

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0619391-9 A2**

(22) Data de Depósito: 28/11/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/60
A61K 9/20
A61K 9/48
A61P 1/04
A61P 9/10
A61K 31/4184
A61K 31/4439
A61K 31/444

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO PARA A MANUFATURA DE UMA FORMA DE DOSAGEM DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, E, FORMA DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 30/11/2005 US 60/740,981

(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Dick Johansson, Lars-Erik Svedberg, Lena Nilsson

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006001349 de 28/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/064274de 07/06/2007

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO PARA A MANUFATURA DE UMA FORMA DE DOSAGEM DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, E, FORMA DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a uma preparação farmacêutica oral, para uso na prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o uso de ácido acetil salicílico. A presente preparação compreende uma forma de dosagem oral fixa, compreendendo um inibidor da bomba de prótons, em combinação com ácido acetil salicílico. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para a sua manufatura e seu uso em medicina. A presente invenção também refere-se a uma combinação específica compreendendo esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles e ácido acetil salicílico, para uso como um medicamento para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o uso de ácido acetil salicílico.

“FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO PARA A MANUFATURA DE UMA FORMA DE DOSAGEM DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, E, FORMA DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL FARMACÊUTICA”

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma preparação farmacêutica oral para uso na prevenção e/ou redução das complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico. A presente preparação compreende uma forma de dosagem fixa, compreendendo um
10 inibidor da bomba de prótons (a seguir também referido como um PPI, isto é, um inibidor da bomba de prótons), em combinação com ácido acetil salicílico (a seguir também referido como ASA) ou um derivado do mesmo. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para sua manufatura e seu uso em medicina.

15 A presente invenção também refere-se a uma combinação específica, compreendendo esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles, e ácido acetil salicílico em uma forma de dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um grupo de unidades físicas separadas compreendendo esomeprazol, ou um seu sal alcalino ou uma
20 forma hidratada de qualquer um deles, e uma ou mais de outras unidades físicas separadas compreendendo ASA ou um derivado do mesmo, para uso como um medicamento para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, cujo risco é aumentado na população idosa e ainda prevenção e/ou redução de
25 complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil

salicílico (ASA).

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O ácido acetil salicílico (ASA) é um dos medicamentos mais comumente prescritos e usados mundialmente. Seu uso na prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, tem sido descrito em “Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, an stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients” (Resumo colaborativo de experimentos aleatorizados de terapia antiplaqueta, prevenção de morte, infarto do miocárdio e derrame por prolongada terapia antiplaqueta em várias categorias de pacientes) [British Medical Journal 1994, 308, p. 81-106, por colaboração de testadores antiplaquetas]. Apesar dos benefícios terapêuticos, seu uso é freqüentemente limitado por um risco aumentado de efeitos colaterais gastrintestinais, principalmente efeitos colaterais gastrintestinais superiores, como ulceração péptica e sintomas dispépticos. O risco relativo de desenvolver uma complicação de úlcera como sangramento pelo estomago ou o duodeno é aumentado por todas as doses estudadas de ASA. Uma úlcera péptica sempre precede um sangramento de úlcera péptica. Mesmo uma dose diária tão baixa quanto 75 mg dobra este risco (Weil et al. BMJ 1995:310: 817 – 830). Dados epidemiológicos do UK indicam que 18% das admissões hospitalares devidas a reações adversas de medicamentos são causadas pelo ASA (Pirmohamed et al. BMJ 2004: 329; 15 – 19). Portanto, terapias que evitam o efeito colateral gastrintestinal causado por ASA são requeridas.

A solução mais promissora para o problema de cura e evitar os efeitos colaterais gastrintestinais superiores associados com ASA, como úlceras e sintomas dispépticos em pacientes com uma necessidade de tratamento contínuo é combinar o tratamento com ASA com um medicamento anti-úlcera aprovado para a cura e/ou profilaxia dos efeitos colaterais gastrintestinais associados com ASA, tais como análogos da prostaglandina,

antagonistas do receptor de H₂ ou inibidores da bomba de prótons.

“Schutzwirkung von Omeprazol gegenüber niedrig dosierter Acetylsalicylsäure” por Simon et al. em *Arzneimittel-Forschung*, 1995, vol. 45, no. 6, p. 701 – 3, informa que a administração concomitante de omeprazol para pacientes tratados com ASA foi constatada reduzir lesões gastroduodenais evocadas por ASA.

Em “Untersuchungen zur Schutzwirkung von Lansoprazol auf die menschliche Magenschleimhaut gegenüber niedrig dosierter Acetylsalicylsäure” por Müller et al. em *Arzneimittel-Forschung*, 1997, vol. 47, no. 6, p. 758 – 60, foi informado que a administração concomitante de lansoprazol ou ranitidina para pacientes tratados com ASA foi constatada reduzir avarias da mucosa, causadas por ASA.

Os fatores de risco estabelecidos para desenvolver efeitos colaterais e complicações gastrintestinais superiores associados ASA são, por exemplo, idade elevada, úlcera péptica e/ou sangramento anteriores, elevada dose de ASA, co-terapia com outros medicamentos antitrombóticos, anticoagulantes ou Medicamentos Anti-inflamatórios Não-esteroidais (NSAID's). Isto significa que, por exemplo, pacientes frágeis e idosos tolerando uma complicação como sangramento ou perfuração desafortunadamente deve receber tratamento profilático com relação a seu tratamento ASA.

Isto foi, por exemplo, sugerido por A. Lanas em *Digestive e Liver Disease*, 2004, 36, p. 655 – 7.

Baixa dose de ASA é principalmente usada para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, cujo risco é aumentado na população idosa. A complacência com o tratamento é especialmente importante em pacientes idosos e frágeis, que têm o mais elevado risco de desenvolver uma complicação ameaçadora da vida com o tratamento com ASA, como sangramento ou perfuração. A importância

da complacência é ainda apoiada pela descoberta de que as úlceras pépticas, associadas com o tratamento com ASA, são com freqüência assintomáticas até o evento.

Em terapias propostas, compreendendo ASA e um inibidor da bomba de prótons, as diferentes substâncias ativas com freqüência são administradas separadamente, como apresentado em “Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to prevent recurrent bleeding” no New England Journal of Medicine, 2005, 352, p. 238 – 44. É bem sabido que a complacência do paciente é um fator principal no recebimento de um bom resultado nos tratamentos médicos. Portanto, a administração de dois ou mesmo mais diferentes tabletes/cápsula ao paciente não é conveniente ou satisfatória para obterem-se os resultados mais ótimos.

Na US 2005/0227949 A1, é apresentado que uma combinação de um NSAID e um antagonista do receptor-H2 da histamina é um tratamento eficaz contra infecções virais e bacterianas. Entre o antagonista do receptor da histamina-H2 particularmente preferido está incluído omeprazol e esomeprazol. Um kit compreendendo os compostos é reivindicado entre outras coisas. Não é descrita forma de dosagem unitária fixa.

O WO 97/25064 descreve uma forma de dosagem farmacêutica oral compreendendo um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e um ou mais NSAIDs em uma formulação fixa, em que o inibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérica. A formulação fixa é na forma de um tablete em camadas de revestimento entérico, uma cápsula ou uma forma de dosagem tabletada de múltiplas unidades. As formas de dosagem de múltiplas unidades são mais preferidas.

Alguns inibidores da bomba de prótons são susceptíveis a degradação em reação ácida e meios neutros. A respeito das propriedades de estabilidade, é óbvio que, quando uma das substâncias ativas é um inibidor da

bomba de prótons susceptível a ácido, ela deve ser protegida de contato com o suco gástrico ácido por uma camada de revestimento entérica. Há diferentes preparações em camadas de revestimento entérico de inibidores da bomba de prótons descritas na arte anterior, vide, por exemplo, US-A 4.786.505 (AB Hässle) compreendendo omeprazol.

A US 2002/0155153 A1 descreve uma forma de dosagem unitária fixa, que pode, como uma alternativa, ser uma cápsula enchida com mais do que um composto farmacologicamente ativo. Os compostos ativos são preferivelmente um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido, em combinação com um ou mais NSAIDs e em que pelo menos o inibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérico.

O US 2003/0069255 A1, agora patente US 6.926.907, descreve um único produto de dose unitária, coordenado, que combina um agente que ativamente eleva o pH intragástrico e um NSAID especialmente formulado para ser liberado em uma maneira coordenada. As figuras mostram que o NSAID é situado dentro de um revestimento entérico, enquanto o agente que ativamente eleva o pH intragástrico é localizado do lado de fora/sobre o revestimento entérico.

A US 6.554.556 B1 apresenta uma invenção que é dirigida a uma forma de dosagem oral sólida, compreendendo um tablete de NSAID de liberação prolongada e um inibidor da bomba de prótons entericamente revestido, preparado sem aplicar uma camada separadora entre o inibidor da bomba de prótons e o revestimento entérico.

O US 2002/0051814 A1, agora patente US 7.029.701 B2, é dirigido a formulações tendo omeprazol e aspirina compreendidos no mesmo núcleo e ainda alguma espécie de revestimento em torno de dito núcleo.

FR 2845917 refere-se a uma combinação farmacêutica compreendendo tenatoprazol e um NSAID ou inibidor de COX-2.

Outro pedido de patente, US 2004/0121004 A1, apresenta uma

forma de dosagem unitária fixa para um NSAID, um inibidor da bomba de prótons e um tampão. As formas de dosagem não são entericamente revestidas.

Um outro pedido de patente que descreve uma forma de dosagem unitária fixa que não é entericamente revestida é US 2005/0147676

5 A1. Esta referência descreve um tablete de rápida dissolução, compreendendo ASA e esomeprazol.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem farmacêutica oral, compreendendo um inibidor da bomba de prótons junto
10 com ácido acetil salicílico e, opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é na forma de uma forma de dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo um inibidor da bomba de prótons e uma ou mais de outras unidades físicas separadas, compreendendo
15 ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo.

Na presente invenção, a forma de dosagem é uma formulação em cápsula, formulação em tablete de múltiplas unidades ou formulação de sachê, que simplificará o regime e melhorará a complacência do paciente e que também fornecerá uma boa estabilidade para as substâncias ativas durante
20 a armazenagem de longo termo.

As formas de dosagem de acordo com a presente invenção são adequadas para serem usadas, especialmente para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, cujo risco é aumentado na população idosa, e ainda a prevenção e/ou redução de
25 complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico (ASA).

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Formas da invenção

Uma primeira forma de realização da presente invenção refere-

se a uma forma de dosagem farmacêutica oral, compreendendo como ingredientes ativos um inibidor da bomba de prótons (PPI) susceptível a ácido, junto com ácido acetil salicílico (ASA) ou um derivado do mesmo e, opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser na forma de uma forma de dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e uma ou mais de outras unidades físicas separadas compreendendo o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e em que pelo menos o inibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérica.

Em uma segunda forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem farmacêutica oral compreende um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido, junto com ácido acetil salicílico e, opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é na forma de uma forma de dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e uma ou mais outras unidades físicas separadas, compreendendo o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e em que o inibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérica e o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo não é entericamente revestido.

Em uma terceira forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem farmacêutica oral compreende um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido, junto com ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e, opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser na forma de uma forma de dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e uma ou mais de outras unidades físicas separadas compreendendo o

ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e em que o inibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérica e o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo não é entericamente revestido e está ainda presente em uma forma de liberação imediata.

5 Uma quarta forma de realização da invenção é dirigida a uma forma de dosagem farmacêutica oral, que compreende um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido com ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e, opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser na forma de uma forma de
10 dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e um ou mais de outras unidades físicas separadas, compreendendo o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e em que as unidades compreendendo inibidor da bomba de prótons são protegidas por uma camada
15 de revestimento entérica e a unidade compreendendo ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo é comprimida em um tablete e, além disso, não é revestida entericamente.

 Uma quinta forma de realização da invenção é dirigida a uma forma de dosagem farmacêutica oral, que compreende um inibidor da bomba
20 de prótons susceptível a ácido junto com ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e, opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser na forma de uma forma de dosagem de combinação fixa compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o inibidor da bomba de prótons
25 susceptível a ácido e uma ou mais unidades físicas separadas compreendendo o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e em que as unidades compreendendo o inibidor da bomba de prótons são protegidas por uma camada de revestimento entérica e a unidade compreendendo o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo é suavemente comprimida em um

tampão e, além disso, não é entericamente revestida. A compressão suave de ASA é benéfica por sua estabilidade e dissolução.

5 Em uma forma de realização especial da invenção, o tampão suavemente comprimido de ASA tem uma friabilidade conforme medida para tabletes na US Pharmacopoeia 24, oficial de 1 de janeiro de 200, na faixa de 2% - 50% (p/p), preferivelmente 2% - 30% (p/p) e, mais preferivelmente, 2 – 10% (p/p).

10 Em outra forma de realização especial da invenção, o tampão suavemente comprimido de ASA tem uma friabilidade conforme medida para tabletes na US Pharmacopoeia 24, oficial de 1 de janeiro de 200, na faixa de 4% - 50% (p/p), preferivelmente 4% - 30% (p/p) e, mais preferivelmente, 4 – 10 % (p/p).

15 Em outra forma de realização especial da invenção, o tampão suavemente comprimido de ASA tem uma friabilidade conforme medida para tabletes na US Pharmacopoeia 24, oficial de 1 de janeiro de 200, na faixa de 6% - 50% (p/p), preferivelmente 6% - 30% (p/p) e, mais preferivelmente, 6 – 10 % (p/p).

Termos usados

20 As unidades físicas, quando usadas como material de partida para revestimento, são também referidas como “núcleos” ou como “material de núcleo”.

A expressão “forma de dosagem” como aqui usada é limitada a cápsula, tablete, “tablete de múltiplas unidades” (vide p. 22) ou sachê.

25 Assim, a expressão “forma de dosagem de combinação fixa” na presente invenção está excluindo um arranjo de pacote de blísteres, compreendendo formas de dosagem de PPI e ASA, respectivamente, p. ex., uma cápsula ou tablete compreendendo o inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e outra cápsula ou tablete compreendendo o ácido acetil salicílico, embalados juntos. Isto não exclui que seja considerado embalar as

formas de dosagem da invenção em um cartucho de pacote de blísteres.

O termo “unidade(s)”, como aqui usado, é destinado a incluir “pelota(s)”, “grânulo(s)”, “conta(s)”, “tampão(ões) suavemente compactado(s)” e “tablete(s)”

5 O termo “tablete” é o normal, significando qualquer tablete comprimido, que também satisfaça a exigência referente a friabilidade sendo menor do que 1% (p/p), como medido e requerido para tabletes da US Pharmacopoeia 24, oficial a partir de 1 de janeiro de 2000.

10 A expressão “tampão suavemente compactado” considera um material que foi comprimido em uma forma unitária como, p. ex., um tablete, porém não bastante comprimido para satisfazer à exigência de friabilidade para tabletes da US Pharmacopoeia 24, oficial a partir de 1 de janeiro de 2000. Os tampões suavemente compactados estão tendo uma friabilidade conforme medido para tabletes, de acordo com a Pharmacopoeia 24, oficial a
15 partir de 1 de janeiro de 2000, sendo 2% (p/p) ou mais. Em formas de realização especiais, a friabilidade está numa faixa que pode ser situada a partir de 2% (p/p) ou acima.

A expressão “complicações gastrintestinais”, como aqui usada, é destinada a incluir úlcera no estômago ou duodeno, complicações de ditas
20 úlceras, tais como sangramento, perfuração e/ou obstrução, e sintomas dispépticos, tais como dor epigástrica e/ou desconforto.

O termo “prevenção”, como aqui usado, também inclui a inibição de “complicações gastrintestinais”. O termo “redução”, como aqui usado, é destinado a também incluir a redução de risco de “complicações
25 gastrintestinais”.

O termo “ASA”, como aqui usado, é uma abreviação de ácido acetil salicílico.

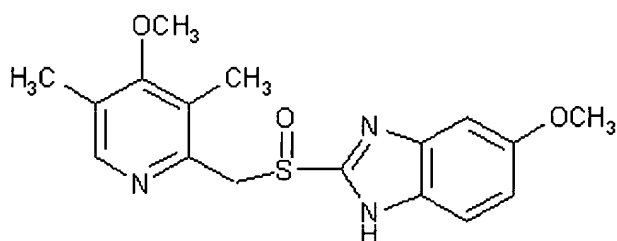
O termo “PPI”, como aqui usado, é uma abreviação de inibidor da bomba de prótons e, assim, abrange esomeprazol ou um seu sal alcalino ou

uma forma hidratada de qualquer um deles, bem como omeprazol, ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles.

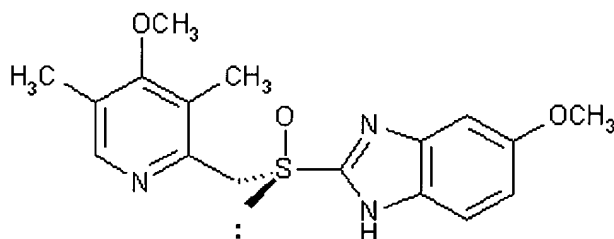
5 As expressões “ácido acetil salicílico de baixa dose” ou “ASA de baixa dose”, como aqui usadas, são em uma forma de realização definidas como doses na faixa de 10 mg a 500 mg de ASA. Em outra forma de realização, são definidas como doses na faixa de 25 mg a 450 mg de ASA. Em uma outra forma de realização, são definidas como doses na faixa de 60 mg a 350 mg de ASA.

Ingredientes Ativos

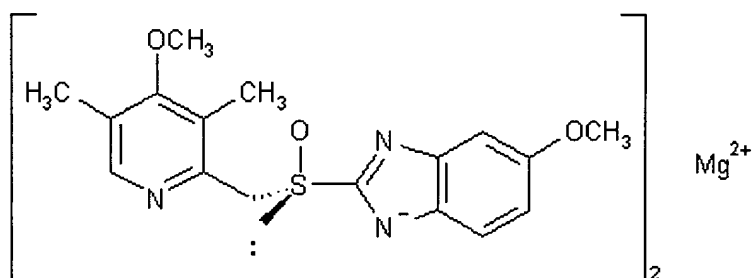
10 Os inibidores da bomba de prótons susceptíveis a ácido, adequados para a presente invenção, são inibidores de H^+K^+ -ATPase e são selecionados de



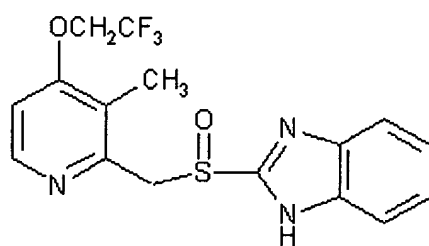
omeprazol



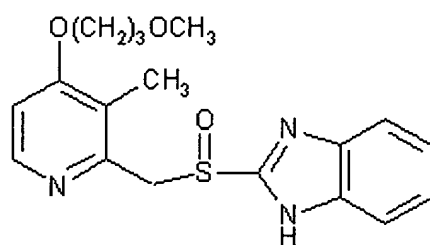
esomeprazol



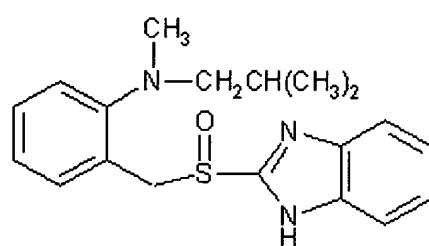
esomeprazol magnésio



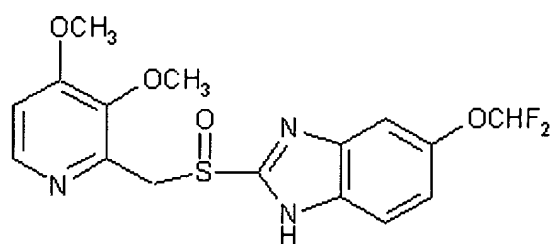
lansoprazol



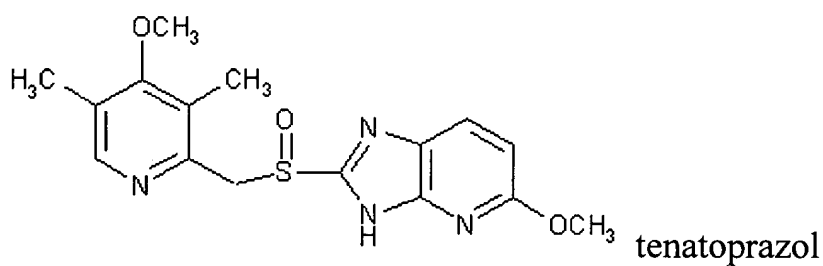
rabeprazol (pariprazol)



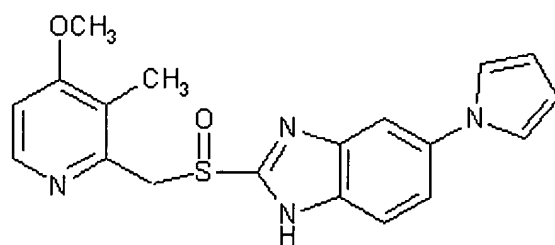
leminoprazol



pantoprazol



tenatoprazol



ilaprazol

Os inibidores da bomba de prótons susceptíveis a ácido usados na forma de dosagem da presente invenção podem ser usados em sua forma neutra ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável, tal como um sal

alcalino selecionado de qualquer um de seus sais Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Li^+ ou TBA (terc-butil amônio). Outrossim, uma dada fórmula ou nome abrangerá todos os isômeros estéreos ou ópticos e seus racematos, bem como misturas em diferentes proporções dos enantiômeros separados, onde tais isômeros e enantiômeros existem, bem como seus sais farmacêuticamente aceitáveis e seus solvatos, tais como, por exemplo, hidratos. Os compostos acima listados podem também ser usados em sua forma tautomérica. Também incluídos na presente invenção estão derivados dos compostos listados acima, que têm a função biológica dos compostos listados, tais como pró-drogas.

Os inibidores da bomba de prótons são, por exemplo, descritos em EP-A1-0005129, EP-A1-174726, EP-A1-166287, GB 2 163 747 e WO 90/06925, WO 91/19711, WO 91/19712, WO 95/01977, WO 98/54171 e WO 94/27988.

O ácido acetil salicílico (ASA) pode ser selecionado de sua forma de ácido livre, seus derivados ou quaisquer outras formas possíveis, por exemplo, mas não limitando-se ao escopo da presente invenção amida acetil salicílica ou complexo(s) de acetil salicílico.

Em uma outra forma de realização especial da presente invenção, o ácido acetil salicílico é em sua forma de ácido livre. Em outra forma de realização especial da presente invenção, o ácido acetil salicílico está presente como amida acetil salicílica ou complexo(s) acetil salicílicos como, p. ex., um complexo de ciclodextrina.

Qualquer uma das diferentes formas de realização de ASA pode ser combinada com qualquer uma das formas de realização anteriormente apresentadas da forma de dosagem farmacêutica oral da invenção.

De acordo com uma forma de realização da invenção, o PPI susceptível a ácido é omeprazol ou um seu sal alcalino ou o PPI susceptível a ácido é esomeprazol, um seu sal alcalino ou uma forma de hidrato de qualquer

um deles.

De acordo com outra forma de realização da invenção, o PPI susceptível a ácido é omeprazol ou um seu sal alcalino.

De acordo com ainda outra forma de realização da presente invenção, o PPI susceptível a ácido é esomeprazol, um seu sal alcalino ou uma forma de hidrato de qualquer um deles.

De acordo com ainda outra forma de realização da presente invenção, o PPI susceptível a ácido é lansoprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de um ou outro deles.

Em outra forma de realização da presente invenção, o PPI susceptível a ácido é pantoprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de um ou outro deles.

Em ainda outra forma de realização da presente invenção, o PPI susceptível a ácido é rabeprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de um ou outro deles.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, o PPI susceptível a ácido é ilaprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de um ou outro deles.

Em ainda outra forma de realização da presente invenção, o PPI susceptível a ácido é tenatoprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de um ou outro deles.

Qualquer uma das diferentes formas de realização de PPI susceptível a ácido pode ser combinada com qualquer uma das formas de realização apresentadas anteriormente de ASA em qualquer uma das formas de realização anteriormente apresentadas da forma de dosagem farmacêutica oral da invenção.

Uma combinação de ingrediente ativo especialmente prevista ser incluída em qualquer uma das formas de realização apresentadas

anteriormente da forma de dosagem farmacêutica oral é esomeprazol, um seu sal alcalino ou uma forma de hidrato de qualquer um deles e o ácido acetil salicílico é em sua forma de ácido livre.

5 Outra combinação de ingrediente ativo especialmente prevista ser incluída em qualquer uma das formas de realização apresentadas anteriormente da forma de dosagem farmacêutica oral é omeprazol, um seu sal alcalino ou uma forma de hidrato de qualquer um deles e o ácido acetil salicílico é em sua forma de ácido livre.

Material de Núcleo

10 O material de núcleo para as unidades em camadas de revestimento individualmente entéricas pode ser constituído de acordo com diferentes princípios. As sementes em camadas com o inibidor da bomba de prótons, opcionalmente misturadas com substâncias alcalinas, pode ser usada como o material de núcleo para processamento adicional.

15 As sementes que são para ser em camadas com o inibidor da bomba de prótons podem ser sementes insolúveis em água, compreendendo diferentes óxidos, celulose, polímeros orgânicos e outros materiais, sozinhos ou em misturas. As sementes podem também ser sementes solúveis em água, compreendendo diferentes inorgânicos sais, açúcares, não-emparelhados e
20 outros materiais, sozinhos ou em misturas. As sementes podem também compreender o inibidor da bomba de prótons na forma de cristais, aglomerados, compactos etc. O tamanho das sementes não é essencial para a presente invenção, porém pode variar de aproximadamente 0,1 a 2 mm. Em uma forma de realização preferida da invenção, o diâmetro médio das
25 sementes é de 0,1 mm até 1,0 mm. As sementes em camadas com o inibidor da bomba de prótons são produzidas por formação de camadas de pó ou solução/suspensão. Equipamento de colocação de revestimento por granulação ou pulverização pode ser usado.

Antes de as sementes serem em camadas, o inibidor da bomba

de prótons pode ser misturado com outros componentes. Tais componentes podem ser aglutinantes, tensoativos, cargas, agentes desintegrantes, aditivos alcalinos e/ou outros ingredientes farmacêuticamente ativos, sozinhos ou em misturas. Os aglutinantes são, por exemplo, polímeros tais como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), carboximetilcelulose sódio, polivinilpirrolidona (PVP), ou açúcares, amidos ou outras substâncias farmacêuticamente aceitáveis com propriedades coesivas. Tensoativos adequados são encontrados nos grupos de tensoativos não-iônicos ou iônicos farmacêuticamente aceitáveis, tais como, por exemplo, lauril sulfato de sódio.

Alternativamente, o inibidor da bomba de prótons, opcionalmente misturado com substâncias alcalinas e ainda misturado com constituintes adequados, pode ser formulado dentro de um material de núcleo. Extrusão/esferonização, formação de bolas ou compressão, utilizando equipamento de processamento convencional, pode produzir dito material de núcleo. O tamanho do material de núcleo formulado é em uma forma de realização da invenção de aproximadamente 0,1 mm a 4 mm de diâmetro e em outra forma de realização da invenção de 0,1 mm a 2 mm de diâmetro. O material de núcleo manufaturado pode ainda ser em camadas com ingredientes adicionais compreendendo o inibidor da bomba de prótons e/ou ser usados para processamento adicional.

O inibidor da bomba de prótons é misturado com constituintes farmacêuticos para obterem-se propriedades de manuseio e processamento adequados e uma concentração adequada do inibidor da bomba de prótons na preparação final. Os constituintes farmacêuticos, tais como cargas, aglutinantes, lubrificantes, agentes desintegrantes, tensoativos e outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados.

Além disso, o inibidor da bomba de prótons pode também ser misturado com uma substância (ou substâncias) alcalina, farmacêuticamente aceitável. Tais substâncias podem ser escolhidas entre mas não são limitadas a

substâncias tais como os sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio do ácido fosfórico, ácido carbônico, ácido cítrico ou outros ácidos inorgânicos ou orgânicos fracos adequados; co-precipitado de hidróxido de alumínio/bicarbonato de sódio; substâncias normalmente usadas em

5 preparações antiácidas, tais como hidróxidos de alumínio, cálcio e magnésio; óxido de magnésio ou substâncias compósitas, tais como $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ou compostos similares; substâncias tamponantes-pH orgânicas, tais como triidroximetilaminometano, aminoácidos básicos e

10 seus sais ou outras substâncias tamponantes-pH farmacêuticamente aceitáveis similares.

Alternativamente, o material de núcleo supracitado pode ser preparado utilizando-se técnica de secagem por pulverização ou congelamento por pulverização.

15 Camada(s) de revestimento entérico

Antes de aplicar a(s) camada(s) de revestimento entérico sobre o material de núcleo na forma de unidades individuais, as unidades podem opcionalmente ser cobertas com uma ou mais camada(s) de separação, compreendendo excipientes farmacêuticos opcionalmente incluindo

20 compostos alcalinos, tais como compostos tamponantes de pH. Esta/estas camada(s) de separação separa(am) o material de núcleo das camadas externas sendo camada(s) de revestimento entérico. Esta/estas camada(s) de separação protegendo o material de núcleo do inibidor da bomba de prótons deve ser solúvel em água ou rapidamente desintegrantes em água.

25 A(s) camada(s) de separação podem ser aplicadas ao material de núcleo por procedimentos de revestimento ou formação de camadas em equipamentos adequados, tais como panela de revestimento, granulador de revestimento ou em um aparelho de leito fluidizado, empregando-se água e/ou solventes orgânicos para o processo de revestimento. Como uma alternativa,

a(s) camada(s) de separação podem ser aplicadas ao material de núcleo utilizando-se técnica de revestimento de pó. Os materiais para as camadas de separação são compostos farmacêuticamente aceitáveis, selecionados de qualquer um de açúcar, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, polivinil álcool, polivinil acetato, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetil celulose sódio, sais solúveis em água de polímeros de revestimento entérico e outros, usados sozinhos ou em misturas. Aditivos tais como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas anti-pegas e agentes antiestáticos (tais como estearato de magnésio, bióxido de titânio, talco) e outros aditivos podem também ser incluídos dentro da(s) camada(s) de separação.

Quando a camada de separação opcional é aplicada ao material de núcleo, ela pode constituir uma espessura variável. A espessura máxima da(s) camada(s) de separação é normalmente somente limitada pelas condições de processamento. A camada de separação pode servir como uma barreira de difusão e pode também atuar como uma zona de tamponamento-pH. As propriedades de tamponamento-pH da(s) camada(s) de separação podem ainda ser fortificadas pela introdução dentro das substâncias da(s) camada(s) escolhidas de um grupo de compostos usualmente usados em formulações antiácidas, tais como, por exemplo, óxido, hidróxido ou carbonato de magnésio, hidróxido, carbonato ou silicato de alumínio ou cálcio; compostos compósitos de alumínio/magnésio, tais como $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, co-precipitados de hidróxido de alumínio/bicarbonato de sódio ou compostos similares; ou outros compostos tamponantes de pH farmacêuticamente aceitáveis, tais como, por exemplo, os sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio de ácidos inorgânicos ou orgânicos fracos adequados fosfórico, carbônico, cítrico; ou bases orgânicas adequadas, incluindo aminoácidos básicos e seus sais. Talco ou outros

compostos podem também ser adicionados para aumentar a espessura da(s) camada(s) e, desse modo, fortalecer a barreira de difusão. A(s) camada(s) de separação opcionalmente aplicada(s) não é essencial para a invenção. Entretanto, a(s) camada(s) de separação pode(m) melhorar a estabilidade química da substância ativa e/ou as propriedades físicas da forma de dosagem fixa oral reivindicada.

Alternativamente, a camada de separação pode ser formada in situ por uma reação entre uma camada polimérica de revestimento entérico aplicada no material de núcleo e um composto de reação com alcalino dentro ao material de núcleo. Assim, a camada de separação formada compreende um sal solúvel em água, formado entre o(s) polímeros da camada de revestimento entérico e um composto de reação alcalino, que está na posição para formar um sal.

Uma ou mais camadas de revestimento entéricas são aplicadas sobre o material de núcleo ou sobre o material de núcleo coberto com camada(s) de separação, utilizando-se uma técnica de revestimento adequada. O material de camada de revestimento entérica pode ser disperso ou dissolvido em água ou em solventes orgânicos adequados ou misturas adequadas de água mais solvente, quando aplicável, como, p. ex., água mais etanol em certas proporções podem ser usados para dissolver ftalato de hidroxipropil metilcelulose. Como polímeros de camada de revestimento entérica um ou mais, separadamente ou em combinação, do seguinte pode ser usado, p. ex., soluções ou dispersões de copolímeros de ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de polivinil acetato, trimelitato de acetato de celulose, carboximetil etilcelulose, goma laca ou outro(s) polímero(s) de revestimento entérico adequado(s).

As camadas de revestimento entéricas podem conter plastificantes farmacêuticamente aceitáveis, para obterem-se as desejadas

propriedades mecânicas, tais como flexibilidade e dureza das camadas de revestimento entéricas. Tais plastificantes são selecionados de, p. ex., triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, dibutil sebacato, cetil álcool, polietileno glicóis, polissorbatos ou outros plastificantes.

5 A quantidade de plastificante é otimizada para cada fórmula de camada de revestimento entérica, em relação ao(s) polímero(s) de camada de revestimento entérica selecionada, plastificante(s) selecionado(s) e a quantidade aplicada de dito(s) polímero(s), de tal maneira que as propriedades mecânicas, isto é, a flexibilidade e dureza da(s) camada(s) de revestimento entérica(s), isto é, flexibilidade e dureza da(s) camada(s) de revestimento entérica(s) satisfizessem as desejadas exigências. A quantidade de plastificante é usualmente acima de 10 % em peso do(s) polímero(s) da camada de revestimento entérica, alternativamente 15 – 50 % ou, alternativamente, 20 – 50 %. Aditivos tais como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros, p. ex., poli(etilacrilato, metilmetacrilato), agentes anti-
10 pega e anti-espuma podem também ser incluídos dentro da(s) camada(s) de revestimento entéricas. Outros compostos podem ser adicionados para aumentar a espessura da película e para diminuir a difusão dos sucos gástricos ácidos para dentro do material susceptível a ácido. Para proteger a substância susceptível a ácido, o inibidor da bomba de prótons, e para obter-se uma resistência a ácido aceitável da forma de dosagem de acordo com a presente invenção, a(s) camada(s) de revestimento entéricas constitui uma espessura de aproximadamente pelo menos 10 μm ou, alternativamente, mais do que 20 μm . A espessura máxima do revestimento entérico aplicado é normalmente
20 somente limitada pelas condições de processamento e o desejado perfil de dissolução. Em uma forma de realização da invenção, a espessura da camada de revestimento entérica é na faixa de 15 - 45 micros. Em uma forma de realização preferida da invenção, a espessura da camada de revestimento entérica é na faixa de 20 – 35 microns.

Camada de Sobrerrevestimento

As unidades compreendendo inibidor da bomba de prótons ou ASA e cobertas com camada(s) de revestimento entéricas podem ainda ser cobertas com uma ou mais camada(s) de sobrerrevestimento. As camada(s) de sobrerrevestimento devem ser solúveis em água ou rapidamente desintegrantes em água. A(s) camada(s) de sobrerrevestimento podem ser aplicadas às unidades em camadas de revestimento entérico por procedimentos de revestimento ou formação de camadas em equipamentos adequados, tais como panela de revestimento, granulador de revestimento ou em um aparelho de leito fluidizado, empregando-se água e/ou solventes orgânicos para o processo de revestimento ou formação de camadas. Os materiais para as camadas de sobrerrevestimento são escolhidos dentre os compostos selecionados de qualquer um de açúcar, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, polivinil álcool, polivinil acetato, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose sódio e outros, usados sozinhos ou em misturas. Aditivos tais como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes anti-pega e anti-estáticos (tais como estearato de magnésio, bióxido de titânio e talco) e outros aditivos podem também ser incluídos dentro da(s) camada(s) de sobrerrevestimento.

Dita camada de sobrerrevestimento pode ainda evitar aglomeração potencial das unidades em camadas de revestimento entérico. A espessura máxima da(s) camada(s) de sobrerrevestimento aplicada(s) é normalmente limitada pelas condições de processamento e o desejado perfil de dissolução.

Em uma forma de realização da presente invenção, o inibidor da bomba de prótons é protegido por duas camadas, uma camada de revestimento entérica e uma camada de sub-revestimento, separando o revestimento entérico do inibidor da bomba de prótons.

Para carregar as unidades revestidas entéricas ou unidades revestidas entéricas sobrerrevestidas dentro das cápsulas, é às vezes uma

vantagem misturar um lubrificante ou um deslizante. Tais lubrificantes ou deslizantes incluem Estearato-Mg, estearil fumarato de sódio, gliceril beenato, talco e sílica pirogênica, desse modo não excluindo a possibilidade de utilizarem-se outros lubrificantes ou deslizantes farmacêuticamente aceitáveis não mencionados.

Em uma forma de realização da invenção, o lubrificante é Estearato-Mg.

Em outra forma de realização da invenção, o lubrificante é estearil fumarato de sódio.

Em outra forma de realização da invenção, o lubrificante é gliceril beenato.

Diferentes formas de ácido acetil salicílico (ASA)

O ASA pode estar presente nas seguintes formas:

- Pó de ASA (substância-ASA, como tal);
- Aglomerados de ASA;
- Aglomerados esféricos de ASA;
- Dispersões ou soluções sólidas de ASA em polímeros;

Estas dispersões ou soluções sólidas podem ser conseguidas derretendo-se o agente de dispersão/dissolução e adicionando-se o ASA, ou dissolvendo-se o agente de dispersão/dissolução e ASA em um solvente comum, onde após o solvente é evaporado.

- Complexos de ciclodextrina de ASA (como pó);

Estes complexos podem compreender α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina ou seus derivados, tais como, p. ex., β -hidroxipropil ciclodextrina. A ciclodextrina complexante pode ser escolhida para afetar a taxa de liberação, por exemplo, para fornecer liberação prolongada (β -hidroxipropil ciclodextrina) ou liberação imediata (β -ciclodextrina).

- Complexos de ciclodextrina de ASA granulada junto com

excipientes farmacêutico;

Estes complexos podem compreender α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -dextrina ou seus derivados, tais como, p. ex., β -hidroxipropil ciclodextrina. A ciclodextrina complexante pode ser escolhida para afetar a taxa de liberação, por exemplo, para fornecer liberação prolongada (β -hidroxipropil ciclodextrina) ou liberação imediata (β -ciclodextrina).

- Unidades para liberação imediata, compreendendo ASA, junto com excipientes farmacêuticos;

- Unidades para liberação prolongada, compreendendo ASA junto com excipientes farmacêuticos.

Estas unidades podem ser construídas de acordo com o princípio de matriz de gel hidrofílica, princípio de matriz hidrofóbica ou princípio de pelotas/grânulos em camadas de membrana de difusão;

- Unidades para liberação entérica (grânulos ou pelotas revestidos entéricos), compreendendo ASA junto com excipientes farmacêuticos;

- Unidades para grânulos ou pelotas de liberação retardada no tempo (não entéricos) independente-pH, compreendendo ASA junto com excipientes farmacêuticos;

- Unidades compreendendo ASA junto com excipientes farmacêuticos efervescentes para liberação imediata;

- Unidades em camadas com uma camada de revestimento entérica, tal como a camada de revestimento entérica descrita acima, compreendendo ASA;

- Minitabletes compreendendo ASA;

- Minitabletes revestidos compreendendo ASA

- Tampão moderadamente compactado de ASA, que considera um material que foi comprimido em uma forma de unidade como, p. ex., um tablete, com uma friabilidade que não satisfaz a exigência de

friabilidade para tabletes da US Pharmacopoeia 24, oficial a partir de 1 de janeiro de 2000 (exigência: menos do que 1%). Vide explicações anteriores.

Processo para preparar a forma de dosagem fixada

A presente invenção também refere-se a um processo para a
5 manufatura de uma forma de dosagem de combinação fixa oral, compreendendo um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e ácido acetil salicílico, caracterizado pelo fato de que o inibidor da bomba de prótons é preparado na forma de unidades em camadas de revestimento entérico e de que as unidades são misturadas com ácido acetil salicílico e esta mistura é
10 opcionalmente misturada com excipientes farmacologicamente aceitáveis e então a mistura obtida é carregada dentro de uma cápsula ou sachê. O ácido acetil salicílico pode ser em quaisquer das formas descritas acima.

Uma forma de realização da presente invenção refere-se a um processo para a manufatura de uma forma de dosagem de combinação fixa
15 oral, compreendendo um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e ácido acetil salicílico, caracterizado pelo fato de que dito inibidor da bomba de prótons é preparado na forma de unidades em camadas de revestimento entérico e de que as unidades são carregadas dentro de uma cápsula ou um sachê, junto com uma ou mais de outras unidades físicas separadas
20 compreendendo ácido acetil salicílico, opcionalmente misturado com excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Um exemplo de um processo para a manufatura da presente forma de dosagem fixa, porém que não deve, de forma alguma, limitar o escopo da presente invenção, é misturar seco o PPI e ASA e então carregar
25 esses compostos ativos dentro de uma cápsula ou sachê. O inibidor da bomba de prótons é na forma de unidades em camadas de revestimento entérico e o ácido acetil salicílico é na forma de unidades que podem ser usadas como tal ou ser na forma de unidades formuladas de liberação modificada, tais como unidades em camadas de revestimento entérico ou na forma de unidades

formuladas para obter uma liberação prolongada, p. ex., ao serem revestidas com uma camada de revestimento de liberação prolongada.

Como outro exemplo de um processo de manufatura, porém que não deve, de forma alguma, limitar o escopo da presente invenção, é granulação em massa úmida. O ácido acetil salicílico é misturado seco com excipientes, em que um ou mais dos excipientes opcionalmente é um desintegrante. Excipientes adequados para a granulação de ácido acetil salicílico podem ser selecionados de qualquer um de glicolato de amido sódico, amido de milho, polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, celulose microcristalina, manitol, lactose e bióxido de silício coloidal anidro (Aerosil[®]).

A mistura é convertida em massa úmida com um líquido de granulação compreendendo um aglutinante selecionado de qualquer um de polivinil pirrolidona, hidroxipropil metilcelulose, polietileno glicol, hidroxipropilcelulose e, opcionalmente, um ou mais agentes umectantes, tais como lauril sulfato de sódio, e um solvente tal como água purificada ou um álcool adequado ou uma mistura deles. Em uma forma de realização da invenção, a massa úmida é secada a uma perda na secagem de menos do que 3% em peso. Em outra forma de realização da invenção, a massa úmida é secada a uma perda na secagem de menos do que 2 % em peso.

Após a secagem, a massa seca é moída a um tamanho adequado para os grânulos, tal como menor do que 4 mm, alternativamente menor do que 1 mm.

Os grânulos secos são então misturados com o inibidor da bomba de prótons, PPI este sendo na forma de unidades em camadas de revestimento entérico, e então carregados dentro de uma cápsula ou um sachê ou comprimidos, opcionalmente junto com excipientes farmacologicamente aceitáveis, em um “tablete de múltiplas unidades”.

Em um processo alternativo ASA, ou grânulos de ASA e,

opcionalmente, excipientes farmacêuticos, são comprimidos em um tampão moderadamente compactado (definição de acordo com acima) e carregados em uma cápsula, junto com o PPI, em que o último é na forma de unidades em camadas de revestimento entérico.

5 O tampão pode ser posicionado na parte inferior da cápsula, isto é, na parte corporal, ou na parte superior da cápsula, isto é, na tampa. Em ambas as situações, o tampão fica em conexão hermética com as paredes internas da cápsula, restringindo o livre movimento das unidades compreendendo PPI dentro da cápsula. Isto é favorável para reduzir o atrito
10 intracapsular.

As unidades compreendendo PPI podem ser posicionadas sob o tampão ou no topo do tampão (em ambas as situações dentro da cápsula).

Assim, em uma forma de realização da invenção, o tampão compreendendo ASA é posicionado dentro da parte corporal da cápsula em
15 conexão hermética com as paredes internas da cápsula e as unidades compreendendo PPI são posicionadas no topo do tampão dentro da cápsula.

Em uma outra forma de realização da invenção, o tampão compreendendo ASA é posicionado na parte corporal da cápsula, em conexão hermética com as paredes internas da cápsula e as unidades compreendendo
20 PPI são posicionadas embaixo do tampão dentro da cápsula.

Em ainda mesmo outra forma de realização da invenção, o tampão compreendendo ASA é posicionado na parte de tampa (isto é, superior) da cápsula em conexão hermética com as paredes internas da tampa de cápsula e as unidades compreendendo PPI são posicionadas embaixo do
25 tampão dentro do corpo de cápsula.

O ácido acetil salicílico pode também ser misturado com um agente de geleificação durante a granulação, tal como polímero(s) hidrofílico(s) para obter liberação prolongada. Os polímeros hidrofílicos de geleificação adequados podem ser selecionados de qualquer um de

hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade mais elevada ou igual a 50 mPas (cps), polioxietileno (polietileno glicol) com um peso molecular acima de 50000 u, a hidroxipropil celulose não incluindo hidroxipropil celulose de baixa substituição, hidroxietil celulose e xantana ou combinações deles.

- 5 As unidades obtidas podem também compreender substâncias tamponantes.

Material de cápsula ou sachê

- 10 A cápsula ou sachê compreende qualquer material polimérico solúvel em água ou solúvel em gástrico, tal como gelatina ou hidroxipropil metilcelulose. Entretanto, esta lista não deve ser interpretada como exaustiva. As cápsulas ou sachê podem ser produzidos por moldagem.

Uso da invenção reivindicada

- 15 As formas de dosagem de acordo com a presente invenção são especialmente vantajosas na prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais causadas pelo ácido acetil salicílico, por exemplo, em um tratamento contínuo com ácido acetil salicílico.

- 20 De acordo com uma forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem reivindicada tem uma quantidade de inibidor da bomba de prótons na faixa de 5 a 300 mg e uma quantidade de ácido acetil salicílico na faixa de 10 a 500 mg.

- 25 De acordo com ainda outra forma de realização, a quantidade de inibidor da bomba de prótons é na faixa de 10 a 200 mg ou de 10 a 100 mg ou de 10 a 80 mg. Em uma forma de realização alternativa da presente invenção, a quantidade de bomba de prótons é selecionada de cerca de: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 mg. De acordo com ainda outra forma de realização da presente invenção, a quantidade de inibidor da bomba de prótons é selecionada de 20, 40 e 80 mg.

Em ainda outras formas de realização da presente invenção, a quantidade de ácido acetil salicílico é na faixa de 25 to 450 mg, de 50 a 400,

de 60 a 350 mg ou de 75 a 325 mg. Em uma forma de realização alternativa da presente invenção, a quantidade de ácido acetil salicílico é selecionada de cerca de: 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, e 325 mg, por exemplo, 81, 101, 124, 126, 181, 204, 301, 311 e 321.

Em outra forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem de combinação fixa oral compreende 20 mg de esomeprazol e 325 mg de ácido acetil salicílico.

Em uma segunda outra forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem de combinação fixa oral compreende 20 mg de esomeprazol e 75 mg de ácido acetil salicílico.

Em uma terceira outra forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem de combinação fixa oral compreende 40 mg de esomeprazol e 325 mg de ácido acetil salicílico.

Em uma quarta outra forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem de combinação fixa oral compreende 40 mg de esomeprazol e 75 mg de ácido acetil salicílico.

Em uma quinta outra forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem de combinação fixa oral compreende 20 mg de esomeprazol e 81 mg de ácido acetil salicílico.

Em uma sexta outra forma de realização da presente invenção, a forma de dosagem de combinação fixa oral compreende 40 mg de esomeprazol e 81 mg de ácido acetil salicílico.

A presente invenção também refere-se a um método para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrointestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico, tais

como, p. ex., esofagite associada com tratamento de ASA de baixa dose, em mamíferos ou homem, pela administração a um mamífero ou homem em necessidade do mesmo de uma dose terapeuticamente eficaz da forma de dosagem de combinação fixa oral reivindicada. De acordo com outras formas de realização da presente invenção, dita complicação é uma complicação gastrointestinal superior, uma úlcera péptica no estômago ou uma úlcera péptica no duodeno. As complicações gastrointestinais superiores incluem sangramento, perfuração e obstrução de saída gástrica.

De acordo com ainda outra forma de realização da presente invenção, o homem é um paciente de 60 anos ou mais velho.

De acordo com uma forma de realização alternativa da presente invenção, o método reivindicado compreende a administração de uma cápsula ou um sachê compreendendo ácido acetil salicílico e inibidor da bomba de prótons. A administração é uma ou duas vezes diariamente.

A presente invenção também refere-se ao uso de uma forma de dosagem compreendendo um inibidor da bomba de prótons e ácido acetil salicílico, para a manufatura de um medicamento para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrointestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico. De acordo com outras formas de realização da presente invenção, a complicação é, como mencionado acima, uma complicação gastrointestinal superior ou é uma úlcera péptica no estômago ou uma úlcera péptica no duodeno.

A presente invenção também refere-se a uma forma de dosagem de combinação fixa farmacêutica, compreendendo esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles e ácido acetil salicílico, para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrointestinais associadas com tratamento com ácido acetil

salicílico. Qualquer forma de dosagem oral pode ser usada para administração desta combinação farmacêutica, por exemplo, uma cápsula, sachê, tablete ou tablete de multi-unidades, incluindo suas formas efervescentes. Entretanto, esta lista não deve, entretanto, ser interpretada como exaustiva.

5 Uma forma de realização alternativa da presente invenção refere-se a uma forma de dosagem de combinação fixa oral farmacêutica, compreendendo esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles e ácido acetil salicílico, forma de dosagem esta compreende um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o
10 inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e uma ou mais de outras unidades físicas separadas compreendendo ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo, e em que pelo menos o inhibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérica, para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou
15 derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico.

 Em uma outra forma de realização alternativa da invenção, a unidade (unidade compreendendo ASA mencionada no parágrafo acima) compreendendo o ácido acetil salicílico é comprimida e usada para a
20 prevenção dos eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico.

 Em uma mesmo outra forma de realização alternativa da invenção, a unidade (unidade compreendendo ASA mencionada no penúltimo
25 parágrafo acima) compreendendo o ácido acetil salicílico é moderadamente comprimida em um tampão e usada para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico.

Em uma forma de realização da presente invenção, a combinação farmacêutica reivindicada tem uma quantidade de esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles na faixa de 5 a 300 mg e uma quantidade de ácido acetil salicílico de 10 a 500 mg.

5 De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, a quantidade de esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles é na faixa de 10 a 80 mg. De acordo com ainda outra forma de realização, a quantidade de esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles, é selecionada de 20,
10 40 ou 80 mg.

Em ainda outras formas de realização da presente invenção, a quantidade de ácido acetil salicílico é na faixa de 25 a 450 mg, de 50 a 400, de 60 a 350 mg ou de 75 a 325 mg. Em uma forma de realização alternativa da presente invenção, a quantidade de ácido acetil salicílico é selecionada de
15 cerca de: 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, e 325 mg, por exemplo 81, 101, 124, 126, 181, 204, 301, 311 e 321.

20 Uma outra forma de realização da presente invenção refere-se a um método para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame e para prevenir e/ou reduzir complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico em mamíferos ou o homem, pela administração a um mamífero ou
25 homem em necessidade do mesmo da combinação farmacêutica reivindicada.

EXEMPLOS

A presente invenção é descrita mais detalhadamente pelos seguintes exemplos, que não devem de forma alguma limitar o escopo da presente invenção.

Exemplo 1

Pacientes negativos de *Helicobacter pylori* machos ou fêmeas ≥ 60 anos, que tinham um risco moderado-a-alto de desenvolver úlceras gastroduodenais, foram incluídos neste experimento controlado por placebo, multicentro, duplo cego, aleatorizado. Os pacientes foram aleatorizados para receber 20 mg de esomeprazol (administrado como esomeprazol magnésio, isto é, Nexium® de propriedade da AstraZeneca AB) ou placebo uma vez diariamente por 26 semanas. O resultado primário variável foi a presença de úlceras gástricas e/ou duodenais em endoscopia durante o período de 26 semanas. Um total de 991 pacientes, todos recebendo ASA em doses variando entre 75-325 mg/dia (57,1 % machos, idade média de 69,3 anos, dose média de ácido acetil salicílico (ASA) 124,0 mg/dia) foram incluídos com a intenção de tratar a população. A proporção cumulativa de pacientes sem úlcera gástrica ou duodenal em 26 semanas foi de 98,2 % com esomeprazol, comparado com 93,8 % com placebo (estimativas da tabela de vida $p=0,0007$). A incidência de úlceras gástricas foi menor em pacientes tomando esomeprazol do que naqueles tomando placebo (1,2 % vs. 3,8 %), como foi a incidência de úlceras duodenais (0,4 % e 1,6 % para esomeprazol e placebo, respectivamente). Oito pacientes (1,6 %) desenvolveram uma úlcera no grupo de esomeprazol por 6 meses, comparado com 27 pacientes (5,4 %) no grupo de placebo. Isto corresponde a uma redução relativa de desenvolver uma úlcera de 70 %, quando tomando esomeprazol em vez de placebo. Um total de 95,6 % de pacientes tratados com esomeprazol não tiveram lesões esofágicas em 26 semanas, em comparação com 81,7 % de pacientes tratados com placebo ($p<0,0001$). A proporção de pacientes sem lesões esofágicas em 6 semanas foi maior com esomeprazol do que com placebo, para pacientes sem lesões e para aqueles com lesões de grau A de Los Angeles na linha de referência. A resolução de sintomas gastrointestinais superiores avaliados por investigador foi mais elevada com esomeprazol do que com placebo para

todos os sintomas. Esomeprazol foi mais seguro e bem tolerado.

Exemplo 2

Cápsulas compreendendo 20 mg de Esomeprazol e grânulos de 325 mg de ASA.

- 5 Princípio: pelotas revestidas entericamente compreendendo triidrato de Esomeprazol-Mg correspondendo a 20 mg de Esomeprazol foram manufaturadas e misturadas com Estearato-Mg.

Esta mistura e grânulos de ASA foram carregados em cápsulas de gelatina dura.

10 Fabricação de pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente

Material de núcleo

Sementes de esfera de açúcar aprox. 0,25 a 0,35 mm diâmetro 300 g

(suspensão para) Camada Ativa

Triidrato de esomeprazol-Mg 445 g

15 Hidroxipropil metilcelulose 67 g

Polissorbato 80 9 g

Água purificada 2100 g

(suspensão para) Camada de sub-revestimento

Hidroxipropil celulose 90 g

20 Talco 340 g

Estearato de Magnésio 22 g

Água purificada 3100 g

(dispersão para) Camada de revestimento Entérico

Copolímero de ácido Metacrílico tipo C, 30 % de dispersão 1270 g

25 Trietil citrato 38 g

Mono- e diglicerídeos 19 g

Polissorbato 80 2 g

Água purificada 500 g

Triidrato de Esomeprazol-Mg foi suspenso em uma solução de

água contendo o aglutinante hidroxipropil metil celulose e o tensoativo polissorbato 80 dissolvidos. A suspensão foi pulverizada sobre sementes de esferas de açúcar em um aparelho de revestimento de leito fluidizado, empregando-se técnica de pulverização de fundo (Wurster).

5 O material de núcleo preparado foi coberto com a camada de sub-revestimento em um aparelho de leito fluidizado, pulverizando-se uma solução de hidroxipropil celulose contendo talco e estearato de magnésio suspensos.

10 A camada de revestimento entérico foi pulverizada como uma dispersão de água sobre as pelotas sub-revestidas obtidas acima, em um aparelho de leito fluidizado.

Mistura de pelotas de Esomeprazol revestidas Entericamente e Estearato-Mg.

15 As pelotas revestidas entericamente, de acordo com o acima, foram misturadas com Estearato-Mg nas proporções de peso dadas abaixo;

Pelotas gastro-resistentes de Esomeprazol	100
Estearato de magnésio	0,2

Carga de cápsulas

Por cápsula

20	Mistura de pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente e Estearato-Mg (ac. com o acima)	86,2 mg
	grânulos* de ASA	325 mg
	Cápsula de gelatina dura tamanho 0	1 pedaço

25 *Grânulos Rhodine® 3118 ASA, Ba 0407231, da Rhodia France. A maioria dos grânulos passam em uma peneira tendo orifícios de 1000 micron e são retidos em uma peneira tendo orifícios de 125 micron.

Cápsulas de acordo com o acima foram colocadas em frascos de plástico (Polietileno de alta densidade, também referido como HDPE) com

frascos de plástico (Polietileno de alta densidade, também referido como HDPE) com dessecante e verificadas quanto à estabilidade. Os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela abaixo;

Meio ambiente	Tempo	dessecante	Soma produtos de degradação, (%) de Esomeprazol	Quantidade de degradação de ASA. (%) SA
	0		0,2	0,2
25/60	3 meses	0,5g	0,2	<0,1
25/60	6 meses	0,5g	0,2	NT

NT = Não testado

5 *Exemplo 4*

Cápsula compreendendo 20 mg de Esomeprazol e 75 mg de ASA (compreendido no tablete).

Princípio: pelotas revestidas entericamente compreendendo triidrato de Esomeprazol-Mg correspondendo a 20 mg de esomeprazol foram produzidas e misturadas com Estearato-Mg, de acordo com o Ex. 2. Esta mistura e tabletes de ASA foram carregados em cápsulas de gelatina dura.

Carga de cápsulas

Por cápsula

Mistura de pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente e Estearato-Mg (ac. com o Exemplo 2, acima)	86,2 mg
Tablete de ASA compreendendo 75 mg de ASA*	Aprox. 97 mg
Cápsula de gelatina dura tamanho 1	1 pedaço

*Tromblyl ®, Ba B 811A da Pfizer. Tabletes não revestidos conformados em cervo, planos, tamanho aproximado de 6-7 mm de diâmetro, 97 mg de peso (como média de 10 tabletes).

De acordo com o acima, as cápsulas foram colocadas em frascos de plástico (Polietileno de alta densidade, também referido como HDPE) com dessecante e verificadas quanto à estabilidade. Os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela abaixo;

Meio ambiente	Tempo	dessecante	% liberada em pH 6,8 após pré-exposição** Esomeprazol	Soma produtos degradação, (%) de Esomeprazol	Quantidade degradação de ASA. (%) SA
	0		93%	0,2	2,3
40/75	1 mês	0,5g		0,5	2,9
25/60	5 meses	0,5 g	94%	0,3	NT

**A dissolução de esomeprazol foi medida em aparelho de dissolução USP No. 2 (pá, 100 rpm) após pré-exposição em 300 ml de HCl 0,1 M por 2 horas, após o que, 700 ml de tampão de fosfato foram adicionados, fornecendo um meio de teste resultante de 1000 ml pH 6,8. Após 30 minutos em pH 6,8, a quantidade de dose nominal liberada foi medida.

Exemplo 5

Cápsula compreendendo 20 mg de Esomeprazol e 100 mg de ASA (compreendida em 100 mg de pelotas revestidas entericamente)

Princípio: pelotas revestidas entericamente compreendendo triidrato de Esomeprazol-Mg correspondendo a 20 mg de esomeprazol foram produzidas e misturadas com Estearato-Mg, de acordo com o Ex. 2. Esta mistura e pelotas revestidas entericamente de ASA foram carregadas em cápsulas de gelatina dura.

Carga de cápsulas

Por cápsula

Mistura de pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente e Estearato-Mg (ac. com o Exemplo 2, acima)

86,2 mg

Pelotas revestidas entericamente com ASA compreendendo 100 mg de ASA*

117,9 mg

Cápsula de gelatina dura tamanho 1

1 pedaço

*teor de cápsulas "Astrix®", ba 298140, produzido pela Fauding & Co Ltd, Austrália.

De acordo com o acima, as cápsulas foram colocadas em

frascos de plástico (Polietileno de alta densidade, também referido como HDPE) com dessecante e verificadas quanto à estabilidade. Os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela abaixo;

Meio ambiente	Tempo	dessecante	% liberada em pH 6,8 após pré-exposição** de Esomeprazol	Soma produtos de degradação, (%) de Esomeprazol	Quantidade de degradação de ASA. (%) SA
	0		93%	0,2	2,7
40/75	1 mês	0,5g		0,3	3,9
25/60	5 meses	0,5 g	95%	0,2	NT

5 **A dissolução de esomeprazol foi medida em aparelho de dissolução USP No. 2 (pá, 100 rpm) após pré-exposição em 300 ml de HCl 0,1 M por 2 horas, após o que 700 ml de tampão de fosfato foram adicionados, fornecendo um meio de teste resultante de 1000 ml pH 6,8. Após 30 minutos em pH 6,8, a quantidade de dose nominal liberada foi medida.

Exemplo 6

10 Cápsula compreendendo 20 mg de Esomeprazol e 75 mg de grânulos de ASA.

Princípio: pelotas revestidas entericamente compreendendo triidrato de Esomeprazol-Mg correspondendo a 20 mg de esomeprazol foram produzidas e misturadas com Estearato-Mg, de acordo com o Ex. 2. Esta
15 mistura e um tampão de ASA compactado suavemente foram carregados em cápsulas de gelatina dura.

Fabricação de pelotas de Esomeprazol revestidas Entericamente

Foi realizada de acordo com o Ex. 2.

20 Mistura de pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente e Estearato-Mg.

Pelotas revestidas entericamente, de acordo com o acima, foram misturadas com Estearato-Mg nas proporções de peso dadas abaixo;

Pelotas gastro-resistentes de Esomeprazol 100

Estearato de Magnésio 0,2

Carga de cápsulas

Por cápsula

5 Mistura de pelotas de Esomeprazol revestidas
entericamente e Estearato-Mg 86,2 mg
(ac. com o acima)

Grânulos de ASA, compactados em um tampão* 75 mg

Cápsula de gelatina dura tamanho 2 1 pedaço

*Grânulos Rhodine® 3118 ASA, Ba FRH 0528131, da Rhodia

10 France. A maioria dos grânulos passam em uma peneira tendo orifícios de 1000 micron e são retidos em uma peneira tendo orifício de 125 micron. O tampão foi posicionado na parte inferior da cápsula, isto é, na parte corporal, em conexão hermética com as paredes internas da cápsula.

15 As cápsulas, de acordo com o acima, foram embaladas em cartuchos de blister, tendo uma película de três camadas de PVC/Aclar®*/PVC e um suporte de folha de alumínio.

(* = película Aclar® é película de policlorotrifluoroetileno atualmente manufaturada pela Honeywell International Inc.)

20 Tais cápsulas também foram colocadas em frascos de plástico (Polietileno de alta densidade, também referido como HDPE) com dessecador e verificadas quanto à estabilidade. Os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela abaixo;

Meio ambiente	Tempo	dessecante	Soma produtos de degradação, (%) de Esomeprazol	Quantidade de degradação de ASA. (%) SA*
	0		0,1	NT
40/75	3 meses	0,5g	0,7	0,1
30/75	3 meses	0,5 g	0,1	0,1

*SA = ácido salicílico

NT = Não testado

25 *Exemplo 7*

Tabletes compreendendo 20 mg de Esomeprazol e 100 mg de

ASA.

Princípio: pelotas revestidas entericamente compreendendo triidrato de Esomeprazol-Mg correspondendo a 20 mg de Esomeprazol são preparadas e sobre-revestidas com uma camada de hidroxipropil metil
5 celulose, e em seguida misturadas com grânulos de ASA e tabletes excipientes e comprimidas e, diversas unidades de tabletes.

Fabricação de pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente

Material de núcleo

10	Sementes de esfera de açúcar aprox. 0,25 a 0,35 mm diâmetro	300 g
	<u>(suspensão para) Camada Ativa</u>	
	Triidrato de esomeprazol-Mg	445 g
	Hidroxipropil metilcelulose	67 g
	Polissorbato 80	9 g
15	Água purificada	2100 g
	<u>(suspensão para) Camada de sub-revestimento</u>	
	Hidroxipropil celulose	90 g
	Talco	340 g
	Estearato de Magnésio	22 g
20	Água purificada	3100 g
	<u>(dispersão para) Camada de Revestimento Entérico</u>	
	Copolímero de ácido Metacrílico tipo C, 30 % de dispersão	1270 g
	Trietil citrato	114 g
	Mono- e diglicerídeos	19 g
25	Polissorbato 80	2 g
	Água purificada	500 g

Triidrato de Esomeprazol-Mg foi suspenso em uma solução de água contendo o aglutinante hidroxipropil metil celulose e o tensoativo polissorbato 80 dissolvidos. A suspensão foi pulverizada sobre sementes de

esferas de açúcar em um aparelho de revestimento de leito fluidizado, empregando-se a técnica de pulverização de fundo (Wurster).

O material de núcleo preparado foi coberto com a camada de sub-revestimento em um aparelho de leito fluidizado, pulverizando-se uma
5 solução de hidroxipropil celulose contendo talco e estearato de magnésio suspensos.

A camada de revestimento entérico foi pulverizada como uma dispersão de água sobre as pelotas sub-revestidas obtidas acima, em um aparelho de leito fluidizado.

10 (solução para) Camada de sobrerrevestimento

Hidroxipropil metil celulose 5-6 cps (mPas) 90 g

Água purificada 2400 g

As pelotas revestidas entericamente, preparadas do Exemplo 2, são cobertas com a camada de sobrerrevestimento em um aparelho de leito
15 fluidizado, pulverizando-se a solução de hidroxipropil metil celulose, de acordo com o acima, sobre elas e secando-se quando a pulverização é completada.

As pelotas de Esomeprazol revestidas entericamente sobrerrevestidas são usadas para produzir tabletagem;

20	<u>Ingredientes</u>	<u>Por 1000 tablets</u>
	Pelotas de esomeprazol revestidas	
	entericamente sobrerrevestidas	103 g
	Grânulos* de ASA	100 g
	Celulose microcristalina (Avicel PH 102)	100 g
25	Sódio Estearil fumarato (Pruv®)	2,9 g
	Soma	305,9 g

*exemplo fornecido, grânulos da Rhodia como no exemplo 2.

Os ingredientes acima são misturados em um misturador de laboratório, tipo Kenwood por 3-4 minutos, em seguida comprimidos em

tabletes em uma máquina de formar tablete adequada, o exemplo não-limitante fornecido é Korsch Pharmapress 106, empregando-se punções biconvexas circulares de 9 mm, ajustando-se o peso médio do tablete a 306 mg/tablete.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem farmacêutica oral compreendendo como ingredientes ativos um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido (PPI), junto com ácido acetil salicílico (ASA) ou um derivado do mesmo e, 5
opcionalmente, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo fato de ser na forma de uma forma de dosagem de combinação fixa oral compreendendo um grupo de unidades físicas separadas, compreendendo o inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e uma ou mais de outras unidades físicas separadas compreendendo o ácido acetil salicílico ou um 10
derivado do mesmo e em que pelo menos o inibidor da bomba de prótons é protegido por uma camada de revestimento entérica.
2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser protegido por uma camada de revestimento entérica e o ácido acetil salicílico ou um 15
derivado do mesmo não ser entericamente revestido.
3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo estar presente ainda em uma forma de liberação imediata.
4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 3, 20
caracterizada pelo fato de as unidades compreendendo inibidor da bomba de prótons serem protegidas por uma camada de revestimento entérica e a unidade compreendendo ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo ser comprimido em um tablete.
5. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 4, 25
caracterizada pelo fato de a unidade compreendendo ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo ser moderadamente comprimido em um tampão.
6. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o tampão de ASA ter uma friabilidade na faixa de 2% - 50 % (p/p).

7. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de dita forma de dosagem ser uma formulação de cápsula ou uma formulação de sachê.

5 8. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de dita forma de dosagem ser uma formulação de tablete de múltiplas unidades.

10 9. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser protegido por duas camadas, uma camada de revestimento entérica e uma camada de sub-revestimento separando o revestimento entérico do inibidor da bomba de prótons.

10. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser omeprazol ou um seu sal alcalino.

15 11. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles.

20 12. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser lansoprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de qualquer um deles.

25 13. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser pantoprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de qualquer um deles.

14. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser rabeprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou

um único enantiômero de um ou outro deles.

15. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser ilaprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um
5 único enantiômero de um ou outro deles.

16. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o inibidor da bomba de prótons ser tenatoprazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um único enantiômero de um ou outro deles.

10 17. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de a quantidade de inibidor da bomba de prótons ser na faixa de 5 a 300 mg e a quantidade de ácido acetil salicílico ser na faixa de 10 a 500 mg.

15 18. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de a quantidade de inibidor da bomba de prótons ser na faixa de 10 a 200 mg.

20 19. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de a quantidade de inibidor da bomba de prótons ser selecionada de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 mg.

20. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de a quantidade de ácido acetil salicílico ser na faixa de 25 a 450 mg.

25 21. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de a quantidade de ácido acetil salicílico ser na faixa de 50 a 400.

22. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de a quantidade de ácido acetil salicílico ser na faixa de 60 a 350 mg.

23. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de a quantidade de ácido acetil salicílico ser na faixa de 75 a 325 mg.

24. Processo para a manufatura de uma forma de dosagem de
5 combinação fixa oral compreendendo um inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e ácido acetil salicílico, caracterizado pelo fato de dito inibidor da bomba de prótons ser preparado na forma de unidades em camadas de revestimento entérico e de as unidades serem carregadas dentro
10 de uma cápsula ou um sachê junto com um ou mais de outras unidades físicas separadas compreendendo ácido acetil salicílico opcionalmente misturado com excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

25. Uso de uma forma de dosagem como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para a prevenção de eventos vasculares
15 tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com tratamento com ácido acetil salicílico.

26. Forma de combinação fixa oral farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma
20 hidratada de qualquer um deles e ácido acetil salicílico, forma de dosagem esta compreendendo um grupo de unidades físicas separadas consistindo do inibidor da bomba de prótons susceptível a ácido e uma ou mais unidades físicas separadas compreendendo o ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo e em que pelo menos o inibidor da bomba de prótons é protegido por
25 uma camada de revestimento entérica, em que dita forma de dosagem é para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o tratamento com ácido acetil salicílico.

27. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 26,

caracterizada pelo fato de a unidade compreendendo ácido acetil salicílico ou um derivado do mesmo ser comprimida e dita forma de dosagem ser para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com tratamento com ácido acetil salicílico.

28. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 26 ou 27, caracterizada pelo fato de a quantidade de esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles ser na faixa de 5 a 300 mg e a quantidade de ácido acetil salicílico ser na faixa de 10 a 500 mg.

29. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada pelo fato de compreender 20 mg de esomeprazol e 325 mg de ácido acetil salicílico.

30. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada pelo fato de compreender 20 mg de esomeprazol e 75 mg de ácido acetil salicílico.

31. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada pelo fato de compreender 40 mg de esomeprazol e 325 mg de ácido acetil salicílico.

32. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada pelo fato de compreender 40 mg de esomeprazol e 75 mg de ácido acetil salicílico.

33. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada pelo fato de compreender 20 mg de esomeprazol e 81 mg de ácido acetil salicílico.

34. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada pelo fato de compreender 40 mg de esomeprazol e 81 mg de ácido acetil salicílico.

35. Uso de uma forma de dosagem como definida em qualquer uma das reivindicações 26 a 34, caracterizado pelo fato de ser para a

manufatura de um medicamento para administração em um mamífero ou homem, em que dito medicamento é para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o

5 tratamento com ácido acetil salicílico.

RESUMO

“FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO PARA A MANUFATURA DE UMA FORMA DE DOSAGEM DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, E, FORMA DE COMBINAÇÃO FIXA ORAL FARMACÊUTICA”

A presente invenção refere-se a uma preparação farmacêutica oral, para uso na prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o uso de ácido acetil salicílico. A presente preparação compreende uma forma de dosagem oral fixa, compreendendo um inibidor da bomba de prótons, em combinação com ácido acetil salicílico. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para a sua manufatura e seu uso em medicina. A presente invenção também refere-se a uma combinação específica compreendendo esomeprazol ou um seu sal alcalino ou uma forma hidratada de qualquer um deles e ácido acetil salicílico, para uso como um medicamento para a prevenção de eventos vasculares tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio ou derrame, e para a prevenção e/ou redução de complicações gastrintestinais associadas com o uso de ácido acetil salicílico.