

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 792**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2007 E 07804623 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2046334**

54 Título: **Composiciones y métodos para la inhibición de la secreción de ácido gástrico usando derivados de pequeños ácidos dicarboxílicos en combinación con IBP**

30 Prioridad:

25.07.2006 US 832944 P

07.11.2006 US 857132 P

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

23.10.2014

73 Titular/es:

VECTA LTD. (100.0%)

**16 Abba Hillel St., Aurec House, 14th Floor
52506 Ramat Gan, IL**

72 Inventor/es:

**MARASH, MICHAEL;
KOSTADINOV, ALEKSEY y
ATAROT, TAL**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 511 792 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

Composiciones y métodos para la inhibición de la secreción de ácido gástrico usando derivados de pequeños ácidos dicarboxílicos en combinación con IBP

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas composiciones orales para la inhibición de la secreción de ácido gástrico que comprenden un inhibidor de la bomba de protones junto con uno o más derivados de pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos, en los que los derivados poseen un efecto retardado y/o sostenido mejorado sobre la actividad del IBP o una estabilidad farmacológica acelerada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas. La presente invención se refiere adicionalmente a un método de uso de dichas composiciones para la reducción de la secreción de ácido gástrico en un mamífero.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Un amplio número de afecciones patológicas están caracterizadas por la necesidad de suprimir la secreción de ácido gástrico. Dichas afecciones incluyen, pero no se limitan a, el síndrome de Zollinger / Ellison (ZES), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad de úlcera péptica, úlceras duodenales, esofagitis, y similares. Las afecciones tales como las úlceras pépticas pueden tener complicaciones graves y representan algunas de las enfermedades más prevalentes en las naciones industrializadas.

20

Actualmente, las principales terapias empleadas en el tratamiento del ERGE y de las enfermedades de úlcera péptica incluyen agentes para la reducción de la acidez del estómago, por ejemplo, mediante el uso de antagonistas del receptor de la histamina H₂ o de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los IBP actúan mediante la inhibición de las bombas de protones ATPasa de H⁺/K⁺ de las células parietales responsables de la secreción del ácido procedente de estas células. Los IBP, tales como el omeprazol, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se desvelan, por ejemplo, en el documento EP 05129, en el documento EP 124495 y en la Patente de EE.UU. N^o 4.255.431.

25

30

Los agentes IBP son profármacos ácidos lábiles que se administran habitualmente en gránulos con un recubrimiento entérico y son bases débiles. Después de su absorción en el intestino delgado, los IBP se acumulan preferentemente en el medio ácido de las células parietales que secretan el ácido. El entorno ácido del medio ácido de las células parietales provoca la conversión de los profármacos en las sulfenamidas activas, que son los agentes activos que se unen e inhiben las bombas ATPasa de H⁺/K⁺ de las células parietales. Por lo tanto, se requiere la preactivación de las células parietales para la conversión de los IBP en su forma activa protonada. La preactivación de las células parietales se consigue habitualmente mediante la ingestión de alimentos, lo que inicia la activación de las células parietales dependiente de la gastrina. De hecho, se indica a los pacientes que tomen los IBP una hora antes de la ingesta de alimentos con el fin de garantizar que las células parietales están activadas cuando el IBP alcanza las células parietales a través del torrente sanguíneo.

35

40

A pesar de su bien documentada eficacia, los IBP tienen unas limitaciones notables. La conversión del IBP en su forma activa requiere la preactivación de las células parietales. La preactivación de las células parietales se consigue normalmente mediante la ingestión de alimentos. Por lo tanto, el IBP debe ser tomado antes de la ingestión de alimentos con objeto de sincronizar la preactivación de las células parietales y la absorción del IBP en la sangre. Adicionalmente, los IBP tienen un inicio de la acción farmacológica relativamente lento, que puede necesitar varios días para conseguir un estado estacionario de supresión ácida máxima y el alivio de los síntomas, limitando su utilidad en la terapia a demanda del ERGE (Sachs G, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13 Supl. 1: S35 - 41).

45

50

Además, el fracaso de los IBP para proporcionar una supresión de 24 h del ácido gástrico y la progresión nocturna del ácido da lugar a una acidez gástrica nocturna y dolor en pacientes con ERGE, incluso con una dosificación de dos veces al día de los IBP (Tytgat GN, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13 Supl. 1: 529 - 33; Shaker R. y col., Am. J. of Gastroenterology, 98 (7), 2003). Finalmente, estos fármacos muestran una sustancial variabilidad intra e inter-pacientes en su farmacocinética (Hatlebakketal., Clin Pharmacokinet. 1996; 31 (5): 386 - 406). Por lo tanto, una mejora en las necesidades no satisfechas por los IBP es un reto bien conocido en la gastroenterología.

55

El ácido maleico y el ácido succínico, caracterizados químicamente como ácidos dicarboxílicos de cuatro carbonos, son potentes estimulantes de la secreción de ácido gástrico (Teyssen y col., J. Clin Invest. 1999 103 (5): 707 - 713). Teyssen y col. estudiaron la estimulación del ácido gástrico en bebidas alcohólicas fermentadas (que contienen dichos compuestos) (por ejemplo, cerveza y vino). Interesantemente, se averiguó que el ácido maleico y el ácido succínico estimulaban la producción de ácido gástrico en seres humanos, como la producida por la cerveza, el champán, el vino y la pentagastrina (un potente estímulo exógeno para inducir la secreción ácida), pero sin que la gastrina fuera un mediador de la acción (Teyssen y col., J. Clin Invest. 1999).

60

65

La Patente de EE.UU. N^o 5.559.152 desvela que una mezcla de ácido succínico y ácido cítrico en la dosis de 3,5 mg/kg es capaz de inducir la secreción de ácido gástrico en perros, según se refleja por una significativa reducción

en el pH de los jugos gástricos medido en un estómago vacío 40 min después de la administración del fármaco. Esta patente desvela adicionalmente que los ácidos succínico y cítrico estimulan la secreción ácida en voluntarios humanos sanos.

5 Pokrovskiy y col. (Physiologicheskii Zhurnal 10: 1567 - 1573, 1973) también desvelaron que las moléculas implicadas en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs) tales como el piruvato, el succinato, el alfa-cetoglutarato, el malato o la glucosa, pueden estimular la secreción de protones en un modelo *ex vivo* de mucosa de rana.

10 Las solicitudes pendientes de publicación PCT/IB2005/002223 (publicadas como el documento WO 2006/120500 y el documento US 2006/0257467) describen composiciones orales que comprenden un IBP como un inhibidor de la secreción de ácido gástrico y una o más moléculas de pequeños ácidos dicarboxílicos. Las moléculas de pequeños ácidos carboxílicos eran capaces de mejorar la actividad antiácida del IBP en el estómago.

15 El documento US2006/135406 se refiere a composiciones que comprenden un inhibidor irreversible de la bomba de protones ATPasa de H⁺/K⁺ como un inhibidor de la secreción de ácido gástrico, y pentagastrina o un análogo de pentagastrina como un activador de las células parietales en la luz gástrica. El documento US5.559.152 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una mezcla de ácido succínico y ácido cítrico para su uso en el tratamiento de intoxicaciones alcohólicas y del síndrome de abstinencia al alcohol. Vitale y col., American Journal of Physiology, vol. 187, no. 3, páginas 427 - 431, 1956 se refieren a la oxidasa de succínico y málico en la producción del ácido clorhídrico gástrico.

20 Las Patentes de EE.UU. Nº 6.489.346; 6.645.988; y 6.699.885; a favor de Phillips (conjuntamente las "patentes de Phillips") desvelan composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales provocados por el ácido mediante el uso de composiciones orales que consisten en un IBP, al menos un agente tamponante y activadores específicos de las células parietales. Los activadores de las células parietales desvelados en las patentes de Phillips incluyen, por ejemplo, chocolate, bicarbonato de sodio, calcio, aceite de menta, aceite de hierbabuena, café, té y colas, cafeína, teofilina, teobromina y residuos de aminoácidos. Según se indica en las patentes de Phillips, todos estos activadores propuestos de las células parietales inducen la liberación endógena de gastrina, dando lugar a unos efectos estimulantes sobre la secreción ácida.

25 El desarrollo de un tratamiento eficaz para las patologías en las que se requiere la inhibición de la secreción de ácido gástrico satisfaría una necesidad largamente percibida. A pesar del amplio uso de los IBP, todavía existe una necesidad de aumentar la eficacia del IBP, por ejemplo, un efecto prolongado para controlar la progresión nocturna de ácido, un mayor efecto con una dosis más reducida, una administración independiente de las comidas y el control de la producción nocturna de ácido. La invención desvelada por los solicitantes en este documento satisface muchas de estas necesidades no satisfechas.

SUMARIO DE LA INVENCION

40 Es el objeto de la presente invención proporcionar composiciones basadas en un IBP con una actividad mejorada en la inhibición de la secreción de ácido gástrico.

45 En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un inhibidor irreversible de la bomba de protones ATPasa de H⁺/K⁺ (IBP) y uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos elegidos de entre ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo de moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos que son uno o más de: ácido maleico, ácido succínico, piruvato, citrato, fumarato, α-cetoglutarato, succinil-CoA y oxaloacetato, en las que los derivados poseen una activación de las células parietales retardada y/o sostenida o una estabilidad farmacológica acelerada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas, mejorando así el efecto antisecretor en combinación con el IBP.

50 Las partículas del IBP están formuladas como gránulos de liberación retardada con recubrimiento entérico o como gránulos recubiertos con polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo.

55 La composición se formula como comprimidos recubiertos a presión o bicapa que comprenden el IBP con recubrimiento entérico en una capa y los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, tanto no recubiertos como recubiertos con hidroxipropil metil celulosa, en una segunda capa; como una forma de dosificación individual que comprende cápsulas de gelatina dura que comprenden una población mixta de microesferas; o una forma de dosificación sólida en la que la forma de dosificación sólida es una cápsula o un comprimido multilaminar que contiene las partículas del IBP y las partículas del derivado de ácido carboxílico alifático.

60 Los derivados de las moléculas de ácido que se van a usar como mejoradores del efecto antisecretor del inhibidor de la bomba de protones son ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos implicados en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs), más preferiblemente ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo de ácidos dicarboxílicos alifáticos con entre tres y diez carbonos en la cadena alifática. Los más preferidos son los ésteres de metilo o de etilo del ácido succínico o del ácido maleico. Las presentes composiciones pueden usarse para el tratamiento de un sujeto que padece trastornos

crónicos o agudos en los que se requiere la supresión de la secreción ácida del estómago.

Los inhibidores de la bomba de protones de bencimidazol sustituido de acuerdo con la presente invención son compuestos que inhiben la actividad de la bomba de protones trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de H^+/K^+ en las células parietales gástricas. En su forma de profármaco, el IBP no está ionizado, y por lo tanto es capaz de atravesar la membrana celular de las células parietales. Una vez que alcanza las células parietales, el IBP no ionizado se mueve hacia la porción secretora de ácido de las células parietales activadas, el canalículo secretor. El IBP atrapado en el canalículo se protona, convirtiéndose así en la forma activa de sulfenamida, que puede formar enlaces covalentes de disulfuro con residuos de cisteína de la subunidad alfa de la bomba de protones, inhibiendo así irreversiblemente la bomba de protones.

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de los inventores de que aunque las moléculas de ácidos dicarboxílicos alifáticos específicas implicadas en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs), tales como el ácido maleico y el ácido succínico, pueden activar las células parietales, mejorando así la actividad de los inhibidores de la bomba de protones en la inhibición de la secreción de ácido gástrico, algunos derivados específicos de dichas moléculas ácidas son más eficaces en la inhibición de la secreción de ácido gástrico en combinación con un IBP. Sin ceñirnos a ninguna teoría, se cree que los derivados poseen una activación de las células parietales retardada y/o sostenida o una estabilidad farmacológica acelerada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas, permitiendo así un adecuado solapamiento de los perfiles farmacodinámicos de estos dos componentes. Por lo tanto, la activación sincronizada de las células parietales por los derivados de la presente invención maximiza la inhibición de las bombas por parte del IBP.

Las composiciones de la presente invención muestran las siguientes ventajas sobre las composiciones conocidas basadas en un IBP que aspiran a reducir la secreción de ácido gástrico. Las presentes composiciones permiten una preactivación eficaz de las células parietales por parte de los derivados de la presente invención, en lugar de mediante la ingestión de alimentos. La preactivación de las células parietales por parte de estos derivados es necesaria con objeto de permitir un adecuado solapamiento de los perfiles farmacodinámicos de los derivados y del IBP. Los agentes activos combinados de las presentes composiciones proporcionan una solución eficaz para la administración al acostarse de IBP en pacientes con ERGE a quienes se les indica que no ingieran alimentos al acostarse.

Los derivados de las moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos descritos en este documento pueden comprender sales, ésteres, aldehídos, cetonas, nitrilos, alcoholes, polimorfos, hidratos o confórmeros, siempre que los derivados posean una activación de las células parietales sostenida y/o retardada o una estabilidad farmacológica acelerada en comparación con las moléculas de ácido carboxílico no derivatizadas. Más específicamente, los derivados de las moléculas de ácido carboxílico son ésteres de dichas moléculas de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos, más preferiblemente ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo de ácidos dicarboxílicos alifáticos con entre tres y diez carbonos en la cadena alifática. Lo más específicamente, los derivados son ésteres de dimetilo o de dietilo de moléculas de ácidos dicarboxílicos tales como ácido dimetil o dietil succínico.

Las moléculas de ácidos carboxílicos descritas en este documento son ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos saturados o no saturados implicados en el ciclo de Krebs. Más específicamente, los ácidos carboxílicos alifáticos son ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos saturados o no saturados con entre tres y seis carbonos en la cadena alifática, tales como el ácido maleico, el ácido succínico o el ácido cítrico. También se describen en este documento otras moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos implicadas en el ciclo de Krebs tales como, por ejemplo, piruvato, α -cetogluturato, succinil-CoA, fumarato u oxalacetato.

Las moléculas de ácido preferidas de acuerdo con la presente invención son ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo del ácido maleico, del ácido succínico o del ácido cítrico, lo más preferiblemente éster de dimetilo o éster de dietilo del ácido succínico o una combinación de los mismos (por ejemplo, diéster del ácido succínico en el que un extremo carboxílico está esterificado en un éster de metilo, y el segundo extremo carboxílico está esterificado en un éster de etilo). También es posible que los derivados de las moléculas de ácido de la presente invención se combinen en una composición con las moléculas de ácido no derivatizadas y el IBP con objeto de obtener ambos efectos inmediato y retardado o sostenido de las moléculas de ácido sobre la activación de las células parietales. Por ejemplo, en una forma de realización preferida, la composición comprende una combinación de ácido succínico, ácido monometil, dimetil, monoetil o dietil succínico y un IBP.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son composiciones orales.

Los principios activos de la presente invención se formulan preferiblemente en una forma de dosificación oral individual, preferiblemente una forma de dosificación sólida. En este caso, la actividad del IBP y del derivado de ácido carboxílico alifático se sincroniza debido al efecto retardado y/o sostenido del derivado del ácido carboxílico alifático. Por lo tanto, en una forma de realización, el IBP y el derivado de ácido carboxílico alifático de acuerdo con la presente invención pueden formularse como comprimidos bicapa o multilaminares, comprimidos recubiertos por presión o cápsulas de gelatina dura que comprenden múltiples microesferas.

El IBP y el derivado de ácido carboxílico alifático están separados físicamente con objeto de evitar daños en el IBP durante el almacenamiento.

De acuerdo con una forma de realización, la forma de dosificación sólida de la presente invención es una cápsula o un comprimido multilaminar que contiene las partículas del IBP recubiertas con polímeros entéricos de liberación dependiente del pH o con polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo, y partículas del derivado del ácido carboxílico alifático. Si fuera necesario, las partículas del derivado del ácido carboxílico alifático se formulan como una formulación de retención gástrica tal como una formulación bioadhesiva, una formulación de tipo acordeón o una formulación flotante o una formulación de liberación retardada, con objeto de prolongar el tiempo de liberación en el estómago. También es posible formular diferentes derivados del ácido carboxílico alifático en una forma de dosificación oral individual en la que cada derivado tenga un perfil de retención gástrica o de liberación retardada diferente.

Los principios activos de la presente invención también pueden formularse en formas de dosificación por separado. Por ejemplo, el derivado del ácido carboxílico alifático de acuerdo con la presente invención puede formularse en una forma de dosificación sólida tal como cápsulas o comprimidos, y el IBP puede formularse en una forma de dosificación sólida por separado, preferiblemente cápsulas o comprimidos que comprenden microesferas entéricas con polímeros de liberación dependiente del pH o polímeros de liberación no entérica dependiente del tiempo. Las formas de dosificación por separado pueden proporcionarse como un kit que contiene las partículas del derivado del ácido carboxílico alifático en una forma de dosificación, y las partículas del IBP en una forma de dosificación por separado. En este caso, las partículas del derivado del ácido carboxílico alifático se administran junto con el IBP de forma que hay al menos un cierto solapamiento cronológico en su actividad fisiológica. El IBP y el derivado del ácido carboxílico alifático pueden ser administrados simultáneamente y/o secuencialmente.

Cuando los principios activos de la presente invención están presentes como un kit, también pueden estar formulados en una forma de dosificación adecuada para su administración parenteral, tal como la administración intravenosa, la administración bucal y la inyección subcutánea. También es posible que uno de los principios activos se administre por vía oral (tal como las moléculas del derivado de ácido carboxílico alifático en comprimidos o en cápsulas) y el segundo principio activo (IBP) se administre parenteralmente mediante una inyección intravenosa, administración bucal o inyección subcutánea.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición o a un kit como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno en el que se requiere la supresión de la secreción de ácido gástrico o un trastorno tratado normalmente mediante la supresión de la secreción de ácido gástrico.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para prevenir o tratar patologías en un mamífero en el que se requiere la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Preferiblemente el mamífero es un ser humano. Las composiciones de la presente invención son eficaces tanto en el tratamiento de patologías como para minimizar los riesgos de desarrollar dichas patologías antes de la aparición de los síntomas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en un amplio número de afecciones patológicas que se tratan mediante la supresión de la secreción de ácido gástrico. Dichas afecciones incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Zollinger / Ellison (ZES), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esofagitis, enfermedades por úlcera péptica, úlceras duodenales, gastritis y erosiones gástricas, dispepsia, gastropatía inducida por AINEs, y similares.

La presente invención también incluye un kit farmacéutico, preferiblemente un kit farmacéutico oral. El kit comprende típicamente como principios activos una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (i) uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos de acuerdo con la presente invención; y (ii) un inhibidor de la bomba de protones ATPasa de H^+/K^+ de bencimidazol sustituido. Los principios activos están formulados en formas de dosificación unitarias por separado. El kit puede usarse para tratar o para prevenir un trastorno en un sujeto en el que se requiere la supresión de la secreción de ácido gástrico mediante la administración a un sujeto de los principios activos. El uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos se administran típicamente simultáneamente, antes o después de la administración del IBP.

Estas y otras formas de realización adicionales serán apreciables a partir de la descripción detallada y los ejemplos que siguen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** demuestra que el éster de dimetilo del ácido succínico es capaz de mejorar la producción de ácido gástrico incluso 60 minutos después de la dosificación.

La **Figura 2** demuestra que el éster de dimetilo del ácido succínico es capaz de mejorar la actividad del pantoprazol sobre la secreción de ácido gástrico cuando el éster de dimetilo del ácido succínico se administraba 30 min antes de la administración de pantoprazol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones de la presente invención proporcionan una combinación única de un IBP como un inhibidor de la secreción de ácido gástrico, y uno o más derivados de moléculas de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos como activadores de las células parietales, en las que los derivados poseen una activación de las células parietales retardada o sostenida o una estabilidad farmacológica acelerada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas.

Un "derivado" de un compuesto significa un compuesto modificado químicamente en el que la modificación química tiene lugar en uno o más grupos funcionales del compuesto. Sin embargo, se espera que el derivado conserve la actividad farmacológica del compuesto a partir del cual deriva.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para prevenir o tratar patologías en un mamífero en las que se requiera la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Las composiciones de la presente invención son eficaces tanto en el tratamiento de patologías como para minimizar el riesgo de desarrollar dichas patologías antes de su aparición. Dichas patologías incluyen por ejemplo: esofagitis por reflujo, gastritis, duodenitis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento o la prevención de otros trastornos gastrointestinales en los que es deseable un efecto inhibitor del ácido gástrico, por ejemplo, en pacientes con un tratamiento de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (incluyendo ácido acetilsalicílico a bajas dosis), en pacientes con dispepsia no ulcerosa, en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático (ERGE), y en pacientes con gastrinomas. También pueden usarse en pacientes en situaciones de cuidados intensivos, en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda tales como úlceras pépticas hemorrágicas, en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior no varicosa, para la prevención de hemorragias de la mucosa relacionadas con el estrés, en estados pre y postoperatorios para evitar la aspiración de ácido gástrico y para prevenir y tratar úlceras por estrés. Además, pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori* y de enfermedades relacionadas con éstas. Otras afecciones adecuadas para su tratamiento incluyen, pero no se limitan a, el síndrome de Zollinger - Ellison (ZES), el síndrome de Werner y la mastocitosis sistémica.

Los derivados de la presente invención poseen una activación de las células parietales retardada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas. Por ejemplo, los derivados poseen una activación de las células parietales que se inicia aproximadamente 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min, 105 min o 120 min después de su administración.

En otra forma de realización, los derivados de la presente invención poseen una activación de las células parietales sostenida en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas. Por ejemplo, los derivados poseen una activación de las células parietales que se prolonga durante al menos aproximadamente 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min, 105 min o 120 min después de su administración.

En otra forma de realización más, los derivados de la presente invención poseen una activación de las células parietales que se inicia aproximadamente 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min, 105 min o 120 min después de su administración y se prolonga durante al menos aproximadamente 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min, 105 min o 120 min después de su administración.

En otra forma de realización, los derivados de la presente invención poseen una estabilidad farmacológica acelerada (especialmente una estabilidad farmacológica acelerada durante su almacenamiento) en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas. Por ejemplo, los derivados poseen un aumento en la estabilidad farmacológica de aproximadamente el 25%, el 50%, el 75% o el 100% en comparación con la estabilidad de las moléculas de ácido no derivatizadas.

En una forma de realización preferida, la activación de las células parietales por parte de los derivados de la presente invención se inicia al menos aproximadamente 30 min después de la administración de los derivados y/o se prolonga durante al menos aproximadamente 60 min después de la administración de los derivados.

Los mejoradores del efecto antisecretor del inhibidor de la bomba de protones descrito en este documento son derivados específicos de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos, o sales de los mismos, y están implicados en el ciclo de Krebs. Las moléculas específicas de ácidos son derivados de ácidos dicarboxílicos alifáticos saturados o no saturados. Los ácidos dicarboxílicos alifáticos están representados por la fórmula general: $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (en la que $n =$ de 0 a 5). Algunos ácidos dicarboxílicos alifáticos saturados específicos son los ácidos Oxálico ($n = 0$), Malónico ($n = 1$), Succínico ($n = 2$) o Glutárico ($n = 3$). Los derivados de ácidos dicarboxílicos alifáticos que se van a usar como potenciadores de los IBP de acuerdo con la presente invención son ácidos dicarboxílicos alifáticos con 4 átomos de carbono tales como el ácido succínico. Algunos derivados de ácidos dicarboxílicos no saturados que se van a usar de acuerdo con la presente invención son los ácidos de cuatro carbonos ácido maleico y ácido fumárico.

Los derivados de ácidos dicarboxílicos que pueden usarse son, por ejemplo, ésteres de ácidos dicarboxílicos.

También están incluidas en el ámbito de la presente invención las moléculas de derivados de ácidos carboxílicos alifáticos implicadas en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs) tales como, por ejemplo, piruvato, citrato, fumarato, α -cetoglutarato, succinil-CoA u oxalacetato.

5 Algunos ejemplos de derivados de ácidos dicarboxílicos que pueden usarse en la presente invención son monoésteres o diésteres dicarboxílicos (ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo tales como ésteres de monometilo, de dimetil monoetilo o de dietilo de moléculas de ácidos dicarboxílicos). Otros ejemplos de derivados de ácidos dicarboxílicos descritos en este documento con fines comparativos son compuestos derivados de múltiples unidades de la molécula de ácido dicarboxílico (tal como múltiples unidades de ácido succínico) en la que los grupos carboxilo del extremo libre pueden estar esterificados con alquilo.

10 Algunos ejemplos adicionales de derivados del ácido succínico descritos en este documento con fines comparativos son tetrametilsuccinatos, trimetilsuccinato, dietilsuccinato, dimetilsuccinato tales como arabitol-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrametilsuccinato, 4-terc-butil-succinato, treitol-1,2,4-trimetilsuccinato, treitol-3-succinoil-1,2,4-trimetil-succinato, etanodiol-1,2-dietilsuccinato, propanodiol-1,2-dimetilsuccinato, treitol-1,2,4-trimetilsuccinato. Otros ésteres de moléculas de ácido succínico son diisopropilo, disalicilo, dibutilo, bencil hidrógeno, dialilo, alil hidrógeno, isopropilo, O-metil-6-D-glucosilo, 3-O-metil-6-amino-6-desoxi-6-D-glucosilo, 6-amino-6-desoxi-6-D-galactosilo, butilo, hexilo, dipropilo.

20 Otros ejemplos adicionales de ésteres del ácido succínico descritos en este documento con fines comparativos son ácido succínico sustituido con alquenilo y éster de ácido succínico sustituido con alquilo incluyen éster de monometilo de ácido octadecenil succínico, éster de dimetilo de ácido octadecenil succínico, éster de monoetilo de ácido octadecenil succínico, éster de dietilo de ácido octadecenil succínico, éster de monoctilo de ácido octadecenil succínico, éster de dioctilo de ácido octadecenil succínico, éster de monononilo de ácido octadecenil succínico, éster de dinonilo ácido deoctadecenil succínico, éster de monolaurilo de ácido octadecenil succínico, éster de dilaurilo de ácido octadecenil succínico, éster de monolaurilo de ácido dodecil succínico, éster de dilaurilo de ácido dodecil succínico, éster de monometilo de ácido hexadecil succínico, éster de dimetilo de ácido hexadecil succínico, éster de monoetilo de ácido hexadecil succínico, éster de dietilo de ácido hexadecil succínico, éster de monometilo de ácido octadecil succínico, éster de dimetilo de ácido octadecil succínico, éster de monoetilo de ácido octadecil succínico, éster de dietilo de ácido octadecil succínico, éster de monoctilo de ácido octadecil succínico, éster de dioctilo de ácido octadecil succínico, éster de monolaurilo de ácido octadecil succínico, éster de monolaurilo de ácido octadecil succínico, éster de dilaurilo de ácido octadecil succínico, un producto de la reacción de un ácido alquenil succínico de un oligómero de propileno con 18 átomos de carbono de media y un propilenglicol, un producto de la reacción de un ácido polibutenil succínico de un polibuteno con un peso molecular medio de 400 y un propilenglicol, octil éster de mercaptán óxido de etileno del ácido octadecenil succínico, octil éster de mercaptán óxido de propileno del ácido octadecenil succínico, nonil éster de mercaptán óxido de etileno del ácido octadecenil succínico, nonil éster de mercaptán óxido de propileno del ácido octadecenil succínico, lauril éster de mercaptán óxido de etileno del ácido octadecenil succínico, lauril éster de mercaptán óxido de propileno del ácido octadecenil succínico, 5-hidroxi-3-tiapentil éster del ácido octadecenil succínico, 6-hidroxi-3,4-ditiahexil éster del ácido octadecenil succínico.

40 Algunos ejemplos de ácidos carboxílicos polimorfos que pueden usarse en la presente invención son polimorfos de ácido maleico, de ácido fumárico, de ácido glutárico y de ácido succínico (incluyendo formas cristalinas, aductos moleculares, compuestos de inclusión no estequiométricos, solvatos estequiométricos y formas amorfas).

45 Las composiciones de la presente invención comprenden uno o más derivados de ácido carboxílicos alifáticos en una cantidad eficaz para poseer una activación de las células parietales retardada y/o sostenida o una estabilidad farmacológica acelerada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas, sin unos efectos secundarios adversos excesivos. La cantidad estándar aproximada del derivado de ácido carboxílico alifático presente en las composiciones es preferiblemente una cantidad de 1 - 2.500 mg, más preferiblemente de 10 - 1.000 mg, y lo más preferiblemente de 50 - 600 mg.

55 En una forma de realización preferida, la composición de la presente invención comprende uno o más ácidos tricarboxílicos alifáticos, preferiblemente ácido cítrico junto con el uno o más derivados de ácidos dicarboxílicos. La cantidad estándar aproximada del uno o más ácidos tricarboxílicos presente en las composiciones es preferiblemente una cantidad de 1 - 1.000 mg, más preferiblemente de 10 - 1.000 mg, y lo más preferiblemente de 50 - 200 mg.

60 En otra forma de realización preferida, la composición de la presente invención comprende adicionalmente uno o más activadores adicionales de las células parietales con objeto de maximizar la activación de las células parietales. Éstos pueden incluir chocolate, cafeína, agentes tamponantes tales como bicarbonato de sodio, calcio (por ejemplo, carbonato de calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, acetato de calcio y glicerofosfato de calcio), aceite de menta, aceite de hierbabuena, teofilina, teobromina y aminoácidos tales como fenilalanina y triptófano. Dichos activadores de las células parietales se administran en una cantidad suficiente para producir el efecto estimulante deseado sin causar unos efectos secundarios indeseables al sujeto.

65

- Las composiciones de la presente invención comprenden adicionalmente un IBP que actúa como un inhibidor irreversible de la bomba de protones gástrica ATPasa de H⁺/K⁺. El IBP usado en la presente invención puede ser cualquier compuesto de bencimidazol sustituido con actividad inhibitoria de la ATPasa de H⁺, K⁺. Para los fines de esta invención, el término "IBP" debe significar cualquier bencimidazol sustituido que posea actividad farmacológica como un inhibidor de la ATPasa de H⁺, K⁺, incluyendo, pero no se limita a, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, perprazol (s-omeprazol magnésico), habeprazol, ransoprazol, pariprazol, tenatoprazol y leminoprazol en forma neutra o en una forma de sal, un enantiómero o isómero individual u otro derivado o una sal alcalina de un enantiómero de los mismos.
- Algunos ejemplos de los inhibidores de la bomba de protones gástrica ATPasa de H⁺/K⁺ que pueden usarse en la presente invención se desvelan, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 6.093.738 que describe nuevos compuestos de tiadiazol que son eficaces como inhibidores de la bomba de protones. Las Patentes Europeas N^o 322133 y 404322 desvelan derivados de quinazolina, la Patente Europea N^o 259174 describe derivados de quinolina, y el documento WO 91/13337 y la Patente de EE.UU. 5.750.531 desvelan derivados de pirimidina, como inhibidores de la bomba de protones. Algunos inhibidores adecuados de la bomba de protones también se desvelan, por ejemplo, en el documento EP-A1-174726, en el documento EP-A1-166287, en el documento GB 2 163 747 y en el documento W090/06925, en el documento W091/19711, en el documento W091/19712, en el documento W094/27988 y en el documento W095/01977.
- En una forma de realización no limitante, la proporción entre las pequeñas moléculas derivadas de ácido carboxílico y el IBP es desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:5.
- Las composiciones de la presente invención son adecuadas para su administración oral. Las partículas de IBP en las composiciones orales de acuerdo con la presente invención están recubiertas. La preparación de partículas con un recubrimiento entérico que comprenden un IBP tal como el omeprazol se desvela, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N^o. 4.786.505 y 4.853.230.
- Las composiciones de la presente invención comprenden un IBP en una cantidad eficaz para conseguir un efecto farmacológico o una mejora terapéutica sin unos efectos secundarios adversos excesivos. Una mejora terapéutica incluye, pero no se limita a: aumento del pH gástrico, una reducción de una hemorragia gastrointestinal o una mejora o una eliminación de los síntomas. De acuerdo con una forma de realización preferida, la dosis diaria típica del IBP varía y dependerá de varios factores tales como los requisitos individuales de los pacientes y la enfermedad que se va a tratar. En general, la dosis diaria del IBP estará en el intervalo de 1 - 400 mg. Una cantidad estándar preferida aproximada de un IBP presente en la composición es típicamente de aproximadamente 20 - 80 mg de omeprazol, aproximadamente 30 mg de lansoprazol, aproximadamente 40 mg de pantoprazol, aproximadamente 20 mg de rabeprazol, y las dosis farmacológicamente equivalentes de los siguientes IBP: habeprazol, pariprazol, dontoprazol, ransoprazol, perprazol (s-omeprazol magnésico), tenatoprazol y leminoprazol.
- Los principios activos de la presente invención están formulados preferiblemente en una forma de dosificación oral individual que contiene todos los principios activos.
- Se aprecia que se prefieren las formulaciones sólidas en vista de la estabilidad mejorada de las formulaciones sólidas en comparación con las formulaciones líquidas, y el mejor cumplimiento por parte del paciente.
- En una forma de realización, las partículas del IBP y del uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos están formuladas en una forma de dosificación sólida individual tal como comprimidos bicapa o multilaminares, comprimidos recubiertos por presión y cápsulas que comprenden múltiples microesferas.
- Las partículas de IBP ácidos lábiles de la presente composición están formuladas preferiblemente como gránulos de liberación retardada con un recubrimiento entérico o como gránulos recubiertos con polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo, con objeto de evitar el contacto con el jugo gástrico. Algunos ejemplos no limitantes de polímeros de recubrimiento entérico dependiente del pH adecuados que se van a usar en la presente invención son: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de polivinilacetato, copolímero del ácido metacrílico, shellac, succinato de hidroxipropilmetil celulosa, trimelitato acetato de celulosa, y mezclas de cualquiera de los anteriores. Un material entérico adecuado disponible comercialmente, por ejemplo, se vende con el nombre comercial de Eudragit L 100-55. Este recubrimiento puede ser pulverizado sobre el sustrato.
- Algunos polímeros de recubrimiento no entéricos de liberación dependiente del tiempo incluyen, por ejemplo, uno o más polímeros que se hinchan en el estómago mediante la absorción de agua desde los jugos gástricos, aumentando así el tamaño de las partículas para crear una gruesa capa de recubrimiento. El recubrimiento de liberación dependiente del tiempo generalmente posee propiedades de erosión y/o de difusión que son independientes del pH del medio acuoso externo. Por lo tanto, el principio activo es liberado lentamente desde las partículas por difusión o después de una lenta erosión de las partículas en el estómago.
- Algunos recubrimientos no entéricos de liberación dependiente del tiempo adecuados son, por ejemplo: compuestos formadores de película tales como derivados celulósicos, tales como metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa

(HPMC), hidroxietil celulosa, y/o polímeros acrílicos que incluyen las formas no entéricas de polímeros de la marca Eudragit. Otros materiales formadores de película pueden usarse solos o junto con cada uno o con los anteriormente enumerados. Estos materiales formadores de película incluyen generalmente polivinilpirrolidona, Ceína, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, y etil celulosa, así como otros materiales formadores de película farmacéuticamente aceptables hidrófilos e hidrófobos. Estos materiales formadores de película pueden ser aplicados en los núcleos de sustrato mediante el uso de agua como vehículo, o alternativamente, un sistema disolvente. También pueden emplearse sistemas hidroalcohólicos para que sirvan como vehículo para la formación de la película.

Otros materiales que son adecuados para la elaboración del recubrimiento de liberación dependiente del tiempo de la invención incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, gomas de polisacáridos solubles en agua tales como carragenano, fucoidano, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina y xántica; sales solubles en agua de gomas de polisacáridos tales como alginato de sodio, tragacantina de sodio y goma de ghatato de sodio; hidroxialquil celulosa soluble en agua en la que el miembro alquilo es lineal o ramificado con entre 1 y 7 carbonos tal como hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa e hidroxipropil celulosa; formadores de lámina sintéticos basados en celulosa solubles en agua tales como metil celulosa y sus derivados de celulosa de hidroxialquil metil celulosa tales como un miembro elegido de entre el grupo que consiste en hidroxietil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa e hidroxibutil metil celulosa; otros polímeros de celulosa tales como carboximetil celulosa de sodio; y otros materiales conocidos por los expertos habituales en la técnica. Otros materiales formadores de lámina que pueden usarse para este fin incluyen polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, óxido de polietileno, una mezcla de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de polivinilo.

En un ejemplo específico, la composición de la presente invención se formula como una forma de dosificación individual que comprende múltiples microesferas contenidas en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas contienen una población mixta de microesferas elegidas de entre: microesferas con un recubrimiento entérico que comprenden un IBP o microesferas recubiertas con un polímero de liberación dependiente del tiempo que comprenden un IBP, y microesferas que comprenden uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos recubiertos o no recubiertos con hidroxipropil metil celulosa o con alginato. Las diferentes poblaciones de microesferas pueden estar contenidas cada una en una cápsula diferente, mientras que esas cápsulas están contenidas en una cápsula individual.

En otro ejemplo más, las composiciones de la presente invención están formuladas como comprimidos recubiertos por presión o bicapa que comprenden un IBP con un recubrimiento entérico en una capa y los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, recubiertos o no recubiertos con hidroxipropil metil celulosa, en una segunda capa.

Los principios activos de la presente invención pueden formularse en formas de dosificación oral múltiples en las que el derivado del ácido carboxílico alifático se administra en una forma de dosificación por separado pero en conjugación con el IBP. Por ejemplo, el derivado del ácido carboxílico alifático puede formularse en una suspensión oral o en una forma de dosificación sólida tal como cápsulas, comprimidos, comprimidos de suspensión o comprimidos efervescentes, y el IBP puede formularse en una forma de dosificación sólida por separado, preferiblemente microesferas con un recubrimiento entérico o en microesferas de liberación dependiente del tiempo contenidas en cápsulas o en comprimidos.

Cuando se usan formas de dosificación oral múltiples, el derivado del ácido carboxílico alifático puede administrarse antes, simultáneamente o después que el IBP. En la administración secuencial, puede haber un cierto retraso sustancial (por ejemplo, de unos minutos o incluso unas pocas horas) entre la administración del derivado del ácido carboxílico alifático y el IBP, siempre que el derivado del ácido carboxílico alifático haya ejercido un cierto efecto fisiológico cuando se administre o se vuelva activo el IBP.

Cuando el IBP administrado está en una forma con un recubrimiento entérico o con una liberación dependiente del tiempo, no es necesario que la administración del IBP preceda a la administración del derivado del ácido carboxílico alifático, dado que el derivado posee un efecto retardado y/o sostenido mejorado sobre la actividad del IBP en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas.

También es posible añadir agentes tamponantes a la formulación con objeto de facilitar la liberación del IBP desde las pellas con recubrimiento entérico, mejorando así la absorción del IBP en la sangre. Específicamente, puede añadirse un agente tamponante tal como, por ejemplo, bicarbonato de sodio, en una cantidad suficiente para proporcionar un pH superior a 5 en el estómago. Por ejemplo, pueden añadirse entre 300 y 2.000 mg de bicarbonato de sodio a la formulación. Si se requiere una absorción rápida del IBP en la sangre, es posible usar pellas no entéricas de IBP en las presentes formulaciones. En este caso, la estabilidad del IBP en el estómago estará preservada debido al agente tamponante, que proporciona un pH superior a 5 en el estómago.

Los principios activos de la presente invención pueden ser incorporados en microesferas inertes farmacéuticamente aceptables. En este caso, el (los) fármaco(s) puede(n) mezclarse con ingredientes adicionales antes de ser recubierto(s) en las microesferas. Algunos ingredientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, tensioactivos, rellenos, agentes disgregantes, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, solos o en

mezclas. Algunos aglutinantes incluyen, por ejemplo, celulosas tales como hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa y carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona, azúcares, almidones y otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades cohesivas. Algunos tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos o iónicos farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de un tensioactivo adecuado es el lauril sulfato de sodio.

Las partículas pueden formarse en una masa empaquetada para su digestión mediante técnicas convencionales.

En una forma de realización, los principios activos de la presente invención están empaquetados en comprimidos. El término "comprimido" se refiere generalmente a un comprimido plano no recubierto para su ingestión oral, preparado mediante una única compresión o mediante una percusión de pre-compactación seguida de una compresión final. Dichas formas sólidas pueden ser elaboradas como se conoce bien en la técnica. Las formas en comprimidos pueden incluir, por ejemplo, uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y portadores farmacéuticamente compatibles. Los procesos de elaboración pueden emplear uno, o una combinación de, cuatro métodos establecidos: (1) mezcla en seco; (2) compresión directa; (3) molienda; y (4) granulación en seco. Lachman y col., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Dichos comprimidos también pueden comprender recubrimientos en película, que preferiblemente se disuelven tras la ingestión oral o tras el contacto con un diluyente.

En otra alternativa, las composiciones de la presente invención se formulan en formas comprimidas, tales como comprimidos de suspensión y comprimidos efervescentes, de forma que tras la reacción con agua o con otros diluyentes, se produce la forma acuosa de la composición para su administración oral. Estas formas son particularmente útiles para medicar a niños y ancianos y otros de una forma tal que sea mucho más aceptable que la ingestión o la masticación de un comprimido. Los presentes comprimidos farmacéuticos u otras formas de dosificación sólida disgregan el agente alcalino con una agitación mínima.

El término "comprimidos de suspensión", según se usa en el presente documento, se refiere a comprimidos que se disgregan rápidamente después de ser introducidos en agua, y son fácilmente dispersables para formar una suspensión que contiene una dosis precisa del IBP y del mejorador del IBP. Para conseguir una rápida disgregación del comprimido, puede añadirse a la formulación un disgregante tal como croscarmelosa de sodio. El disgregante puede mezclarse en las formulaciones comprimidas solo o junto con celulosa microcristalina, que es bien conocida por su capacidad de mejorar la compresibilidad de materiales para comprimidos difíciles de comprimir. La celulosa microcristalina, sola o co-procesada con otros ingredientes, también es un aditivo habitual para los comprimidos y es bien conocida por su capacidad para mejorar la compresibilidad de materiales para comprimidos difíciles de comprimir. Está disponible en el mercado con el nombre comercial de Avicel.

La composición del comprimido de suspensión puede contener, además de los ingredientes descritos anteriormente, otros ingredientes usados con frecuencia en los comprimidos farmacéuticos, que incluyen agentes saborizantes, agentes edulcorantes, coadyuvantes de fluidez, lubricantes u otros coadyuvantes habituales de comprimidos, como será evidente para los expertos en la técnica. Pueden emplearse otros disgregantes, tales como crospovidona y glúcolato de sodio de almidón, aunque se prefiere la croscarmelosa de sodio.

Además de los ingredientes anteriores, las formas de dosificación orales descritas anteriormente también pueden contener unas cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, coadyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son habituales en el arte farmacéutico. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado en la formulación deseada. Algunos ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación orales se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986), incorporado como referencia en este documento.

Para su administración parenteral, los principios activos se administran preferiblemente mediante inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o administración bucal (por ejemplo, sublingual), en composiciones con vehículos o portadores farmacéuticamente aceptables. Para su administración mediante inyección, se prefiere el uso de los principios activos en disolución en un vehículo acuoso estéril, que también puede contener otros solutos tales como tamponantes o conservantes, así como cantidades suficientes de sales farmacéuticamente aceptables o de glucosa para hacer la disolución isotónica con respecto a la sangre. En la formulación de la composición farmacéutica en forma de una disolución o de una suspensión, pueden usarse todos los diluyentes usados habitualmente en la técnica. Algunos ejemplos de diluyentes adecuados son agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitano. Puede incorporarse cloruro de sodio, glucosa o glicerol en un agente terapéutico en una cantidad suficiente para preparar una disolución isotónica. El agente terapéutico puede contener adicionalmente coadyuvantes de disolución, tamponantes y conservantes ordinarios, y opcionalmente, agentes colorantes, fragancias, sabores, edulcorantes y otros agentes farmacológicamente activos que son conocidos en la técnica.

Para la administración bucal, cualquiera de los principios activos, o ambos, se formulan en una formulación diseñada para permitir la administración a través de la mucosa oral. La administración transmucosal del IBP y/o de las moléculas de ácido carboxílico alifático proporciona una vía alternativa de administración que aumenta rápidamente los niveles plasmáticos de los principios activos. Los sistemas de administración transmucosal se desvelan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. números 5.137.729, 6.159.498 y 5.800.832. Es preferible que el IBP se administre a través de una administración transmucosal, y el ácido carboxílico alifático o el derivado del mismo, tal como el ácido succínico o el derivado de éster de metilo del mismo, se administren a través de comprimidos o cápsulas orales. Por lo tanto, el IBP puede formularse para una administración transmucosal (bucal) y las moléculas del ácido carboxílico alifático pueden formularse para una administración oral (comprimidos, cápsulas), tanto por separado como en una forma de dosificación unitaria individual.

La dosis de las moléculas del derivado carboxílico alifático de la presente invención están en el intervalo de entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de entre aproximadamente 1 y 10 mg/kg de peso corporal mediante administración parenteral al día en dosis múltiples, dependiendo del tipo de enfermedad, de la gravedad de la afección que se va a tratar.

Los siguientes ejemplos se presentan con objeto de ilustrar más completamente ciertas formas de realización de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: estimulación de la secreción de ácido gástrico en ratas tras la administración oral de éster de monometilo de succinato de sodio o de éster de dimetilo de ácido succínico en ratas

Se administró (*per os*) ácido succínico (SA, 14,88 mg/kg), éster de monometilo de ácido succínico (mS, 16,65 mg/kg) o éster de dimetilo de ácido succínico (dmS, 17,65 mg/kg) a ratas mediante el uso de una sonda de alimentación. Después de 60 minutos las ratas fueron anestesiadas con ketamina / domitor y el píloro se estranguló. Después de 30 min adicionales, se recogió el jugo gástrico a partir de la luz gástrica. Se determinó la producción de ácido mediante una titulación con NaOH. Se calculó la producción de ácido total expresada en mEq de HCl multiplicando el volumen de la muestra por la concentración de ácido. Los resultados se expresan como las medias \pm EEM de 8 animales procedentes de cada grupo experimental. Según se demuestra en la Figura 1, la administración oral de éster de dimetilo de ácido succínico (dmS), así como de éster de monometilo de ácido succínico (mS), eran eficaces para mejorar la secreción de ácido gástrico. El SA no mostró ningún efecto cuando se administró 60 minutos antes de la estrangulación del píloro. Estos resultados indican que los derivados de éster de dimetilo y de éster de monometilo del ácido succínico son capaces de mejorar la producción de ácido gástrico incluso 60 minutos después de la dosificación, lo que sugiere un efecto retardado o sostenido de los derivados sobre la secreción de ácido gástrico en comparación con el ácido succínico no derivatizado.

Ejemplo 2: el éster de dimetilo del ácido succínico es capaz de mejorar la actividad del pantoprazol sobre la secreción de ácido gástrico

Para estudiar adicionalmente el efecto retardado o sostenido mejorado del éster de dimetilo del ácido succínico sobre la actividad del pantoprazol, se usó un modelo experimental de ratas conscientes con el píloro estrangulado. Este modelo experimental permite el análisis del efecto de los fármacos sobre la secreción de ácido gástrico en animales conscientes y evita el efecto de la anestesia sobre la secreción de ácido gástrico. Se administró mediante una sonda de alimentación oral pantoprazol solo (3 mg/ml) o en combinación con ácido succínico (SA, 14,88 mg/ml) o con éster de dimetilo del ácido succínico (dmS, 17,65 mg/ml). Los succinatos se administraron 30 min antes de la administración de pantoprazol con objeto de comprobar el efecto sostenido o retardado del éster de dimetilo del ácido succínico en comparación con el ácido succínico no derivatizado. 120 min después de la administración de los succinatos, los animales fueron anestesiados mediante el uso de una máquina de gas anestésico durante un corto periodo (5 minutos) que es suficiente para realizar el procedimiento de estrangulación del píloro y para cerrar el abdomen. Después los animales se devolvieron a sus jaulas durante 110 min adicionales, tras lo cual los animales fueron sacrificados. Se colocó una ligadura alrededor del esófago, se extrajo el estómago y se recogió el contenido gástrico. Después de la centrifugación se determinaron la producción gástrica y el pH de las muestras de jugo gástrico. Los datos se presentan como la media \pm DT de la producción gástrica. El número de animales es de 6 - 7 en cada grupo experimental.

Como puede observarse en la Figura 2, cuando se administraron los succinatos 30 min antes de la administración de pantoprazol, sólo el éster de dimetilo del ácido succínico era capaz mejorar el efecto del IBP sobre la secreción de ácido gástrico. Estos resultados apoyan un efecto retardado o sostenido mejorado del derivado de éster de dimetilo sobre la actividad del IBP en comparación con el ácido succínico no derivatizado.

Ejemplo 3: formulaciones orales que comprenden un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y éster de dimetilo de ácido succínico:

Cápsulas de gelatina dura

Las cápsulas de gelatina dura pueden contener una población mixta de gránulos de éster de dimetilo de ácido succínico (DMS) y de IBP. El DMS está en una formulación de liberación inmediata, y el IBP está formulado en gránulos con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo (de liberación retardada). Los gránulos pueden estar empaquetados en una cápsula de gelatina dura en una cantidad que se corresponde con 40 mg del IBP y 600 - 700 mg del DMS por cápsula. Alternativamente, cada compuesto puede estar empaquetado en una cápsula individual, mientras que esas cápsulas están empaquetadas conjuntamente en una única cápsula. Otra posibilidad es que cada compuesto pueda estar separado mediante el uso de una cápsula de cámara doble.

10 A) Formulación de DMS de liberación inmediata:

- gránulos de 40 mg de IBP con un recubrimiento entérico (Eudragit) o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo (HPMC)
- 600 - 700 mg de DMS
- diluyente

15 Comprimidos o capsuletas

20 La composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, o más preferiblemente de capsuletas. La capsuleta contiene una población mixta de DMS (de liberación inmediata, como se ha mencionado anteriormente), un IBP con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo (estable a la presión de compresión) y una gran diversidad de agentes coadyuvantes de la compresión convencionales, para ser comprimida en una formulación de capsuleta.

25 Polvo para suspensión oral

30 El polvo para suspensión oral está formado por el DMS y gránulos del IBP con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo. El DMS está en una formulación de liberación inmediata (como se ha mencionado anteriormente). El IBP se formula en forma de gránulos con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo (de liberación retardada). La composición se presenta en unas bolsitas individuales para ser reconstituida con agua. Cuando se mezcla con agua, el polvo se transforma en una suspensión líquida uniforme.

35 Preparación inyectable

40 Se prepara una disolución líquida de IBP y DMS mediante la disolución del DMS y del IBP en una disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Para preparar una disolución fisiológica de cloruro de sodio al 0,9% para la disolución del IBP y del DMS, se diluye una disolución concentrada (10 veces) de una disolución de cloruro de sodio al 0,9% para obtener una disolución 1x. Para preparar una forma de dosificación para administración intravenosa, se disuelven el IBP y el DMS en 10 ml de una disolución de cloruro de sodio al 0,9% a unas concentraciones de 4 mg/ml y de 60 mg/ml, respectivamente, y la disolución resultante puede usarse para la administración intravenosa de los compuestos.

45 La persona experta en la técnica apreciará que la presente invención no está limitada por lo que se ha demostrado particularmente y descrito anteriormente en este documento. Más bien, el ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como principios activos una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (i) un activador de las células parietales que comprende uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos elegidos de entre: ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo de moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos; y (ii) un inhibidor irreversible de la bomba de protones gástrica ATPasa de H⁺/K⁺ (IBP), en la que las partículas del IBP están formuladas como gránulos de liberación retardada con recubrimiento entérico o como gránulos recubiertos con polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo; en la que los derivados poseen una activación de las células parietales retardada y/o sostenida en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas; en la que las moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos son una o más de: ácido maleico, ácido succínico, piruvato, citrato, fumarato, α -cetoglutarato, succinil-CoA y oxaloacetato; y en la que la composición se formula como:
- (a) comprimidos recubiertos a presión o bicapa que comprenden el IBP con recubrimiento entérico en una capa y los derivados de ácidos carboxílico alifáticos, tanto no recubiertos como recubiertos con hidroxipropil metil celulosa, en una segunda capa;
- (b) una forma de dosificación individual que comprende cápsulas de gelatina dura que comprenden una población mixta de microesferas elegidas de entre las partículas del IBP y microesferas que comprenden uno más de derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, tanto no recubiertos como recubiertos con hidroxipropil metil celulosa o alginato; o
- (c) una forma de dosificación sólida en la que la forma de dosificación sólida es una cápsula o un comprimido multilaminar que contiene las partículas del IBP y las partículas del derivado del ácido carboxílico alifático.
2. La composición de la reivindicación 1, en una forma adecuada para su administración oral.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el derivado de la molécula de ácido carboxílico alifático es monometil o dimetil éster del ácido succínico en una cantidad de entre 50 y 1.000 mg.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el IBP está granulado en microesferas recubiertas con un recubrimiento entérico o con polímeros de liberación dependiente del tiempo, y el uno o más derivados de las moléculas de ácidos carboxílico alifáticos están formulados en una formación de liberación inmediata.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente una o más moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos no derivatizadas, en la que preferiblemente la molécula de ácido carboxílico alifático no derivatizada es ácido succínico y el derivado del ácido carboxílico alifático es el éster de dimetilo del ácido succínico.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción entre el uno o más derivados de las moléculas de ácido carboxílico alifático y el IBP es desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:5.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que el IBP se elige de entre el grupo que consiste en: rabeprazol, omeprazol, isomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, leminoprazol, tenatoprazol, enantiómeros individuales de los mismos, sales alcalinas de los mismos y mezclas de los mismos.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente un agente antibiótico eficaz frente a las bacterias que residen en el estómago, o un activador adicional de las células parietales elegido de entre: chocolate, cafeína, agentes tamponantes, aceite de menta, aceite de hierbabuena, teofilina, teobromina y aminoácidos aromáticos.
9. Un kit farmacéutico que comprende como principios activos una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (i) un activador de las células parietales que comprende uno o más derivados de ácidos carboxílicos alifáticos elegidos de entre: ésteres de metilo, de etilo, de propilo o de butilo de moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos en el que las moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos son una o más de: ácido maleico, ácido succínico, piruvato, citrato, fumarato, α -cetoglutarato, succinil-CoA y oxaloacetato, y en el que los derivados poseen una activación de las células parietales retardada y/o saturada en comparación con las moléculas de ácido no derivatizadas; y (ii) un inhibidor irreversible de la bomba de protones gástrica ATPasa de H⁺/K⁺ (IBP); y en el que los principios activos están formulados en formas de dosificación por separado.
10. El kit farmacéutico de la reivindicación 9, en el que las partículas del IBP están formuladas como gránulos con recubrimiento entérico o como gránulos recubiertos con polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o el kit farmacéutico de la reivindicación 9 para su uso en la reducción de la secreción de ácido gástrico en un mamífero.
12. La composición farmacéutica o el kit farmacéutico de la reivindicación 9, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en un mamífero con un trastorno elegido de entre el grupo que consiste en: esofagitis por reflujo,

gastritis, duodenitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, patologías asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), dispepsia no ulcerosa, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático, gastrinomas, hemorragia gastrointestinal superior aguda, úlceras por estrés, infecciones por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger - Ellison (ZES), síndrome de Werner y mastocitosis sistémica.

5 13. La composición farmacéutica o el kit farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en los que el mamífero es un sujeto humano.

10 14. La composición farmacéutica o el kit farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en los que el uno o más derivados de moléculas de ácidos carboxílico alifáticos están formulados como una formulación de liberación inmediata y son para su uso simultáneamente con una formulación de liberación retardada de un IBP.

15 15. La composición farmacéutica o el kit farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en los que el uno o más derivados de moléculas de ácidos carboxílicos alifáticos junto con una cantidad eficaz del IBP están formulados para su administración oral.

Figura 1:

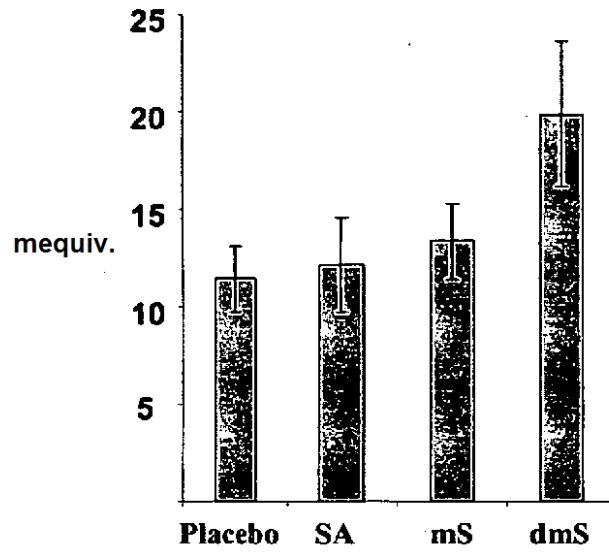


Figura 2:

