(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 623 281**

(51) Int. CI.:

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: **20.03.2013 E 13160120 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2641594**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas sólidas con recubrimiento entérico para inhibidores de la bomba de protones.**

(30) Prioridad:

21.03.2012 TR 201203193

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye 34460 Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
MUTLU, ONUR

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas sólidas con recubrimiento entérico para inhibidores de la bomba de protones

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida con recubrimiento entérico para los inhibidores de la bomba de protones lábiles en medio ácido.

Antecedentes de la invención

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son compuestos lábiles en medio ácido útiles para inhibir la secreción de ácido gástrico. Los problemas surgidos de esta característica de labilidad en medio ácido de estos compuestos se superan proporcionando una formulación que se disuelve en los intestinos en lugar de en el entorno ácido del estómago.

El uso de un antiácido o un excipiente alcalino con un IBP en la formulación es un procedimiento utilizado en la técnica para reducir la acidez del entorno gastrointestinal. Otro es proporcionar un recubrimiento entérico para la composición que comprende el IBP lábil en medio ácido.

La principal preocupación para estas formulaciones es el diseño del recubrimiento entérico. Para lograr el perfil de disolución deseado, es muy crucial el diseño de la composición y los constituyentes del recubrimiento entérico. Dos aspectos son el espesor del recubrimiento, que debe ajustarse para resistir las condiciones físicas, y los compuestos utilizados en el recubrimiento, que deben ser farmacéuticamente compatibles con el ingrediente activo y los excipientes presentes en la composición recubierta para lograr una mejor estabilidad.

Es conocido en el estado de la técnica que los polímeros entéricos con naturaleza ácida no son compatibles con los inhibidores de la bomba de protones y los excipientes alcalinos utilizados en la formulación. Para superar este problema, se puede introducir una capa intermedia inerte, tal como en la técnica anterior. En los documentos US 4.853.230 y WO 96/24338 se describen formulaciones recubiertas entéricas con un núcleo que contiene el ingrediente activo alcalino y una capa de separación.

El documento EP 1 459 737 A1 divulga gránulos que comprenden una capa de ingrediente principal que contiene un medicamento inestable a los ácidos; una capa de recubrimiento intermedia que se forma sobre la capa de ingrediente principal y una capa de recubrimiento entérico que se forma sobre la capa de recubrimiento intermedia. En el ejemplo 2, por ejemplo, se divulgan gránulos que comprenden lansoprazol y $MgCO_3$ disperso sobre los gránulos, una capa intermedia que comprende HPMC de baja sustitución y una suspensión entérica.

Shimizu T. et al: "Formulation Study for Lansoprazole Fast Disintegrating Tablet II. Effect of Triethyl Citrate on the Quality of the Products", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Pharmaceutical Society of Japan, vol. 51, n.º 9, 1 de octubre de 2003 (2003-10-01), páginas 1029-1035, divulga gránulos que comprenden un núcleo de esferas inactivas rodeadas por una capa de lansoprazol, una capa intermedia que comprende HPMC y un recubrimiento entérico que comprende una composición polimérica y un plastificante.

El documento EP 2 384 747 A2 divulga gránulos que comprenden dexlansoprazol, una película protectora y un único recubrimiento entérico.

Otra función del recubrimiento entérico es proporcionar una liberación modificada. La administración del ingrediente activo a sitios específicos en el tubo gastrointestinal se consigue mediante recubrimientos entéricos. Estos polímeros también pueden prolongar o extender la cantidad de ingrediente activo liberado de la forma de dosificación.

Sin embargo, las formulaciones de liberación modificada de este tipo pueden ser propensas a "absorción rápida", que es uno de los problemas más importantes encontrados con estas formulaciones. La liberación rápida del ingrediente activo en un punto temprano hace que la concentración de ingrediente activo en el plasma aumente de repente, lo que puede dar como resultado toxicidad. Cualquier grieta o parte debilitada de la capa de recubrimiento entérico podría dar como resultado una liberación prematura del ingrediente activo.

Para superar el aspecto de la "absorción rápida", la presente invención proporciona una formulación farmacéutica con un recubrimiento entérico que manifiesta una característica de disgregación uniforme. La formulación farmacéutica de la invención también proporciona características de disolución deseada y de estabilidad mejorada.

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de recubrimiento entérico para los inhibidores de la bomba de protones lábiles en medio ácido que consigue una disgregación uniforme en el entorno gastrointestinal. Para superar los problemas mencionados anteriormente y para conseguir este objetivo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende un núcleo que comprende un inhibidor de la bomba de protones, un antiácido y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; una capa intermedia, y una capa de recubrimiento entérico, de acuerdo con la reivindicación 1.

Como otro objetivo de la invención, la formulación farmacéutica de la invención también proporciona características de disolución deseada y de estabilidad mejorada.

La capa de recubrimiento entérico de la presente invención está diseñada para conseguir la máxima estabilidad y la disgregación uniforme. La capa de recubrimiento entérico de la invención no se ve afectada por las fluctuaciones momentáneas en el pH del entorno gastrointestinal. La disgregación uniforme sugiere una velocidad de disolución controlada de la capa de recubrimiento entérico en el entorno gastrointestinal, lo que induce una liberación gradual del ingrediente activo; en lugar de una liberación rápida que da como resultado una absorción rápida. "Disgregación uniforme" del recubrimiento entérico sugiere una velocidad de disolución uniforme del recubrimiento en cada punto de la superficie, se observa de este modo una disgregación uniforme en toda la capa de superficie, en la que tiene lugar la disolución de las partículas sólidas del recubrimiento entérico. Con la "disgregación uniforme", el espesor del recubrimiento permanece igual a lo largo de toda la capa de recubrimiento a medida que se disuelve el recubrimiento, como consecuencia no se observa ninguna región debilitada del recubrimiento, lo que podría dar como resultado una absorción rápida.

La "disgregación uniforme" mencionada anteriormente se consigue mediante la composición polimérica de la presente invención. Esta composición polimérica comprende dos polímeros entéricos.

Los dos polímeros del mismo tipo que tienen características de solubilidad diferentes de la invención son polímeros de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMACS) que tienen calidades diferentes. Los polímeros de HPMCAS están comercialmente disponibles en varias calidades, de acuerdo con la viscosidad y el pH al que se disuelve el polímero (baja, media y alta). En la presente invención, dichas calidades de los HPMACS se determinan de acuerdo con su solubilidad en función del pH de la siguiente manera; HPMCAS de calidad baja tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5, de calidad media tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,0 y de calidad alta tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8.

La composición polimérica de la invención comprende un HPMCAS de calidad superior, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8 o ≥ 6,0 y un HPMCAS de calidad inferior, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5 o ≥ 6,0. Sorprendentemente, se ha descubierto que la composición polimérica entérica que comprende dos HPMCAS con diferentes calidades proporciona una característica de disgregación y disolución más uniforme para el recubrimiento entérico. Dichas calidades superior e inferior pueden ser las siguientes;

i. un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad alta, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8 y un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad media, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,0

ii. un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad alta, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8 y un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad baja, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5

iii. un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad media, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,0 y un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad baja, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5

El uso de dos polímeros de HPMCAS en lugar de dos polímeros de diferentes tipos da como resultado una formulación más estable ya que los mismos polímeros del mismo tipo tienen una mejor compatibilidad entre sí y un comportamiento de solubilidad similar.

La proporción en peso preferente del HPMCAS de calidad superior respecto al HPMCAS de calidad inferior está en el intervalo de entre 0,25-1.

La proporción en peso más preferente del HPMCAS de calidad superior respecto al HPMCAS de calidad inferior es de 1:3.

Como otro modo de realización de la invención, el HPMACS de calidad baja tiene un contenido en acetilo en una cantidad de entre un 5,0 – 9,0 % en peso, un contenido en succinoílo en una cantidad entre un 14,0 – 18,0 % en peso, un contenido en metoxi en una cantidad de entre un 20,0 – 24,0 % en peso y un contenido en hidroxipropoxi en una cantidad de entre un 5,0 – 9,0 % en peso. El HPMACS de calidad media tiene un contenido en acetilo en una cantidad de entre un 7,0 – 11,0 % en peso, un contenido en succinoílo en una cantidad de entre un 10,0 – 14,0 % en peso, un contenido en metoxi en una cantidad de entre un 21,0 – 25,0 % en peso y un contenido en hidroxipropoxi en una cantidad de entre un 5,0 – 9,0 % en peso El HPMACS de calidad alta tiene un contenido en acetilo en una cantidad de entre un 10,0 – 14,0% en peso, un contenido en succinoílo en una cantidad de entre un 4,0 – 8,0% en peso, un contenido en metoxi en una cantidad de entre un 22,0 – 26,0% en peso y un contenido en hidroxipropoxi en una cantidad de entre un 6,0 – 10,0% en peso

Como otro modo de realización de la invención, también se ha descubierto que utilizando los mismos tipos de polímeros entéricos tales como diferentes calidades de HPMCAS, se puede omitir el uso de agentes antiadherentes, tales como talco y similares y agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio y similares. Al proporcionar un recubrimiento entérico sin un agente antiadherente o un agente humectante, se obtiene una formulación más

estable.

También se ha descubierto que, cuando se utilizan dos polímeros de HPMCAS con calidades diferentes en la composición polimérica, el uso de plastificante no es obligatorio y se puede proporcionar también una composición entérica sin plastificante. Un recubrimiento entérico sin plastificante también muestra características de estabilidad mejoradas.

Sin embargo, la capa de recubrimiento entérico de la invención también puede contener un plastificante. Los plastificantes se utilizan en las soluciones de recubrimiento entérico junto con polímeros de HPMCAS para facilitar la formación de película. Aún como otro modo de realización, el perfil de liberación de la formulación se puede adaptar con el uso de plastificantes. De acuerdo con el perfil de liberación deseado, la liberación del IBP se podría prolongar con la adición de plastificante en el recubrimiento entérico.

El plastificante usado en el recubrimiento entérico se selecciona del grupo de citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, alcohol cetílico, citrato de triacetintributilo y citrato de trietilo. Preferentemente, el plastificante es citrato de trietilo.

Cuando se diseña una formulación sin agente antiadherente ni humectante, la cantidad del plastificante en el recubrimiento entérico se debe limitar para evitar una adherencia excesiva. Se ha descubierto que el plastificante optimizado está presente en el recubrimiento entérico en una cantidad de un 0,1-15 % en peso cuando se proporciona una composición sin agente antiadherente ni humectante para recubrimiento entérico para la composición polimérica que comprende dos calidades diferentes de HPMCAS. El contenido en plastificante preferente de la capa de recubrimiento entérico es de un 7-10 %.

El núcleo que comprende un inhibidor de la bomba de protones, un antiácido y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables puede estar en forma de un gránulo, microesfera, pella o comprimido. Preferentemente, el núcleo está en forma de comprimido.

Los inhibidores de la bomba de protones de la presente invención se pueden seleccionar de lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol o sus enantiómeros, derivados, sales farmacéuticamente aceptables o formas hidratadas. El compuesto IBP preferente usado en la presente invención es lansoprazol u omeprazol o sus enantiómeros, derivados, sales farmacéuticamente aceptables o formas hidratadas.

De acuerdo con este modo de realización, el enantiómero de lansoprazol utilizado en la presente invención es dexlansoprazol y el enantiómero de omeprazol es esomeprazol.

El núcleo comprende un antiácido para reducir la acidez del entorno gastrointestinal. El antiácido se puede seleccionar del grupo de ácido algínico, hidróxido de aluminio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, silicato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. El antiácido preferente de la presente invención es óxido de magnesio.

El núcleo comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende aglutinantes, diluyentes, rellenos, lubricantes, deslizantes, disgregantes, agentes colorantes o agentes saborizantes.

Los aglutinantes adecuados pueden comprender pero no limitarse a metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polimetacrilatos, almidón, gelatina, ácido algínico, sacarosa y similares, y mezclas de los mismos.

Los diluyentes y materiales de relleno adecuados pueden comprender, pero no se limitan a celulosa microcristalina, celulosa, lactosa, almidón, fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, manitol, glucosa, sacarosa, sorbitol y similares, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a ácido esteárico, estearato de magnesio, calcio o sodio, estearilfumarato de sodio, talco, ceras, vaselina líquida y similares, y mezclas de los mismos.

Los deslizantes adecuados pueden comprender pero no limitarse a talco, silicato de aluminio, sílice coloidal, almidón y similares, y mezclas de los mismos.

Los disgregantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a ácido algínico y sales, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada y similares, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con la invención, se aplica una capa intermedia sobre el núcleo lo que proporciona una capa protectora entre los polímeros entéricos de la capa de recubrimiento entérico y el ingrediente activo y el/los excipiente(s) presentes en el núcleo. La capa intermedia de la presente invención comprende un polímero celulósico El polímero celulósico se puede seleccionar del grupo de etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa. El polímero celulósico preferente de la capa intermedia es hidroxipropilmetilcelulosa.

El núcleo aplicado con una capa intermedia se recubre a continuación con las composiciones de recubrimiento entérico descritas anteriormente de la invención que comprenden una composición polimérica. La presente invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque los ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, se deben considerar en vista de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 1

Solución de recubrimiento entérico para comprimido de dexlansoprazol

Se mezclan gránulos que contienen dexlansoprazol y óxido de magnesio con excipientes y se compactan en comprimidos. Los comprimidos se recubren a continuación con una solución de recubrimiento que contiene hidroxipropilmetilcelulosa. Se prepara a continuación una solución de recubrimiento entérico mezclando un HPMCAS de calidad alta y un HPMCAS de calidad media en la proporción de 3:1. Se añade citrato de trietilo a la solución La solución de recubrimiento entérico se aplica a continuación sobre los comprimidos recubiertos previamente.

Ejemplo 2

Solución de recubrimiento entérico para comprimido de esomeprazol

Se mezclan gránulos que contienen esomeprazol y óxido de magnesio con excipientes y se compactan en comprimidos. Los comprimidos se recubren a continuación con una solución de recubrimiento que contiene hidroxipropilmetilcelulosa. Se prepara a continuación una solución de recubrimiento entérico mezclando un HPMCAS de calidad alta y un HPMCAS de calidad media en la proporción de 3:1. La solución de recubrimiento entérico se aplica a continuación sobre los comprimidos recubiertos previamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende;

i. un núcleo que comprende un inhibidor de la bomba de protones, un antiácido y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

ii. una capa intermedia, y

iii. una capa de recubrimiento entérico

caracterizada por que,

a. la capa intermedia comprende un polímero celulósico,

b. la capa de recubrimiento entérico comprende una composición polimérica y, opcionalmente, un plastificante, comprendiendo dicha composición polimérica dos polímeros entéricos que tienen diferentes características de solubilidad que son;

- acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una calidad superior, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8 o ≥ 6,0 y

- acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una calidad inferior, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5 o ≥ 6,0.

2. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la bomba de protones se selecciona del grupo de lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol o sus enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables o formas hidratadas.

3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la bomba de protones es dexlanzoprazol.

4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol.

5. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo está en forma de gránulo, microesfera, pella o comprimido.

6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antiácido se selecciona de ácido algínico, hidróxido de aluminio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, silicato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

7. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero celulósico se selecciona de etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

8. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dos polímeros se seleccionan de uno de los siguientes:

i. un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad alta, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8 y un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad media, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,0

ii. un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad alta, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,8 y un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad baja, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5

iii. un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad media, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 6,0 y un acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad baja, que tiene una solubilidad en función del pH ≥ 5,5.

9. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 y 8, en la que la proporción en peso del acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad superior respecto al acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de calidad inferior está en el intervalo de 0,25-1.

10. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la proporción en peso del HPMCAS de calidad superior respecto al HPMCAS de calidad inferior es de 1:3.

11. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el plastificante se selecciona de citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, alcohol cetílico, citrato de triacetintributilo y citrato de trietilo.

12. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el plastificante está presente en la capa de recubrimiento entérico en una cantidad de un 0,1-15 % en peso.

13. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende aglutinantes, diluyentes, rellenos, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y mezclas de los mismos.