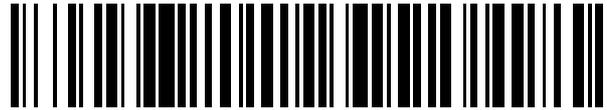


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 570**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2004 E 04789540 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1667660**

54 Título: **Formulaciones multiparticuladas de pantoprazol**

30 Prioridad:

01.10.2003 US 507810 P

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

23.02.2015

73 Titular/es:

**TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE**

72 Inventor/es:

**VENKATA RAMANO RAO, SRIPRIYA;
SHAH, SYED M.;
TATAPUDY, HANUMANTHARAO;
SAUNDERS, RICHARD WILLIAM;
FAWZI, MAHDI;
SINGH, SHAILESH.;
NAGI, ARWINDER S. y
HASAN, SUMON A.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 529 570 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

Formulaciones multiparticuladas de pantoprazol.

Antecedentes de la invención

5 El pantoprazol, 5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piriril)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, es un inhibidor de H⁺/K⁺-adenosina trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) (también conocido como inhibidor de la bomba de ácido o de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), es una enzima presente en las células parietales gástricas. Se cree que estos fármacos son metabolizados en las células parietales a metabolitos de sulfenamida activos que inactivan el grupo sulfhidrilo de la bomba de protones, reduciendo así la secreción de iones hidrógeno. Los PPI son generalmente bases débiles lipófilas con deficiente solubilidad en agua a pH bajo. Muchos PPI son inestables en disoluciones de pH bajo y experimentan rápida degradación catalizada por ácido y son relativamente estables a pH neutro o alto.

10 Las formulaciones orales comerciales actuales de pantoprazol sódico son comprimidos recubiertos de única unidad. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5997903, que describe formas orales de pantoprazol que consisten en un centro, una capa intermedia y una capa exterior. El recubrimiento actual presenta una tendencia a causar una pegajosidad no deseable del comprimido a la región gastrointestinal.

15 Las formulaciones multiparticuladas, debido a su naturaleza de dispersión en la región gastrointestinal, muestran un efecto alimenticio y variabilidad, reducidos, en los tiempos de vaciado gástrico, proporcionando de ese modo variabilidad inter e intra-individuo reducida, cuando se compara con comprimidos de única unidad (Intl. Journal of Pharmaceutics 140 [1.996] 229-235).

20 La patente internacional WO 96/01624 describe una forma farmacéutica comprimida de múltiples unidades que comprende una sustancia activa en la forma de un inhibidor de H⁺+K⁺ATPasa, lábil, ácido. La patente de EE.UU. 6159499 describe una composición exenta de compuestos de reacción alcalina que comprende: (a) un centro que contiene un principio activo de benzimidazol, lábil ácido, estando constituido dicho centro por núcleos y dicho ingrediente activo mezclado junto y después comprimido junto y no estando dicho principio activo en la forma de una sal alcalina; (b) una capa intermedia y (c) una capa entérica. La patente de EE.UU. 6365184 describe una forma farmacéutica oral que comprende un inhibidor de la bomba de protones susceptible de ácido y uno o más AINE en una formulación fijada, en la que el inhibidor de la bomba de protones está protegido por una capa de recubrimiento entérico. La patente internacional WO 99/48498 describe una formulación sobre gránulos que tienen un centro sustancialmente inerte recubierto con una capa de recubrimiento interna que comprende el benzimidazol, un disgregante y un tensioactivo en una matriz de una sustancia de recubrimiento fundida.

30 Se han realizado diversos intentos sin éxito en el pasado para desarrollar una formulación multiparticulada de pantoprazol. Sin embargo, estos intentos proporcionaron componentes multiparticulados que no fueron bioequivalentes a los comprimidos, sólo se encontró el 70% de biodisponibilidad relativa. Otro intento que usó diferentes tecnologías - recubrimiento de semillas para confites y extrusión/esferonización, dio como resultado un producto que no proporcionaba la liberación apropiada en condiciones ácidas. Además, estos intentos proporcionaron un producto que no era estable, como se observó por decoloración, cuando se almacenó a temperatura ambiente.

Sumario de la invención

40 La invención proporciona una formulación de pantoprazol multiparticulada, estable, que proporciona variabilidad inter e intra-individuo reducida como se define en las reivindicaciones.

45 En una realización, los componentes multiparticulados de pantoprazol de la invención están constituidos por un centro esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal o hidrato del mismo, al menos un tensioactivo, al menos un disgregante, y aproximadamente 1% a aproximadamente 2% p/p de agua; un recubrimiento entérico sobre el centro, comprendiendo dicho recubrimiento entérico un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 45% p/p del centro esferoide; en el que dichos componentes multiparticulados presentan un tamaño promedio de 1 mm de diámetro.

50 Ventajosamente, las formulaciones multiparticuladas de la invención son estables en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos doce meses. Basándose en el análisis de tendencias usando los datos a temperatura ambiente de doce meses y los datos disponibles hasta la fecha de 6 meses 40 °C/75% de humedad relativa (HR), los componentes multiparticulados de la invención deberían tener un tiempo de durabilidad de más de 2 años. Típicamente, una formulación multiparticulada de la invención se considera estable si retiene el 90% a 110% de su potencia durante el almacenaje del tiempo de durabilidad.

55 Esta formulación multiparticulada de pantoprazol de la invención es menos propensa a adherencia a las paredes intestinales, tubos nasogástricos y de gastrostomía y material de bolsa que proporciona de ese modo suministro predecible del producto farmacológico al sitio de liberación del fármaco. También proporciona un comienzo temprano de acción para alivio del dolor gastrointestinal y presenta una duración prolongada de acción. Esta formulación permite la dosificación a pacientes pediátricos y pacientes que presentan dificultad para tragar alimentos sólidos. Esta formulación también permite el suministro de fármacos vía tubos nasogástricos y de gastrostomía.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona una formulación multiparticulada de pantoprazol con una combinación única de excipientes y un tensioactivo (por ejemplo, polisorbato 80) que son compatibles con pantoprazol sódico en presencia de un entorno de pH alcalino. Además, la invención proporciona un procedimiento que utiliza bajo cizallamiento durante la granulación y baja temperatura durante el secado para la preparación del componente multiparticulado. Este procedimiento contribuye a la estabilidad del centro de los componentes multiparticulados de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona formulaciones multiparticuladas de pantoprazol que tienen liberación reducida en condiciones gástricas y liberación rápida a pH neutro, es decir, en la región gastrointestinal inferior.

10 La formulación multiparticulada de pantoprazol sódico de la invención proporciona un sistema mejorado para el suministro de pantoprazol a pacientes. La formulación comercializada actual es un comprimido monolítico único. La presente formulación de esferoides multiparticulados, que es adaptable para uso en una cápsula o un paquete de láminas, se puede preparar por extrusión/esferonización más tecnología de recubrimiento.

15 La composición del componente multiparticulado de la invención, y el recubrimiento entérico, por ejemplo, Eudragit, permite la liberación reducida a pH bajo (~1) y liberación rápida a un pH neutro (~7). Esto proporciona niveles en sangre del fármaco más rápidos, en pacientes, y de ese modo un comienzo de acción más rápido. El valor de T_{retardo} más pequeño de formulación multiparticulada cuando se compara con el de un comprimido monolítico único basándose en los resultados de los datos de perros indica el comienzo más rápido de acción de la formulación multiparticulada.

20 El uso de una formulación multiparticulada facilita la dosificación a pacientes pediátricos y a pacientes que presentan problemas para tragar, por dispersión de los esferoides en un líquido de suspensión o rociado/dispersión en un líquido de pH bajo como compota de manzana, previamente a la administración. El líquido de suspensión se podía realizar previamente a la administración mezclando una mezcla de material en polvo con agua. El tamaño más pequeño de los componentes multiparticulados, en una cápsula o bolsa o cualquier otro envase, también permite la dosificación por tubo nasogástrico o de gastrostomía.

25 Esta formulación permite un alivio más rápido del dolor GI y duración prolongada de acción (liberación extendida), cuando se compara con el comprimido comercializado actual.

I. Componentes multiparticulados de la invención.

30 Convenientemente, los materiales multiparticulados están en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 2 mm o 0,5 mm a 1,5 mm o 0,7 mm a 1,25 mm o 0,8 mm a 1 mm. En una realización, los componentes multiparticulados en una composición de la invención tienen de promedio 1 mm de diámetro. Típicamente, los componentes multiparticulados de la invención no son mayores que aproximadamente 1 mm de tamaño para facilitar el paso por tubos nasogástricos.

35 Los componentes multiparticulados de la invención están constituidos, como mínimo, por un centro esferoide con un recubrimiento entérico por el centro. En medio del centro y el recubrimiento entérico se puede aplicar un recubrimiento de sellado inicial, por ejemplo, comprendiendo un recubrimiento de hidroxilpropilmetilcelulosa (hipromelosa). También, se puede aplicar sobre el recubrimiento entérico un recubrimiento de sellado final, por ejemplo, un recubrimiento de hidroxilpropilmetilcelulosa (hipromelosa). El centro esferoide está constituido por, como mínimo, un pantoprazol o una sal del mismo y un tensioactivo.

40 Como se usa en la presente memoria a menos que el contexto lo requiera de otro modo, el término "pantoprazol" se refiere a 5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol y enantiómeros del mismo y el término "compuesto de pantoprazol" incluye pantoprazol y enantiómeros y sales e hidratos del mismo. El compuesto activo, pantoprazol, se describe en la Patente Europea 166 287, que describe la preparación del mismo y está comercialmente disponible bajo la marca PROTONIX®. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de pantoprazol incluyen, por ejemplo, sodio, magnesio y calcio, entre otros; otros más se describen en la Patente Europea 166 286. La selección de una sal adecuada no es una limitación de la invención. En una realización, la sal es sodio. Típicamente, el compuesto de pantoprazol está presente en el intervalo de desde aproximadamente 5 a 45 % p/p, más preferiblemente aproximadamente 20 a 45% p/p, del componente multiparticulado total.

50 Los tensioactivos adecuados son conocidos para los expertos en la materia. Sin embargo, son particularmente deseables laurilsulfato de sodio, polisorbatos, incluyendo, por ejemplo, polisorbato 80 y mezclas de estos componentes. Típicamente, el tensioactivo está presente en el centro en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 7% p/p y deseablemente, aproximadamente 5% p/p del centro. En otra realización, el tensioactivo está presente en una relación de fármaco: tensioactivo aproximadamente 5:3 (por ejemplo, pantoprazol sódico sesquihidratado a laurilsulfato de sodio) a fármaco: tensioactivo aproximadamente 10:1 (por ejemplo, pantoprazol sódico sesquihidratado a polisorbato 80). Ventajosamente, se ha encontrado que los tensioactivos en la formulación multiparticulada mejoran la humectabilidad y, así, la velocidad y extensión de liberación y absorción del pantoprazol sódico, de la formulación multiparticulada de la invención.

El centro esferoide puede contener además un disgregante, un ajustador del pH y, opcionalmente un aglutinante u

ES 2 529 570 T3

5 otro excipiente tal como hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2208). Convenientemente, la cantidad total de disgregante o disgregantes presente en el centro es una cantidad de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 80% p/p o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 70% p/p o aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 45% p/p o aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 42% p/p. En una realización, la cantidad total de fármaco a aglutinante se representa por una relación de desde aproximadamente 50:1 a aproximadamente 40:1 en peso de fármaco: aglutinante. La cantidad total de un ajustador de pH en la formulación puede oscilar de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 10% p/p del componente multiparticulado o aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 8% p/p o aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 7% p/p. Sin embargo, estos porcentajes se pueden ajustar como se requiera o se desee por un experto en la materia.

10 El disgregante se puede seleccionar de entre otros disgregantes conocidos, incluyendo, por ejemplo, celulosa y crospovidona, entre otros. En una realización, el disgregante se selecciona de entre celulosa microcristalina y crospovidona y mezclas de los mismos. El aglutinante se puede seleccionar de entre aglutinantes conocidos, incluyendo, por ejemplo, celulosa y povidona, entre otros. En una realización, el aglutinante es hidroxilpropilmetilcelulosa (hipromelosa). Ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Otros componentes adecuados más serán evidentes fácilmente para el experto en la materia.

15 En una realización, el centro esferoide contiene, p/p basado en el centro no recubierto seco, aproximadamente 25 a 30% y preferiblemente aproximadamente 27% de celulosa microcristalina, aproximadamente 4 a 6% y preferiblemente aproximadamente 5% de polisorbato 80, aproximadamente 14 a 16% y preferiblemente aproximadamente 15% de crospovidona, aproximadamente 0,5 a 2% y preferiblemente aproximadamente 1% de hipromelosa 2208, aproximadamente 5 a 8% y preferiblemente aproximadamente 6,5% de carbonato de sodio, aproximadamente 45% de pantoprazol sódico sesquihidratado (aproximadamente 40% sin pantoprazol). En una realización, el centro de esferoide contiene:

pantoprazol sódico sesquihidratado	45,24%	p/p
celulosa microcristalina	27,25%	p/p
polisorbato 80	5 %	p/p
crospovidona	15 %	p/p
hipromelosa 2208	1 %	p/p
carbonato de sodio	6,5%	p/p

25 En otra realización, el centro de esferoide contiene:

Ingredientes	Cantidad/ Cápsula	% p/p, basado en peso total componente multiparticulado
Pantoprazol Sódico Sesquihidratado	45,11	21,911
Celulosa Microcristalina, NF/EP (Avicel PH 101)	27,39	13,304
Polisorbato 80, Fuente vegetal NF	5,00	2,429
Crospovidona, NF (Poliplasdon XL)	15,00	7,286
HPMC USP/EP (Methocel) K3	1,00	0,486
Carbonato de Sodio, NF	6,50	3,157
Agua Purificada, USPBP/EP		c. s., para hacer masa húmeda*
Total	100,00 mg	48,573

Aunque se retira humedad del centro durante el procedimiento de secado que se describe a continuación, el centro retiene preferiblemente aproximadamente 1% a aproximadamente 2% p/p de agua. Sin desear estar limitados por la teoría, los autores creen que este contenido en agua contribuye a la estabilidad de este componente multiparticulado cuando se compara con los intentos de la técnica anterior fracasados en la formación de un pantoprazol multiparticulado.

30 Opcionalmente, se puede aplicar directamente un recubrimiento de sellado inicial (o subrecubrimiento) al centro previamente a recubrimiento con el recubrimiento entérico. Aunque los componentes de este recubrimiento de sellado se pueden modificar por un experto en la materia, un recubrimiento de sellado inicial particularmente adecuado está constituido por hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y agua. Por ejemplo, se puede aplicar un recubrimiento de sellado inicial adecuado como una disolución de hipromelosa al 7,5% p/p. Típicamente, dicho

ES 2 529 570 T3

recubrimiento de sellado está en el intervalo de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 4% p/p del recubrimiento no recubierto o aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 2% p/p del componente multiparticulado recubierto.

En una realización, un componente multiparticulado con un subrecubrimiento contiene:

Ingredientes	Cantidad/ Cápsula	% p/p, basado en peso total de componente multiparticulado
A. Subrecubrimiento:	4,00 mg	1,943
Gránulos de Pantoprazol Sódico (40 mg de pantoprazol por 100 mg de bolitas)	100,00 mg	48,573
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, USP, 0,6 kg/m.s (6 cps)	4,00 mg	1,943
Agua purificada, USPBP/EP	9,33 mg*	
* retirado durante el procedimiento		
Total	104,00 mg	50,516

5

El recubrimiento entérico se aplica sobre el recubrimiento de sellado inicial, si hay, o directamente al centro de esferoide no recubierto. Convenientemente, el recubrimiento entérico se aplica de manera que se recubre el centro en una cantidad de aproximadamente 15 a 45% p/p o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 30% p/p o aproximadamente 25% p/p a 30% p/p del componente multiparticulado. En una realización, el recubrimiento entérico es aproximadamente 27,5 a 32,5% p/p de componente multiparticulado. Convenientemente, el recubrimiento entérico contiene un producto que es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos, tales como el Eudragit L 30D-55 comercialmente disponible. En una realización, el recubrimiento entérico está constituido por un copolímero de Eudragit L30D-55, talco, citrato del trietilo, hidróxido de sodio y agua. Más en particular, el recubrimiento entérico puede contener aproximadamente 30% p/p de componente multiparticulado (aplicado como una dispersión al 30% en peso) de recubrimiento de Eudragit L 30D-55; aproximadamente 15% p/p de talco, aproximadamente 3% de citrato de trietilo; un ajustador de pH tal como hidróxido de sodio y agua. Otros materiales adecuados se pueden seleccionar para uso en el recubrimiento entérico incluyendo, por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y similares.

10

15

En una realización, se proporciona un componente multiparticulado de la invención con un subrecubrimiento sobre el centro y un recubrimiento entérico como sigue:

20

Ingredientes	Cantidad/cápsula	% p/p, basado en peso total de componente multiparticulado
Centro + Subrecubrimiento	100,20 mg	48,67
Eudragit L30D-55	208,00 mg	30,309
	62,40 (sólidos)	
Talco, USP, Altalco 500V	31,20 mg	15,155
Hidróxido de Sodio, disolución 1 N NF	9,30 mg	0,175
	0,36 (sólidos)	
Citrato de Trietilo, PG/NF	6,24 mg	3,031
Agua Purificada, USPBP/EP	183,38 mg*	
*retirado durante el procedimiento		
Total	204,20 mg	99,186

En una realización, el componente multiparticulado recubierto entérico se recubre además con un recubrimiento de sellado final. Convenientemente, este recubrimiento de sellado final comprende hidroxipropilmetilcelulosa y aproximadamente 0,1% p/p a 10% p/p del componente multiparticulado recubierto, 0,1% p/p a aproximadamente 5% p/p o aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 4% p/p.

25

En una realización, se aplica un recubrimiento de sellado final de hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 0,5 a 1% p/p del componente multiparticulado en agua (que se retira durante el procedimiento) sobre el recubrimiento

ES 2 529 570 T3

entérico. Siguiendo a esto, se puede aplicar opcionalmente un recubrimiento de talco sobre el recubrimiento de sellado final, en una cantidad de aproximadamente 0,05 p/p a aproximadamente 1% p/p y preferiblemente 0,1% p/p a 0,5% p/p.

- 5 En una realización, la formulación multiparticulada resultante de la invención consigue una relación ABC (Área Bajo la Curva) de media geométrica de ensayo/referencia de 89 a 94 con un intervalo de confianza del 90% de 84 a 100 para la relación o que consigue una relación $C_{m\acute{a}x}$ de media geométrica de ensayo/referencia de 62 a 66 con un intervalo de confianza del 90% de 56 a 74 para la relación o un perfil de disolución *in vitro* como se muestra a continuación:

Media	Tiempo	% Liberación de Fármaco			
		Inicial	6 Meses @ 25C/60% de HR	6 Meses @ 40C/75% de HR	Diana
Ácido (pH 1,0)	2 h	0,33	0,45	0,6	NMQ 10%
Seguido por Tampón Alcalino (pH 6,8)	3 min	-	0,91	0,85	-
	6 min	-	3,61	1,83	-
	9 min	-	52,25	16,45	-
	12 min	-	89,65	75,15	-
	15 min	101,58	97,15	91,92	-
	30 min	105,29	100,67	98,96	-
	45 min	105,29	100,57	99,14	NIA 75%
	60 min	105,06	100,52	99,07	-

- 10 En otra realización, la formulación multiparticulada resultante de la invención consigue un ABC media de 5.451 a 5.629 ng. h/ml y $C_{m\acute{a}x}$ media de 1.865 a 1.929 ng/ml o un perfil de disolución *in vitro* como se muestra a continuación:

Lote	% Liberación de Fármaco*			
	Ácido 2 h	Tampón (min)		
		15	30	45
Inicial	0,08	101,77	107,44	107,38
6 Meses @40C/75% de HR	0,73	95,44	101,12	101,21
12 Meses @25C/60% de HR	0,30	96,11	101,92	102,20
*Especificaciones: Ácido a 2 h - NMQ 10,0%; Tampón a 45 min - NIA 75%				

Sin embargo, la invención no se limita a estos perfiles ejemplares.

- 15 Sin desear estar limitados por la teoría, se cree que la capa de recubrimiento de sellado final de hidroxipropilmetilcelulosa proporciona una barrera física para contacto reducido entre la capa de Eudragit mucoadhesiva y la región GI superior y permite de ese modo el tránsito fiable de los componentes multiparticulados al propio entorno de pH en la región GI para liberación y absorción eficaces del fármaco. Además, la capa de recubrimiento de sellado final de hidroxipropilmetilcelulosa imparte propiedades antipegajosidad a los materiales
- 20 multiparticulados y así los materiales multiparticulados no se pegan al material de la bolsa y/o tubo nasogástrico. Los componentes multiparticulados de la invención son útiles para administración vía el tubo nasogástrico y vía vehículos alimentarios, en particular vehículos alimentarios ácidos.

II. Método de producción de formulaciones multiparticuladas de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para producir las formulaciones multiparticuladas de la

invención.

Típicamente, los compuestos de pantoprazol no recubiertos se preparan como sigue. Los componentes secos, incluyendo, al menos el compuesto de pantoprazol y el aglutinante se mezclan secos en un mezclador adecuado en condiciones de bajo cizallamiento. Las condiciones de bajo cizallamiento adecuadas se pueden conseguir fácilmente usando, por ejemplo, un mezclador Hobart, en un intervalo de aproximadamente 2,6 rad/s (25 rpm) a 3,7 rad/s (35 rpm) y lo más deseablemente, 3,3 rad/s (32 rpm). Sin embargo, un experto en la materia podrá conseguir condiciones de bajo cizallamiento comparables usando diferente equipo, con las rpm ajustadas a los ajustes de bajo cizallamiento apropiados para el equipo seleccionado. Opcionalmente, se puede sustituir o incluir adicionalmente hidroxipropilmetilcelulosa o crospovidona en esta etapa. Adicionalmente, se puede incluir un ajustador de pH en esta etapa.

Con posterioridad, los componentes líquidos, por ejemplo, el tensioactivo y agua, se mezclan para proporcionar un producto granulado por mezclamiento en condiciones de bajo cizallamiento. Las condiciones de cizallamiento bajo adecuadas se pueden conseguir fácilmente usando, por ejemplo, un mezclador Hobart, en un intervalo de aproximadamente 2,6 rad/s (25 rpm) a 3,7 rad/s (35 rpm) y lo más deseablemente, 3,3 rad/s (32 rpm). Sin embargo, un experto en la materia podrá conseguir condiciones de bajo cizallamiento comparables usando diferente equipo, con las rpm ajustadas a los ajustes de bajo cizallamiento apropiados para el equipo seleccionado. Después se extruye la granulación y se esferoniza por un dispositivo adecuado (por ejemplo, un extrusor/esferonizador NICA) y los esferoides resultantes se secan, se tamizan y opcionalmente se mezclan previamente a almacenamiento.

Los autores han encontrado que se proporciona una ventaja significativa a la estabilidad del compuesto cuando se secan los componentes multiparticulados de la invención a baja temperatura. De manera deseable, los centros de esferoide de los componentes multiparticulados de pantoprazol de la invención se secan a un porcentaje (%) pérdida por secado (PPS) de 3,4% a 4,3%. Como se usa en la presente memoria, el secado a baja temperatura se refiere a una temperatura que no excede de aproximadamente 40°C durante un período de 10 a 12 horas. Cuando las condiciones de secado exceden de esta temperatura y período de tiempo, se observan impurezas que contribuyen a la inestabilidad. En una realización, se realiza secado del centro en el intervalo de 35°C a 40°C o aproximadamente 37°C a 39°C durante aproximadamente 8 a 72 horas. En otra realización, el centro se seca a aproximadamente 40°C durante 10 a 12 horas. Convenientemente, cuando se aplican capas de recubrimiento como se describe, la temperatura de secado para las diversas capas de recubrimiento está también en este intervalo.

Opcionalmente, se puede aplicar un recubrimiento de sellado inicial de un polímero hidrófilo a los componentes multiparticulados no recubiertos. Por ejemplo, se puede aplicar un recubrimiento de sellado inicial constituido por hidroxipropilmetilcelulosa y agua purificada sobre una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado, por ejemplo, por pulverización.

El recubrimiento entérico se puede aplicar directamente al centro esferoide no recubierto, es decir, el componente multiparticulado no recubierto o se puede aplicar sobre un recubrimiento de sellado inicial. El recubrimiento entérico como se describió anteriormente, se aplica típicamente sobre una máquina de recubrimiento wurster de lecho fluidizado.

En una realización, se aplicó un recubrimiento de sellado final sobre el recubrimiento entérico y, opcionalmente, se utiliza talco en la etapa final previamente a la carga de los componentes multiparticulados en una unidad de envasado adecuada.

El componente multiparticulado de la invención puede ser de cualquier forma adecuada incluyendo, por ejemplo, gránulos, bolitas, perlas, minitables, esférulas, perlas microencapsuladas, microcápsulas, miliesferas, nonocápsulas, microesferas, plaquetas, tabletas y cápsulas, dependiendo de la vía de suministro deseada.

III. Formulaciones, estuches y métodos de suministro.

En otra realización, la presente invención proporciona productos que contienen los componentes multiparticulados de pantoprazol de la invención.

Convenientemente, las composiciones multiparticuladas de la invención se formulan de manera que un paciente recibe una cantidad adecuada del pantoprazol, por ejemplo, 5 mg a 200 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg o aproximadamente 40 mg (medido basándose en pantoprazol libre). Preferiblemente, las formulaciones son de manera que se suministra una dosis adecuada en una sola unidad de dosificación. Estas dosis se pueden administrar a diario durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, 4 semanas a 8 semanas, pero se pueden suministrar durante un periodo de tiempo más corto, por ejemplo, 3 días a 3 semanas, una semana a 3 meses o durante un periodo más prolongado, por ejemplo, durante 6 meses o más tiempo. Estas composiciones se pueden suministrar solas o junto con un antiácido u otra composición adecuada.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar seres humanos por administración de una dosis eficaz de los componentes multiparticulados de pantoprazol de manera que se consiga un área bajo la curva (ABC) al menos bioequivalente a comprimido de 40 mg Protonix® y C_{max} como se enumera en la Tabla VI.

En una realización, los componentes multiparticulados de pantoprazol se envasan para uso por el paciente o su cuidador. Por ejemplo, se pueden envasar los componentes multiparticulados en una lámina u otro envase adecuado y es adecuado para mezclamiento en un producto alimenticio (por ejemplo, compota de manzana y otros vehículos

alimenticios ácidos) o en una bebida para consumo por el paciente.

Las formulaciones multiparticuladas de pantoprazol de la invención son útiles para tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés), úlceras del estómago y duodeno y Síndrome de Zollinger-Ellison.

5 En otra realización, los componentes multiparticulados de pantoprazol se suspenden en un líquido de suspensión fisiológicamente compatible.

En otra realización más, los componentes multiparticulados de pantoprazol se cargan en cápsulas, comprimidos ovalados o similares para suministro oral.

10 En otra realización más, la invención proporciona un método para tratar a un individuo con necesidad del mismo por administración de una dosis eficaz de los componentes multiparticulados de pantoprazol de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de la invención y no son una limitación en la presente invención.

Ejemplo 1 - Componente multiparticulado de pantoprazol sódico.

Formulaciones

15 Usando un extrusor/esferonizador NICA, durante el desarrollo de la formulación inicial, se fabricaron diversos prototipos de componentes multiparticulados no recubiertos para obtener un perfil de liberación inmediata diana similar a o más rápido que el comprimido no recubierto de pantoprazol sódico, disponible en la actualidad como comprimidos (20 mg y 40 mg) de Protonix. Los niveles del disgregante crospovidona de 5 a 28,5% y el aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa de 0,5 a 1% se evaluaron durante la preparación de componentes multiparticulados no recubiertos por cuatro lotes.

20

A. Preparación de componentes multiparticulados de pantoprazol sódico no recubiertos.

Más en particular, se mezclan secos pantoprazol sódico sesquihidratado, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa 2208), crospovidona y carbonato de sodio, en un mezclador Hobart. Después, se añaden polisorbato 80, NF (fuente vegetal) y agua purificada, USP, al mezclador Hobart. El producto granulado resultante se excluye y esferoniza en un extrusor/esferonizador NICA® y los esferoides se secan en bandejas a una temperatura no mayor que 40°C y se tamizan, seguido por transferencia a un mezclador FC. Los esferoides finales se almacenan en tambores.

25

Se seleccionó uno de los lotes (un lote de aproximadamente 200 g) con 15% de disgregante crospovidona y con 1% de hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa 2208) como un prototipo con similar perfil de liberación. El corte del tamiz de los esferoides no recubiertos de este lote fue entre 500-1.000 micrómetros.

30

B. Lote de laboratorio de prototipo (Lote A).

Se recubrieron aproximadamente 100 gramos de estos esferoides no recubiertos en una máquina de recubrimiento de Lecho Fluidificado Wurster de 7,6 cm (3 pulgadas) con Eudragit L30D-55 e hipromelosa para dar como resultado componentes multiparticulados recubiertos entéricos.

35

Durante el recubrimiento para este lote, el nivel de recubrimiento de sellado inicial de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) fue 4% del peso de los componentes multiparticulados no recubiertos. El % p/p del polímero seco Eudragit L30D-55 usado fue 22,16%. En el lote de recubrimiento, se introdujo talco como polvo seco en la cámara de recubrimiento en vez de ser una parte de la suspensión. Esto fue debido al pequeño tamaño de la tobera (0,5 mm) usado para recubrir el lote de 100 g, que potencialmente se podía obstruir. El porcentaje de talco y citrato de trietilo usado para el lote de laboratorio fue menor cuando se compara con los lotes clínicos que se prepararon con posterioridad. Los materiales multiparticulados se llenaron a mano en cápsulas HPMC de tamaño 2 a un peso de carga de 206 mg. Se ensayaron las cápsulas *in vitro* en HCl 0,1 N y tampón de fosfato de pH 6,8. Se liberó menos de 1% en medio ácido en 2 horas y más del 80% se liberó en medio básico en 45 minutos como se deseaba.

40

Se ensayaron estas cápsulas en perros. Se compararon la $C_{máx}$ y ABC frente al comprimido de 20 mg Protonix comercializado actual (y se extrapolaron los valores a la concentración de 40 mg). Se observó que estos componentes multiparticulados liberaron fármaco a una velocidad mucho más rápida que el comprimido Protonix actual en tampón de fosfato de pH 6,8 como se deseaba. El recubrimiento de sellado final comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y agua. Se envasó este lote como esferoides en viales de vidrio transparentes y se pusieron en estabilidad en condiciones aceleradas (30°C/65% de humedad relativa (HR) y 40 °C/75% de HR). Se controló la estabilidad durante 3 meses. La potencia y los resultados de disolución se presentan en la Tabla I. Los componentes multiparticulados fueron estables durante el periodo de tres meses y una dosis equivalente de 40 mg de componentes multiparticulados cargados en cápsulas en cada instante de tiempo de estabilidad satisfizo todos los criterios de disolución y estabilidad.

45

50

Se ensayó la disolución cargando los esferoides almacenados en carcasas de cápsulas y disolviéndolos en HCl 0,1 N (liberación fijada como objetivo a las 2 horas: no mayor que (NMQ) 10%), seguido por disolución en tampón de

55

ES 2 529 570 T3

fosfato de pH 6,8 (liberación fijada como objetivo a 45 min: no inferior a (NIA) 75%. Los criterios de aceptación requirieron además una concentración de 90 a 110 % de la reivindicación de la etiqueta.

Tabla I: Estabilidad de componentes multiparticulados en viales de vidrio transparentes.

Ensayo	Tiempo	Concentración (HPLC) % Etiqueta	Disolución - Porcentaje liberado (Promedio)	
			HCl 0,1 N	Disolución secundaria en tampón de fosfato
Unidad				
Inicial		100,0%	0,9%	91,6%
Temperatura Ambiente	1 mes	97,2%	0,8%	88,5%
	7 meses	108,5%	0,8%	94,1%
30°C/60% de HR	1 mes	99,3%	0,5%	83,4%
	2 meses	98,3%	NA	NA
	3 meses	104,4%	0,7%	82,2%
40°C/75% de HR	1 mes	95,4%	0,7%	86,1 ¹
	2 meses	97,3%	NA	NA
	3 meses	102,7%	0,7%	89,4%
¹ Una cápsula - 78% liberado.				

5 Ejemplo 2 – Formulaciones multiparticulas de pantoprazol sódico recubierto (Lote B).

Basándose en el lote A de laboratorio, se fabricó un lote extrapolado adicional de 1.400 g usando una máquina para recubrimiento de lecho fluidizado wurster de 18 cm (7"). Durante el recubrimiento para este lote, el nivel de recubrimiento de sellado inicial de hidroxipropilmetilcelulosa fue 2% del peso de los componentes multiparticulados no recubiertos cuando se compara con el 4% para el Lote A recubierto. El % p/p del polímero seco, Eudragit L30D-55 usado fue 22,16 % p/p. También, se añadió directamente el talco a la suspensión de recubrimiento ya que se usó un tamaño de tobera mayor (1 mm).

La liberación inicial de componentes multiparticulados recubiertos en ácido 0,1 N fue alto (9,0%) y muy próximo al límite de 10%. Este Lote (B) no satisfizo los criterios de estabilidad y disolución cuando se ensayaron en condiciones aceleradas (30°C/60% de humedad relativa (HR) y 40°C/75% de HR). La prueba a partir de este lote indicó que un recubrimiento de sellado inicial mayor que 2% de materiales multiparticulados no recubiertos mejora la estabilidad de los componentes multiparticulados. Adicionalmente, más carga polimérica entérica puede ser beneficiosa para controlar la liberación en medio ácido ya que el procedimiento se extrapola.

Ejemplo 3 - Preparación de lote extrapolado de componentes multiparticulados de pantoprazol.

A. Lote técnico.

Usando una extrusora/esferonizador NICA, se preparó un lote técnico de 36 kg de componentes multiparticulados no recubiertos y 20 kg de este lote se recubrieron entéricamente en una máquina Glatt GPCG-15 para dar como resultado un lote de 32 kg de componentes multiparticulados recubiertos. El % p/p del polímero seco, Eudragit L30D-55 usado fue 22,16% p/p. Este lote se cargó en cápsulas HPMC de tamaño 3 a un peso de carga de 156 mg. La liberación en HCl 0,1 N a las 2 horas fue mayor que el 10% deseado. Basándose en esto, considerando los efectos de extrapolación, se realizaron ajustes minoritarios a la fórmula y al procedimiento para lote clínico.

B. Lote clínico

Dos sublotes de 12 kg de una masa granulada húmeda se extrusionaron/esferonizaron en un extrusor/esferonizador NICA dando como resultado componentes multiparticulados húmedos. Los componentes multiparticulados se secaron en bandejas a 40°C durante 10 a 12 horas al % PPS deseado de 3,4% a 4,3%. Se investigó el lote y solamente se usaron 16 kg de los componentes multiparticulados no recubiertos para recubrimiento para asegurar uniformidad y totalidad de recubrimiento en la máquina GPCG-15. Se recubrieron los componentes multiparticulados no recubiertos tamizados con un recubrimiento de sellado de hidroxipropilmetilcelulosa inicial, seguido por un recubrimiento entérico Eudragit L30D-55, seguido por un recubrimiento final de hidroxipropilmetilcelulosa para dar como resultado 33 kg de componentes multiparticulados recubiertos. Este lote se cargó en cápsulas HPMC de tamaño 2 a un peso de carga de 206 mg.

ES 2 529 570 T3

5 La liberación en HCl 0,1 N a las 2 horas fue menor que el límite del 10% y en tampón de fosfato de pH 6,8, fue mayor que el límite del 80% a los 45 minutos. El lote satisfizo las características de liberación *in vitro*. Los datos de estabilidad de un mes mostraron que los componentes multiparticulados eran estables a 40°C/75% de HR durante un mes. En la actualidad, este lote es estable hasta un año a temperatura ambiente y hasta 6 meses a 40°C/75% de HR. El estudio de estabilidad en condiciones de temperatura ambiente más allá de un año está en curso. Los resultados de estabilidad a temperatura ambiente de un año de este lote se muestran en la siguiente Tabla II.

La cápsula cargada con esferoides presentó una liberación (disolución) *in vitro* más rápida cuando se compara con el comprimido de 40 mg Protonix en tampón de fosfato de pH 6,8.

Tabla II: Estabilidad de Cápsulas cargadas con Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg

Ensayo	Aspecto y Descripción	Concentración (HPLC)	Agua (KF)	Pureza		Disolución	
				Impureza Conocida o Desconocida Única más Grande ≤0,5 (TRR)	Impurezas Conocidas y Desconocidas Totales ≤2,0	Disolución en HCl 0,1 N NMQ 10% en 2 h. Conforme a USP <724>	Disolución en Tampón de Fosfato NIA 75% en 45 min. Conforme a USP <724>
Especificaciones	2 Cápsulas blancas opacas (tapa y cuerpo) que contienen esferoides de color blanco a blanco ligeramente oscurecido	90,0-110,0% Reiv. Etiqueta (RE)	Para Información				
Unidad		%	%	%	%	%	%
Inicial	Conforme	100,3	5,1	DLI	DLI	0	105
Inicial (Sólo esferoides)^a						0	107
25°C/60%HR							
1 Mes		99,5	5,2	0,17 (1,39)	0,17	1	103
2 Meses		101,4	4,6	0,15 (1,38) ^b	0,23	0	101
3 Meses		101,2	4,5	0,17 (1,39)	0,17	0	100
6 Meses		101,3	4,5	0,18 (1,38) ^b	0,24	0	100
6 Meses (Sólo esferoides)^a						0	112

Estabilidad de Cápsulas Cargadas con Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg (continuación)

Ensayo	Aspecto y Descripción	Concentración (HPLC)	Agua (KF)	Pureza		Disolución	
Especificación	2 Cápsulas blancas opacas (tapa y cuerpo) que contienen esferoides de color blanco a blanco ligeramente oscurecido	90,0-110,0% Reiv. Etiqueta (RE)	Para Información	Impureza Conocida o Desconocida Única Más Grande ≤0,5 (TRR)	Impurezas Conocidas y Desconocidas Totales ≤2,0	Disolución en HCl 0,1 N NMQ 10% en 2 h. Conforme a USP <724>	Disolución en Tampón de Fosfato NIA 75% en 45 min. Conforme a USP <724>
Unidad		%	%	%	%	%	%
9 Meses	No Cambio	99,2	5,1	0,21 (1,40) ^b	0,33	0	101
9 Meses (Sólo esferoides)^a						0	108
12 Meses	No Cambio	99,1	5,1	0,08 (0,14)	0,23	0	102
12 Meses (Sólo esferoides)^a						0	104

DLI =Por Debajo del Límite Indicado (0,05%). NMQ = No mayor que. NIA = No inferior a. TRR = Tiempo de retención relativo.
a. Los resultados de disolución inicial y de revalidación se proporcionan para Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg/206 mg, que es el lote entrante de esferoides usado para fabricación de Cápsulas cargadas de Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg.
b. Corresponde a la impureza a TRR=1,39.

Ejemplo 4- Evaluación de formulación de lote A en perros Beagle.

Los datos de liberación *in vitro* de la formulación multiparticulada de pantoprazol sódico muestran una liberación más rápida que el comprimido comercializado actual. Esto proporciona absorción más temprana y de ese modo un comienzo de acción más rápido. Los datos de los perros muestran claramente niveles de fármaco más tempranos de pantoprazol sódico de componentes multiparticulados cuando se compara con los comprimidos monolíticos únicos. El comienzo de acción más temprano proporciona alivio más rápido del dolor gástrico y otros trastornos gastrointestinales (GI).

Se han evaluado formulaciones de pantoprazol sódico en Perros Beagle (n = 5). Los parámetros farmacocinéticos medios (SD) y biodisponibilidad relativa de pantoprazol se ilustran en la Tabla III a continuación.

Como se ilustra, el lote de laboratorio no optimizado de formulación multiparticulada de pantoprazol sódico dosificada en perros muestra un tiempo de retardo más pequeño que el comprimido comercializado actual. En la siguiente tabla, ABC se refiere al área bajo una curva que representa gráficamente la concentración media frente al tiempo de protocolo. $C_{m\acute{a}x}$ se refiere al valor de concentración observado máximo en la muestra de sangre después de administración. $T_{m\acute{a}x}$ se refiere al instante de tiempo en que tiene lugar $C_{m\acute{a}x}$. $T_{retardo}$ se refiere al tiempo después de la administración antes de que se observen cantidades eficaces del fármaco en la circulación; $t_{1/2}$ (h) proporciona la semivida para la eliminación del fármaco. La biodisponibilidad relativa compara la absorción de un producto desde el intestino en comparación con una dosis proporcionada por vía intravenosa (asumido 100%).

Tabla III

Los parámetros farmacocinéticos medios (SD) y biodisponibilidad relativa de pantoprazol

Parámetro	Comprimido Comercializado de 20 mg Lote A Pantoprazol Na ^a	Cápsula Multiparticulada de 40 mg Lote A con recubrimiento entérico - Pantoprazol Na
ABC (µg*h/ml)	16,3 (2,46)	17,3 (2,33)
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	11,7 (3,55)	7,10 (1,76)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1,70 (0,84)	1,20 (0,27)
$t_{retardo}$ (h)	1,10 (0,91)	0,25 (0,18)
$t_{1/2}$ (h)	0,62 (0,17)	0,77 (0,21)
Relativo	--	ABC: 106% ^b
Biodisponibilidad		$C_{m\acute{a}x}$: 61% ^b

a: Se normalizan ABC y $C_{m\acute{a}x}$ a una dosis de 40 mg

b: Relativo a Comprimido de Producto Comercializado

Los datos de los perros de la formulación multiparticulada de pantoprazol sódico proporcionan un ABC similar al del comprimido comercializado actual. Sin desear estar limitados por la teoría, se cree que la liberación más rápida y ABC similar de los componentes multiparticulados se consigue disminuyendo el nivel del agente disgregante crospovidona (cuando se compara con el nivel en el comprimido) e incorporando el excipiente funcional polisorbato 80 en el centro de los esferoides.

Ejemplo 5 - Formulaciones de pantoprazol sódico sesquihidratado: excipiente

Este estudio se realizó para determinar la compatibilidad de pantoprazol sódico sesquihidratado con hipromelosa 2208, laurilsulfato de sodio (SLS, por sus siglas en inglés), crospovidona y polisorbato-80.

A. Diseño del estudio.

El estudio consistió en dos series de muestras. La primera serie contenía fármaco y excipiente. La segunda serie contenía fármaco, excipiente y aproximadamente 2 µl de agua. La razón para el agua junto con el fármaco y el excipiente es observar si el agua adicional presente ocasiona alguna incompatibilidad.

Se mezclaron los excipientes con el fármaco en la proporción indicada en la siguiente tabla. Los excipientes y el fármaco se pesaron en un vial de vidrio. Después se sometieron los viales a agitadora vorticial durante 15 segundos. De manera similar, se preparó una segunda serie de muestras. Aproximadamente se añadieron 2 µl (la cantidad más pequeña de agua que se puede añadir con la pipeta en el laboratorio) a estos viales. Después, se sometieron los viales a agitación vorticial durante 5 segundos. Finalmente, se taparon la primera y la segunda serie de viales y se pusieron en cámaras de estabilidad. Las condiciones ensayadas fueron 40°/75% de HR y 51°C durante 3 semanas.

ES 2 529 570 T3

B. Resultados

Los resultados de este estudio de compatibilidad fármaco-excipientes se presentan como % de recuperación en la Tabla IV a continuación. Los criterios de selección para la compatibilidad o incompatibilidad se basan en el % de recuperación entre 90-110%.

5 Tabla IV: Resultados de compatibilidad fármaco: excipiente

Excipiente	Relación de Fármaco: Excipiente	% Recuperación			
		Fármaco+ Excipiente		Fármaco+ Excipiente + Agua	
		40°C/75% de HR	51°C	40°C/75% de HR	51°C
		3 semanas	3 semanas	3 semanas	3 semanas
Control (Fármaco sólo)	-	94,67	100,53	94,60	96,64
Hipromelosa 2208, USP, 0,3 kg/m.s (3 cps)	10:1	99,209	93,248	93,811	97,421
Laurilsulfato de Sodio (SLS)	5:3	99,947	98,763	95,466	95,088
Crospovidona, NF	10:1	100,080	98,908	97,201	105,716
Polisorbato-80, NF BP/EP (fuente vegetal)	10:1	98,301	90,961	99,908	81,405

10 De los resultados mostrados en la tabla, se pueden extraer las siguientes conclusiones. La hipromelosa 2208, SLS, crospovidona y polisorbato-80 son compatibles con pantoprazol sódico sesquihidratado a 40°C/75% de HR durante 3 semanas. La hipromelosa 2208, SLS y crospovidona son compatibles con pantoprazol sódico sesquihidratado a 40°C/75% de HR y 51°C con y sin agua adicional durante 3 semanas.

15 En este estudio no se estudiaron compuestos de degradación. Sin embargo, se estudió la formulación clínica pediátrica, [pantoprazol sódico sesquihidratado 45,24% p/p; celulosa microcristalina 27,25% p/p; polisorbato 80 5% p/p; crospovidona 15% p/p; hipromelosa 2208 1% p/p; carbonato de sodio 6,5% p/p; agua purificada c. s.], en condiciones aceleradas de 40°C/75% de HR y es estable hasta 6 meses, proporcionando un tiempo de durabilidad a temperatura ambiente de 2 años.

Los componentes de la formulación pediátrica se proporcionan en la siguiente Tabla V.

Formulación:	Componentes multiparticulados	
Centro:		
Ingredientes	Cantidad/Cápsula	% p/p
Pantoprazol Sódico Sesquihidratado	45,11	21,911
Celulosa Microcristalina, NF/EP (Avicel PH 101)	27,39	13,304
Polisorbato 80, Fuente vegetal NF	5,00	2,429
Crospovidona, NF (Poliplasdon XL)	15,00	7,286
HPMC USP/EP (Methocel) K3	1,00	0,486
Carbonato de Sodio, NF	6,50	3,157
Agua Purificada, USP BP/EP		c. s. para hacer masa húmeda *
Total	100,00 mg	48,573
Recubrimiento Entérico:	100,20 mg	48,67
Eudragit L30D-55	208,00 mg 62,40 (sólidos)	30,309
Talco, USP, Aftalc 500V	31,20 mg	15,155

ES 2 529 570 T3

(continuación)

Formulación:	Componentes multiparticulados	
Hidróxido de Sodio, disolución 1 N NF	9,30 mg 0,36 (sólidos)	0,175
Citrato de Trietilo, PG/NF	6,24 mg	3,031
Agua Purificada, USPBP/EP	183,38 mg*	* retirado durante el procedimiento
Total	204,20 mg	99,186
Recubrimiento de Sellado Final:	1,54 mg	0,748
Hidroxipropilmetilcelulosa, USP 2910, 0,6 kg/m.s (6 cps)	1,54 mg	0,748
Agua purificada, USP/BP/EP	18,99 mg*	* retirado durante el procedimiento
Total	205,74 mg	99,934
Talco, USP, Altalc 500V	0,14 mg	0,068
Total	205,88 mg	100,002

Ejemplos 6 - Evaluación de formulación de pantoprazol sódico en individuos adultos humanos.

En este estudio, se administraron 40 mg de pantoprazol sódico, formulado como se describe, formulación pediátrica clínica, a adultos humanos sanos (n = 24) rociándolo en compota de manzana, en forma de comprimido, o como una suspensión acuosa preparada usando una mezcla de polvo inactiva y agua (8 en cada grupo).

En la siguiente Tabla VI, la columna 1 proporciona los parámetros farmacocinéticos (FC), ABC (área bajo la curva de concentración), ABC_T es el área bajo la curva concentración - tiempo y C_{máx} la concentración máxima. La segunda columna proporciona la relación media geométrica (MG) de ensayo/referencia. La tercera columna proporciona el intervalo de confianza para la relación MG. [La FDA considera que es equivalente un producto de ensayo a un producto de referencia si el intervalo de confianza (IC) del 90% de la relación media geométrica de ABC y C_{máx} entre el ensayo y la referencia cae dentro de 80-125%]. El intervalo de confianza se calcula usando el programa informático WinNonlin.

Tabla VI: Resultados del estudio FC humano

A. Esferoides rociados en compota de manzana:

Parámetro FC	Relación MG de Ensayo/Referencia	IC 90% para relación*
ABC	90	84-96
ABC _T	89	84-95
C _{máx}	62	56-70

B. Esferoides en suspensión:

Parámetro FC	Relación MG de Ensayo/Referencia	IC 90% para relación*
ABC	94	88-100
ABC _T	94	88-100
C _{máx}	66	60-74

El tiempo de retardo en la absorción del comprimido fue mayor comparado con las formulaciones de rociado y suspensión. El fármaco completo en el comprimido se libera durante un intervalo de tiempo pequeño y por lo tanto se obtiene una C_{máx} mayor. Con las formulaciones de esferoides, se libera el fármaco de cada esferoide durante un intervalo de tiempo más prolongado y por lo tanto la C_{máx} es menor que en el comprimido. Sin embargo, el período de tiempo después de la administración en que permaneció el pantoprazol en la circulación es similar para las 3 formulaciones.

Un experto en la materia reconocerá que se pueden variar modificaciones minoritarias a las condiciones y técnicas descritas en las realizaciones específicas descritas en la presente memoria sin apartarse de la presente invención. Dichas modificaciones y variantes minoritarias están dentro del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Componentes multiparticulados de pantoprazol con liberación reducida en condiciones gástricas y liberación rápida a pH neutro, en los que cada uno de dichos componentes multiparticulados comprende:
- 5 un centro esferoide que contiene, p/p basado en el centro no recubierto seco, 25 a 30% de celulosa microcristalina, 4 a 6% de polisorbato 80, 14 a 16% de crospovidona, 0,5 a 2% de hipromelosa 2208, 5 a 8% de carbonato de sodio y aproximadamente 45% de pantoprazol sódico sesquihidratado;
- un recubrimiento de sellado inicial sobre el centro esferoide y
- un recubrimiento entérico sobre el recubrimiento de sellado inicial.
- 10 2. Componentes multiparticulados de pantoprazol según la reivindicación 1, que tienen liberación reducida en condiciones gástricas y liberación rápida a pH neutro, en los que cada uno de dichos componentes multiparticulados comprenden: un centro esferoide que contiene, p/p basado en el centro no recubierto seco, 27,39% de celulosa microcristalina, 5,00% de polisorbato 80, 15,00% de crospovidona, 1,00% de hipromelosa 2208, 6,50% de carbonato de sodio y 45,11% de pantoprazol sódico sesquihidratado;
- un recubrimiento de sellado inicial sobre el centro esferoide y
- 15 un recubrimiento entérico sobre el recubrimiento de sellado inicial.
3. Componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que los componentes multiparticulados presentan un diámetro promedio de 1 mm.
4. Componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que el recubrimiento de sellado comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 5. Componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que se aplica un recubrimiento de sellado final sobre el recubrimiento entérico.
6. Componentes multiparticulados de pantoprazol según la reivindicación 5, en los que el recubrimiento de sellado final es un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 25 7. Uso de componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para preparar un medicamento en el que dicho medicamento es útil para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras del estómago o duodeno o síndrome de Zollinger- Ellison en un ser humano.
8. Una formulación de pantoprazol para uso en la dosificación a pacientes pediátricos, comprendiendo dicha formulación una suspensión que comprende los componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un líquido de suspensión fisiológicamente compatible.
- 30 9. Una cápsula que comprende los componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
10. Un paquete de láminas que comprende los componentes multiparticulados de pantoprazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.