

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 102**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2003 E 03763122 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1539156**

54 Título: **Formas de dosificación líquidas de fármacos ácidos lábiles**

30 Prioridad:

03.07.2002 US 190242

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

17.04.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICALS U.S.A., INC.
(100.0%)
One Takeda Parkway
Deerfield IL 60015, US**

72 Inventor/es:

TANEJA, RAJNEESH

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 401 102 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

Formas de dosificación líquidas de fármacos ácidos lábiles

5 **Ámbito técnico**

La presente invención se refiere formas de dosificación líquidas, y en particular, se refiere a formas de dosificación líquidas de fármacos ácidos lábiles.

10 **Antecedentes de la invención**

Muchos compuestos farmacéuticos son susceptibles de degradarse en entornos ácidos. Por ejemplo, antibióticos tales como eritromicina; inhibidores de la bomba de protones (o "PPIs") tales como Lansoprazol® u Omeprazol®; y pencreatina; son compuestos que se degradan en entornos ácidos y que por lo tanto se denominan "ácidos lábiles".

15 La administración oral de compuestos farmacéuticos ácidos inhábiles supone un reto porque el pH gástrico es muy ácido (típicamente de entre aproximadamente pH 1,5 y 1,9). En dichas condiciones, los fármacos ácidos lábiles típicamente se degradan y no están fácilmente disponibles para su captación si no están protegidos.

20 Debido a la sensibilidad al pH de los fármacos ácidos lábiles, típicamente se administran en una forma que protege al fármaco del entorno gástrico ácido. Los recubrimientos entéricos son probablemente el procedimiento más ampliamente usado para proteger los fármacos ácidos lábiles de la degradación gástrica. Los procedimientos de recubrimiento entérico forman típicamente una barrera alrededor de las partículas de fármaco, con un recubrimiento que no se disuelve tras su introducción en el bajo pH del entorno gástrico. Dichos recubrimientos entéricos se disuelven típicamente a un pH mayor de 6, tal como el encontrado en el intestino delgado superior, donde los
25 fármacos ácidos lábiles son liberados en un entorno en el que no son significativamente degradados, y por lo tanto, pueden ser absorbidos. Desafortunadamente, las composiciones con recubrimientos entéricos son difíciles de formular como líquidos, creando así una dificultad en su administración a pacientes pediátricos, a pacientes con dificultades en la deglución o a pacientes que no pueden ingerir nada, tal como cuando críticamente los pacientes enfermos son intubados con una sonda nasogástrica o una sonda gástrica (diversamente y en conjunto
30 denominadas "sonda NG") para su alimentación.

A pesar de lo anterior, se han realizado intentos para formular formas de dosificación líquidas de fármacos ácidos lábiles. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5.840.737 recomienda disolver el contenido de las cápsulas disponibles comercialmente que contienen pellas con cubiertas entéricas de un PPI en una disolución de tampón de bicarbonato sódico. En la práctica, el procedimiento anterior requiere que un médico abra una cápsula y libere el PPI
35 recubierto entéricamente en el tampón. Después de que el contenido de la cápsula y el tampón se hayan combinado, la mezcla se hace girar o se mezcla durante aproximadamente 20 a 30 minutos de forma que la cubierta entérica se disuelva en el pH relativamente alto del tampón. Una vez que se ha disuelto la cubierta entérica, el PPI es relativamente estable en el tampón y es susceptible de ser administrado a un paciente. Sin embargo, el volumen de tampón usado en esta práctica es relativamente grande y puede producir gases en el estómago, y por lo tanto, eructos, lo que es perjudicial para los individuos que padecen una enfermedad de reflujo gastroesofágico (RGE), uno de los estados patológicos que pretenden aliviar los PPI. Además, el tampón empleado es típicamente un componente por separado que se añade al coste de proporcionar dicha formulación. Además, cuando se administra por vía oral, el sabor de dicha disolución es desagradable. También debe tenerse mucho cuidado de disolver
40 completamente la capa de recubrimiento entérico del PPI recubierto entéricamente, dado que los componentes no disueltos de una capa de recubrimiento entérico tienden a formar glóbulos adherentes que pueden adherirse entre sí o adherirse a las paredes de una sonda NG, por ejemplo.

50 Hay por lo tanto una necesidad de una forma de dosificación líquida para fármacos ácidos lábiles que mantenga la eficacia del componente activo, se administre fácilmente a los pacientes en un volumen de líquido bajo y tenga un buen sabor.

Resumen de la invención

55 Según la presente invención, se proporcionan formulaciones líquidas de fármacos ácidos lábiles que mantienen la eficacia del fármaco ácido lábil, son fáciles de usar y pueden ser administradas en volúmenes relativamente pequeños. Las formulaciones comprenden generalmente microgránulos que comprenden un fármaco ácido lábil recubierto con un recubrimiento entérico y un vehículo líquido con un pH inferior a 6,0. Los componentes de la formulación pueden proporcionarse por separado en forma de kits. Las formulaciones y los kits pueden usarse para
60 tratar pacientes que padecen de alteraciones en las que están indicados fármacos ácidos lábiles.

Descripción detallada de la invención

65 La presente invención proporciona una formulación líquida de un fármaco ácido lábil que generalmente es simple y barata de formular. La formulación puede proporcionarse en volúmenes relativamente pequeños que son ingeridos fácilmente o administrados a través de una sonda NG con poca, si la hubiera, necesidad de aclarar o de enjuagar

para proporcionar al paciente una dosis completa de un fármaco ácido lábil. Como resultado, a los pacientes no se les administran líquidos innecesarios que, como se mencionó anteriormente, pueden estar contraindicados en algunos pacientes. Además, las composiciones proporcionadas en este documento se formulan relativamente rápidamente.

5
10
15
Generalmente, la formulación comprende microgránulos de un fármaco ácido lábil recubierto entéricamente y un vehículo líquido con un pH que no disolverá el recubrimiento entérico, típicamente un pH inferior a 6,0. Los microgránulos comprenderán típicamente un fármaco ácido lábil protegido por un recubrimiento entérico. Cualquier fármaco ácido lábil es adecuado para su uso en la presente invención, e incluyen, pero no se limitan a, algunos antibióticos tales como eritromicina; inhibidores de la bomba de protones (o "PPIs") tales como, por ejemplo Lansoprazol®, omeprazol®, y pantoprazol; y pencreatina. Dichos fármacos pueden formularse con otros principios activos o inactivos antes de ser recubiertos entéricamente. Por ejemplo, pueden usarse estabilizantes tales como sales metálicas del grupo I o del grupo II tales como, por ejemplo, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de calcio o bicarbonato sódico en dichas formulaciones para mantener la integridad del fármaco activo; agentes de relleno tales como talco; así como azúcares y otros excipientes tales como sacarosa, manitol y celulosa microcristalina, también pueden ser parte de dichas formulaciones.

20
25
30
Los microgránulos también comprenderán una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco ácido lábil. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en este documento, significa una cantidad suficiente de, por ejemplo, la composición, el compuesto o la formulación, necesaria para tratar la alteración deseada con una proporción razonable de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico. Como con otros productos farmacéuticos, se entenderá que el uso diario total de una composición farmacéutica de la invención será decidido por el médico que atiende al paciente dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la alteración que se va a tratar y la gravedad del alteración; de la actividad del compuesto específico empleado; de la composición específica empleada; de la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; del tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto empleado específicamente; de la duración del tratamiento; de los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y de otros factores conocidos por los expertos habituales en el arte médico. Por ejemplo, está al alcance del experto en la técnica comenzar con dosis del compuesto a unos niveles menores de los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consigue el efecto deseado.

35
Las formulaciones de la invención se administran y se dosifican según la práctica médica razonable, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente individual, el lugar y el procedimiento de administración, la posología y otros factores conocidos por los médicos clínicos.

40
Las cantidades terapéuticamente eficaces para el propósito de este documento pueden por lo tanto determinarse fácilmente atendiendo a dichas consideraciones, según se sabe en la técnica. La cantidad debe ser eficaz para conseguir una mejora que incluya, pero no se limite a, un aumento del pH gástrico, una reducción del sangrado gastrointestinal, una reducción en la necesidad de transfusiones sanguíneas, una mejora en la tasa de supervivencia, una recuperación más rápida y/o una mejora/eliminación de los síntomas y otros indicadores que son seleccionados como medidas apropiadas por los expertos en la técnica.

45
50
55
Los expertos en la técnica reconocerán que los microgránulos también pueden comprender múltiples recubrimientos. Los recubrimientos, además del recubrimiento entérico, pueden aplicarse al núcleo de la formulación antes de aplicar la capa de recubrimiento entérico. Los recubrimientos adicionales se emplean típicamente para proteger el fármaco ácido lábil en los casos en los que puede reaccionar con el material del recubrimiento entérico. Por lo tanto, puede(n) aplicarse capa(s) de recubrimiento adicional(es) entre el fármaco ácido lábil y el recubrimiento entérico. Los materiales empleados típicamente para este propósito incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC). El uso de capas de recubrimiento adicionales en un microgránulo es ampliamente una cuestión de elección para los expertos en la técnica basándose en la composición del fármaco ácido lábil y en el material de recubrimiento entérico empleado. Dichas determinaciones se realizan de forma rutinaria empíricamente mediante la realización de estudios simultáneos de estabilidad en microgránulos recubiertos entéricamente con subrecubrimientos y en microgránulos formados de forma similar sin subrecubrimientos.

60
Los recubrimientos entéricos y los procedimientos para aplicar recubrimientos entéricos son bien conocidos en la técnica. Los recubrimientos entéricos comprenden generalmente ingredientes que no se disuelven en entornos con un pH inferior a 6,0. Típicamente, los recubrimientos entéricos de la presente invención protegerán al fármaco ácido lábil del pH de la composición líquida, así como del entorno gástrico. Cualquiera de los materiales de recubrimiento entérico bien conocidos son adecuados para su uso con la presente invención, y pueden incluir polímeros de compuestos tales como, por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmático y ácido behénico; y polímeros como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato ftalato de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico y acetato trimelitato de celulosa.

65

Los microgránulos pueden tener muchas formas diferentes dependiendo de los procedimientos de granulación y tamizado empleados, pero típicamente son, en su mayor parte, de naturaleza esférica y tienen un intervalo de tamaños de entre 100 μm y 900 μm , más preferiblemente de entre 100 μm y 700 μm , y muy preferiblemente de entre 200 μm y 500 μm .

Los vehículos líquidos que pueden emplearse según la presente invención pueden tener inherentemente un pH de menos de 6, o pueden añadirse ingredientes adicionales tales como excipientes ácidos a un vehículo líquido para conseguir un pH de menos de 6,0. El ácido cítrico y el ácido ascórbico son adecuados para mantener el pH del líquido por debajo de 6,0. Típicamente, el pH del vehículo líquido es menor de 6,0, preferiblemente menor de 5,5, más preferiblemente menor de 5,5, y muy preferiblemente menor de 5,0.

Debido a la naturaleza de la presente formulación, el volumen de vehículo líquido empleado puede ser extremadamente variable. Aunque existe un límite superior de volumen del vehículo líquido empleado, las consideraciones prácticas (según se mencionó anteriormente) muestran la necesidad de una formulación con poco volumen. Ventajosamente, la presente formulación puede administrarse en volúmenes relativamente bajos. Típicamente, el volumen del vehículo líquido empleado es menor de 50 ml, preferiblemente menor de 25 ml y muy preferiblemente menor de 10 ml. En la mayoría de los casos, el volumen del vehículo líquido será de al menos 0,5 ml, más preferiblemente de al menos 2,0 ml, y muy preferiblemente de al menos 5,0 ml.

Son posibles muchas configuraciones para las composiciones. Por ejemplo, los microgránulos pueden formularse en comprimidos de disolución rápida tales como los encontrados en las patentes de EE.UU. números 5.464.632 y 6.299.904, que se incorporan en este documento como referencia. Dichos comprimidos también pueden contener un excipiente ácido, de forma que cuando el comprimido se introduzca en agua, se liberen los microgránulos y el excipiente ácido. Como resultado, el excipiente ácido produce un líquido con un pH menor de 6,0 que también contiene los microgránulos. Alternativamente, también son adecuadas las formulaciones en sobres para producir una composición que comprende microgránulos y un vehículo líquido con un pH menor de 6,0. Los sobres son típicamente ingredientes secos envasados que, para el propósito actual, podrían contener microgránulos recubiertos entéricamente de un fármaco ácido lábil y un excipiente ácido. De forma análoga a los comprimidos de disolución rápida, dichas formulaciones en sobres podrían introducirse simplemente en un pequeño volumen de agua para formar una composición que comprende microgránulos y un vehículo líquido con un pH menor de 6,0. Por supuesto, podrían añadirse a dichas formulaciones otros ingredientes tales como agentes saborizantes, tensioactivos, edulcorantes, así como otros excipientes bien conocidos.

Las composiciones de la presente invención pueden proporcionarse como kits que contienen recipientes envasados por separado de los componentes de la composición. Por ejemplo, un kit puede contener un vial de agua y un comprimido que contiene los ingredientes secos de la formulación, tal como los microgránulos recubiertos entéricamente y un excipiente ácido. Una vez realizada la transferencia del comprimido al agua, se forma una formulación líquida. Por supuesto, se entenderá que la composición puede estar como componentes individuales, pero los componentes individuales deben ser mezclados para formar una formulación líquida que comprende los microgránulos en un vehículo en líquido con un pH tal como los especificados anteriormente, antes de su administración. En los casos en los que se proporcionen kits, los kits pueden incluir instrucciones para la mezcla apropiada de los componentes seco y líquido. Además, es preferible que los ingredientes secos se dispersen completamente en los ingredientes líquidos en menos de 10 minutos, preferiblemente en menos de 5 minutos, y muy preferiblemente en menos de 2 minutos.

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención que comprenden un PPI son proporcionadas a pacientes que experimentan alteraciones gastrointestinales tales como, por ejemplo, enfermedad por reflujo ácido, enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales relacionados con el ácido tales como úlcera péptica y duodenal, síndrome de Zollinger Ellison o cualquier otra alteración gastrointestinal para la que estén indicados los PPI's, para aliviar así dichas alteraciones. Las formulaciones son particularmente apropiadas para pacientes con una sonda NG. Se ha descubierto que los microgránulos fluyen libremente y relativamente completamente a través de la sonda NG del paciente sin aclarar, con el propósito de asegurar que el paciente recibe una dosis completa de una medicación prescrita. Por lo tanto, se proporcionan procedimientos para tratar alteraciones gastrointestinales que comprenden administrar una composición de la presente invención que comprende un PPI a un paciente en necesidad de dicha terapia, tal como aquellos que experimentan alteraciones gastrointestinales.

Ejemplos

Ejemplo 1

Paso de los microgránulos a través de un orificio pequeño

Este experimento demuestra que los microgránulos de Lansoprazol® de un comprimido de disolución rápida de Lansoprazol® ("LFDT"; TAP Pharmaceutical Products Inc. Lake Forest, IL) pueden pasar a través de un orificio que es menor de 2 mm de diámetro. Los comprimidos de LFDT contienen microgránulos recubiertos entéricamente de

lansoprazol® que tienen un tamaño de aproximadamente 350 micrómetros. El comprimido también comprende ácido cítrico, excipiente ácido que es suficiente para disminuir el pH de 30 ml de agua hasta menos de 5,0.

5 Se puso un LFDT (30 mg) en una jeringa de 20 cc de la que se había extraído el émbolo. El émbolo se sustituyó y la
 10 jeringa se destapó. Se introdujeron aproximadamente 5 cc de agua estéril para inyección (SWFI) en la jeringa. La
 jeringa se agitó suavemente durante aproximadamente 45 segundos para asegurar que se disolvía el LFDT y se
 formaba una suspensión. El contenido de la jeringa se inyectó en un matraz vacío. La jeringa se examinó para
 comprobar cualquier contenido residual. El contenido del matraz se analizó mediante HPLC. Según el análisis de
 HPLC, se recuperó más del 95% del fármaco en el matraz, lo que indicaba que los microgránulos del LFDT pasaron
 libremente a través del orificio de la jeringa.

Ejemplo 2

Estabilidad de composiciones de microgránulos en diferentes vehículos líquidos ácidos

15 Este ejemplo demuestra la estabilidad de microgránulos recubiertos entéricamente en varios vehículos líquidos. Los
 vehículos líquidos empleados en este experimento eran SWFI y zumo de manzana. Después de la disolución de los
 comprimidos LFDT en varios vehículos líquidos, las suspensiones se añadieron a un fluido gástrico simulado, o
 "SGF", que contenía 2,0 g de NaCl y 7 ml de HCl/1.000 ml de agua. Se determinó la capacidad de los microgránulos
 20 de proteger el principio activo Lansoprazol® con el tiempo.

Se introdujeron 5,0 ml de SWFI en una jeringa de 10 ml que contenía un comprimido LFDT. La jeringa se tapó y se
 rotó suavemente durante aproximadamente 45 segundos. El contenido de la jeringa se introdujo entonces en un
 matraz que contenía 50,0 ml de SGF. Se introdujeron 5,0 ml adicionales de SWFI en la jeringa y se rotó suavemente
 25 antes de introducir el contenido en el matraz que contenía el SGF. Entonces el matraz se dejó en reposo durante 30
 minutos con una rotación suave a intervalos de cinco minutos. Entonces se añadieron 5,0 ml de NaOH 2 N al matraz
 después del periodo de 30 minutos, y el contenido del matraz se diluyó hasta 100 ml con tampón de pH 10 (60:40:1
 agua:acetonitrilo (ACN):trietilamina (TEA) tampón de pH con H₃PO₄). La adición del tampón de elevado pH y de
 NaOH aumentó el pH de forma que el recubrimiento entérico de los microgránulos de Lansoprazol® se disolvió y se
 30 liberó el Lansoprazol® en el tampón de elevado pH en el que el Lansoprazol® es estable. Se diluyeron 5,0 ml de la
 disolución del matraz con 25,0 ml adicionales del diluyente de pH 10. Entonces la muestra diluida se filtró a través de
 un filtro de 0,45 µm. Los primeros 2,0 ml del filtrado se desecharon, y se ensayó una muestra de 1,5 ml del filtrado
 remanente mediante HPLC para comprobar la presencia de Lansoprazol®.

35 Se repitió el procedimiento anterior excepto porque se sustituyó la SWFI por zumo de manzana con un pH de 3,9.

El análisis mediante HPLC de las muestras anteriores demostró que después de 30 minutos de suspensión en SWFI
 o en zumo de manzana, se recuperó el 96,6% y el 96,3% de los microgránulos de Lansoprazol®, respectivamente.
 Por lo tanto, el recubrimiento entérico de los microgránulos era estable en entornos ácidos.

40

Ejemplo 3

Estabilidad de los microgránulos en un vehículo líquido ácido

45 Este ejemplo demuestra que los microgránulos de Lansoprazol® (presente en los LFDT) son estables cuando el
 LFDT se disuelve en agua y se mantiene durante 20, 30 y 60 minutos.

Se introdujeron 10,0 ml de SWFI en cada uno de tres vasos de precipitados de 30 ml. Se introdujo un LFDT en cada
 uno de los vasos de precipitados que contenía SWFI. Después de 20 minutos se vertió un vaso de precipitados que
 50 contenía LFDT en SWFI en un matraz que contenía 490 ml de HCl 0,1 N calentado a 37°C. Antes de combinar el
 contenido del vaso de precipitados y del matraz, se extrajeron 10 ml del HCl 0,1 N del matraz y se usaron para
 aclarar el vaso de precipitados que contenía el LFDT. Una vez aclarado el vaso de precipitados, el contenido se
 devolvió al matraz. Este procedimiento se repitió para los otros vasos de precipitados después de 40 y 60 minutos.

55 Después de añadir el contenido de los vasos de precipitados a los matraces que contenían el HCl 0,1 N caliente, las
 muestras se dejaron incubando durante 60 minutos a 37°C con agitación constante usando una pala de un motor
 establecido para rotar a 75 rpm. Después de los tiempos de incubación, se extrajeron 25 ml de los contenidos de los
 matraces y después se añadieron 25 ml de NaOH 2 N a los matraces, que aumentaron el pH de los matraces hasta
 60 entre 11 y 12, según se determinó con papel de pH de pH 0 - 14. Después de la adición de la NaOH 2 N, se
 aumentaron las rpm de la pala hasta 200 rpm y se dejaron mezclar las muestras durante 60 minutos adicionales. La
 adición de NaOH 2 N disuelve el recubrimiento entérico y proporciona un entorno en el que el Lansoprazol® es
 estable. Entonces se extrajeron alícuotas de 10 ml de los matraces y se filtraron a través de un filtro de 45 µm. Los
 primeros 2 - 3 ml de los filtrados se desecharon, y la porción remanente se usó para un análisis mediante HPLC. La
 HPLC se usó para determinar la cantidad de Lansoprazol® recuperada a partir de los matraces finales. El porcentaje
 65 recuperado de Lansoprazol® se muestra en la Tabla 1, a continuación, durante los periodos de tiempo ensayados.

Tabla 1

| Tiempo en el SWFI, antes de 1 h en HCl 0,1 N (minutos) | % de lansoprazol® remanente en el LFDT |
|--|--|
| 20 | 92 |
| 40 | 90 |
| 60 | 88 |

Según se muestra en la Tabla 1, la formulación de LFDT protegió al Lansoprazol® durante periodos prolongados de tiempo cuando se expuso a agua antes del contacto con el ácido.

5

Ejemplo 4

Capacidad tamponante ácida del LFDT

10 Este ejemplo se diseñó para determinar los efectos del volumen de agua sobre el pH de una disolución que contiene agua y un LFDT.

15 Se dispensó un comprimido de LFDT en viales que contenían 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 y 30 ml de SWFI. Los viales se rotaron suavemente hasta que el LFDT se desintegró completamente. Entonces se midió el pH de los viales 2 - 3 minutos después de que los LFDTs se hubieran desintegrado completamente, con un pHímetro Accumet Model 915 equipado con un electrodo de lápiz epoxi. El tiempo de desintegración y el pH de las diversas suspensiones se muestran en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2

| Volumen de SWFI (ml) | Tiempo de desintegración (segundos) | pH |
|----------------------|-------------------------------------|------|
| 1 | 60 | 3,77 |
| 2 | 45 | 3,84 |
| 3 | 45 | 3,95 |
| 4 | 35 | 3,99 |
| 5 | 40 | 4,01 |
| 10 | 45 | 4,06 |
| 20 | 40 | 4,13 |
| 30 | 35 | 4,18 |

20

Los comprimidos de LFDT pueden disolverse en una gran diversidad de volúmenes de SWFI, mientras se mantiene el pH de la suspensión resultante por debajo de 4,5.

Ejemplo 5

25

Administración por sonda NG de formas de dosificación líquidas

Este experimento analizó el volumen de líquido usado para pasar microgránulos de LFDT a través de una sonda NG.

30

35 Se dispensó un comprimido LFDT en dos jeringas de catéter individuales con tapón de 35 ml. Se añadieron 10 ml de zumo de manzana a una jeringa y se añadieron 10 ml de agua destilada a la otra jeringa, y se agitaron ambas jeringas. El contenido de las jeringas se suministró entonces por separado a sondas NG que estaban configuradas de una forma diseñada para simular la curvatura y la longitud de una sonda NG en un paciente real. El contenido del líquido que fluye a través de la sonda NG se recogió en un matraz unido al extremo opuesto de la sonda NG. Entonces las jeringas se aclararon una vez con 10 ml de la suspensión líquida (es decir, zumo de manzana o agua destilada). El fluido de aclarado se transfirió a la sonda NG y se recogió en el matraz, como anteriormente. Por consiguiente, se transfirieron un total de 20 ml de líquido a través de la sonda NG.

40

45 Las muestras de 20 ml recogidas de las sondas NG se combinaron con 1,0 ml de NaOH 2 N y se mezclaron bien antes de añadir 30 ml adicionales de NaOH 0,1 N a las muestras. El contenido de los matraces se diluyó entonces hasta 100 ml con ACN y se mezcló bien. Entonces se diluyeron 10,0 ml de esta disolución hasta 50,0 ml con diluyente de pH 10 (2.400 ml de agua de calidad HPLC, 1.600 ml de ACN de calidad HPLC, 40 ml de TEA de calidad HPLC, ajustado a un pH de 10,0 con H₃PO₄). Entonces se filtró una porción de esta disolución a través de un filtro de 0,45 µm. Los primeros 2 ml de filtrado se desecharon y se recogieron los siguientes 1,5 ml para un análisis

mediante HPLC para determinar la cantidad de Lansoprazol® recuperada al final de la sonda NG. Los resultados del análisis mediante HPLC se muestran en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

| Muestra de prueba | Tamaño del tubo de gastrostomía | Volumen total de vehículo suspensor | % de Lansoprazol® recuperado a través de la sonda usando agua destilada | % de Lansoprazol® recuperado a través de la sonda usando zumo de manzana |
|--------------------------|--|--|--|---|
| Comprimidos de LFDT | 12 F | 20 ml | 100,1 | 97,9 |

5

Según se muestra en la Tabla 3, se recuperó el 100,1% y el 97,9% del Lansoprazol® cuando se administraron los microgránulos de LFDT a través de una sonda NG de 12 F utilizando agua destilada y zumo de manzana, respectivamente. Estos resultados demuestran el beneficio de administrar microgránulos a través de una sonda de gastrostomía.

10

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:
 - 5 (a) microgránulos que comprenden un inhibidor de la bomba de protones recubierto entéricamente, y
 - (b) un vehículo líquido con un pH menor de 6,0.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que los microgránulos están entre 100 μm y 900 μm .
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 en la que el inhibidor de la bomba de protones es Lansoprazol.
4. La composición de la reivindicación 1 en la que el líquido tiene un volumen menor de 50 ml.
- 15 5. Una formulación líquida para su uso para el tratamiento de un paciente con una alteración gastrointestinal que comprende microgránulos de un inhibidor de la bomba de protones recubierto entéricamente y un vehículo líquido con un pH menor de 6,0.
6. Un kit para una formulación líquida según la reivindicación 1 que comprende:
 - 20 a) un primer recipiente que comprende microgránulos que comprenden un inhibidor de la bomba de protones recubierto entéricamente; y
 - b) un segundo recipiente que comprende un vehículo líquido;en el que el primer o el segundo recipiente comprenden adicionalmente un excipiente ácido.
- 25 7. El kit de la reivindicación 6 en el que el inhibidor de la bomba de protones es Lansoprazol.
8. El kit de la reivindicación 6 en el que los microgránulos están entre 100 μm y 900 μm .
- 30 9. El kit de la reivindicación 6 en el que el volumen del vehículo líquido en el segundo recipiente es menor de 50 ml.