



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 905**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04820975 .3**

96 Fecha de presentación : **03.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1713476**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Proceso para la preparación de bencimidazoles.**

30 Prioridad: **05.11.2003 IN MU1164/03**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.09.2010

73 Titular/es: **LYKA LABS LIMITED**
77, Nehru Road - Vile Parle (East)
Mumbai, Maharashtra 400 099, IN

72 Inventor/es: **Bajaj, Mannalal Ramgopal;**
Samant, Rajan Shantaram y
Shah, Bharat Babulal

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 344 905 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

Proceso para la preparación de bencimidazoles.

5 **Solicitud relacionada**

En esta solicitud se reivindica la prioridad de la solicitud de patente nacional de India N° de serie 1164/MUM/2003, presentada el 5 de noviembre de 2004.

10 **Campo técnico de la invención**

Esta invención se refiere a un proceso para la preparación de un sistema novedoso de administración de fármacos para los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Más en concreto, esta invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma inyectable liofilizada estable y farmacéuticamente aceptable de Rabeprazol.

15 **Antecedentes y estado anterior de la técnica**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) forman los compuestos emergentes anti-úlceras y ya han superado a los antagonistas H₂ como la Ranitidina. En la actualidad, los IBP son los fármacos elegidos para las úlceras de estómago y duodenales. También se emplean de manera eficaz para aliviar los síntomas de la esofagitis y reflujo gastro-esofágico agudo. Los IBP también se emplean para aliviar la infección por *Helicobacter pylori* que se considera la causa principal de las úlceras de estómago. Los IBP bloquean la producción de ácidos estomacales inhibiendo un sistema en el estómago que se conoce como la bomba de protones, llamado también sistema enzimático de adenosina-trifosfato hidrógeno-potasio.

Omeprazol (también esomeprazol), Lansoprazol, Pantoprazol y Rabeprazol son los principales inhibidores de la bomba de protones (IBP) que se utilizan habitualmente. Debido a la estrecha similitud entre estos IBP, las formulaciones y formas de dosificación pueden formularse de manera similar para todo el grupo de compuestos basándose en un proceso desarrollado para cualquiera dentro del grupo de IBP.

Rabeprazol (comercializado como Aciphex en EE.UU. y otros países) sólo está disponible en forma de comprimido o como comprimidos de liberación retardada en los sistemas novedosos de administración de fármacos (NDDS, por sus siglas en inglés).

En la actualidad se administra Rabeprazol utilizando cualquier ruta adecuada para la administración, tal como rectal, transdérmica y formas similares con una dosis efectiva del principio activo; sin embargo, la administración oral ha sido hasta la fecha la ruta preferida. Las formulaciones de dosificación oral descritas son comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas y similares.

En la solicitud de patente internacional WO9601624 se describe una formulación farmacéutica en la forma de dosificación de comprimidos unitarios múltiples que contiene el principio activo, un inhibidor H⁺K⁺ATPasa lábil al ácido, tal como Rabeprazol, o sus sales alcalinas.

Las formas de dosificación oral de Rabeprazol también se describen en la patente EE.UU. número 5.035.899 y la solicitud de patente internacional WO97/12580 y WO97/25030.

En la patente europea 645140 se describen composiciones de Rabeprazol adecuadas para la administración rectal.

Además, recientemente se han desarrollado las inyecciones para IBP. En la publicación pendiente de examen de la patente japonesa n° JP167587/1984 se describe el proceso para la preparación de la inyección de Omeprazol. El proceso comprende la disolución de la sal de sodio de Omeprazol en agua esterilizada, la filtración y la liofilización de la solución para producir el producto liofilizado. Este producto liofilizado se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 para inyectables, dihidrogenofosfato de sodio y agua esterilizada.

En el caso de Lansoprazol, se prepara la inyección liofilizada disolviendo el producto liofilizado de Lansoprazol en una mezcla de ácido y al menos uno de entre etanol, propilenglicol y polietilenglicol, tal como se describe en la patente japonesa pendiente de examen n° JP138213/1990.

En la solicitud de patente internacional WO0241919 se describe la formulación inyectable liofilizada de Pantoprazol. Se describe la liofilización de las soluciones acuosas de Pantoprazol, ácido etilendiaminotetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio.

Las formulaciones liofilizadas de Omeprazol y Lansoprazol, tal como se describen en la solicitud de patente internacional WO9402141, comprenden los compuestos de bencimidazol o sus sales, a los que se añaden un disolvente acuoso con un pH no inferior a 9,5 y no superior a 11,5.

En EP1310252 se describe una composición inyectable que comprende un compuesto de bencimidazol que posee acción anti-úlceras y un álcali fuerte (por ejemplo, un hidróxido de un metal alcalino, tal como hidróxido de sodio).

ES 2 344 905 T3

Sin embargo, no existe una formulación o sistema de administración para Rabeprazol, en especial en forma inyectable. Hemos desarrollado una forma de dosificación inyectable, estable, liofilizada de Rabeprazol, cuyo proceso también podría emplearse con otros IBP, tales como Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, etc.

5

Objetivo de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación estabilizada farmacéuticamente aceptable de los inhibidores de la bomba de protones y, en particular, una inyección liofilizada estabilizada de Rabeprazol.

10

Descripción resumida de la invención

Según la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un sistema estabilizado de administración de fármacos que comprende la disolución de hidróxido de sodio en agua adecuada para inyectables y ajuste del pH de la solución por encima de 12,0, la adición de manitol y un compuesto de bencimidazol a la solución indicada anteriormente, manteniendo al mismo tiempo el pH de dicha solución; la preparación de la solución a un volumen deseado con agua adecuada para inyectables y la liofilización de dicha solución preparada para obtener en forma de polvo el sistema de administración del fármaco que puede reconstituirse con un disolvente aceptable para el uso parenteral con el fin de formar una solución inyectable, manteniendo al mismo tiempo la solución a una temperatura de $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante todo el proceso antes de la liofilización.

Dicha forma en polvo, que contiene (a) Rabeprazol o sus sales en una cantidad total terapéuticamente efectiva que constituye entre aproximadamente un 8% y aproximadamente un 77% en peso y (b) manitol entre un 19% y un 88% en peso, de la composición.

En particular, el proceso de preparación de un sistema de administración de fármacos estabilizado proporciona dicha composición que puede reconstituirse con un disolvente líquido aceptable para el uso parenteral, preferiblemente un líquido acuoso, para formar una solución inyectable.

Dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende la liofilización de una solución acuosa que comprende Rabeprazol, manitol, compuestos alcalinos y opcionalmente otros excipientes para formar un polvo fácilmente reconstituible.

35

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un sistema novedoso de administración de fármacos para los inhibidores de la bomba de protones que comprende la reconstitución de una dosis unitaria de la composición en un volumen fisiológicamente aceptable de un disolvente líquido aceptable para el uso parenteral, con el fin de formar una solución inyectable.

40

Dichas sales de Rabeprazol pueden estar en forma de sales de un metal alcalino o alcalinotérreo. Dichas sales de un metal alcalino podrían ser de sodio o potasio y las de un metal alcalinotérreo podrían ser de calcio o magnesio.

Dicho sistema comprende Rabeprazol sodio, manitol y compuestos alcalinos en forma de una inyección liofilizada estabilizada. Dicho compuesto alcalino es preferiblemente hidróxido de sodio. El pH de dicho sistema después de la reconstitución se encuentra entre 9 y 11.

45

Además, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicho sistema de administración de fármacos que comprende la disolución de hidróxido de sodio en Agua para inyectables para ajustar el pH por encima de 12,0, la adición de Manitol y Rabeprazol sodio a dicha solución anterior; el mantenimiento del pH al mismo valor; la preparación de un volumen con Agua para inyectables; la filtración aséptica de dicha solución a través de un papel filtro 0,2211; y el llenado de dicha solución filtrada a un vial de 10 ml previamente esterilizado, después del taponado parcial, la carga de los viales en un liofilizador y la liofilización de dicha solución para obtener dicho sistema de administración de fármacos.

55

El proceso de estabilización y los excipientes o ingredientes farmacéuticos usados en el mismo proporcionan una estabilidad y eficacia únicas y novedosas a la composición.

El término "Rabeprazol" no pretende limitarse exclusivamente a Rabeprazol, sino que pretende incluir todos los compuestos de bencimidazol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

Descripción detallada

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende, en forma de polvo, un sistema estabilizado de administración de fármacos según las siguientes reivindicaciones. Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la disolución de hidróxido de sodio en agua adecuada para inyectables y el ajuste del pH de la solución por

65

ES 2 344 905 T3

encima de 12,0, la adición de manitol y un compuesto de bencimidazol a la solución anterior, manteniendo al mismo tiempo el pH de dicha solución; la preparación de la solución al volumen deseado con agua adecuada para inyectables y la liofilización de dicha solución preparada para obtener en polvo el sistema de administración de fármacos que puede reconstituirse con un disolvente aceptable para el uso parenteral con el fin de formar una solución inyectable.

5 El proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende en forma de polvo: (a) Rabeprazol o sus sales en una cantidad total terapéuticamente efectiva que constituye entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 77% en peso y (b) manitol entre el 19% y el 88% en peso de la composición.

10 Particularmente, dicha composición puede reconstituirse con un disolvente aceptable para el uso parenteral, preferiblemente un líquido acuoso, para formar una solución inyectable.

Se incorporan estabilidad y eficacia a la composición mediante el proceso novedoso y los excipientes e ingredientes farmacéuticos empleados.

15 Un proceso para la preparación de una composición que comprende la liofilización de una solución acuosa que contiene Rabeprazol, manitol, compuestos alcalinos y, opcionalmente, otros excipientes para formar un polvo fácilmente reconstituible.

20 La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un sistema novedoso de administración de fármacos para inhibidores de la bomba de protones que comprende la reconstitución de una dosis unitaria de la composición en un volumen fisiológicamente aceptable de un disolvente líquido aceptable para el uso parenteral con el fin de formar una solución inyectable.

25 Dichas sales de Rabeprazol pueden estar en la forma de sales de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo. Dichas sales de un metal alcalino podrían ser de sodio o potasio y dichas sales de un metal alcalinotérreo podrían ser de calcio o magnesio.

30 Dicho sistema comprende Rabeprazol sodio, manitol y compuestos alcalinos en forma de una inyección liofilizada estabilizada.

Dicho compuesto alcalino indicado es preferiblemente hidróxido de sodio. El pH de dicho sistema después de la reconstitución se encuentra entre 9 y 11.

35 Además, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicho sistema de administración de fármacos que comprende la disolución del hidróxido de sodio en Agua para inyectables para ajustar el pH por encima de 12,0, la adición de Manitol y Rabeprazol sodio a dicha solución anterior; el mantenimiento del pH al mismo valor; la preparación de un volumen con Agua para Inyectables; la filtración aséptica de dicha solución a través de un papel filtro de 0,22 μm ; y el llenado de dicha solución filtrada en un vial de 10 ml previamente esterilizado; la temperatura de la solución deberá mantenerse a $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante todo el procedimiento, después del taponado parcial, la carga de los viales en un liofilizador y la liofilización de dicha solución para obtener dicho sistema de administración de fármacos.

45 El Rabeprazol descrito anteriormente en la presente invención está presente en una composición en polvo reconstituible con una cantidad total de aproximadamente un 8% a aproximadamente 77%, preferiblemente entre aproximadamente un 19% y aproximadamente un 62%.

Dicho manitol se encuentra en el intervalo entre 19% y 88%, preferiblemente entre 30% y 80%.

50 Los compuestos de bencimidazol y/o sus sales son estables en el intervalo de pH alcalino y su estabilidad disminuye al disminuir los valores del pH. Por lo tanto, el pH de la composición tras la reconstitución deberá encontrarse entre 9 y 11.

A continuación se ilustrará adicionalmente la presente invención mediante el siguiente ejemplo no limitante.

55 Ejemplo

Se disolvió hidróxido de sodio en Agua para inyectables (aproximadamente 38 litros) con el fin de preparar una solución a 0,01M. El pH de dicha solución se ajustó por encima de 12,0. A la solución anterior se añadieron manitol (600 g) y Rabeprazol sodio (447 g), manteniendo el pH y preparando un volumen de 40 litros. La solución anterior se filtró asépticamente a través de un filtro de papel de 0,22 μm y se vertieron 2,0 ml de la solución filtrada en viales de 10 ml previamente esterilizados; la temperatura debe mantenerse a $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante todo el procedimiento. Después del taponado parcial, se cargaron los viales en el liofilizador. Se mantuvo la temperatura de la bandeja del liofilizador a $5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante la operación de carga.

65 Después de cargar los viales, éstos se enfriaron hasta -40°C y se mantuvieron a esta temperatura durante 2 horas. Al final de estas 2 horas, se enfrió el refrigerante a menos de -40°C . A continuación, se hizo el vacío en el refrigerante a menos de 200 micras antes de abrir la válvula tipo mariposa. Después de abrir esta válvula, durante la primera hora,

ES 2 344 905 T3

se dejó se estabilizasen que las condiciones en la cámara de liofilización. Durante las siguientes 4 horas, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a -20°C. Durante las siguientes 6 horas, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a -10°C. Durante las siguientes 4 horas, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a -5°C.

5 Durante las siguientes 4 horas, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a 0°C. Durante la siguiente hora, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a 5°C. Durante las siguientes 2 horas, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a 10°C. Durante la siguiente hora, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a 15°C. Durante la siguiente hora, se mantuvo la temperatura del medio de calentamiento a 20°C. A
10 continuación, la temperatura del medio de calentamiento se mantuvo a 30°C hasta que se alcanzó el punto de 4 micras.

Se dio por terminado el ciclo al alcanzar el punto final de 4 micras, se cerró la válvula tipo mariposa y se rompió el vacío, usando nitrógeno filtrado estéril. Después de terminarse el lote, se llevó a cabo el taponado y sellado completos.

15 La formulación producida contenía los siguientes componentes en las siguientes cantidades.

Rabeprazol sodio para la inyección 20 mg/vial

Ingredientes	Especificación	Cantidad por vial	Cantidad en 300 ml (150 viales)	Cantidad en 20.000 viales
Rabeprazol sodio eq. a Rabeprazol	IH	20 mg	3,352 g	447 g
Manitol	IP	30 mg	4,5 g	600 g
Hidróxido de sodio	IP	0,8 mg para ajustar el pH	120 mg	16 g
Agua para inyectables antes de la liofilización c.s.p.	IP	2,0 ml	300 ml	40 l

45 El ejemplo mencionado anteriormente para Rabeprazol y el proceso de liofilización, así como las condiciones que incluyen el pH y los ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables usados en la presente invención, son aplicables también a otros inhibidores de la bomba de protones y las formas de dosificación liofilizada de los mismos.

50 Se realizaron estudios de estabilidad de acuerdo con las directrices de la ICH para dicha composición de Rabeprazol bajo condiciones aceleradas y los resultados obtenidos fueron satisfactorios. Aunque la presente invención se describe anteriormente haciendo referencia a las realizaciones preferidas o ilustrativas, dichas realizaciones no pretenden ser exhaustivas o limitantes de la invención.

55 Referencias citadas en la descripción

60 Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 65 • IN 1164MUM2003 [0001]
- WO 9601624 A [0007]

ES 2 344 905 T3

- US 5035899 A [0008]

- WO 9712580 A [0008]

5 • WO 9725030 A [0008]

- EP 645140 A [0009]

- JP 59167587 A [0010]

10 • JP 2138213 A [0011]

- WO 0241919 A [0012]

15 • WO 9402141 A [0013]

- EP 1310252 A [0014]

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 344 905 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para la preparación de un sistema estabilizado de administración de fármacos que comprende la disolución de hidróxido de sodio en agua adecuada para inyectables, el ajuste del pH de la solución por encima de 12,0, la adición de manitol y un compuesto de bencimidazol a dicha solución anterior, manteniendo al mismo tiempo el pH de dicha solución; la preparación de la solución a un volumen deseado con agua adecuada para inyectables y la liofilización de dicha solución preparada para obtener en forma de polvo el sistema de administración de fármacos que puede reconstituirse con un disolvente aceptable para el uso parenteral con el fin de formar una solución inyectable, manteniendo al mismo tiempo la solución a una temperatura de $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante todo el proceso antes de la liofilización.
- 10 2. Proceso, según la reivindicación 1, que comprende la etapa de filtrar dicha solución antes de la liofilización.
- 15 3. Proceso, según la reivindicación 2, en el que la filtración se realiza asépticamente a través de un papel filtro de $0,22 \mu\text{m}$.
- 20 4. Proceso, según la reivindicación 3, que comprende la transferencia de dicha solución filtrada a viales previamente esterilizados.
- 25 5. Proceso, según la reivindicación 4, en el que los viales son viales de 10 ml.
- 30 6. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de bencimidazol comprende Rabeprazol o una o más de sus sales.
- 35 7. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se incluyen en el sistema uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 8. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de bencimidazol se proporciona en la forma de una sal de un metal alcalino o una sal de un metal alcalinotérreo.
- 45 9. Proceso, según la reivindicación 8, en el que dicha sal de un metal alcalino es una sal de sodio o una sal de potasio.
- 50 10. Proceso, según la reivindicación 8, en el que dicha sal de un metal alcalinotérreo es una sal de calcio o una sal de magnesio.
- 55 11. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la reconstitución del sistema de administración de fármacos en un disolvente aceptable para el uso parenteral con el fin de formar una solución inyectable, siendo el pH de dicha solución inyectable entre 9 y 11.
- 60 12. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto de bencimidazol está presente en el sistema de administración de fármacos en una cantidad entre 8% y 77% en peso del mismo.
- 65 13. Proceso, según la reivindicación 12, en el que el compuesto de bencimidazol está presente en el sistema de administración de fármacos en una cantidad entre 19% y 62% en peso del mismo.
14. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y la 13, en el que el manitol está presente en el sistema de administración de fármacos en una cantidad entre 19% y 88% en peso del mismo.
15. Proceso, según la reivindicación 14, en el que el manitol está presente en el sistema de administración de fármacos en una cantidad entre 30% y 88% en peso del mismo.