

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 771**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2005 E 05780180 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1879566**

54 Título: **Composiciones y métodos para inhibir la secreción de ácido gástrico**

30 Prioridad:

**11.05.2005 US 679664 P**

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

**04.08.2014**

73 Titular/es:

**VECTA LTD. (100.0%)  
10 Zarhin Street, P.O.B. 4368 Corex House (East  
Wing, 2nd Floor)  
Ra'annana 43662, IL**

72 Inventor/es:

**KOSTADINOV, ALEKSEY;  
DAVID, AYELET y  
GLOZMAN, SABINA**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 482 771 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 inhibir la secreción de ácido gástrico

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

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 pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos en una cantidad suficiente para activar las células parietales. La presente invención también se refiere a dichas composiciones para su uso en la reducción de la secreción de ácido gástrico en un mamífero.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 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 que 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 histamina H<sub>2</sub> o de inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Los IBPs actúan mediante la inhibición de las bombas de protones H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa de las células parietales responsables de la secreción del ácido procedente de estas células. Los IBPs, 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<sup>o</sup> 4,255,431.

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 IBPs 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 de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa de las células parietales. Por lo tanto, se requiere la preactivación de las células parietales para la conversión de los IBPs en su forma activa protonada. La preactivación de las células parietales se consigue habitualmente mediante la ingestión de alimentos, 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 son activadas cuando el IBP alcanza las células parietales a través del torrente sanguíneo.

40 A pesar de su bien documentada eficacia, los IBPs 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 pre-activación de las células parietales y la absorción del IBP en la sangre. Adicionalmente, los IBPs tienen un inicio de la acción farmacológica relativamente lento, y pueden tardar varios días en conseguir una supresión ácida máxima y el alivio del síntoma, limitando su utilidad en la terapia a demanda del ERGE (Sachs G, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13 Supl. 1: S35 - 41).

50 Además, los IBPs fracasan al proporcionar una supresión de 24 h del ácido gástrico y la progresión nocturna del ácido, que produce dolor por acidez gástrica en pacientes con ERGE y se produce incluso con una dosificación de dos veces al día de los IBPs (Tytgat GN, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13 Supl. 1: S29 - 33; Shaker R. y col., Am. J. of Gastroenterology, 98 (7), 2003). Finalmente, estos fármacos muestran una sustancial variabilidad entre pacientes en su farmacocinética, y pueden tener interacciones significativas con otros fármacos (Hatlebakketal., Clin Pharmacokinet. 1996; 31 (5): 386 - 406). Por lo tanto, una mejora en la actividad mediada 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 conocidos 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 fragmentadas producidas mediante fermentación (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.

65 La Patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 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. (Physiologicheskij Z'umal 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 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.

15 Todos los activadores de las células parietales enseñados por la técnica anterior para facilitar la actividad de los IBP son análogos de la gastrina o activadores de las células parietales que inducen la liberación endógena de gastrina. Los solicitantes descubrieron sorprendentemente composiciones y métodos para facilitar eficazmente la actividad inhibidora de los IBPs de una forma independiente de la gastrina, sin activar la vía de la gastrina-histamina. La técnica anterior no consigue enseñar ni sugerir una forma independiente de la gastrina de facilitar el efecto inhibidor de los IBPs.

20 El desarrollo de un tratamiento eficaz independiente de la gastrina 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 IBPs, 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 y una administración independiente de las comidas. La invención desvelada por los solicitantes en este documento satisface muchas de estas necesidades largamente percibidas.

25 El desarrollo de un tratamiento eficaz independiente de la gastrina 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 IBPs, 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 y una administración independiente de las comidas. La invención desvelada por los solicitantes en este documento satisface muchas de estas necesidades largamente percibidas.

### 30 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

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.

35 En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un bencimidazol sustituido inhibidor de la bomba de protones  $H^+/K^+$ -ATPasa (IBP) como un inhibidor de la secreción de ácido gástrico en el que las partículas del inhibidor IBP tienen un recubrimiento entérico o de un polímero liberación dependiente del tiempo; y uno o más ácidos pequeños monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos saturados o no saturados con entre tres y seis átomos de carbono elegidos de entre el grupo que consiste en ácido maleico, ácido succínico, piruvato, ácido cítrico, ácido fumárico,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil-CoA y oxalacetato, o cualquier sal de los mismos, como activadores de las células parietales, en una cantidad de entre 50 y 2.500 mg. Los ácidos que se van a usar como activadores de las células parietales son pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos implicados en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs). La composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida individual seleccionada de entre el grupo que consiste en comprimidos multilaminares, comprimidos para suspensión, polvos, pellas, gránulos o cápsulas. Las cápsulas pueden comprender múltiples microesferas. Inesperadamente, las composiciones de la presente invención son capaces de mejorar la actividad antiácida del IBP en el estómago. Las presentes composiciones pueden usarse para el tratamiento de un sujeto que padece trastornos crónicos o agudos en los que se requiera la supresión de la secreción de ácido en el estómago.

40 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  $H^+/K^+$ -trifosfatasa de adenosina (ATPasa) 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 en 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.

50 La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de los inventores de que las moléculas de pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos implicadas en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs), tales como el ácido maleico y el ácido succínico, pueden mejorar la actividad de los inhibidores de la bomba de protones en la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Dichos pequeños ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados activan las células parietales. Las células parietales activadas poseen un pH ácido, que es necesario para la conversión del IBP en la forma activa protonada de sulfenamida. Por lo tanto, la activación

sincronizada de las células parietales por las moléculas pequeñas de la presente invención maximiza la inhibición de las bombas por parte del IBP.

5 Las composiciones de la presente invención muestran las siguientes ventajas sobre las composiciones conocidas basadas en IBP que aspiran a reducir la secreción de ácido gástrico. Las presentes composiciones permiten la preactivación de las células parietales mediante las moléculas activadoras de las células parietales de la presente invención, en lugar de mediante la ingestión de alimentos. La preactivación de las células parietales por parte de estas moléculas facilita la conversión del IBP en la forma activa de sulfenamida. Adicionalmente, las presentes composiciones muestran una actividad antiácida en el estómago de una forma independiente de los alimentos, dado  
10 que ya no se requieren alimentos para la preactivación de las células parietales. Por lo tanto, 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.

15 Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos, sales o derivados de los mismos, en una cantidad de entre 50 y 2.500 mg para activar las células parietales en la luz gástrica. Los ácidos carboxílicos preferidos son pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos saturados o no saturados implicados en el ciclo de Krebs. Los pequeños ácidos dicarboxílicos más preferidos son ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos saturados o no saturados tales como el ácido maleico, el ácido succínico o el ácido cítrico, o cualquier derivado o sales de los mismos.  
20 También están incluidas en el ámbito de la presente invención otras pequeñas moléculas de ácidos carboxílicos implicadas en el ciclo de Krebs, tales como, por ejemplo, piruvato,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato u oxalacetato.

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

Los principios activos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación oral individual, preferiblemente una forma de dosificación sólida. En este caso, la liberación del IBP y de los pequeños ácidos carboxílicos se ajusta para conseguir una sincronización entre la activación de las células parietales y la absorción del IBP en la sangre. Por lo tanto, en una forma de realización, el IBP y los activadores de las células parietales de acuerdo con la presente invención pueden formularse en comprimidos multilaminares, en polvos de comprimidos para suspensión, en pellas, en gránulos o en cápsulas. Las cápsulas pueden comprender múltiples microesferas.

35 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 partículas de IBP recubiertas con polímeros entéricos de liberación dependiente del pH o con polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo, y partículas de los activadores de las células parietales de acuerdo con la presente invención. Con objeto de asegurar que la activación de las células parietales por parte de los pequeños ácidos carboxílicos está sincronizada con la absorción del IBP en la parte proximal del intestino delgado, la forma de dosificación oral individual puede comprender microesferas de pequeños ácidos carboxílicos recubiertas con un polímero de liberación dependiente del tiempo que prolonga el  
40 tiempo de liberación en el estómago. Específicamente, el retraso en la liberación de los pequeños ácidos carboxílicos en el estómago permite la sincronización entre la actividad de los ácidos carboxílicos activadores de las células parietales y la absorción del IBP en la circulación sistémica, seguida de la conversión del IBP en su forma protonada dentro de las células parietales.

45 Los principios activos de la presente invención también pueden formularse en formas de dosificación por separado. Por ejemplo, los pequeños ácidos carboxílicos de acuerdo con la presente invención pueden formularse en una suspensión oral o en una forma de dosificación sólida tal como cápsulas, comprimidos o comprimidos para suspensión, y el IBP puede formularse en una forma de dosificación sólida por separado, preferiblemente cápsulas o comprimidos que comprenden microesferas con polímeros entéricos de liberación dependiente del pH o en polímeros no entéricos de liberación dependiente del tiempo. Las formas de dosificación por separado pueden proporcionarse como un kit que contiene las microesferas de los pequeños ácidos carboxílicos en una forma de dosificación y las microesferas del IBP en una forma de dosificación por separado. En este caso, los pequeños ácidos carboxílicos se administran junto con el IBP de forma que hay al menos una superposición cronológica en su actividad fisiológica. El IBP y los pequeños ácidos carboxílicos pueden administrarse simultáneamente y/o  
50 secuencialmente.

Los principios activos de la presente invención también pueden formularse en una forma de dosificación adecuada para su administración parenteral, tal como la administración intravenosa y la inyección subcutánea. También es posible que uno de los principios activos se administre por vía oral (tal como en comprimidos o en cápsulas) y el segundo principio activo se administre por vía parenteral mediante una inyección intravenosa o subcutánea.  
60

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al tratamiento de un sujeto que padece un trastorno en el que se requiere la supresión de la secreción de ácido gástrico o un trastorno que normalmente se trata mediante la supresión de la secreción de ácido gástrico. El tratamiento comprende la administración al sujeto de una combinación farmacéutica que comprende un IBP como inhibidor de la secreción de ácido gástrico y uno o más pequeños ácidos carboxílicos como activadores de las células parietales, ambos como se ha descrito anteriormente.  
65

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para la prevención o el tratamiento de 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 las patologías como para minimizar el riesgo 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 pequeños ácidos carboxílicos de acuerdo con la presente invención; y (ii) un inhibidor de la bomba de protones  $H^+/K^+$  - ATPasa de bencimidazol sustituido. En una forma de realización, 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 al sujeto de los principios activos. El uno o más pequeños ácidos carboxílicos se administran típicamente simultáneamente, antes o después de la administración del IBP.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica oral que comprende como principios activos una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (i) uno o más activadores de las células parietales en una formulación de liberación retardada; y (ii) un inhibidor de la bomba de protones  $H^+/K^+$  - ATPasa de bencimidazol sustituido en una formulación de liberación retardada, en el que la liberación del activador de las células parietales desde la composición está retrasada de forma que se permita la sincronización entre la actividad del activador de las células parietales sobre las células parietales y la absorción del IBP en la sangre. Es preferible que el activador de las células parietales sea liberado antes de la liberación del IBP desde la composición, con el fin de garantizar que el IBP llegará a las células parietales a través de torrente sanguíneo cuando ya haya sido activado por el activador de las células parietales. Sin embargo, de acuerdo con otras formas de realización, el IBP puede ser liberado antes de la liberación del activador de las células parietales en los casos en los que el IBP permanezca la sangre durante periodos más largos, para asegurar el solapamiento con la actividad del activador de las células parietales. La sincronización es esencial con objeto de maximizar la inhibición de la bomba de protones  $H^+/K^+$  - ATPasa por parte del IBP. Tanto las partículas del IBP como las del activador de las células parietales pueden estar recubiertas con polímeros de recubrimiento entérico (polímeros de liberación dependiente del pH) o con polímeros de recubrimiento no entérico (polímeros de liberación dependiente del tiempo).

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

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** demuestra que el ácido succínico es capaz de inducir la secreción de ácido gástrico en ratas.

La **Figura 2** demuestra que la administración de pantoprazol (panto) con ácido succínico (ScA) dio como resultado unos mayores valores de pH en las muestras de jugo gástrico en comparación con pantoprazol solo.

La **Figura 3** demuestra que la administración de pantoprazol con ácido succínico (panto - ScA) dio como resultado unos valores menores de secreción gástrica en el estómago en comparación con pantoprazol solo (panto).

La **Figura 4** demuestra que tanto el ácido succínico como el maleico pueden facilitar el efecto del pantoprazol sobre la secreción de ácido gástrico.

La **Figura 5** demuestra que el ácido succínico es capaz de inducir secreción de ácido gástrico cuando se administra a ratas con el píloro estrangulado.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se requiere la activación de las células parietales para la conversión del profármaco del IBP en la forma activa, que actúa como un inhibidor irreversible de la bomba de protones gástrica  $H^+/K^+$  - ATPasa. Las composiciones de la presente invención proporcionan una combinación única de principios activos que aumenta la eficacia del IBP en la inhibición de la secreción de ácido gástrico sin el requisito de ingerir alimentos.

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 inhibidor 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 aguda gastrointestinal superior, 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* y 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.

El activador de las células parietales de acuerdo con la presente invención es uno o más pequeños ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos o cualquier derivado o sal activos de los mismos. Las moléculas de ácido preferidas son pequeños ácidos carboxílicos implicados en el ciclo de Krebs. Algunas moléculas de ácido preferidas específicas son ácidos dicarboxílicos alifáticos saturados y no saturados que pueden usarse como activadores de las células parietales de acuerdo con la presente invención. Los pequeños 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 pequeños ácidos dicarboxílicos alifáticos saturados específicos son los ácidos Oxálico ( $n = 0$ ), Malónico ( $n = 1$ ), Succínico ( $n = 2$ ), Glutárico ( $n = 3$ ). Los ácidos dicarboxílicos alifáticos preferidos que se van a usar como activadores de las células parietales de acuerdo con la presente invención son ácidos dicarboxílicos alifáticos con entre 2 y 6 átomos de carbono, más preferiblemente con 4 átomos de carbono, tal como el ácido succínico. Algunos ácidos dicarboxílicos no saturados preferidos que se van a usar como activadores de las células parietales de acuerdo con la presente invención son los ácidos de cuatro carbonos ácido maleico y ácido fumárico. En lugar de los ácidos dicarboxílicos libres pueden usarse los correspondientes de derivados de ácido dicarboxílico, por ejemplo, ésteres de ácidos dicarboxílicos, amidas, haluros o anhídridos dicarboxílicos. También están incluidas en el ámbito de la presente invención pequeñas moléculas de ácidos carboxílicos implicadas en el ciclo de respiración mitocondrial (ciclo de Krebs) tales como, por ejemplo, piruvato, citrato, fumarato,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil-CoA u oxalacetato.

Las composiciones de la presente invención comprenden uno o más pequeños ácidos carboxílicos o un análogo de los mismos en una cantidad de entre 50 y 2.500 mg, más preferiblemente de entre 50 y 400 mg, para conseguir un efecto farmacológico sobre las células parietales sin unos efectos secundarios adversos excesivos.

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 ácidos dicarboxílicos. La cantidad estándar aproximada del uno o más ácidos tricarboxílicos presentes en las composiciones es preferiblemente una cantidad de 1 - 1.000 mg, más preferiblemente de 10 - 1.000 mg, y lo más preferiblemente 50 - 200 mg.

Las composiciones de la presente invención comprenden adicionalmente un IBP que actúa como un inhibidor irreversible de la bomba de protones gástrica  $\text{H}^+/\text{K}^+$  - ATPasa. El IBP usado en la presente invención puede ser cualquier compuesto de bencimidazol sustituido con actividad inhibitoria de la  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATPasa. Para los propósitos de esta invención, el término "IBP" debe significar cualquier bencimidazol sustituido que posea actividad farmacológica como un inhibidor de la  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATPasa, 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 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  $\text{H}^+/\text{K}^+$  - ATPasa que pueden usarse en la presente invención se desvelan, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 6,093,738 que describe en nuevos compuestos de tiadiazol que son eficaces como inhibidores de la bomba de protones. Las Patentes Europeas Nº 322133 y 404322 desvelan derivados de quinazolina, la Patente Europea Nº 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 de ácido carboxílico, o las sales de las mismas, y el IBP es desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:5.

Las composiciones de la presente invención son preferiblemente adecuadas para su administración oral. Las partículas de IBP en las composiciones orales de acuerdo con la presente invención pueden estar recubiertas o no 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. Nº. 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 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 - 40 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 IBPs: 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.

En una forma de realización, las partículas de IBP y uno o más pequeños ácidos carboxílicos están formulados en una forma de dosificación sólida individual tal como comprimidos multilaminares, comprimidos de suspensión, polvos, pellas, gránulos o cápsulas. Las cápsulas pueden comprender múltiples microesferas.

Las partículas de IBP ácidos lábiles de la presente composición están formuladas preferiblemente como gránulos de liberación retardada con un recubrimiento entérico con objeto de evitar el contacto con el jugo gástrico. Sin embargo, el activador de las células parietales de la presente invención puede estar formulado como una formulación de liberación inmediata para permitir una rápida activación de las células parietales, o como una formulación de liberación retardada para sincronizar mejor la actividad biológica del activador de las células parietales y del IBP sobre las células parietales. En este caso, las partículas tanto del IBP como del activador de las células parietales están recubiertas con polímeros de recubrimiento entérico (polímeros de liberación dependiente del pH) o con polímeros de recubrimiento no entérico (polímeros de liberación dependiente del tiempo). Por ejemplo, si se usan partículas de IBP recubiertas que dan como resultado un retraso en la absorción sanguínea, es deseable que las partículas del activador de las células parietales estén recubiertas también para retrasar su liberación y absorción. En una forma de realización específica, las partículas del IBP están recubiertas con una gruesa capa de recubrimiento no entérico de forma que la liberación del IBP esté retardada preferiblemente entre 40 - 100 min, más preferiblemente 40 - 80 min, lo más de preferiblemente 60 - 80 min, y las partículas del activador de las células parietales están recubiertas con una delgada capa de polímero no entérico de forma que la liberación del activador de las células parietales esté sincronizada con la liberación del IBP y preferiblemente retardada en 20 - 80 min, y lo más preferiblemente en 30 - 60 min. Estas condiciones permiten la preactivación de las células parietales por parte del activador de las células parietales antes de conseguir una concentración plasmática farmacológica del IBP.

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 hidroxipropil-metil celulosa, trimellitato de celulosa acetato, 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 pH incluyen, por ejemplo, uno o más polímeros que se hinchan en el estómago mediante la absorción de agua de 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.

Las propiedades de erosión del polímero en el estómago resultantes de la interacción del fluido con la superficie de la forma de dosificación están determinadas principalmente por el peso molecular del polímero y por la proporción de fármaco / polímero. Con objeto de asegurar un retraso de entre aproximadamente 10 min y aproximadamente 60 min en la liberación del activador de las células parietales y del IBP, se recomienda que el peso molecular del polímero esté en el intervalo de desde aproximadamente  $10^5$  hasta aproximadamente  $10^7$  g/mol. Adicionalmente, se recomienda que la proporción entre el activador de las células parietales y el polímero o el IBP y el polímero esté en el intervalo de desde aproximadamente 2:3 hasta aproximadamente 9:1, preferiblemente desde aproximadamente 3:2 hasta 9:1, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 4:1 hasta 9:1.

Algunos recubrimientos 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 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 basados en celulosa solubles en agua sintéticos 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 propósito 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 fórmula 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 que comprenden un IBP con un recubrimiento entérico o microesferas que comprenden un IBP recubierto con un polímero de liberación dependiente del tiempo, y microesferas que comprenden uno o más pequeños ácidos carboxílicos recubiertos con hidroxipropil metil celulosa o con alginato. La tasa de liberación de los ácidos carboxílicos está determinada por el espesor y la tasa de erosión de la hidroxipropil metil celulosa.

En otro ejemplo, las composiciones de la presente invención se formulan en comprimidos recubiertos por presión o bicapa que comprenden IBP con un recubrimiento entérico en una capa y pequeños ácidos carboxílicos recubiertos con hidroxipropil metil celulosa en una segunda capa.

En un ejemplo adicional, las composiciones de la presente invención pueden formularse como un relleno semisólido no acuoso de dos capas en cápsulas de gelatina dura en las que el IBP está solubilizado en una base lipídica (no acuosa, de liberación rápida) que es líquida por encima de la temperatura ambiente pero que forma un semisólido después de la refrigeración y por lo tanto puede ser introducida en cápsulas de gelatina dura.

Los principios activos de la presente invención pueden formularse en formas de dosificación oral múltiples en las que el activador de las células parietales se administra en una forma de dosificación por separado pero en conjugación con el IBP. Por ejemplo, el activador de las células parietales puede formularse en una forma de dosificación sólida tal como cápsulas, comprimidos o comprimidos de suspensión, 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, puede administrarse el activador de las células parietales 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 activador de las células parietales y el IBP siempre que el activador de las células parietales haya ejercido un cierto efecto fisiológico cuando se administre o se vuelva activo el IBP. En una forma de realización preferida, el IBP administrado está en una forma con un recubrimiento entérico o con una liberación dependiente del tiempo. De acuerdo con esta forma de realización, es preferible que la administración del IBP preceda a la administración del activador de las células parietales con el fin de garantizar que el IBP absorbido en la parte proximal del intestino delgado esté disponible para la inhibición de las bombas de  $H^+/K^+$  - ATPasa mientras el activador de las células parietales todavía esté activo en las células parietales.

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. La rápida absorción del IBP en la sangre es especialmente importante en los casos en los que el activador de las células parietales posea una actividad directa sobre las células parietales a través de la luz gástrica o en los casos en los que el activador de las células parietales es absorbido a la circulación sistémica a través del estómago. En este caso, se recomienda prolongar la retención del activador de las células parietales en el estómago con objeto de permitir una actividad local o su absorción a través del estómago.

La prolongación del tiempo de retención del activador de las células parietales en el estómago es posible, por ejemplo, mediante el uso de formas de dosificación que se desplieguen rápidamente en el estómago hasta un tamaño que resista el vaciado gástrico. Dichos sistemas conservan su integridad durante un periodo prolongado y no saldrán del estómago del todo hasta que se produzca su ruptura en trozos pequeños. Caldwell (Caldwell, L. J.,

Gardener, C. R., Cargill, R. C. (1988), Patente de EE.UU. Nº 4,767,627) describe un dispositivo en forma de cruz elaborado con un polímero comestible y cargado con fármaco que es plegado e insertado en una cápsula de gelatina dura. Después de la administración oral, la cubierta de gelatina se desintegra y el dispositivo plegado se abre. Con un tamaño mínimo de 1,6 cm y un tamaño máximo de 5 cm no saldrá del estómago a través del píloro hasta que el polímero se erosione hasta un punto en el que el sistema sea lo suficientemente pequeño como para salir del estómago.

Una metodología alternativa para prolongar el tiempo de retención del activador de las células parietales en el estómago es el uso de un sistema polimérico comestible hidrófilo tal como óxido de polietileno (Polyox) e hidroxipropil-metil celulosa (HPMC) que sea de un tamaño conveniente para su administración a seres humanos. Al embeber fluido, el sistema se hincha en un corto periodo de tiempo hasta un tamaño que favorecerá una retención gástrica prolongada, permitiendo la administración sostenida del fármaco que contiene en los sitios de absorción del tracto gastrointestinal superior. Debido a que estos sistemas están hechos de un polímero hidrófilo comestible o de una mezcla de polímeros, son fácilmente erosionados en un periodo de tiempo razonable para que atraviesen el estómago. El periodo de tiempo de expansión es tal que esto no se producirá en el esófago y, si el sistema pasa al intestino en un estado parcialmente hinchado, la erosionabilidad y la naturaleza elástica del polímero hidratado eliminarán la posibilidad de obstrucción intestinal por parte del sistema.

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. Por ejemplo, las partículas pueden ser encapsuladas como una "cápsula dura rellena" mediante el uso de procedimientos y materiales de encapsulación conocidos. El material de encapsulación debería ser muy soluble en el fluido gástrico, de forma que las partículas se dispersen rápidamente en el estómago después de que se haya ingerido la cápsula.

En otra forma de realización, los principios activos de la presente invención están empaquetados en forma de 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, goma arábiga, 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 activador de las células parietales. Para conseguir una rápida disgregación del comprimido, puede añadirse la formulación 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 glucolato de sodio de almidón, aunque se prefiere la croscarmelosa de sodio.

5 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 las formas de dosificación orales se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

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

## 15 EJEMPLOS

### **Ejemplo 1: estimulación de la secreción ácida gástrica en ratas tras la administración oral de succinato de sodio**

20 Se administraron 15 mg/kg (*per os*) de succinato de sodio a ratas mediante el uso de una sonda de alimentación. Después de 30 minutos las ratas fueron anestesiadas con ketamina / domitor y el píloro se estranguló. Después de 60 min adicionales, se recogió el jugo gástrico 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 12 animales procedentes de cada grupo experimental. Según se demuestra en la Figura 1, la administración oral de succinato de sodio mejoró significativamente la secreción de ácido gástrico en ratas con el píloro estrangulado.

### **Ejemplo 2: el ácido succínico es capaz de mejorar el efecto inhibidor del pantoprazol sobre la secreción de ácido gástrico**

35 Para estudiar el efecto del ácido succínico sobre la inhibición de la secreción de ácido gástrico por parte 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 (10 mg/ml) y junto con ácido succínico (15 mg/ml). Se administró agua como placebo. Después de 15 minutos 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 volvieron a sus jaulas durante 90 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 en los valores de pH. El número de animales es de 4 - 8 en cada grupo experimental.

45 Como puede observarse en la Figura 2, la administración de pantoprazol (panto) con ácido succínico (ScA) dio como resultado unos mayores valores de pH en las muestras de jugo gástrico en comparación con el pantoprazol solo. La Figura 3 demuestra adicionalmente que la administración de pantoprazol con ácido succínico dio como resultado unos valores menores de producción gástrica en el estómago en comparación con el pantoprazol solo. Estos resultados indican que el ácido succínico aumenta la eficacia del pantoprazol en la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Como se muestra en la Figura 4, el ácido maleico (14,7 mg/kg) también mejoró el efecto inhibidor del pantoprazol (3 mg/kg) sobre la secreción de ácido gástrico.

55 Se ensayó la posibilidad de que el ácido succínico indujera la secreción de ácido gástrico a través de un efecto local sobre la luz gástrica en animales en los que se administró succinato de sodio después de la estrangulación del píloro. En estas condiciones, el succinato de sodio puede ejercer un efecto local en el estómago. Según se demuestra en la Figura 5, el succinato de sodio es capaz de inducir la secreción de ácido si se administra después de la estrangulación, probablemente a través de un efecto local en la luz gástrica. Sin embargo, es posible que el ácido succínico sea absorbido en la circulación sistémica a través de la luz gástrica.

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

#### Cápsulas de gelatina dura

65 Las cápsulas de gelatina dura pueden contener una población mixta de gránulos de ácido succínico (ScA) y de IBP. Los gránulos de ScA están en una formulación de liberación inmediata o de liberación retardada, y el IBP está

formulado en gránulos con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo (liberación retardada). Los gránulos pueden estar empaquetados en una cápsula de gelatina dura en una cantidad que se corresponde con 40 mg de IBP y 200 mg de ScA por cápsula.

5 A) Formulación de ScA de liberación inmediata:

gránulos de 40 mg de IBP con un recubrimiento entérico (Eudragit) o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo (HPMC)

10 gránulos de 200 mg de ScA  
diluyente

B) Formulación de ScA de liberación retardada:

15 gránulos de 40 mg de IBP con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo

gránulos de 200 mg de ScA (recubiertos con HPMC)  
diluyente

20 Para la formulación de liberación retardada de ScA, la disolución de ScA es pulverizada sobre microesferas inertes en un aparato de lecho fluido. Después de secar, las microesferas de ScA se recubren adicionalmente con hidroxipropil metil celulosa (HPMC) para formar los gránulos finales. La tasa de liberación del ScA está determinada por el espesor y la tasa de erosión de la capa de HPMC. Se aspira a que el ScA sea liberado desde las microesferas recubiertas 10 min después de la administración.

25 Comprimidos o capsuletas

La composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, o más preferiblemente de capsuletas. La capsuleta contiene una población mixta de gránulos de ScA (de liberación inmediata o de liberación retardada, como se ha mencionado anteriormente), 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.

Minicomprimidos en cápsulas de gelatina dura (forma de dosificación de retención gástrica)

35 Se granula ScA con una combinación de Polyox WSR N60 y HPMC K100M. Estos granulados se combinan adicionalmente con lactosa y HPMC y posteriormente se comprimen en minicomprimidos, con la capacidad de un rápido hinchamiento en tamaño, lo suficientemente grande como para permitir su retención gástrica. La matriz polimérica controla la liberación del ScA en el estómago. Los minicomprimidos de ScA se mezclan con las pellas con recubrimiento entérico de IBP y se introducen en cápsulas de gelatina dura. Después de la disgregación del cuerpo de gelatina de las cápsulas, las pellas de IBP atraviesan el estómago hasta el duodeno, donde la cubierta entérica se disolverá. Los minicomprimidos de ScA permanecen en el estómago y liberan lentamente su contenido en una forma de retención gástrica de liberación controlada.

Comprimido recubierto por presión

45 El núcleo interno del comprimido está formado por ScA combinado con una mezcla de hidrogeles que aspiran a una liberación controlada y un rápido hinchamiento de la forma de dosificación. El núcleo expandido tiene propiedades de retención gástrica. Pueden aplicarse mezclas de gomas como: goma xántica, goma gellan, junto con derivados de celulosa tales como carboximetil celulosa de sodio o HPMC.

50 El núcleo se recubre adicionalmente con una capa externa formada por pellas con un recubrimiento entérico de IBP (estable a la presión de compresión) junto con un relleno apropiado, que se disgrega inmediatamente después de la digestión y libera rápidamente el IBP. El producto final es un comprimido formado por un núcleo interno de liberación controlada de ScA y una capa externa del tipo de liberación inmediata con el IBP con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento dependiente del tiempo.

Formas de dosificación de liberación pulsátil

Las cápsulas de gelatina dura se rellenan con:

- 60 a) gránulos de ScA, combinados con HPMC K100M y Vitamina E-TPGS combinados con cloruro de sodio (agente osmótico, para atraer agua a la cápsula).  
b) etapa de expansión con una mezcla de hidrogeles como Polyox WSR N60, carboximetil celulosa.  
65 c) pellas de IBP con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo  
d) opcionalmente pueden añadirse gránulos de entre 300 y 2.000 mg de bicarbonato de sodio.

5 El cuerpo de la cápsula está recubierto con una capa de recubrimiento soluble tal como de etil celulosa o de acetato de celulosa. Después de la digestión, la capa intermedia se hidratará y se expandirá, para liberar rápidamente las pellas de IBP en el estómago. El ScA permanecerá en el cuerpo de la cápsula, que actuará como una forma de dosificación de retención gástrica de liberación controlada, mientras que la liberación es controlada por la capa de hidrogel.

#### Polvo para suspensión oral

10 El polvo para suspensión oral está formado por ScA y gránulos de IBP con un recubrimiento entérico o con un recubrimiento de liberación dependiente del tiempo. Los gránulos de ScA pueden estar en una formulación de liberación inmediata o de liberación retardada (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.

#### Preparación inyectable (ejemplo de referencia)

20 Se prepara una disolución líquida de IBP y ácido succínico mediante la disolución del ácido succínico en disolución salina tamponada con fosfato. Para preparar una disolución salina tamponada con fosfato fisiológica para la disolución del IBP y del ácido succínico, se diluye una disolución concentrada (20 veces) de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) para obtener una disolución 1x. La disolución diluida 20 veces de PBS se prepara disolviendo los siguientes reactivos en agua suficiente para completar 1.000 ml de disolución: cloruro de sodio, 160 gramos; cloruro de potasio, 4,0 gramos; hidrogenofosfato de sodio, 23 gramos; dihidrogenofosfato de potasio, 4,0 gramos; y opcionalmente polvo de rojo de fenol, 0,4 gramos. La disolución de PBS se esteriliza después en un autoclave a 15 libras de presión durante 15 minutos y se diluye con agua estéril adicional hasta una concentración de 1 vez antes de la disolución del IBP y del ácido succínico. Para preparar una forma de dosificación para administración intravenosa, se disuelven el IBP y el ácido succínico en PBS de 1 vez a unas concentraciones de 0,2 mg y de 1 mg/ml, respectivamente, y la disolución resultante (200 ml) se dispensa en bolsas de plástico translúcido precintables para su uso en la administración intravenosa de los compuestos. Estas etapas se llevan a cabo en condiciones estériles.

35 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 en la que los principios activos consisten en:

5 (i) un activador de las células parietales, en el que el activador de las células parietales es una o más moléculas de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos saturados o no saturados con entre tres y seis átomos de carbono elegidas de entre el grupo que consiste en ácido maleico, ácido succínico, piruvato, ácido cítrico, ácido fumárico,  $\alpha$ -cetoglutarat, succinil-CoA y oxalacetato o cualquier sal de las mismas que active las células parietales, en el que la cantidad de la una o más moléculas de ácido o sales de las mismas es de entre 10 50 y 2.500 mg; y

(ii) un inhibidor irreversible de la bomba gástrica de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPasa (IBP) en el que las partículas del IBP están recubiertas con un polímero entérico o de liberación dependiente del tiempo; en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida individual elegida de entre el grupo que consiste en comprimidos multilaminares, comprimidos de suspensión, polvos, pellas, gránulos o cápsulas, y 15 en la que el activador de las células parietales, junto con el IBP, reducen la secreción de ácido gástrico en el estómago.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la liberación de los principios activos está controlada de una forma tal que la actividad del IBP está sincronizada con la actividad del activador de las células parietales. 20

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el activador de las células parietales está en una forma de liberación retardada con objeto de sincronizar la activación de las células parietales con la liberación del IBP.

4. La composición de la reivindicación 3, en la que la cantidad de la una o más moléculas de ácido pequeño es de entre 50 y 300 mg. 25

5. La composición de la reivindicación 1, en la que las cápsulas comprenden múltiples microesferas.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que los principios activos están granulados en microesferas recubiertas con polímeros de recubrimiento entérico o de liberación dependiente del tiempo, con objeto de sincronizar la actividad de las moléculas de ácido carboxílico y la del IBP. 30

7. La composición de la reivindicación 6, en la que los polímeros de liberación dependiente del tiempo comprenden al menos un polímero capaz de hincharse en un entorno acuoso. 35

8. La composición de la reivindicación 7, en la que al menos un polímero se elige de entre el grupo que consiste en: un polímero sintético y un polímero basado en celulosa.

9. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción entre la una o más moléculas de pequeño ácido carboxílico y el IBP es desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:5. 40

10. 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. 45

11. La composición de la reivindicación 1, en la que (i) la una o más moléculas de ácido o cualquier sal de las mismas están granuladas en microesferas con óxido de polietileno e hidroxipropilmetil celulosa que se combinan adicionalmente con lactosa e hidroxipropilmetil celulosa, y después se comprimen en minicomprimidos y se mezclan con pellas de IBP con un recubrimiento entérico y se introducen en cápsulas de gelatina dura, en la que la una o 50 más moléculas de ácido es ácido succínico o (ii) en la que la composición comprende múltiples microesferas de la una o más moléculas de ácido o cualquier sal de las mismas, y el IBP, en una cápsula de gelatina dura.

12. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente un agente tamponante en una cantidad suficiente para proporcionar un pH básico en el estómago o un agente antibiótico eficaz frente a las bacterias que residen en el estómago. 55

13. Un kit farmacéutico en el que los principios activos consisten en:

(i) un activador de las células parietales, en el que el activador de las células parietales es una o más moléculas de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos saturados o no saturados con entre tres y seis átomos de carbono elegidas de entre el grupo que consiste en ácido maleico, ácido succínico, piruvato, ácido cítrico, ácido fumárico,  $\alpha$ -cetoglutarat, succinil-CoA y oxalacetato o cualquier sal de las mismas que active las células parietales, en el que la cantidad de la una o más moléculas de ácido o sales de las mismas es de entre 60 50 y 2.500 mg; y

(ii) un inhibidor irreversible de la bomba gástrica de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPasa (IBP) en el que las partículas del IBP están recubiertas con un polímero entérico o de liberación dependiente del tiempo; 65

en el que los principios activos están formulados en formas de dosificación unitaria sólida individual elegidas de entre el grupo que consiste en comprimidos multilaminares, comprimidos de suspensión, polvos, pellas, gránulos o cápsulas, y en el que el activador de las células parietales, junto con el IBP, reducen la secreción de ácido gástrico en el estómago.

- 5
14. El kit farmacéutico de la reivindicación 13, en el que las cápsulas comprenden múltiples microesferas.
15. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 12 o el kit farmacéutico de la reivindicación 12 para su uso en la reducción de la secreción de ácido gástrico en un mamífero.
- 10
16. La composición farmacéutica o el kit de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en la prevención o el tratamiento de 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, gastrinomas, hemorragias agudas del tracto gastrointestinal superior, úlceras por estrés, infecciones por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger - Ellison (ZES), síndrome de Werner y mastocitosis sistémica.
- 15
17. La composición farmacéutica o el kit de acuerdo con la reivindicación 15, en los que el mamífero es un sujeto humano.
- 20
18. La composición farmacéutica o el kit de acuerdo con la reivindicación 15, en los que la una o más pequeñas moléculas de ácido carboxílico se administran simultáneamente, antes o después de la administración del IBP.
- 25
19. La composición farmacéutica o el kit de acuerdo con la reivindicación 15, en los que el activador de las células parietales está en una forma de liberación prolongada, (i) siendo la forma tal que se despliega rápidamente en el estómago hasta un tamaño que resiste el vaciado gástrico; o (ii) que comprende un sistema polimérico hidrófilo comestible que se hincha en un periodo corto de tiempo hasta un tamaño que favorece una retención gástrica prolongada.
- 30
20. La composición farmacéutica o el kit de acuerdo con la reivindicación 15, en los que la proporción entre la una o más moléculas pequeñas de ácido carboxílico y el IBP es desde aproximadamente 20:1 hasta 1:5.

Figura 1

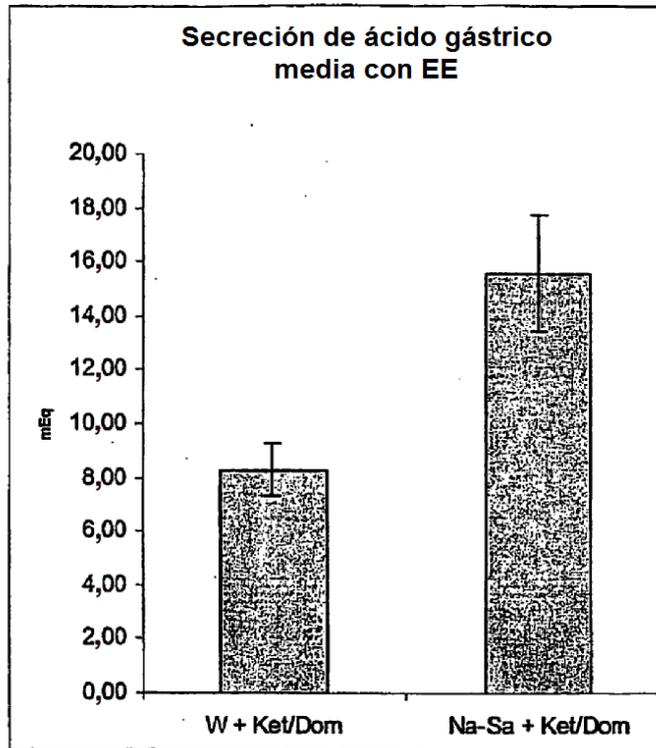


Figura 2

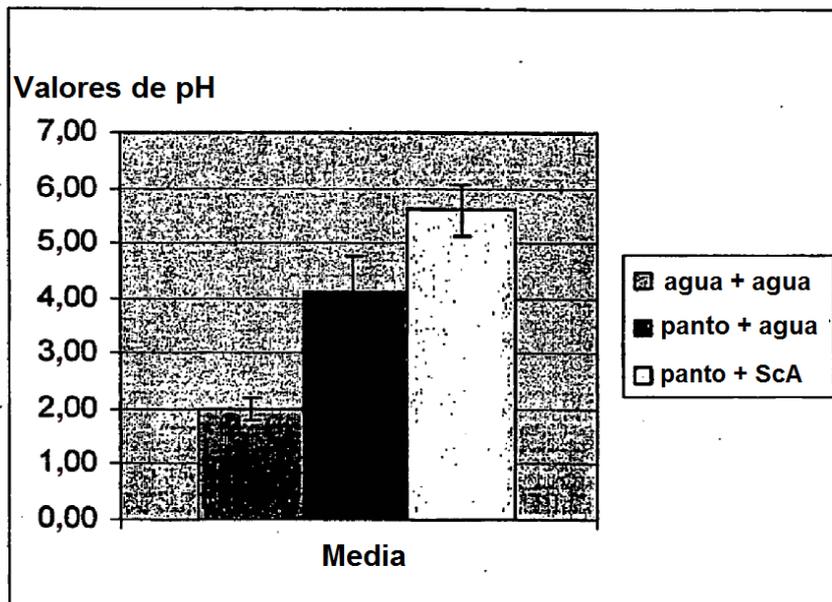


Figura 3

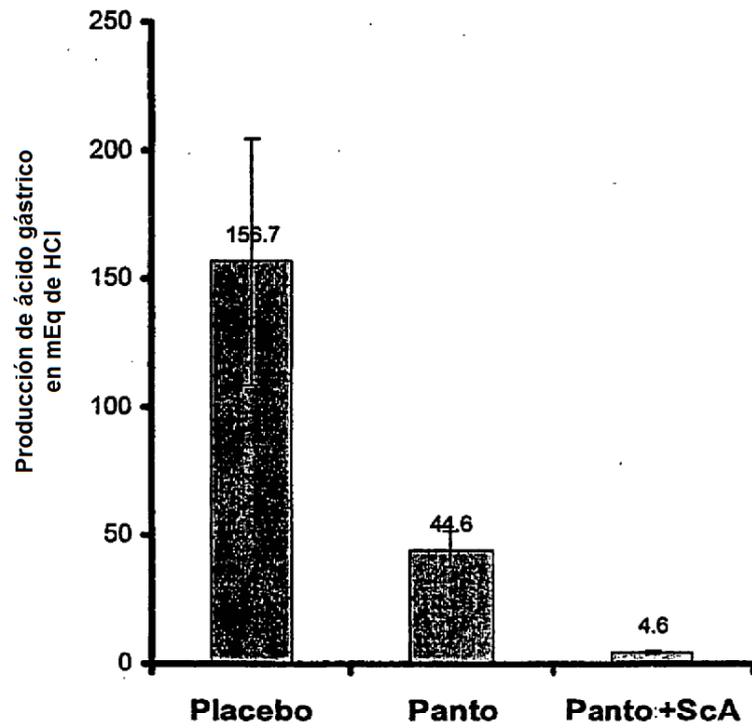


Figura 4

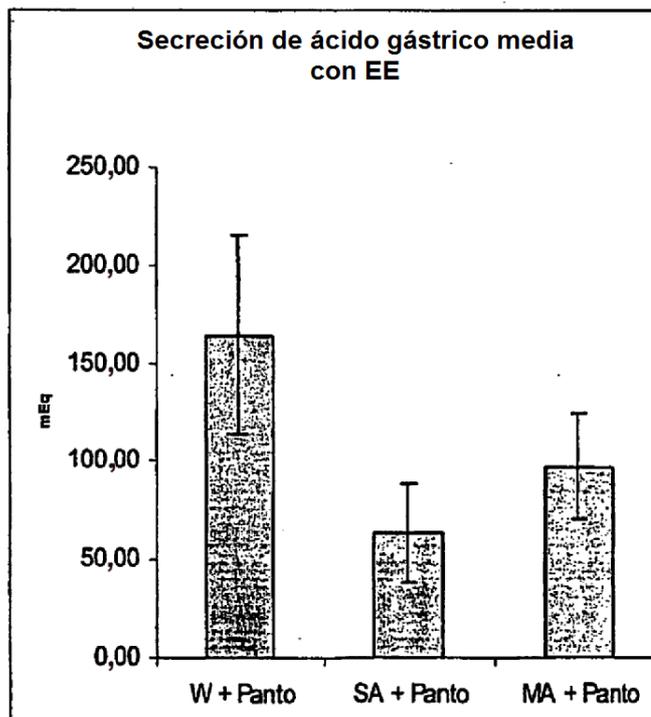


Figura 5

