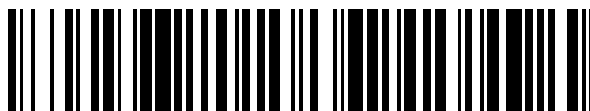


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 723**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2009** **E 09742569 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2293782**

54 Título: **Formulación de bencimidazol estable**

30 Prioridad:

**06.05.2008 US 71557 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.12.2015**

73 Titular/es:

**DEXCEL PHARMA TECHNOLOGIES LTD.**  
**(100.0%)**

**P.O. Box 50**  
**30650 Or Akiva, IL**

72 Inventor/es:

**AZOULAY, VALERIE;**  
**AVRAMOFF, AVI;**  
**PENHASI, ADEL y**  
**GOMBERG, MAXIM**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 552 723 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).

**Formulación de bencimidazol estable****Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación estable novedosa para un bencimidazol lábil a ácidos, y métodos de preparación y administración de la misma, y en particular, para una formulación estable de un bencimidazol que es adecuado para administración por vía oral, y tiene bajos niveles de excipientes volátiles residuales tales como disolventes.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y otros derivados del bencimidazol, que son inhibidores de la bomba de protones activos y se usan convencionalmente para disminuir la secreción gástrica, son conocidos por ser susceptibles a la degradación y transformación en medios ácidos. El omeprazol, 5-metoxi-2(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil)sulfinil)-1H-bencimidazol, se desvela y se describe en la patente europea N° 5129 y la patente europea N° 124495, además de en numerosas otras patentes y solicitudes de patente publicadas.

La susceptibilidad de estas sustancias inhibidoras de la bomba de protones activas a la degradación y transformación en medios ácidos aumenta la dificultad de preparación de una forma farmacéutica diseñada para administración por vía oral. Si la sustancia activa se pone en contacto con el contenido del estómago, que es un medio altamente ácido, estas sustancias químicas llegan a degradarse. Así, estos derivados de bencimidazol deben protegerse tanto durante el almacenamiento como durante su paso a través del medio ácido del estómago.

La estabilidad del omeprazol se ha estudiado ampliamente (véase, por ejemplo, A. Pilbrant y C. Cederberg, Scan. J. Gastroenterol., 20: 113-120, 1985). El omeprazol se degrada con una semivida inferior a 10 minutos en un entorno con valores de pH inferiores a 4,0. A pH 6,5, la semivida del omeprazol es 18 horas y a pH 11 aproximadamente 300 días. Por tanto, el entorno del omeprazol debe mantenerse a un valor de pH suficientemente alto con el fin de mantener la estabilidad del compuesto, en una formulación que es adecuada como producto para la administración por vía oral, por ejemplo, poniendo el omeprazol dentro de un núcleo que también contiene constituyentes alcalinos. Esto conduce a una reacción alcalina que pretende mejorar la estabilidad de la sustancia activa durante la fabricación de la misma y durante el almacenamiento de la formulación farmacéutica.

Además, una formulación tal debe proteger al omeprazol del medio ácido del estómago, ya que si el omeprazol se administra por vía oral sin ningún recubrimiento protector, se degradará en el medio ácido del estómago. La patente europea N° 237.200 desvela una disolución que es para recubrir directamente el núcleo sólido que contiene el omeprazol, u otro derivado de bencimidazol, con una capa de recubrimiento entérico.

Sin embargo, esta evidente solución a la inestabilidad del omeprazol causó complicaciones adicionales, porque se encontró que el núcleo alcalino que contiene el omeprazol reaccionaba con el recubrimiento entérico, haciendo así que el recubrimiento entérico se degradara. Una solución a estas complicaciones adicionales se desvela en la solicitud de patente del Reino Unido N° 2.189.698, en la que el omeprazol está contenido dentro de un núcleo activo sólido, que se recubre primero con una capa de sub-recubrimiento y a continuación con una capa de recubrimiento entérico. La capa de recubrimiento entérico protege al omeprazol durante el paso a través del estómago, mientras que la capa de sub-recubrimiento protege la capa de recubrimiento entérico de reaccionar negativamente con el núcleo alcalino que contiene el omeprazol.

La técnica anterior describe otros intentos por proporcionar formulaciones que son adecuadas para administración por vía oral de sustancias lábiles a ácidos. Por ejemplo, la solicitud PCT N° WO 97/12581 desvela una composición adaptada para administración por vía oral que contiene omeprazol que no incluye específicamente compuestos que reaccionen con alcalinos. En su lugar, la composición se caracteriza por un núcleo compuesto de un núcleo y omeprazol comprimidos juntos, una capa intermedia y una capa entérica.

La solicitud de patente europea N° 519.144 desvela una formulación para omeprazol, que se caracteriza por un núcleo neutro (azúcar). El omeprazol se pulveriza sobre el núcleo de azúcar, después de que una capa de recubrimiento intermedia y una capa de recubrimiento entérico se pulvericen sobre el núcleo.

La solicitud PCT N° WO 98/00114 desvela una modificación a otras formulaciones de la técnica anterior para omeprazol, en las que la capa de sub-recubrimiento intermedia se neutraliza parcialmente con un compuesto alcalino. Sin embargo, esta formulación modificada todavía caracteriza la capa de sub-recubrimiento, que es una desventaja porque complica el proceso de fabricación y aumenta el coste y dificultad de fabricación. Así, la formulación desvelada en la solicitud PCT N° WO 98/00114, al igual que la desvelada en la solicitud de patente europea N° 519.144 y otras referencias de la técnica anterior, tiene la desventaja de requerir la capa intermedia.

La solicitud PCT N° WO 83/00435 desvela una forma de dosificación sólida, tal como una cápsula o comprimido, que

contiene un agente farmacológicamente activo recubierto con un polímero aniónico, que es insoluble en jugo gástrico y en jugo intestinal por debajo de pH 7. El polímero aniónico preferido es un polímero de ácido metacrílico parcialmente esterificado con metilo en el que la relación de grupos carboxílicos libres con respecto a grupos éster es aproximadamente 1:2. A diferencia de la presente invención, el omeprazol no se desvela como uno de los agentes activos.

La solicitud francesa N° 2.692.146 desvela composiciones estables de microgránulos de omeprazol gastro-prottegido. La composición se caracteriza por un centro de omeprazol diluido en manitol. Este centro está recubierto con una capa intermedia que caracteriza el manitol. Entonces se añade un recubrimiento entérico sobre esta capa intermedia. La solicitud PCT N° WO 97/12581 desvela una formulación en la que una capa intermedia entre el núcleo y un recubrimiento entérico contiene dióxido de silicio.

La solicitud PCT N° WO 96/37195 desvela una formulación que carece de una capa de sub-recubrimiento, pero que se caracteriza por un núcleo que contiene dióxido de titanio. Tanto el núcleo que contiene omeprazol como la capa de recubrimiento entérico dispuesta encima del núcleo incluyen dióxido de titanio como componente. Desafortunadamente, el dióxido de titanio solo es capaz de enmascarar la decoloración producida por la reacción entre el omeprazol y la capa de recubrimiento entérico, pero no puede prevenir una reacción no deseable tal. Así, la formulación desvelada no previene la reacción no deseable entre el derivado de bencimidazol y el recubrimiento entérico, que se conoce en la técnica.

La solicitud de patente alemana N° 196 26 045 A1 desvela un método para estabilizar omeprazol recubriendo pequeños comprimidos o pellas, que contienen grandes cantidades de manitol, con un sub-recubrimiento de Eudragit L. El sub-recubrimiento de Eudragit L se neutraliza, después de que se aplique una cubierta entérica final de Eudragit L no neutralizado.

Una formulación de un derivado de bencimidazol, tal como omeprazol, que carece de una capa de recubrimiento intermedia y que todavía es estable tanto durante el almacenamiento como durante el paso a través del estómago, se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° 10/018.992. Esta formulación implica la neutralización del recubrimiento entérico con un compuesto alcalino, tal como hidróxido de amonio. La formulación es simple de fabricar y expone el derivado de bencimidazol sensible a menos etapas de producción, disminuyendo así la degradación del compuesto activo durante la producción.

Sin embargo, la neutralización de recubrimientos entéricos con un agente alcalinizante normalmente produce una cierta cantidad del agente alcalinizante que queda en el producto final. Además, las formulaciones de bencimidazol se preparan frecuentemente usando disolventes orgánicos volátiles, una cantidad residual de los cuales también se encuentra en el producto final. Como no hay beneficio terapéutico de los agentes alcalinizantes residuales y disolventes residuales, y estos pueden, en realidad, tener un efecto perjudicial, se desea mantener los niveles de tales disolventes residuales tan bajos como sea posible por motivos de toxicidad/seguridad.

El documento WO 2004/089333 desvela métodos para preparar formulaciones farmacéuticas orales recubiertas que contienen compuestos de bencimidazol, que implican ajustar el pH de la disolución de recubrimiento a un pH de entre 4,5 y 5,5 usando disolución de amoniaco y posteriormente recubrir la disolución sobre un material de núcleo, que contiene la sustancia activa.

El documento WO 2000/12064 se refiere a métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden omeprazol, en las que el pH de una disolución de recubrimiento de disolvente basado en orgánico se ajusta a 5,0 por medio de hidróxido sódico.

El documento US 2004/028737 desvela un método para preparar una composición farmacéutica estable recubierta entérica que contiene un compuesto activo lábil a ácidos, que comprende la preparación de una capa de recubrimiento interna que tiene un pH esencialmente neutro y una capa de recubrimiento externo que tiene un pH ácido.

El documento WO1999/27917 desvela métodos para preparar medicamentos perorales que contienen bencimidazoles, recubriendo un núcleo que contiene el principio activo con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, que había sido neutralizado antes del recubrimiento por medio de carbonato sódico.

El documento US 2002/054913 se refiere a fármacos que contienen bencimidazol para administración por vía oral que habían sido preparados aplicando dos capas sobre el núcleo activo, siendo la interna parcialmente neutralizada y presentando la externa un pH menor para proporcionar resistencia.

El documento WO2000/78284 desvela métodos para preparar composiciones estables que contienen derivados de bencimidazol, que comprenden recubrir un núcleo que contiene el compuesto activo con un recubrimiento, que había sido neutralizado con hidróxido sódico.

RESUMEN DE LA INVENCION

La técnica anterior no enseña o sugiere una formulación de bencimidazol, particularmente para omeprazol, que carece de una capa intermedia y que todavía es estable tanto durante el almacenamiento como durante el paso a través del estómago, y que tiene bajos niveles de agentes alcalinizantes residuales y disolventes residuales.

La presente invención vence estos inconvenientes de la técnica anterior proporcionando una formulación de bencimidazol que carece de una capa intermedia y que todavía es estable tanto durante el almacenamiento como durante el paso a través del estómago, y que tiene bajos niveles de excipientes volátiles residuales, que incluyen, pero no se limita a, agentes alcalinizantes residuales y/o disolventes residuales.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición estable para un derivado de bencimidazol, composición que comprende un sustrato que comprende el derivado de bencimidazol y una única capa de recubrimiento que consiste en acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) tratado por monoetanolamina e hidróxido de amonio como agentes alcalinizantes antes de aplicarlos sobre el sustrato. La composición comprende menos de 500 partes por millón de agentes alcalinizantes volátiles residuales con respecto al peso de la composición, y un pH de la capa de recubrimiento está en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 como se mide en 30 ml de agua destilada a 20-25 °C.

Opcionalmente y preferentemente, el pH está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6; más preferentemente el pH es aproximadamente 5.

Opcionalmente, el polímero entérico se disuelve en un disolvente orgánico antes de la aplicación. Opcionalmente y preferentemente, una composición tal comprende menos de aproximadamente 1000 partes por millón de disolvente orgánico residual.

Ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos incluyen acetona, etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos.

Opcionalmente y preferentemente, el sustrato es un núcleo activo para contener el derivado de bencimidazol, tal como, por ejemplo, una pella, una perla o un comprimido.

Opcionalmente y preferentemente, el núcleo activo es un comprimido formado por compresión.

Según algunas realizaciones de la presente invención, el sustrato se caracteriza por un núcleo neutro; y un recubrimiento activo que contiene el derivado de bencimidazol, en el que el recubrimiento activo se aplica en capas sobre el núcleo neutro; de forma que la composición esté en una forma de una pella.

Opcionalmente y preferentemente, el sustrato se caracteriza por un núcleo que contiene el derivado de bencimidazol con un aglutinante adecuado, preparándose el núcleo por esferonización y peletización; de forma que la composición esté en forma de una pella.

El bencimidazol es opcionalmente uno o más de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, leminoprazol, perprazol, rabeprazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o combinaciones de los mismos.

Opcionalmente, el sustrato comprende además una carga, tal como, por ejemplo, una o más de celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, almidón, lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, sorbitol, manitol, mantitol, lactitol, xilitol, isomalt, eritritol e hidrolizados de almidón hidrogenados, o una mezcla de los mismos.

Opcionalmente, el sustrato comprende además un disgregante, tal como, por ejemplo, uno o más de carboximetilcelulosa de sodio de baja sustitución, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón pregelatinizado, almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución-silicato de aluminio y magnesio, o una mezcla de los mismos.

Opcionalmente, el sustrato comprende además un lubricante, tal como, por ejemplo, uno o más de estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos.

Opcionalmente, el sustrato comprende además un agente alcalinizante tal como, por ejemplo, uno o más de estearato de sodio, meglumina, difosfato de sodio y amoniaco, o una mezcla de los mismos.

Opcionalmente, la capa de recubrimiento comprende además un plastificante, tal como, por ejemplo, uno o más de un éster de ácido cítrico y un éster de ácido ftálico.

Opcionalmente, la capa de recubrimiento comprende además un tensioactivo, tal como, por ejemplo, uno o más de polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio.

Opcionalmente, la capa de recubrimiento comprende además un deslizante, tal como, por ejemplo uno o más de talco y dióxido de titanio.

- 5 Opcionalmente, la capa de recubrimiento comprende además al menos uno de un agente colorante y un agente de pulido.

10 Según la invención se proporciona un método para preparar una composición estable para un derivado de bencimidazol, comprendiendo el método neutralizar acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) con hidróxido de amonio y monoetanolamina; y disponer en capas el polímero entérico neutralizado sobre un sustrato que comprende el derivado de bencimidazol para formar una capa de recubrimiento, comprendiendo la composición el sustrato y la capa de recubrimiento, de forma que la composición comprenda menos de 500 partes por millón de agente alcalinizante volátil residual con respecto al peso de la composición.

#### 15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describe en el presente documento, a modo de ejemplo solo, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los datos mostrados son a modo de ejemplo y para fines de discusión ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención solo, y se presentan a favor de proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendida de los principios y aspectos conceptuales de la invención. A este respecto, no se ha hecho ningún intento por mostrar detalles estructurales de la invención en más detalle del que es necesario para un entendimiento fundamental de la invención, haciendo evidente la descripción tomada con los dibujos para aquellos expertos en la materia cómo las varias formas de la invención pueden ser integradas en la práctica.

25 En los dibujos:

las Figuras 1-6 se refieren a la idoneidad del método de prueba para la determinación de monoetanolamina residual.

#### 30 DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La formulación de la presente invención contiene un derivado de bencimidazol, tal como omeprazol, y es capaz de mantener la estabilidad de este principio activo sin una capa de separación entre el compuesto activo y una capa de recubrimiento entérico. En su lugar, la capa de recubrimiento entérico se prepara como una dispersión acuosa o en disolvente orgánico y se neutraliza con hidróxido de amonio y monoetanolamina, antes de ser aplicada como una disolución directamente al sustrato de derivado de bencimidazol.

40 La dispersión acuosa tiene un pH en el intervalo de 7 a 9.

Después de ser aplicada al sustrato, la dispersión acuosa se seca para formar una capa de recubrimiento, que preferentemente tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, como se mide en 30 ml de agua destilada a 22 °C.

45 La formulación resultante comprende menos de aproximadamente 500 partes por millón de agente alcalinizante volátil residual con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, la composición comprende menos de aproximadamente 1000 partes por millón de disolvente orgánico residual y más preferentemente menos de aproximadamente 500 ppm.

50 La formulación resultante mantiene la estabilidad del derivado de bencimidazol durante el almacenamiento y al mismo tiempo protege el producto durante el paso a través del medio ácido del estómago. El problema de la interacción entre la cubierta entérica y el núcleo alcalino se elimina así completamente, ya que la cubierta entérica en esta etapa no libera los protones libres que son responsables de sus propiedades ácidas. Al mismo tiempo, la formulación tiene bajos niveles de agente alcalinizante volátil residual y disolvente orgánico residual en el producto final.

60 La preparación de las composiciones que contienen bencimidazol de la presente invención se describe primero con referencia a la siguiente descripción general y luego con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes de la preparación y aplicación de las composiciones de la presente invención.

La formulación de la presente invención incluye un sustrato que se caracteriza por el derivado de bencimidazol. Se prepara una suspensión de recubrimiento, que tiene un valor de pH de 7 a 9, con el material de recubrimiento entérico acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). El valor de pH en el intervalo deseado se obtiene añadiendo hidróxido de amonio y monoetanolamina a un material de recubrimiento entérico.

Esta disolución de recubrimiento entérico se aplica entonces en capas directamente sobre el sustrato para formar la composición de la presente invención.

El término "sustrato" se refiere a sustancialmente cualquier estructura que se caracteriza por el derivado de bencimidazol, tal como omeprazol. Por ejemplo, esta estructura podría ser un núcleo activo que contiene el derivado de bencimidazol. El núcleo activo puede comprender, por ejemplo, una pella, una perla o un comprimido. Este núcleo activo podría prepararse de varias formas diferentes que se conocen en la técnica. Por ejemplo, el núcleo activo podría formarse comprimiendo el derivado de bencimidazol con una sustancia alcalina. Como otro ejemplo, el núcleo activo podría prepararse mezclando el derivado de bencimidazol con una sustancia alcalina, esferonizando la mezcla y luego formando núcleos mediante peletización. Como todavía otro ejemplo, el núcleo activo se prepara opcionalmente y preferentemente incorporando el principio activo en un poloxámero y comprimiendo el material incorporado en comprimidos. El núcleo activo también se forma opcionalmente granulando el principio activo con una sustancia alcalina y comprimiendo la granulación en comprimidos.

Alternativamente y opcionalmente, la estructura podría incluir un núcleo neutro, tal como una perla de azúcar que no contiene el derivado de bencimidazol, sobre el que está recubierto el derivado de bencimidazol. El recubrimiento incluye omeprazol u otro derivado de bencimidazol con un polímero adhesivo adecuado. La pella puede opcionalmente prepararse por esferonización y peletización del derivado de bencimidazol y un aglutinante adecuado.

El derivado de bencimidazol de la presente invención puede comprender, por ejemplo, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, leminoprazol, perprazol o rabeprazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferentemente, el derivado de bencimidazol es omeprazol.

Opcionalmente, el sustrato puede comprender además una carga. Ejemplos de cargas adecuadas incluyen celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, almidón, lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, sorbitol, manitol, mantitol, lactitol, xilitol, isomalt, eritritol e hidrolizados de almidón hidrogenados, o una mezcla de los mismos.

Opcionalmente adicionalmente, el sustrato puede comprender un disgregante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio de baja sustitución, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón pregelatinizado, almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución-silicato de aluminio y magnesio, o una mezcla de los mismos.

También opcionalmente, el sustrato puede comprender además un lubricante, tal como, por ejemplo, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos.

El sustrato puede comprender opcionalmente además un agente alcalinizante, tal como, por ejemplo, estearato de sodio, meglumina, difosfato de sodio, carbonato de magnesio y amoníaco, o una mezcla de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "material de recubrimiento entérico neutralizado" se refiere al material de recubrimiento entérico acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) que ha sido al menos parcialmente neutralizado mediante reacción con los agentes alcalinizantes, monoetanolamina y hidróxido de amonio.

Preferentemente, el material de recubrimiento entérico se neutraliza al menos aproximadamente el 60 %, más preferentemente el material de recubrimiento entérico se neutraliza al menos aproximadamente el 80 %, y lo más preferentemente el material de recubrimiento entérico se neutraliza al menos aproximadamente el 95 %.

El recubrimiento entérico se prepara opcionalmente en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetona, etanol o isopropanol, o una combinación de los mismos; tal como una mezcla de etanol y agua (30/70 o 40/60); o una mezcla de alcohol isopropílico y etanol.

El recubrimiento entérico contiene opcionalmente al menos uno de un plastificante (tal como, por ejemplo, un éster de ácido cítrico o un éster de ácido ftálico), un tensioactivo (tal como, por ejemplo, polisorbato 80 o laurilsulfato de sodio), un deslizante (tal como, por ejemplo, talco o dióxido de titanio), un agente colorante y un agente de pulido.

El método para aplicar el material de recubrimiento entérico al sustrato puede variar. Sustancialmente puede usarse cualquier método de recubrimiento, tal como recubrimiento en bombo o recubrimiento en lecho fluidizado, con la disolución de la cubierta entérica elegida.

Una realización preferida de la formulación de la presente invención se presenta en el Ejemplo 1 a continuación. El agente alcalinizante residual en el recubrimiento se analizó como se describe en los Ejemplos 2 y 3, respectivamente.

Los siguientes ejemplos específicos ilustran diversos aspectos de las composiciones de la presente invención, y no pretenden ser limitantes de ningún modo. Se hace referencia específica al omeprazol para los fines de descripción solo y sin pretender ser limitantes.

## 5 EJEMPLOS

Se hace referencia al omeprazol para los fines de descripción solo y sin pretender ser limitantes.

## 10 EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Comprimidos de liberación retardada, 20 mg de formulación de OTC

| Ingredientes                                                                                                                               | Función Farmacéutica               | Cantidad mg/tableta | Porcentaje/tableta |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------|
| <i>Constituyente activo</i>                                                                                                                |                                    |                     |                    |
| Omeprazol USP                                                                                                                              | Activo                             | 20.00               | 6.51               |
| <i>Núcleo</i>                                                                                                                              |                                    |                     |                    |
| Monohidrato de Lactosa NF                                                                                                                  | Relleno                            | 203.00              | 66.12              |
| Glicolato sódico de almidón NF                                                                                                             | desintegrante                      | 10.00               | 3.25               |
| Estearato de sodio NF                                                                                                                      | Agente alcalinizante               | 10.00               | 3.25               |
| Estearil fumarato de sodio NF                                                                                                              | lubricante                         | 7.00                | 2.28               |
| <i>Recubrimiento</i>                                                                                                                       |                                    |                     |                    |
| Acetato de hipromelosa succinato NF                                                                                                        | Polímero de recubrimiento entérico | 32.00               | 10.42              |
| Citrato de trietilo NF                                                                                                                     | plastificante                      | 4.50                | 1.47               |
| Lauril Sulfato de Sodio NF                                                                                                                 | Agente humectante                  | 0.50                | 0.16               |
| Talco USP                                                                                                                                  | deslizante                         | 8.14                | 2.65               |
| Solución de amonio Fuerte NF                                                                                                               | Agente alcalinizante               | NA*                 | -                  |
| Monoetanolamina NF                                                                                                                         | Agente alcalinizante               | 1.00                | 0.33               |
| Sepisperse AP 3527                                                                                                                         | Agente colorante                   | 10.80               | 3.52               |
| Cera carnauba NF                                                                                                                           | Agente de pulido                   | 0.06                | 0.02               |
| Agua purificada                                                                                                                            | Solvente                           | NA*                 | -                  |
| Peso Total                                                                                                                                 |                                    | 307.00              | Ca 100             |
| * una solución fuerte de amonio es empleada como un agente alcalinizante volátil el cual es evaporado durante el proceso de revestimiento. |                                    |                     |                    |

Preparación del sustrato: Se mezcló minuciosamente omeprazol con lactosa, glicolato sódico de almidón, estearato de sodio y estearilfumarato de sodio. La mezcla se comprimió entonces en comprimidos que pesaban 250 mg cada uno. Los comprimidos se transfirieron entonces a un bombo de recubrimiento convencional y se recubrieron con el recubrimiento entérico, preparado como se ha descrito más adelante.

#### Preparación del recubrimiento entérico

Recubrimiento A: Se disolvió citrato de trietilo en agua, entonces se añadió laurilsulfato de sodio a esta disolución, se dispersaron HPMCAS y talco en esta disolución, de forma que la concentración de HPMCAS fuera de aproximadamente el 7 % en peso por volumen. Se añadió monoetanolamina a esta dispersión. Se añadió amoniaco en una disolución al 25 % para ajustar el valor de pH en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente pH 9. Entonces se añadió el pigmento a la dispersión de recubrimiento entérico.

Recubrimiento B: Se disolvió citrato de trietilo en una mezcla de alcohol isopropílico y alcohol, entonces se añadió laurilsulfato de sodio a esta disolución, se dispersaron HPMCAS y talco en esta disolución, de forma que la concentración de HPMCAS fuera de aproximadamente el 6 % en peso por volumen. Se añadió amoniaco en una disolución al 25 % para ajustar el valor de pH en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente pH 9. Entonces se añadió el pigmento a la dispersión de recubrimiento entérico. Los núcleos de comprimido se transfirieron entonces en un tambor de recubrimiento convencional y se recubrieron con la capa de recubrimiento

entérico.

Recubrimiento C: Se disolvió citrato de trietilo en agua para formar una disolución acuosa; entonces se añadió laurilsulfato de sodio a esta disolución acuosa. Se dispersaron HPMCAS, dióxido de silicio coloidal y talco en esta disolución, de forma que la concentración de HPMCAS fuera de aproximadamente el 7 % en peso por volumen. Se añadió amoníaco en una disolución al 25 % para ajustar el valor de pH de la dispersión de recubrimiento en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente pH 9.

Recubrimiento D: Se disolvió citrato de trietilo en agua para formar una disolución acuosa; entonces se añadió laurilsulfato de sodio a esta disolución acuosa. Se dispersaron HPMCAS, talco y monoetanolamina en esta disolución. Se añadió amoníaco en una disolución al 25 % para ajustar el valor de pH de la dispersión de recubrimiento en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente pH 9.

### **Ejemplo 2: Comprimidos de liberación retardada de omeprazol 20 mg - Determinación de amoníaco**

Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente antes del análisis.

Las muestras se analizaron según Standard Methods for Examination of Water and Waste Water, Ed. 19, 1995, Method 4500-NH<sub>3</sub>F (método de fenato). Las muestras se prepararon por triplicado añadiendo 30 ml de agua de calidad para HPLC a un comprimido, agitando durante la noche en una agitadora con inversión, seguido de centrifugación a 4000 rpm durante 15 minutos. Esta disolución se filtró a través de 2 capas de filtros de cartucho de fibra de vidrio (GFC) y se analizó según el método anteriormente mencionado. La cuantificación se realizó usando una curva de calibración preparada a partir de disoluciones de NH<sub>4</sub>Cl en agua en el intervalo de concentración de 0,05 µg/ml a 1,0 µg/ml de NH<sub>3</sub>. Los comprimidos sin recubrir sirvieron de muestra de control para el análisis de los comprimidos recubiertos.

Los resultados se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1**

| Lab N° | Bañera N° (basado en Ejemplo 1) | NH <sub>3</sub> mg/tableta         |
|--------|---------------------------------|------------------------------------|
| 3789   | BO415 (recubierto)              | 0.011; 0.07; 0.011 Promedio 0.010  |
| 3980   | BO425 (recubierto)              | 0.09; 0.010; 0.010 Promedio 0.010  |
| 3981   | BO515 (recubierto)              | 0.010; 0.012; 0.011 Promedio 0.011 |

### **Ejemplo 3: Comprimido de liberación retardada de omeprazol 20 mg - Determinación de monoetanolamina residual**

Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente antes del análisis.

#### **Materiales**

|                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| Cloruro de dansilo          | Across 1158500       |
| Hydrogenocarbonato de sodio | Merck 106329         |
| Acetona                     | J.T. Baker 9002      |
| Acetonitrilo                | J.T. Baker 9017      |
| Hidróxido sódico            | J.T. Baker 3722      |
| Agua de calidad para HPLC   | Milli-Q interna      |
| Monoetanolamina             | Analyst sample 5015  |
| Ácido clorhídrico           | Riedel de Haen 30721 |

#### **Equipo**

|                                           |                  |
|-------------------------------------------|------------------|
| Tubos de ensayo PP 50 ml                  |                  |
| Material de vidrio de laboratorio Clase A |                  |
| Papel de filtro GFC 12,5 cm               | Whatman 1822-125 |
| Agitadora                                 | Heidolf          |
| Centrífuga capaz de mantener 4000 rpm     |                  |

#### **Instrumento y condiciones de HPLC**

|                       |                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aparato:              | Agilent 1100 con detector de longitud de onda variable e inyector automático y software Chemstation Rev A 10.01 |
| Columna:              | Symmetry C 18 4,6 x 150 mm, 3,5 µ                                                                               |
| Volumen de inyección: | 10 µl                                                                                                           |
| Velocidad de flujo:   | 1,0 ml/min                                                                                                      |

Detección: 254 nm  
 Temperatura de la columna: ambiente  
 Tiempo de ejecución: 10 minutos  
 Tiempo de retención del derivado de MEA: -5,3 minutos

### Disoluciones

Se preparó ácido clorhídrico 4 N mezclando 83,3 ml de ácido clorhídrico concentrado (gravedad específica 1,19, 37 %) con 200 ml de agua en un matraz volumétrico de 250 ml. El volumen se enrasó con agua.

Se preparó ácido clorhídrico diluido añadiendo 1,2 ml de ácido clorhídrico (gravedad específica 1,19, 37 %) a un matraz volumétrico de 1 l que contenía aproximadamente 500 ml de agua, enrasando con agua y mezclando bien.

Se preparó fase móvil mezclando 600 ml de agua con 400 ml de acetonitrilo, mezclando bien y sonicando para desgasificar.

Se preparó 0,2 % de cloruro de dansilo pesando con exactitud aproximadamente 100 mg de cloruro de dansilo en un matraz volumétrico de 50 ml y diluyendo con acetona.

Se preparó hidrogenocarbonato de sodio 0,1 M pesando aproximadamente 840 mg de hidrogenocarbonato de sodio en un matraz volumétrico de 100 ml, diluyendo con agua para dar un pH de 9,0.

Se preparó disolución madre patrón de monoetanolamina (1000 µg/ml) por duplicado pesando con exactitud aproximadamente 100 mg de monoetanolamina en un matraz volumétrico de 100 ml, disolviendo y diluyendo con agua.

Se preparó disolución madre patrón intermedia de monoetanolamina (100 µg/ml) añadiendo 5,0 ml de disolución madre patrón a un matraz volumétrico de 50 ml con ácido clorhídrico diluido.

Se preparó disolución patrón de trabajo de monoetanolamina (10 µg/ml) a partir de la disolución madre patrón intermedia añadiendo 5,0 ml a un matraz volumétrico de 50 ml ácido clorhídrico diluido.

### Preparación de muestras

Las muestras se prepararon por duplicado. Se dispuso un comprimido por tubo de ensayo cónico de 50 ml y se añadieron 50 ml de agua. Los tubos de ensayo se dispusieron sobre una agitadora con inversión a velocidad 6 durante 2-3 horas, hasta la disgregación de los comprimidos, luego se acidificó añadiendo 200 µl de HCl 4 N. Los tubos de ensayo se centrifugaron durante 15 minutos a 4000 rpm y se filtraron a través de Whatman GFC.

### Reacción de derivatización

El procedimiento se realizó en agua como control y en todos los patrones y muestras, directamente en viales de inyector automático.

Se mezclaron 100 µl de agua, disolución patrón o de muestra, con 200 µl de disolución al 0,2 % de cloruro de dansilo. Se añadieron 400 µl de hidrogenocarbonato de sodio 0,1 M y 400 µl de acetona. Los viales se cerraron, se mezclaron y se calentaron durante 20 minutos en un baño de agua a 60 °C. El contenido de los viales se enfrió a temperatura ambiente y se inyectaron en el sistema de HPLC.

Los resultados se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2**

| Lab Nº | Nombre muestra | Monoetanolamina mg/tableta |
|--------|----------------|----------------------------|
| 3789   | BO415          | 0.77 (%RSD=6.0)            |
| 3980   | BO425          | 0.730; 0.681 Promedio 0.71 |
| 3981   | BO515          | 0.822; 0.755 Promedio 0.79 |
| 5273   | BO615          | 0.908; 0.780 Promedio 0.84 |

### Ejemplo 4: Idoneidad del método de prueba para la determinación de monoetanolamina residual

Con el fin de evaluar la idoneidad del método como se ha descrito anteriormente, el método se evaluó para especificidad, linealidad, precisión (sistema y método) y recuperación.

Con el fin de demostrar la especificidad, se analizaron las siguientes muestras y disoluciones: un blanco de muestra (agua); un patrón que contenía 10 µg/ml de monoetanolamina que se había sometido al procedimiento de derivatización; comprimidos de omeprazol, preparados sin el uso de monoetanolamina, preparados según el método de prueba; y agua.

#### Especificidad

Como se muestra en las Figuras 1 a 6, no se registraron picos interferentes en el tiempo de retención de la monoetanolamina en los cromatogramas de la muestra de blanco, agua, o el comprimido sin monoetanolamina.

#### Linealidad

La linealidad del método se demostró en el intervalo de 1 a 50 µg/ml de monoetanolamina, correspondiente a 0,05 a 2,5 mg/comprimido. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3**

| Concentración (mg/mL) | Area de pico mAU*s | % diferencia |
|-----------------------|--------------------|--------------|
| 0/96                  | 7.4978E600         | 43.7         |
| 1.92                  | 1.5817E601         | 10.9         |
| 4.81                  | 4.4112E601         | -2.5         |
| 9.62                  | 9.2365E601         | -6.0         |
| 19.24                 | 2.0443E602         | -0.4         |
| 48.10                 | 5.2640E602         | 0.3          |
| correlación           | 0.99982            |              |
| Correlación cuadrada  | 0.99963            |              |
| pendiente             | 1.1074E+01         |              |
| intercepción          | -7.8104E+00        | -7.6         |

#### Precisión

La precisión del método se evaluó por inyecciones duplicadas de un patrón que contenía 10 µg/ml nominales de monoetanolamina derivatizada según el método de prueba (precisión del sistema) y preparando una muestra de comprimidos de omeprazol en 6 duplicados independientes según el método de prueba (precisión del método).

Los resultados de la precisión del sistema como se presentan en la Tabla 4 muestran que se obtuvo buena precisión para las áreas de picos, además de para los tiempos de retención.

**Tabla 4**

| Replica  | Tiempo retención (min) | Áreas de picos mAU*s |
|----------|------------------------|----------------------|
| 1        | 5.291                  | 9.0628E+01           |
| 2        | 5.286                  | 8.9055E+01           |
| 3        | 5.283                  | 9.1252E+01           |
| 4        | 5.283                  | 8.8879E+01           |
| 5        | 5.262                  | 8.9296E+01           |
| 6        | 5.225                  | 9.0930E+01           |
| Promedio | 5.272                  | 9.0007E+01           |
| % RSD    | 0.5                    | 1.2                  |

La precisión del método se realizó usando 6 preparaciones de comprimidos de omeprazol (analyst sample 3789). Los resultados se calcularon contra un patrón que contenía 9,62 µg/ml de MEA con un área de picos promedio de 9,5519E+01 mUA\*s, usando la siguiente fórmula:

$$\text{mg/tableta} = \frac{\text{area smp} \times \text{Cst} \times 50}{\text{area st} \times 1000}$$

área smp = área del pico de monoetanolamina en el cromatograma de muestra  
 área st = área del pico promedio del patrón "10 µg/ml"  
 cst = concentración de patrón en µg/ml  
 50 = volumen de extracción de la muestra (ml)  
 1000 = factor de conversión de µg a mg

Un cromatograma representativo se presenta en la Figura 5.

Los datos de precisión del método y resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

| Nº analista y replica | Nombre muestra       | MEA area de picos mAU*s | Concentración de MEA en solución de muestra (mg/mL) | MEA en tabletas mg/tableta |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|
| 3789-1                | BO4<br>15 Recubierto | 1.4518E+0.2             | 14.6                                                | 0.731                      |
| 3789-2                |                      | 1.6711E+0.2             | 16.8                                                | 0.842                      |
| 3789-3                |                      | 1.4151E+0.2             | 14.3                                                | 0.713                      |
| 3789-4                |                      | 1.5385E+0.2             | 15.5                                                | 0.775                      |
| 3789-5                |                      | 1.5710E+0.2             | 15.8                                                | 0.791                      |
| 3789-6                |                      | 1.5804E+0.2             | 15.9                                                | 0.796                      |
| PROMEDIO              |                      |                         |                                                     | 0.774                      |
| % RSD                 |                      |                         |                                                     | 6.0                        |

#### Recuperación

La recuperación del método se demostró enriqueciendo control (no monoetanolamina) y comprimidos de omeprazol que contenían monoetanolamina con tres niveles de monoetanolamina.

Los comprimidos de omeprazol que contenían monoetanolamina (muestra 3789, lote BO415) se enriquecieron al 0,1 % en peso/peso de nivel por triplicado. Los comprimidos de control de omeprazol (no MEA) se enriquecieron a tres niveles con 0,15, 0,3 y 0,9 mg/comprimido, correspondientes al 0,05, 0,1 y 0,3 % en peso/peso. La prueba se realizó transfiriendo los comprimidos a tubos de ensayo de 50 ml, añadiendo volúmenes adecuados de una disolución de 1000 µg/ml de MEA, seguido de 50 ml de agua y preparación según el método descrito anteriormente.

Los resultados como se presentan en las Tablas 6 y 7 muestran buenos resultados de recuperación, dentro de los límites generalmente aceptados para el análisis de residuos. Los resultados de recuperación se calcularon contra un patrón que contenía 9,62 µg/ml de MEA con un área de picos promedio de 9,5519E+01 mUA\*s. Los resultados de recuperación en los comprimidos que contienen MEA se calcularon del siguiente modo:

$$\% \text{ recuperación} = \frac{\text{mg/ tableta encontrada} \times 100}{\text{promedio mg/tableta (no enriquecida)} + \text{mg/tableta añadida}}$$

$$\text{promedio mg/tableta (no enriquecida)} + \text{mg/tableta añadida}$$

Un cromatograma representativo de comprimidos de omeprazol (analyst sample 3789 lote BO415) enriquecido con MEA se presenta en la Figura 6.

Tabla 6

| N° analista y replica | Nombre muestra    | MEA area de pico (mAu*s) | Nivel de enriquecimiento mg/tableta | Concentración de MEA en solución de muestra (mg/mL) | MEA en tabletas | % Recuperación |
|-----------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| 5274-1                | omeprazol         | 0.0000E+00               |                                     | 0.0                                                 | 0.000           |                |
| 5274-2                | 20 mg sin recubr. | 0.0000E+00               |                                     | 0.0                                                 | 0.000           |                |
| 5274-3                | 100605            | 0.0000E+00               |                                     | 0.0                                                 | 0.000           |                |
| Promedio              |                   |                          |                                     |                                                     | 0.000           |                |
| 5274-1                | omeprazol         | 2.4417E+0.1              |                                     | 2.46                                                | 0.123           | 85.5           |
| 5274-2                | 20 mg sin recubr. | 2.4339E+01               | 0.144                               | 2.45                                                | 0.123           | 85.2           |
| 5274-3                | 100605            | 2.4966E+01               |                                     | 2.51                                                | 0.126           | 87.4           |
| Promedio              |                   |                          |                                     |                                                     | 0.124           | 86.0           |
| % RSD                 |                   |                          |                                     |                                                     | 1.4             | 1.4            |
| 5274-1+0.1%           | omeprazol         | 4.9693E+01               |                                     | 5.00                                                | 0.252           | 87.2           |
| 5274-2+0.1%           | 20 mg sin recubr. | 5.1115E+01               | 0.289                               | 5.15                                                | 0.259           | 89.7           |
| 5274-3+0.1%           | 100605            | 5.1356E+01               |                                     | 5.17                                                | 0.260           | 90.1           |
| Promedio              |                   |                          |                                     |                                                     | 0.257           | 89.0           |
| % RSD                 |                   |                          |                                     |                                                     | 1.8             | 1.8            |
| 5274-1+0.3%           | omeprazol         | 1.845E+02                |                                     | 18.59                                               | 0.948           | 98.5           |
| 5274-2+0.3%           | 20 mg sin recubr. | 1.8919E+02               | 0.962                               | 19.05                                               | 0.972           | 101.0          |
| 5274-3+0.3%           | 100605            | 1.8982E+02               |                                     | 19.12                                               | 0.975           | 101.4          |
| Promedio              |                   |                          |                                     |                                                     | 0.965           | 100.3          |
| % RSD                 |                   |                          |                                     |                                                     | 1.5             | 1.5            |

Tabla 7

| N° analista y replica | Nombre muestra | MEA area de pico (mAu*s) | Nivel de enriquecimiento mg/tableta | Concentración de MEA en solución de muestra (mg/mL) | MEA en tabletas | % Recuperación |
|-----------------------|----------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| 3789-1                | Recubier.      | 1.4518E+02               |                                     | 14.6                                                | 0.731           |                |
| 3789-2                | BO415          | 1.6711E+02               |                                     | 16.8                                                | 0.842           |                |
| 3789-3                |                | 1.4151E+02               |                                     | 14.3                                                | 0.713           |                |
| Promedio              |                |                          |                                     |                                                     | 0.762           |                |
| % RSD                 |                |                          |                                     |                                                     | 9.2             |                |
| 3789-1+0.1%           | Recubier.      | 2.1507E+0.2              |                                     |                                                     | 1.083           | 107.6          |
| 3789-2+0.1%           | BO415          | 2.1576E+0.2              | 0.289                               | 21.721.723.8                                        | 1.086           | 107.9          |
| 3789-3+0.1%           |                | 2.3641E+0.2              |                                     |                                                     | 1.1190          | 118.2          |
| Promedio              |                |                          |                                     |                                                     | 1.120           | 111.2          |
| %RSD                  |                |                          |                                     |                                                     | 5.5             | 5.5            |

**Estabilidad de la disolución patrón y de muestra**

Durante el desarrollo del método, se demostró la estabilidad de la disolución madre durante 48 horas a temperatura ambiente. Además, se encontró que el intervalo de MEA es estable en viales de inyector automático a temperatura ambiente durante al menos 48 horas, debido a que la respuesta del derivado de MEA no cambió tras la inyección.

**Ejemplo 5: Comprimidos de liberación retardada de omeprazol 20 mg - Determinación del pH final del recubrimiento entérico**

Se prepararon comprimidos de omeprazol con recubrimiento entérico según la composición del Ejemplo 1 (Lote nº B0425). El recubrimiento entérico se preparó en dispersión acuosa, y el valor de pH de la dispersión de recubrimiento se ajustó al intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente pH 9 por una combinación de monoetanolamina y disolución concentrada de amoníaco. La disolución de amoníaco se evaporó durante el proceso de recubrimiento.

Se midió el pH de la capa de recubrimiento tras la evaporación de la disolución de amoníaco en las siguientes disoluciones de prueba:

1. Agua purificada (pH 5,9 a 22 °C), obtenida del sistema MILI Q; y
2. Disolución al 1 % de tampón de Intestinal Fluid NF (pH 6,9 a 22 °C) usando dihidrogenofosfato de potasio (lote N° B36148 comprado de Baker), e hidróxido sódico (lote N° B452998549 de Merck), sin pancreatina añadida.

Para cada disolución de prueba, se dividieron tres comprimidos recubiertos y el núcleo se eliminó lavando usando agua purificada. Los recubrimientos de película resultantes se transfirieron entonces a un vial que contenía 30 ml de disolución de prueba, y se agitaron durante 2 horas con un agitador magnético a 1000 rpm. Se determinó el pH del medio.

Se encontró que en agua purificada las películas de recubrimiento se disgregaron parcialmente y se disolvieron parcialmente. Se encontró que el valor de pH del medio era 5,4.

En líquido intestinal, las películas de recubrimiento se disgregaron completamente y se disolvieron completamente (excepto por talco y el polvo colorante de Sepisperse). Se encontró que el valor de pH del medio era 5,3. Por tanto, se muestra que el polímero retiene sus propiedades ácidas y así proporciona una reacción ácida.

Como el pH de la disolución de recubrimiento era inicialmente básico, puede llegarse a la conclusión de que el cambio en el pH se produce debido a la evaporación de disolución de amoníaco, causando que el polímero, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) se invierta a su forma ácida, que tiene propiedades entéricas. La forma ácida de HPMCAS puede ser soluble en agua solo mediante ionización de todos los grupos ácidos libres en un medio acuoso con valores de pH superiores a 5,5. Esto es, de hecho, el motivo por el que el polímero se caracteriza como un polímero entérico. Mientras que el valor de pH nativo de la dispersión acuosa de HPMCAS puro es aproximadamente 4,5, el valor de pH de aproximadamente 5,3 encontrado usando la composición de la presente invención puede ser debido a la presencia de monoetanolamina residual, que se usa como segundo agente alcalinizante para la neutralización de HPMCAS.

El presente estudio muestra que cuando el polímero de recubrimiento entrante se dispone en agua purificada como medio de prueba, tiene lugar primero una disolución parcial del polímero, que continúa en tanto que el pH del medio siga siendo básico. Una vez el pH del medio alcanza un valor de ácido de aproximadamente 5,4, la disolución del polímero se detiene y se disgrega el polímero. En disolución de tampón neutra diluida -1 % de líquido intestinal simulado, por otra parte, se logró un pH ácido solo después de la completa disolución del polímero.

El recubrimiento de HPMCAS temporalmente neutralizado preparado usando una alta concentración de amoníaco durante el proceso de recubrimiento proporciona una cubierta de película entérica que rodea los núcleos que contienen omeprazol que pueden resistir a valores de pH de hasta aproximadamente 5. Esto puede proveer el material activo de una protección apropiada, mientras que pasa a través del estómago, aunque los valores de pH del líquido gástrico sean elevados.

**Reivindicaciones**

1. Un método para preparar una composición estable que comprende un derivado de bencimidazol seleccionado del grupo que consiste en omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, leminoprazol, perprazol, rabeprazol, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo el método:

aplicar una disolución o dispersión que comprende un polímero de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) neutralizado obtenido neutralizando el HPMCAS con hidróxido de amonio y monoetanolamina;

en el que el pH de la disolución o dispersión es 7 - 9,

a un sustrato que comprende el derivado de bencimidazol para formar una única capa de recubrimiento sobre dicho sustrato sin una capa intermedia entre dicho sustrato y dicho recubrimiento entérico,

en el que una disolución o dispersión preparada a partir de la capa de recubrimiento de la composición estable tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 como se mide en 30 ml de agua destilada a 20-25 °C, y

en el que dicha composición estable comprende menos de aproximadamente 500 partes por millón de hidróxido de amonio residual con respecto al peso total de la composición.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la disolución o dispersión que comprende el polímero de HPMCAS neutralizado comprende además un disolvente orgánico, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en acetona, etanol, isopropanol y una mezcla de los mismos.

3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho sustrato es un núcleo activo para contener el derivado de bencimidazol, estando dicho núcleo activo opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en una pella, una perla y un comprimido.

4. El método de la reivindicación 3, en el que dicho núcleo activo es un comprimido formado por compresión.

5. El método de la reivindicación 1, en el que dicho sustrato está en una forma de una pella que se caracteriza por:

(i) un núcleo neutro; y

(ii) un recubrimiento activo que contiene el derivado de bencimidazol, estando dicho recubrimiento activo dispuesto en capas sobre dicho núcleo neutro.

6. El método de la reivindicación 1, en el que dicho sustrato está en forma de una pella que se caracteriza por un núcleo que contiene el derivado de bencimidazol, siendo dicho núcleo preparado por esferonización y peletización del núcleo con un aglutinante adecuado.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho sustrato comprende además un agente alcalinizante, en el que dicho agente alcalinizante se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en estearato de sodio, meglumina, difosfato de sodio y amoníaco, o una mezcla de los mismos.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho sustrato comprende además al menos uno de una carga, un disgregante y un lubricante.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la disolución o dispersión que comprende el polímero de HPMCAS neutralizado comprende además al menos uno de un plastificante, un tensioactivo y un deslizante.

10. Una composición obtenible por un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

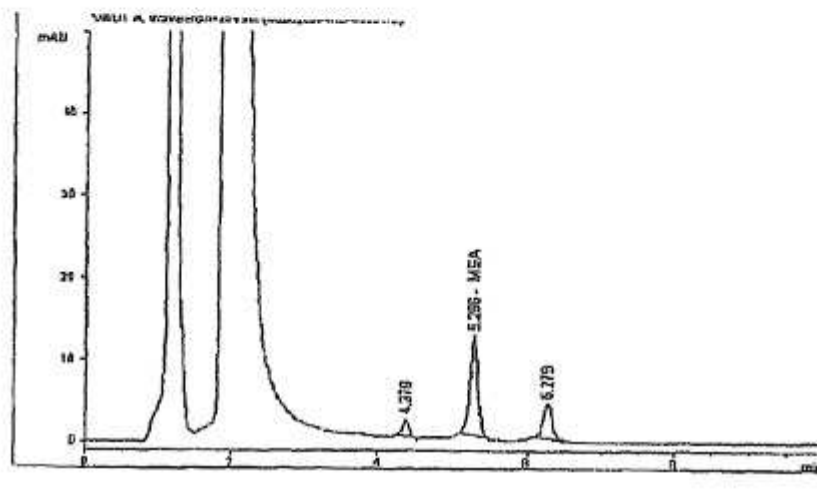


Figura 1

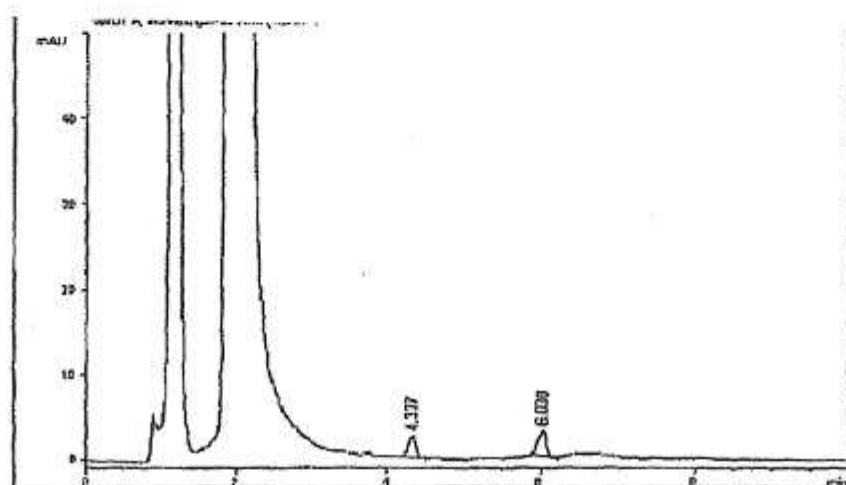
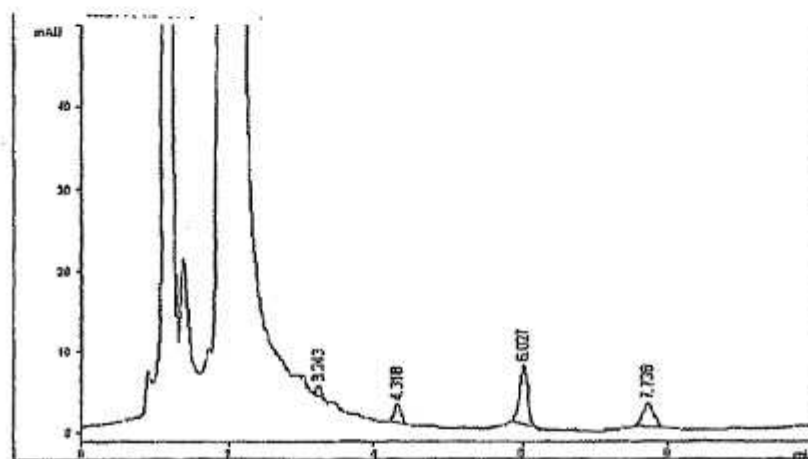


Figura 2



**Figura 3**

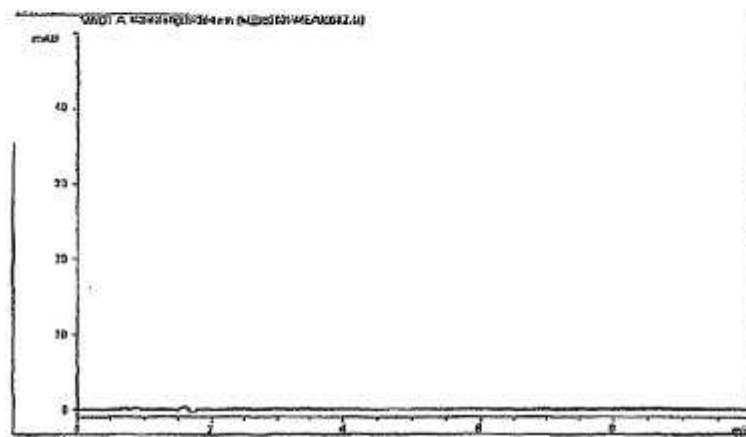


Figura 4

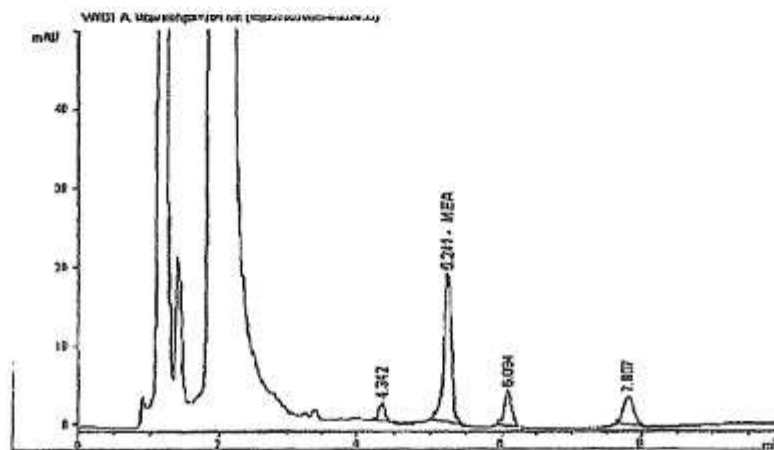


Figura 5

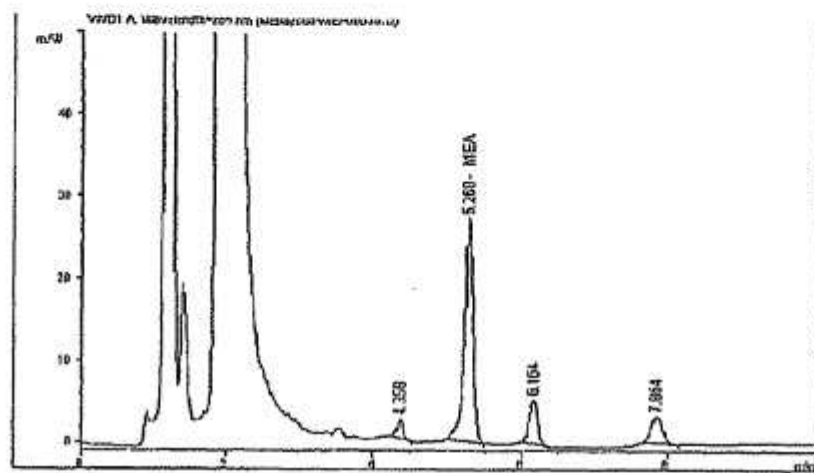


Figura 6