con el fin de proteger el omeprazol sensible a ácido durante la administración. En todos estos estudios se requirieron administración repetida de bicarbonato de sodio tanto antes, durante, como a continuación de la administración de omeprazol con el fin de evitar la degradación ácida del omeprazol administrado por la ruta de administración oral. En los estudios citados anteriormente se debe ingerir hasta 48 mmoles de bicarbonato de sodio en 300 ml de agua para una dosis simple de omeprazol que se va a administrar por vía oral.

Las soluciones de omeprazol tamponadas de la técnica anterior citadas anteriormente requieren la ingestión de grandes cantidades de bicarbonato de sodio y grandes volúmenes de agua mediante administración repetida. Esto se ha considerado necesariamente para evitar la degradación ácida del omeprazol. En los estudios citados anteriormente se administraron a voluntarios básicamente sanos, más que pacientes enfermos, omeprazol tamponado diluido usando pre-dosificación y post-dosificación con grandes volúmenes de bicarbonato de sodio.

La administración de grandes cantidades de bicarbonato de sodio puede producir al menos seis efectos adversos significativos que pueden reducir de forma dramática la eficacia del omeprazol en pacientes y reducir la salud general de los pacientes. En primer lugar, los volúmenes de fluido de estos protocolos de dosificación no serían adecuados para pacientes enfermos o críticamente enfermos que deben recibir dosis múltiples de omeprazol. Los grandes volúmenes darían lugar a la distensión del estómago y aumento de la probabilidad de complicaciones en pacientes críticamente enfermos tales como la aspiración de contenidos gástricos.

En segundo lugar, debido a que el bicarbonato se neutraliza normalmente en el estómago o es absorbido, de modo que da lugar a eructos, los pacientes con reflujo gastroesofágico pueden exacerbar o empeorar su enfermedad de reflujo ya que eructar puede provocar movimiento ascendente del ácido del estómago (Brunton, *Agents for the Control of Gastric Acidity and Treatment of Peptic Ulcers*, IN, Goodman AG, y col., *The Pharmacologic Basis of Therapeutics* (Nueva York, página 907 (1990))).

En tercer lugar, a los pacientes con afecciones tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca normalmente se les aconseja evitar la ingestión de excesivo sodio ya que este puede provocar el agravamiento o exacerbación de sus afecciones de hipertensión (Brunton, véase anteriormente). La ingestión de grandes cantidades de bicarbonato de sodio no es coherente con esta advertencia.

En cuarto lugar, pacientes con numerosas afecciones que acompañan de forma típica la enfermedad crítica deberían evitar la ingestión de excesivo bicarbonato de sodio ya que este puede provocar alcalosis metabólica que puede dar lugar a un empeoramiento serio de la afección del paciente.

En quinto lugar, excesiva ingestión de antiácido (tal como bicarbonato de sodio) puede dar lugar a interacciones de fármaco que producen serios efectos adversos. Por ejemplo, mediante alteración gástrica y pH de la orina, los antiácidos pueden alterar velocidades de disolución y absorción de fármacos, biodisponibilidad y eliminación renal (Brunton, véase anteriormente).

5 En sexto lugar, debido a que las soluciones de omeprazol tamponadas de la técnica anterior requieren administración prolongada de bicarbonato de sodio, esto hace difícil para los pacientes cumplir con los regímenes de la técnica anterior. Por ejemplo, Pilbrant y col. describen un protocolo de administración de omeprazol por vía oral, indicado para la administración a un sujeto que ha estado en ayunas durante al menos diez horas, de una solución de 8 mmoles de bicarbonato de sodio en 50 ml de agua. Cinco minutos después, el sujeto ingiere una suspensión de 60 mg de omeprazol en 50 ml de agua que también contiene 8 mmoles de bicarbonato de sodio. Esto se lava por arrastre con otros 50 ml de solución de 8 mmoles de bicarbonato de sodio. Diez minutos después de la ingestión de la dosis de omeprazol, el sujeto ingiere 50 ml de solución de bicarbonato (8 mmoles). Esto se repite a los veinte minutos y treinta minutos después de la dosificación de omeprazol para dar un total de 48 mmoles de bicarbonato de sodio y 300 ml de agua en total que se ingieren por el sujeto para una sola dosis de omeprazol. Este régimen no sólo requiere la ingestión de excesivas cantidades de bicarbonato y agua, que es probable que sea peligroso para algunos pacientes, sino que incluso es improbable que pacientes sanos cumplan con este régimen.

20 Se encuentra bien documentado que pacientes a los que se requiere que sigan programas complejos de administración de fármaco no cumplen con ello y, por tanto, la eficacia de las soluciones de omeprazol tamponadas de la técnica anterior se esperaría que fuese reducida debido a esta falta de cumplimiento. Se ha encontrado que el cumplimiento es remarcadamente reducido cuando se requiere que los pacientes se desvíen de un programa de una o dos dosis (normalmente por la mañana y por la noche) de una medicación diaria. El uso de las soluciones de omeprazol tamponadas de la técnica anterior que requieren protocolos de administración con numerosas etapas, fármacos diferentes (bicarbonato de sodio + omeprazol + PEG 400 frente a bicarbonato de sodio sólo), y distribuciones en el tiempo específicas entre cada una de las etapas del régimen de omeprazol total con el fin de alcanzar resultados eficaces está claramente en contraste tanto con las teorías de cumplimiento con fármaco como de la naturaleza humana actuales.

30 La técnica anterior (Pilbrant y col., 1985) muestra que la suspensión de omeprazol tamponada se puede conservar a temperaturas del refrigerador durante una semana y a baja congelación durante un año a la vez que se mantiene el 99% de su potencia inicial. Sería deseable tener una solución o suspensión de inhibidor de la bomba de protones de omeprazol u otro que se pudiese conservar a temperatura ambiente o en un refrigerador durante periodos de tiempo que superen los de la técnica anterior a la vez que se mantiene el 99% de la potencia inicial. De forma adicional, sería ventajoso tener una forma del omeprazol y bicarbonato que se pueda usar para hacer de forma instantánea la solución/suspensión de omeprazol de la presente invención que se suministre en una forma sólida que facilite las ventajas de mejor conservación en almacenamiento a temperatura ambiente, coste inferior de producción, menores costes en la expedición y menor coste de conservación.

40 Por tanto, sería deseable tener una formulación de inhibidor de la bomba de protones que proporcione un medio económico para el tratamiento de las afecciones anteriormente citadas sin el perfil de efectos adversos de los antagonistas del receptor H_2 , antiácidos y sucralfato.

45 Sería además ventajoso tener un potenciador o mejorante de la actividad farmacológica de los PPI. Se ha teorizado por parte del solicitante que los PPI pueden ejercer únicamente sus efectos sobre H^+, K^+ -ATPasa cuando las células parietales están activas. De acuerdo con lo anterior, el solicitante ha identificado, como se describe a continuación, activadores de células parietales que se administran para mejorar de forma sinérgica la actividad de los PPI.

50 De forma adicional, las formas de dosificación por vía intravenosa de PPI de la técnica anterior se administran con frecuencia en mayores dosis que las formas por vía oral. Por ejemplo, la dosis IV típica de omeprazol para adulto es mayor de 100 mg/día mientras que la dosis por vía oral de adulto es de 20 a 40 mg/día. Son necesarias dosis IV grandes para alcanzar el efecto farmacológico deseado debido a que se cree que muchas de las células parietales están en una fase de reposo (la mayor parte inactivas) durante una dosis IV administrada a pacientes que no están tomando sustancias por vía oral a través de la boca (npo) y, por tanto, hay poca H^+, K^+ -ATPasa activa (que está insertada en la membrana del canalículo secretorio) para inhibir. Debido a la clara disparidad en la cantidad de fármaco necesario para IV frente a dosis por vía oral, sería muy ventajoso tener composiciones y procedimientos para administración IV en los que se requiera significativamente menos fármaco.

60 La patente de Estados Unidos número 5840737 describe una composición farmacéutica que incluye una solución acuosa de omeprazol y otro bencimidazol sustituido y derivados de los mismos en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende una sal bicarbonato de un metal del grupo 1A. La composición puede estar en forma sólida antes de la disolución en la solución acuosa. Se puede incluir un agente efervescente para ayudar a tal disolución.

Resumen de la invención y ventajas

65 Las ventajas y objetos anteriormente citados se consiguen mediante la presente invención que proporciona una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 siguiente. Los PPI pueden ser cualquier compuesto de bencimidazol sustituido que tenga actividad inhibitoria de H^+, K^+ -ATPasa y que sea inestable a ácido.

ES 2 275 650 T3

La composición de la invención se formula como un comprimido. El comprimido está exento, de forma ventajosa, de cualquier recubrimiento entérico o mecanismos de liberación retardada o sostenida, y comprende un PPI y al menos un agente tampón para proteger el PPI contra la degradación ácida. El comprimido puede incluir además agentes anti-espumantes, activadores de células parietales y agentes aromatizantes.

5

De acuerdo con la presente invención se proporciona además un procedimiento de fabricación de un comprimido con recubrimiento no entérico como se reivindica en la reivindicación 17 siguiente.

Se apreciarán fácilmente otras ventajas de la presente invención ya que la misma se entenderá mejor en referencia a la siguiente descripción detallada.

10

Descripción detallada de la invención

En general la presente invención se refiere a una composición farmacéutica formulada como un comprimido con recubrimiento no entérico y comprende un inhibidor de la bomba de protones, un agente tampón y un disgregante, con o sin uno o más activadores de célula parietal. Aunque la presente invención se puede realizar de muchas formas diferentes, se describen en esta invención varias realizaciones específicas entendiendo que la presente descripción se debe considerar sólo como una ejemplificación de los principios de la misma, y no se pretende limitar la invención a las realizaciones ilustradas.

15

20

Para los fines de esta solicitud, el término “inhibidor de la bomba de protones” (PPI) significará cualquier bencimidazol sustituido que posea actividad farmacológica como un inhibidor de H^+,K^+ -ATPasa, que incluye, pero sin limitarse a estos, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, perprazol (s-omeprazol magnésico), habeprazol, ransoprazol, pariprazol y leminoprazol en forma neutra o de una sal, un enantiómero o isómero único u otro derivado o una sal alcalina de un enantiómero del mismo.

25

Como se usan en esta invención los términos “suspensión” y “solución” son intercambiables entre ellos y significan soluciones y/o suspensiones de los bencimidazoles sustituidos.

30

Después de la absorción de los PPI (o administración por vía intravenosa) se libera el fármaco vía torrente sanguíneo a diversos tejidos y células del cuerpo incluyendo las células parietales. Estudios sugieren que el PPI está en la forma de una base débil y está no-ionizado y por tanto pasa libremente a través de las membranas fisiológicas, incluyendo las membranas celulares de la célula parietal. Se cree que el PPI no ionizado se mueve a la parte que secreta ácido de la célula parietal, el canalículo secretorio. Una vez en el medio ácido del canalículo secretorio, el PPI aparentemente se protona (ioniza) y se transforma en la forma activa del fármaco. Por lo general, los inhibidores de la bomba de protones ionizados son impermeables a membranas y forman enlaces covalentes disulfuro con residuos de cisteína en la subunidad alfa de la bomba de protones.

35

La composición farmacéutica de la invención que comprende un inhibidor de la bomba de protones tal como omeprazol, lansoprazol u otro inhibidor de la bomba de protones y derivados de los mismos se puede usar para el tratamiento o prevención de afecciones gastrointestinales que incluyen, pero sin limitarse a estas, úlceras duodenales activas, úlceras gástricas, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis erosiva grave, GERD sistemática de respuesta pobre, y afecciones hipersecretorias patológicas tales como síndrome de Zollinger Ellison. El tratamiento de estas afecciones se consigue mediante la administración a un paciente de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

45

El inhibidor de la bomba de protones se administra y dosifica de acuerdo con buenas prácticas médicas, teniendo en cuenta la afección clínica del paciente en particular, el lugar y procedimiento de administración, programa de administración y de otros factores conocidos por los facultativos médicos. El término “cantidad eficaz” significa, de acuerdo con consideraciones conocidas en la técnica, la cantidad de PPI u otro agente eficaz para conseguir un efecto farmacológico o mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos, incluyendo pero sin limitarse a estos, aumento del pH gástrico, hemorragia gastrointestinal reducida, reducción en la necesidad de transfusión de sangre, mejor tasa de supervivencia, recuperación más rápida, activación de célula parietal e inhibición de H^+,K^+ -ATPasa o mejora o eliminación de síntomas, y otros indicadores como se seleccionan según medidas apropiadas por los expertos en la materia.

50

55

El intervalo de dosificación de omeprazol u otros inhibidores de bomba de protones tales como bencimidazoles sustituidos y derivados de los mismos puede variar de aproximadamente < 2 mg/día a aproximadamente 300 mg/día. La dosificación por vía oral diaria aproximada convencional es de forma típica 20 mg de omeprazol, 30 mg de lansoprazol, 40 mg de pantoprazol, 20 mg de rabeprazol y las dosis farmacológicamente equivalentes de los siguientes PPI: habeprazol, pariprazol, dontoprazol, ransoprazol, perprazol (s-omeprazol magnésico) y leminoprazol.

60

Se puede administrar una formulación farmacéutica de los inhibidores de bomba de protones usados en la presente invención por vía oral o por vía entérica al paciente. A diferencia de las soluciones de PPI y protocolos de administración de la técnica anterior descritos previamente, la formulación de la presente invención se administra en una dosis única que no requiere administración de bicarbonato bien antes o bien después de la administración de PPI. La presente invención elimina la necesidad de pre- o post-dosis con volúmenes adicionales de agua y bicarbonato de sodio. La cantidad de bicarbonato administrada con la administración de dosis única de la presente invención es inferior a

65

ES 2 275 650 T3

la cantidad de bicarbonato administrada como se indica en las referencias de la técnica anterior citadas previamente. Aunque el bicarbonato de sodio es el agente tampón preferido usado en la presente invención para proteger el PPI contra la degradación ácida, se pueden usar otras muchas bases débiles y fuertes (y mezclas de las mismas). Para los fines de esta solicitud, “agente tampón” significará cualquier base débil o base fuerte farmacéuticamente apropiada (y mezclas de las mismas) que, cuando se formula con el PPI, funciona para evitar o inhibir sustancialmente la degradación ácida del PPI con ácido gástrico suficientemente para conservar la biodisponibilidad del PPI administrado. El agente tampón se administra en una cantidad suficiente para conseguir sustancialmente la funcionalidad anterior. Por tanto, el agente tampón de la presente invención cuando está en presencia de ácido gástrico, sólo debe elevar el pH del estómago suficientemente para conseguir biodisponibilidad adecuada del fármaco para efectuar la acción terapéutica.

De acuerdo con lo anterior, ejemplos de agentes tampón incluyen, pero sin limitarse a estos, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de magnesio, lactato de magnesio, glucomato de magnesio, hidróxido de aluminio, coprecipitado de hidróxido de aluminio/bicarbonato de sodio, una mezcla de un aminoácido y un tampón, una mezcla de glicinato de aluminio y un tampón, una mezcla de una sal ácida de un aminoácido y un tampón, y una mezcla de una sal alcalina de un aminoácido y un tampón. Agentes tampón adicionales incluyen citrato de sodio, tartrato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, polifosfato de sodio, polifosfato de potasio, pirofosfato de sodio, pirofosfato de potasio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, acetato de sodio, metafosfato de potasio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, acetato de calcio, glicerofosfato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio y otras sales de calcio.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una forma conveniente para almacenamiento, de modo que cuando la composición está dispuesta en una solución acuosa, la composición se disuelve dando una suspensión adecuada para administración por vía entérica a un sujeto. La composición farmacéutica está en una forma sólida antes de la disolución o suspensión en una solución acuosa. El omeprazol u otros PPI y agente tampón se pueden conformar en un comprimido mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Los comprimidos de la presente invención se pueden preparar como comprimidos para suspensión de modo que, tras reacción con agua u otro diluyente, la forma acuosa de la presente invención se produce para administración por vía entérica.

Los comprimidos farmacéuticos actuales se disgregan rápidamente en medios acuosos y forman una solución acuosa del PPI y agente tampón con vibración o agitación mínima. Tales comprimidos usan habitualmente materiales disponibles y consiguen éstos y otros objetivos deseables. Los comprimidos de esta invención proporcionan la dosificación exacta de un PPI que puede ser de baja solubilidad en agua.

Los comprimidos que se producen son de baja friabilidad, lo que los hace fácilmente transportables.

El término “comprimidos para suspensión” como se usa en esta invención se refiere a comprimidos prensados que se disgregan rápidamente una vez dispuestos en agua, y son fácilmente dispersables para formar una suspensión que contiene una dosificación exacta del PPI. Los comprimidos para suspensión de esta invención comprenden, en combinación, una cantidad terapéutica de un PPI, un agente tampón, y un disgregante. De forma más particular, los comprimidos para suspensión comprenden aproximadamente 20 mg de omeprazol y aproximadamente 1 a 20 mEq de bicarbonato de sodio.

La croscarmelosa sódica es un disgregante conocido para formulaciones de comprimido y se encuentra disponible en FMC Corporation, Philadelphia, PA con el nombre comercial Ac-Di-Sol[®]. Está frecuentemente mezclado en formulaciones para comprimidos prensadas bien sola o en combinación con celulosa microcristalina para alcanzar la rápida disgregación del comprimido.

La celulosa microcristalina, sola o coprocesada con otros ingredientes, es también un aditivo común para comprimidos prensados y es bien conocida por su capacidad para mejorar la compresibilidad de materiales para comprimidos difíciles de prensar. Se encuentra comercialmente disponible con el nombre comercial Avicel[®]. Se usan dos productos Avicel[®] diferentes, el Avicel[®] PH que es celulosa microcristalina, y el Avicel[®] AC-815, un residuo secado por pulverización coprocesado de celulosa microcristalina y un complejo de alginato de calcio, sodio en el que la relación de calcio a sodio se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,40:1 a aproximadamente 2,5:1. Mientras que AC-815 está constituido por 85% de celulosa microcristalina (MCC) y 15% de un complejo de alginato de calcio, sodio, para los fines de la presente invención esta relación se puede variar de aproximadamente 75% de MCC a 25% de alginato hasta aproximadamente 95% de MCC a 5% de alginato. Dependiendo de la formulación particular y del ingrediente activo, estos dos componentes pueden estar presentes en cantidades aproximadamente iguales o en cantidades desiguales, y puede comprender de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso del comprimido.

La composición del comprimidos en suspensión puede contener, además de los ingredientes descritos anteriormente, otros ingredientes usados frecuentemente en comprimidos farmacéuticos, incluyendo agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, adyuvantes de flujo, lubricantes u otros adyuvantes de comprimido habituales, como serán evidentes para los expertos en la materia. Se pueden usar otros disgregantes, tales como crospovidona y almidón glicolato de sodio, si bien se prefiere croscarmelosa sódica.

ES 2 275 650 T3

El comprimido de la presente invención crea una solución en presencia de diluyente o tras ingestión. Por ejemplo, el agua en las secreciones del estómago o agua que se usa para tragar la forma de dosificación sólida puede servir como el diluyente acuoso.

5 Los comprimidos prensados son formas de dosificación sólidas preparadas mediante prensado de una formulación que contiene un ingrediente activo y excipientes seleccionados para ayudar en el procesamiento y mejorar las propiedades del producto. El término “comprimido prensado” se refiere en general a un comprimido plano, no recubierto para ingestión por vía oral, preparado mediante un prensado simple o mediante roscado con prensado previo seguido de un prensado final.

10 Tales formas sólidas se pueden preparar como se conoce bien en la técnica. Las formas de comprimido pueden incluir, por ejemplo, uno o varios de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y vehículos farmacéuticamente compatibles. El procedimiento de fabricación de la invención usa mezcla en seco según Lachman y col., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Tales comprimidos pueden comprender también recubrimientos en película, que se disuelven preferiblemente tras ingestión por vía oral o tras contacto con el diluyente.

20 Ejemplos no limitantes de agentes tampón que se podrían usar en tales comprimidos incluyen bicarbonato de sodio, sales de metal alcalinotérreo tales como carbonato de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio, acetato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio y magnesio. Una sal de metal alcalinotérreo determinada útil para la preparación de un comprimido de antiácido es el carbonato de calcio.

25 Un ejemplo de una sal de metal alcalinotérreo de baja densidad útil para la preparación de los gránulos de acuerdo con la presente invención es carbonato de calcio extra-ligero disponible en Specialty Minerals Inc., Adams, Me. La densidad del carbonato de calcio extra-ligero, antes de ser procesado de acuerdo con la presente invención es de aproximadamente 0,37 g/ml.

30 Los gránulos usados para preparar los comprimidos de acuerdo con una realización de la presente invención están hechos bien mediante secado por pulverización o bien compactación previa de los materiales de partida. Antes de ser procesados en gránulos por cualquier procedimiento, la densidad de las sales de metal alcalinotérreo útiles en la presente invención varía de aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 0,55 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,35 mg/ml a aproximadamente 0,45 mg/ml, incluso más preferiblemente de 0,37 mg/ml a aproximadamente 0,42 mg/ml.

40 De forma adicional, la presente invención se puede fabricar usando compuestos micronizados en lugar de los gránulos o polvo. La micronización es el procedimiento por el que partículas de fármaco sólidas son reducidas de tamaño. Debido a que la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial del sólido, y la reducción del tamaño de partícula aumenta el área superficial, la reducción del tamaño de partícula aumenta la velocidad de disolución. Si bien la micronización da lugar a mayor área superficial provocando posiblemente la agregación de partículas, que puede impedir la ventaja de la micronización y es una etapa de fabricación cara, esto tiene la ventaja significativa de aumento de la velocidad de disolución de fármacos relativamente insolubles en agua, tales como omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones.

Las granulaciones usadas para formar el comprimido se pueden usar para formar comprimidos masticables de disgregación rápida o comprimidos que se pueden tragar.

50 *PPI administrados con activadores de células parietales*

El solicitante ha descubierto de forma inesperada que ciertos compuestos, tales como chocolate, bicarbonato de calcio y de sodio y otras sustancias alcalinas estimulan las células parietales y potencian la actividad farmacológica del PPI administrado. Para los fines de esta solicitud, “activador de célula parietal” debe significar cualquier compuesto o mezcla de compuestos que poseen tal efecto estimulador que incluye, pero sin limitarse a estos, chocolate, bicarbonato de sodio, calcio (por ejemplo, carbonato de calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, acetato de calcio y glicerofosfato de calcio), aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, café, té y colas (incluso si son descafeinadas), cafeína, teofilina, teobromina, y aminoácidos (en particular aminoácidos aromáticos tales como fenilalanina y triptófano) y combinaciones de los mismos y las sales de los mismos.

60 Tales activadores de células parietales se administran en una cantidad suficiente para producir el efecto estimulante deseado sin provocar efectos secundarios desfavorables a pacientes. Por ejemplo se administra chocolate, como cacao en bruto, en una cantidad de aproximadamente 5 mg a 2,5 g por 20 mg de dosis de omeprazol (o dosis farmacológica equivalente de otro PPI). La dosis de activador administrada a un mamífero, en particular un humano, en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica (es decir, efecto mejorado del PPI) durante un periodo de tiempo razonable. La dosis estará determinada por la resistencia.

Triptófano < 0,5 mg a 1,5 GM

ES 2 275 650 T3

Son bien conocidos vehículos farmacéuticamente aceptables por parte de los expertos en la materia. La elección del vehículo estará determinada en parte tanto por la composición determinada como por el procedimiento determinado usado para administrar la composición. De acuerdo con lo anterior, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

5 Ejemplo I

A. *Comprimidos para suspensión de disgregación rápida de omeprazol*

10 Un comprimido de disgregación rápida se compone como sigue: se añaden 300 g de croscarmelosa sódica al vórtice de un vaso de precipitados rápidamente agitado que contiene 3,0 kg de agua desionizada. Esta suspensión se mezcla durante 10 minutos. Se disponen 90 g de omeprazol (en polvo) en la cubeta de un mezclador tipo Hobart. Después de mezclar se añade la suspensión de croscarmelosa sódica lentamente al omeprazol en la cubeta del mezclador, formando una granulación que se dispone luego en bandejas y se seca a 70°C durante 3 horas. Se dispone luego la granulación
15 seca en un mezclador, y se añaden a esta 1.500 g de Avicel® AC-815 (85% de celulosa microcristalina co-procesada con 15% de un complejo de alginato de calcio, sodio) y 1.500 g de Avicel® PH-302 (celulosa microcristalina). Después de que esta mezcla se mezcle por completo, se añaden 35 g de estearato de magnesio y se mezclan durante 5 minutos. Se compone directamente en el comprimido polvo de bicarbonato de sodio (aproximadamente 975 mg por 20 mg de dosis de omeprazol (o una cantidad equivalente de otro PPI). Se prensa la mezcla resultante en comprimidos sobre una
20 prensa de comprimidos convencional (Hata HS). Estos comprimidos tienen un peso medio de aproximadamente 1,5 g, y contienen aproximadamente 20 mg de omeprazol. Estos comprimidos tienen baja friabilidad y rápido tiempo de disgregación. Estos comprimidos se tragan luego enteros con un diluyente acuoso.

B. *Fórmula de comprimido de 10 mg*

25	Omeprazol	10 mg	(o lansoprazol o pantoprazol u otro PPI en una cantidad equipotente)
	Lactato de calcio	175 mg	
	Glicerofosfato de calcio	175 mg	
30	Bicarbonato de sodio	250 mg	
	Aspartamo cálcico (fenilalanina)	0,5 mg	
	Dióxido de silicio coloidal	12 mg	
	Almidón de maíz	15 mg	
35	Croscarmelosa sódica	12 mg	
	Dextrosa	10 mg	
	Menta piperita	3 mg	
	Maltodextrina	3 mg	
40	Manitol	3 mg	
	Almidón pregelatinizado	3 mg	

45 C. *Fórmula de comprimido de 20 mg*

	Omeprazol	20 mg	(o lansoprazol o pantoprazol u otro PPI en una cantidad equipotente)
	Lactato de calcio	175 mg	
50	Glicerofosfato de calcio	175 mg	
	Bicarbonato de sodio	250 mg	
	Aspartamo cálcico (fenilalanina)	0,5 mg	
	Dióxido de silicio coloidal	12 mg	
55	Almidón de maíz	15 mg	
	Croscarmelosa sódica	12 mg	
	Dextrosa	10 mg	
	Hidróxido de calcio	10 mg	
60	Menta piperita	3 mg	
	Maltodextrina	3 mg	
	Manitol	3 mg	
65	Almidón pregelatinizado	3 mg	

ES 2 275 650 T3

D. Comprimido para disolución rápida

	Omeprazol	20 mg	(o lansoprazol o pantoprazol u otro PPI en una cantidad equipotente)
5	Lactato de calcio	175 mg	
	Glicerofosfato de calcio	175 mg	
	Bicarbonato de sodio	500 mg	
	Hidróxido de calcio	50 mg	
10	Croscarmelosa sódica	12 mg	

E. Fórmula de comprimido de 10 mg

15	Omeprazol	10 mg	(o lansoprazol o pantoprazol u otro PPI en una cantidad equipotente)
	Lactato de calcio	175 mg	
	Glicerofosfato de calcio	175 mg	
20	Bicarbonato de sodio	250 mg	
	Polietilenglicol	20 mg	
	Croscarmelosa sódica	12 mg	
	Menta piperita	3 mg	
25	Silicato de magnesio	1 mg	
	Estearato de magnesio	1 mg	

30 F. Fórmula de comprimido de 10 mg

	Omeprazol	10 mg	(o lansoprazol o pantoprazol u otro PPI en una cantidad equipotente)
	Lactato de calcio	200 mg	
35	Glicerofosfato de calcio	200 mg	
	Bicarbonato de sodio	400 mg	
	Croscarmelosa sódica	12 mg	
	Almidón pregelatinizado	3 mg	

40

45

50

55

60

65

ES 2 275 650 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con ácido gástrico, formulándose dicha composición farmacéutica como un comprimido con recubrimiento no entérico para administración por vía oral y comprendiendo:
- (a) una cantidad de al menos un inhibidor de la bomba de protones H^+,K^+ -ATPasa de bencimidazol sustituido, lábil a ácidos;
 - 10 (b) al menos un agente tampón en una cantidad suficiente para proteger dicha cantidad de dicho inhibidor de la bomba de protones de la degradación ácida por parte del ácido gástrico tras ingestión por vía oral, y
 - (c) un disgregante.
- 15 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de la bomba de protones se selecciona de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, perprazol, (S-omeprazol magnésico), dontoprazol, habeprazol, ransoprazol, pantoprazol, pariprazol y liminoprazol o un enantiómero, una sal alcalina de un enantiómero, un isómero, un derivado o una sal de los mismos.
- 20 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho inhibidor de la bomba de protones es omeprazol o un enantiómero, una sal alcalina o un enantiómero, un isómero, un derivado o una sal del mismo.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicho omeprazol está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg.
- 25 5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol o un enantiómero, una sal alcalina de un enantiómero, un isómero, un derivado o una sal del mismo.
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el lansoprazol está presente en una cantidad de aproximadamente 30 mg.
- 30 7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la bomba de protones es perprazol (S-omeprazol magnésico) o un enantiómero, una sal alcalina de un enantiómero, un isómero, un derivado o una sal del mismo.
- 35 8. Una composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que al menos un agente tampón comprende bicarbonato de sodio.
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende además un lubricante.
- 40 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica comprende de 7 a 25 mEq de bicarbonato de sodio por 20 mg de omeprazol (o dosis equivalente de otro inhibidor de la bomba de protones).
- 45 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición se forma a partir de inhibidor de la bomba de protones micronizado.
12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho disgregante comprende croscarmelosa sódica.
- 50 13. Una composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que el intervalo de dosificación del inhibidor de la bomba de protones es aproximadamente de 2 a 300 mg por día.
- 55 14. Una composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que dicha composición comprende además uno o más activadores de células parietales.
15. Una composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en el que dicho trastorno relacionado con ácido gástrico es enfermedad de úlcera duodenal, enfermedad de úlcera gástrica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, oesofagitis erosiva, enfermedad hipersecretoria patológica o síndrome de Zollinger Ellison.
- 60 16. Un procedimiento de fabricación de un comprimido con recubrimiento no entérico para el tratamiento de un trastorno relacionado con ácido gástrico, comprendiendo dicho procedimiento la mezcla en seco de compuestos que comprenden al menos un inhibidor de la bomba de protones H^+,K^+ -ATPasa de bencimidazol sustituido, lábil a ácidos, al menos un agente tampón y al menos un disgregante y el prensado de dicha mezcla para formar comprimidos, estando dicho agente tampón presente en una cantidad suficiente para proteger una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor de la bomba de protones de dicha degradación por ácido gástrico; en el que dicho inhibidor de la bomba de protones está micronizado.