

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 664**

51 Int. Cl.:

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07764889 .7**

96 Fecha de presentación: **27.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2032126**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **FORMULACIÓN DE RABEPRAZOL.**

30 Prioridad:
29.06.2006 EP 06013440

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2011

73 Titular/es:
**LEK PHARMACEUTICALS D.D.
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:
**JURECIC, Rok y
JAKLIC, Miha Tomaz**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 370 664 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

Formulación de rabeprazol

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo de la tecnología farmacéutica y se refiere a una composición farmacéutica mejorada que comprende rabeprazol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como rabeprazol sódico.

Antecedentes de la invención

10 Se ha dado a conocer el rabeprazol en la patente europea EP 268956 que presenta la actividad de inhibición de la bomba de protones del mismo, una síntesis y una formulación. Puede usarse rabeprazol para el tratamiento o la prevención de úlceras pépticas.

15 La estabilidad del rabeprazol sódico *per se* es escasa. En particular se descompone y colorea rápidamente en condiciones de humedad o en una disolución acuosa de neutra a ácida. Por tanto, cuando el rabeprazol sódico va a formularse en una preparación para administración oral, debe presentar un recubrimiento entérico para impedir la descomposición del mismo con el ácido gástrico. Sin embargo, un recubrimiento entérico es un material ácido que
20 el recubrimiento del núcleo que comprende un compuesto inestable en medio ácido podría provocar generalmente la descomposición de dicho compuesto inestable en medio ácido. Tal descomposición se produce incluso durante la fase de recubrimiento entérico mediante un método común, por ejemplo, usando una recubridora de lecho fluidizado, que da como resultado la coloración de la superficie del núcleo. Además, la estabilidad de almacenamiento del núcleo recubierto así como la estabilidad en una disolución ácida del mismo podrían disminuir de este modo. Con el fin de evitar estas dificultades, las patentes japonesas abiertas a consulta por el público n.º 258316/1987 y n.º 258320/1987 dan a conocer un método que comprende recubrir inmediatamente el núcleo que contiene un compuesto inestable en medio ácido con un material soluble o que puede descomponerse en agua y luego recubrir adicionalmente el mismo con un recubrimiento entérico. Sin embargo estos métodos no pueden estabilizar
25 suficientemente un compuesto inestable en medio ácido y, por tanto, se requiere una mejora adicional.

30 Una solicitud de patente europea EP 1004305 da a conocer una composición de rabeprazol sódico con excipientes especialmente seleccionados, tales como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y otras cargas, tales como copolímero E de metacrilato de aminoalquilo. Se encuentra que esas cargas son compatibles con rabeprazol sódico pero, por ejemplo, el hidróxido de sodio es un compuesto muy higroscópico y, por tanto, podría provocar problemas en la estabilidad del rabeprazol cuando se empapa con agua en la formulación.

35 Otro excipiente bien conocido para la estabilización del rabeprazol o su sal de sodio o es también el óxido de magnesio. El óxido de magnesio se usa frecuentemente, puesto que también actúa como carga insoluble. Es muy ligeramente soluble en agua pura y la disolución saturada del mismo produce un pH de aproximadamente 10. Su principal desventaja es que también es muy higroscópico, lo que no es beneficioso en la producción de comprimidos de rabeprazol puesto que el rabeprazol es extremadamente sensible al agua.

Tal como puede concluirse de los hallazgos anteriores, una composición farmacéutica estable de rabeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como rabeprazol sódico, se desea que no comprenda excipientes higroscópicos para impedir la humectación y, por tanto, la descomposición de una sal de rabeprazol.

Sumario de la invención

40 Los inventores han desarrollado una composición nueva y mejorada de rabeprazol sódico que comprende hidróxido de calcio como un agente de alcalinización no higroscópico y eficaz.

45 En el primer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido que comprende rabeprazol sódico, hidróxido de calcio, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una capa de separación entre el núcleo de comprimido y el recubrimiento entérico ácido, comprendiendo dicha composición del 0,1 al 30% de hidróxido de calcio.

En otro aspecto, la invención se refiere a tal composición farmacéutica que comprende además excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas no alcalinas, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, acondicionadores de flujo, antiadherentes y lubricantes.

Aún en otro aspecto, la invención se refiere a tal composición farmacéutica en la que la capa de separación

comprende uno de los excipientes seleccionados del grupo de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y un polimetacrilato neutro, tal como poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) 2:1.

5 Aún en otro aspecto, la invención se refiere al uso de la composición según uno de los aspectos citados anteriormente de la presente invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de úlceras pépticas.

Descripción detallada de la invención

El rabeprazol sódico es un compuesto activo de un grupo de inhibidores de la bomba de protones, que se sabe que son inestables en medios ácidos y neutros.

10 Para la preparación de la composición apropiada, se llevó a cabo una investigación extensa sobre la compatibilidad del rabeprazol sódico con diversos excipientes con el fin de seleccionar la combinación óptima de los mismos en la forma farmacéutica final. La investigación del aumento de las sustancias relacionadas y los productos de degradación para cada uno de los excipientes seleccionados en la formulación tras 7 días a 60°C se ha medido con HPLC. Los resultados se presentan en la tabla 1:

15 Tabla 1: Resultados del estudio de compatibilidad: aumento en las sustancias relacionadas y los productos de degradación, tras 7 días a 60°C:

Componente	% de aumento en sustancias relacionadas y productos de degradación
meglomina	0,20
hidróxido de sodio	0,45
óxido de magnesio	0,27
hidróxido de calcio	0,04
L-arginina	0,14
lactosa anhidra	12,06
lactosa monohidratada	18,26
fumarato sódico de estearilo	0,18

20 Sorprendentemente, se lograron los mejores resultados con hidróxido de calcio. Una buena estabilidad de la formulación de la presente invención se encuentra en el hecho de que el hidróxido de calcio no es higroscópico. Por tanto, no se adhiere al agua y de tal manera que se estabiliza más el rabeprazol sódico en la composición. Adicionalmente, una distribución uniforme de hidróxido de calcio garantiza que el núcleo de comprimido de la composición farmacéutica se alcaliniza uniformemente, lo que contribuye a la estabilidad de la formulación de la presente invención.

25 La solución del problema de la presente invención es, por tanto, la preparación de una formulación farmacéutica con rabeprazol sódico, hidróxido de calcio como agente de alcalinización y excipientes compatibles. La formulación farmacéutica de la presente invención puede estar en la forma de comprimidos que tienen un recubrimiento entérico con el fin de proteger el agente del entorno gástrico ácido. Tras pasar el comprimido a través del duodeno y el yeyuno, se disuelve el recubrimiento entérico y el principio activo comienza a disolverse de la formulación.

30 Adicionalmente en la formulación farmacéutica de la presente invención, se aplica una capa de separación entre el núcleo de comprimido, que comprende rabeprazol sódico, y el recubrimiento entérico ácido del comprimido con el fin de impedir interacciones entre el rabeprazol sódico sensible al medio ácido y dicho recubrimiento entérico ácido. De este modo, el rabeprazol sódico sigue siendo estable dentro del núcleo de comprimido.

Valores de pH superiores en el núcleo de comprimido obtenido mediante la adición de hidróxido de calcio proporcionan una mejor estabilización del rabeprazol sódico mientras que la solubilidad parcial del hidróxido de

calcio garantiza una mejor distribución del agente de alcalinización por los componentes del núcleo de comprimido. Una ventaja adicional del hidróxido de calcio es que es seguro de manipular, particularmente como una dispersión acuosa. La composición farmacéutica permite un procedimiento técnicamente factible de diseño de una formulación con propiedades biofarmacéuticas adecuadas.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención combina rabeprazol sódico, hidróxido de calcio y excipientes no alcalinos compatibles con rabeprazol sódico. Dichos excipientes no alcalinos pueden seleccionarse de un grupo de manitol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, fumarato sódico de estearilo y estearato de magnesio.

La composición farmacéutica de la presente invención también puede comprender uno o más de otros excipientes, tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, acondicionadores de flujo, antiadherentes o lubricantes.

- 10 El rabeprazol sódico puede estar presente normalmente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad dentro del intervalo del 5 al 50%, preferiblemente del 7 al 25%, más preferiblemente del 10 al 15%, lo más preferiblemente del 11 al 13%.

- 15 El hidróxido de calcio está presente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad dentro del intervalo del 0,1 al 30%, preferiblemente desde el 0,5% hasta el 3%, más preferiblemente desde el 1,5% hasta el 3%, lo más preferiblemente del 2 al 2,5%.

Para la composición farmacéutica de la presente invención, se aplica una capa de separación para impedir interacciones entre el rabeprazol o la sal de sodio del mismo en el núcleo y el recubrimiento entérico ácido. Esta capa de separación puede consistir en uno o más de los excipientes, seleccionados del grupo de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y polimetacrilato neutro (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), 2 : 1).

- 20 La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse usando técnicas convencionales y procedimientos de fabricación conocidos generalmente en la técnica. Los núcleos de comprimido, por ejemplo, pueden prepararse mediante granulación en húmedo. Los componentes excluyendo el agente de alcalinización y el lubricante pueden combinarse, granularse con agua o mezcla de agua/etanol con el agente de alcalinización suspendido o disuelto en la misma. Los gránulos húmedos obtenidos se secan y se hacen pasar a través de un tamiz de malla para obtener un tamaño de partícula uniforme de los gránulos. Se añade un lubricante al granulado seco y se continúa la combinación hasta que se obtiene un granulado lubricado. Entonces se comprime la mezcla para dar comprimidos. Alternativamente, puede emplearse una técnica de compresión directa conocida de la técnica.

- 30 Sobre los núcleos de comprimido, puede aplicarse una capa de separación usando recubrimiento por pulverización de una formulación de recubrimiento de película basada en etanol y/o agua. Las combinaciones de componentes de recubrimiento pueden estar fácilmente disponibles y son habitualmente disoluciones bastante simples de polímero en medios de recubrimiento.

Finalmente, se aplica un recubrimiento entérico usando técnicas de recubrimiento por pulverización con agua o dispersiones de recubrimiento basadas en componentes orgánicos.

- 35 La composición de la presente invención puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos, que no limitan en modo alguno el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Los componentes de la composición de la presente invención se presentan en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2:

	Componente	Porcentaje en masa
Núcleo de comprimido		
	rabeprazol sódico	11,5
	hidróxido de calcio	0,6

(continuación)

	Componente	Porcentaje en masa
	manitol	56,1
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	17,2
	fumarato sódico de estearilo	0,9
Capa de separación		
	polivinilpirrolidona	1,7
Recubrimiento entérico		
	ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	10,3
	sebacato de dibutilo	1,1
	óxido férrico, amarillo	0,1
	dióxido de titanio	0,5

El procedimiento tecnológico para obtener la composición farmacéutica de la presente invención es el siguiente:

- 5 Se mezclan rabeprazol sódico, manitol e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y se granulan con dispersión acuosa de hidróxido de calcio en una granuladora de alta cizalladura. Se seca el granulado húmedo obtenido y se hacen pasar a través de un tamiz de malla para obtener un tamaño de partícula uniforme de los gránulos. Se añade fumarato sódico de estearilo al granulado seco y se mezcla. Entonces se comprime la mezcla para dar comprimidos usando una máquina de comprimidos rotatoria. El peso del comprimido es de 150 mg. Se disuelve polivinilpirrolidona
- 10 en etanol y se aplica sobre los núcleos de comprimido usando recubrimiento por pulverización en tambores perforados. Para el recubrimiento entérico, se disuelven/dispersan ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, sebacato de dibutilo y pigmentos en una mezcla de etanol-acetona (1:1). Se aplica la mezcla de recubrimiento obtenida sobre el comprimido usando recubrimiento por pulverización en tambores perforados.

Ejemplo 2

- 15 Los componentes de la composición de la presente invención se presentan en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3:

	Componente	Porcentaje en masa
Núcleo de comprimido		
	rabeprazol sódico	11,5
	hidróxido de calcio	3,0
	manitol	45,1
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	25,8
	estearato de magnesio	0,9

(continuación)

	Componente	Porcentaje en masa
Capa de separación		
	hidroxipropilmetilcelulosa	1,4
	talco	0,3
Recubrimiento entérico		
	ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	10,3
	sebacato de dibutilo	1,1
	óxido férrico, amarillo	0,1
	dióxido de titanio	0,5

El procedimiento tecnológico para obtener la composición farmacéutica de la presente invención es el siguiente:

- 5 Se mezclan rabeprazol sódico, manitol, el 70% de hidróxido de calcio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y se granulan con dispersión acuosa del 30% de hidróxido de calcio restante en una granuladora de alta cizalladura. Se seca el granulado húmedo obtenido y se hace pasar a través de un tamiz de malla para obtener un tamaño de partícula uniforme de los gránulos. Se añade estearato de magnesio al granulado seco y se mezcla. Entonces se comprime la mezcla para dar comprimidos usando una máquina de comprimidos rotatoria. El peso del comprimido es de 150 mg. Se disuelve hidroxipropilmetilcelulosa y se dispersa talco en una mezcla de agua/etanol (1:9). Se aplica la dispersión obtenida sobre los núcleos de comprimido usando recubrimiento por pulverización en tambores perforados. Para el recubrimiento entérico, se disuelven / dispersan ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, sebacato de dibutilo y pigmentos en una mezcla de etanol-acetona (1:1). Se aplica la mezcla de recubrimiento obtenida sobre el comprimido usando recubrimiento por pulverización en tambores perforados.

15 **Ejemplo 3**

Los componentes de la composición de la presente invención se presentan en la tabla 4 a continuación:

Tabla 4:

	Componente	Porcentaje en masa
Núcleo de comprimido		
	rabeprazol sódico	12,0
	hidróxido de calcio	2,1
	manitol	55,3
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	18,0
	fumarato sódico de estearilo	2,7
Capa de separación		

ES 2 370 664 T3

(continuación)

	Componente	Porcentaje en masa
	hidroxipropilmetilcelulosa	2,0
	talco	0,4
Recubrimiento entérico		
	ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	6,4
	sebacato de dibutilo	0,7
	óxido férrico, amarillo	0,1
	dióxido de titanio	0,3

5 El procedimiento tecnológico para obtener la composición farmacéutica del ejemplo 3 es análogo al del ejemplo 2 mediante el cual se usa fumarato sódico de estearilo en lugar de estearato de magnesio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido que comprende rabeprazol sódico, hidróxido de calcio, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una capa de separación entre el núcleo de comprimido y un recubrimiento entérico ácido de un comprimido, comprendiendo dicha composición del 0,1 al 30% de hidróxido de calcio.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo de cargas no alcalinas, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, acondicionadores de flujo, antiadherentes y lubricantes.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que los excipientes no alcalinos se seleccionan de un grupo de manitol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, fumarato sódico de estearilo y estearato de magnesio.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la capa de separación comprende al menos uno de los excipientes seleccionados del grupo de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y polimetacrilato neutro.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición del 5 al 50% de rabeprazol sódico.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, comprendiendo dicha composición aproximadamente del 7 al 25% de rabeprazol sódico.
- 20 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición aproximadamente del 0,5 al 3% de hidróxido de calcio.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, comprendiendo dicha composición aproximadamente del 1,5 al 3% de hidróxido de calcio.
9. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de úlceras pépticas.