

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 029**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/06** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/GB2013/052730**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15055974**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13783629 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3057571**

54 Título: **Composiciones de pasta inhibidora de la bomba de protones**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.06.2019**

73 Titular/es:  
**NORBROOK LABORATORIES LIMITED (100.0%)**  
**105 Armagh Road**  
**County Down Ireland BT35 6PU, GB**

72 Inventor/es:  
**UMRETHIA, MANISH y**  
**HILIAN, ANDREW**

74 Agente/Representante:  
**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 717 029 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de pasta inhibidora de la bomba de protones

Campo técnico

- 5 La presente invención se relaciona con nuevas composiciones de pasta que contienen un inhibidor de la bomba de protones, a formulaciones farmacéuticas que comprenden dichas composiciones de pasta y a su uso para inhibir la secreción de ácido gástrico en mamíferos.

Antecedentes de la técnica

- 10 Los inhibidores de la bomba de protones (PPI) son potentes inhibidores de la secreción de ácido gástrico al inhibir  $H^+K^+$ -ATPasa, la enzima involucrada en el paso final de la producción de iones de hidrógeno en las células parietales. Varios PPI, tales como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y leminoprazol, y sus procesos de preparación se han descrito en la técnica. Véanse los documentos EP005129, EP174726, EP166287 y GB2163747. También se han descrito varias formulaciones farmacéuticas que contienen PPI. Véase el documento EP247903.

- 15 Se han propuesto algunas formulaciones de PPI para uso veterinario. Por ejemplo, una composición oral que contiene un PPI en la forma de partículas secas con recubrimiento entérico mezcladas con un agente gelificante seco se describe en el documento EP0696921. Estas formulaciones entéricas son, lamentablemente, difíciles de administrar y costosas de producir. Otro ejemplo de una formulación de PPI se describe en el documento US5708017, que divulga una pasta de omeprazol oral adecuada para aplicación veterinaria. Sin embargo, esta composición de pasta es inestable a menos que esté presente un agente espesante.

Resumen de la invención

- 20 La presente invención divulga composiciones de pasta que comprenden un inhibidor de la bomba de protones, un agente basificante y un vehículo con base en aceite mineral útil para el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones relacionadas con anomalías de la secreción de ácido gástrico. Sorprendentemente, las composiciones de pasta así formuladas no requieren la adición de un agente espesante, como es la práctica estándar en la técnica, con el fin de ser estables. La eliminación del agente espesante también tiene la ventaja de facilitar el proceso de fabricación de dichas composiciones y reducir sus costes de producción.

Además, la presente invención muestra que la combinación del agente basificante y el vehículo con base en aceite mineral tiene un efecto sinérgico que produce composiciones de PPI más estables. Las composiciones de la invención son estables después de tres años de almacenamiento, mientras que los productos comparables tienen solo una vida útil máxima de dos años.

- 30 Un beneficio adicional de las composiciones de la invención es que se requieren una cantidad inferior del agente basificante para alcanzar un nivel de estabilidad comparable a otras composiciones de pasta de PPI conocidas en la técnica. En circunstancias donde grandes concentraciones del agente basificante podrían ser indeseables, esta característica particular de la invención minimiza cualquier efecto no deseado y mejora el perfil de seguridad general de la composición de pasta.

- 35 En un primer aspecto, la presente invención se dirige a una composición de pasta estable que comprende:

i) 1% a 45% p/p de un inhibidor de la bomba de protones, en el que el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, ii) 0.05% a 0.1% p/p de un agente basificante, en el que el agente basificante es un agente basificante de alcanolamina, y

- 40 iii) 54.9% a 98.95% p/p de un vehículo con base en aceite mineral que tiene una densidad de aproximadamente 0.769 g/ml a aproximadamente 0.915 g/ml a 15°C según lo medido por ASTM D-1298,

para uso en el tratamiento o la prevención de úlceras gástricas en un sujeto, en el que en la composición en pasta (a) está ausente un agente espesante y (b) se administra directamente como una formulación farmacéutica oral al sujeto

Ventajosamente, las composiciones de pasta de la presente invención son estables en la ausencia de un agente espesante.

- 45 Intervalos de componentes en las composiciones de la presente invención

En una realización, el inhibidor de la bomba de protones es de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% p/p. Preferiblemente, el inhibidor de la bomba de protones es de aproximadamente el 34% a aproximadamente el 39% p/p.

En otra realización, el vehículo con base en aceite mineral es de aproximadamente 59% a aproximadamente 79% p/p. Preferiblemente, el vehículo con base en aceite mineral es de aproximadamente 60% a aproximadamente 65% p/p.

En una realización adicional, el inhibidor de la bomba de protones, el agente basificante y el vehículo con base en aceite mineral comprenden 37%, 0,5% y 62,5% p/p de la composición de pasta, respectivamente.

5 Opcionalmente, la composición de la pasta puede contener otros aditivos tales como agentes aromatizantes y colorantes para facilitar su administración, presentación y almacenamiento. Otros aditivos no incluyen agentes espesantes.

El agente basificante es una alcanolamina farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropilamina, dietilamina, trimetilamina). Más preferiblemente, el agente basificante es monoetanolamina.

10 El vehículo con base en aceite mineral puede tener una densidad de aproximadamente 0.820 g/mL a aproximadamente 0.895 g/mL a 15°C de acuerdo con el protocolo ASTM D-1298. Por ejemplo, el vehículo con base en aceite mineral puede tener una densidad de aproximadamente 0.840 g/mL a aproximadamente 0.895 g/mL, y más preferiblemente, de aproximadamente 0.855 g/mL a aproximadamente 0.865 g/mL a 15°C según lo medido por ASTM D-1298.

15 El vehículo con base en aceite mineral preferido para uso en las composiciones de la presente invención es parafina líquida.

20 En una realización adicional, las composiciones de pasta de la invención pueden comprender opcionalmente un colorante (por ejemplo, amarillo alimentario no. 5, rojo alimentario no. 3, azul alimentario no. 2, colorante en laca alimentario, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo) o agente aromatizante (por ejemplo, aceite de caramelo, zanahoria, manzana, canela). Las composiciones de pasta de la invención también pueden incluir ingredientes adicionales usados comúnmente en la preparación de productos humanos y veterinarios. Por ejemplo, se pueden agregar a las composiciones edulcorantes (por ejemplo, azúcar, sacarina), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT, BHA) y dispersantes (por ejemplo, estearato de calcio).

#### 1. Definiciones

25 El término "excipiente", como se usa aquí, indica cualquier componente, distinto de las sustancias activas agregados intencionalmente a la formulación de una forma de dosificación. Los excipientes a manera de ejemplo son desintegrantes, lubricantes, plastificantes, aglutinantes, rellenos, colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes saborizantes, estabilizantes, agentes espumantes, edulcorantes, agentes formadores de poros, ácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico), cloruro de sodio, bicarbonato (por ejemplo, sodio, potasio), azúcares y alcoholes. Algunos excipientes pueden servir para múltiples propósitos (por ejemplo, relleno y desintegrante). Véase Farmacopea de los Estados Unidos. Como se usa aquí, el término "excipiente" no incluye específicamente agentes espesantes.

35 El término "parafina líquida", como se usa aquí, se refiere a una mezcla líquida de alcanos C<sub>15</sub>-C<sub>40</sub> de origen no vegetal que tiene una densidad de aproximadamente 0.855 g/mL a aproximadamente 0.865 g/mL a 15°C de acuerdo con el protocolo ASTM D-1298 y una viscosidad cinemática de aproximadamente 65 mm<sup>2</sup>/s a aproximadamente 75 mm<sup>2</sup>/s a 40°C de acuerdo con el protocolo ASTM D-445.

40 El término "ASTM-XXXX", como se usa aquí, se refiere a los procedimientos estándar de medición y prueba establecidos por ASTM International. En particular, el protocolo ASTM D-1298 se refiere al Método de Prueba Estándar D1298-12b para la Densidad, Densidad Relativa o Gravedad API del Petróleo Crudo y Productos de Petróleo Líquido mediante el Método del Hidrómetro [ASTM Volume 05.01, febrero de 2013], y el protocolo ASTM D-445 se refiere al Método de Prueba Estándar para la Viscosidad Cinemática de Líquidos Transparentes y Opacos D445-12 (y Cálculo de la Viscosidad Dinámica) [ASTM Volume 05.01, febrero de 2013].

45 Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" como se usan aquí, se refieren a la inhibición del inicio o la disminución de la aparición de una enfermedad en un sujeto. La prevención puede ser completa (por ejemplo, la ausencia total de células patológicas en un sujeto) o parcial. La prevención también se refiere a una susceptibilidad reducida a una condición clínica.

El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a un mamífero, tal como un ser humano, un primate no humano (por ejemplo, chimpancés, monos, especies de monos), un animal de granja (por ejemplo, ganado, ovejas, cerdos, cabras, caballos), un mamífero doméstico (por ejemplo, perros, gatos) o un animal de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, cobayas). El término no denota ninguna edad o sexo en particular.

50 El término "agente espesante", como se usa aquí, se refiere a un compuesto que aumenta la viscosidad de una solución sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. Los ejemplos de agentes espesantes incluyen, pero no se limitan a, carragenina, goma de guar, gelatina, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, tragacanto, alginato, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, dióxido de silicio, aceite de ricino y sus derivados (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado) e hidróxido de aluminio.

55 El término "tratar" o "tratamiento", como se usa aquí, se refiere a la administración de una composición o formulación de la invención a un sujeto con el fin de controlar la progresión de una enfermedad después de que hayan aparecido

5 sus signos clínicos. Se entiende que el control de la progresión de la enfermedad indica los resultados clínicos beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, la reducción de los síntomas, la reducción de la duración de la enfermedad, la estabilización de estados patológicos (específicamente para evitar un deterioro adicional), el retraso del progreso de la enfermedad, mejora del estado patológico, y la remisión (parcial y total). El control del progreso de la enfermedad también implica una extensión de la supervivencia, en comparación con la supervivencia esperada si no se aplica el tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto, composición o formulación que, cuando se administra a un sujeto: i) previene el inicio o la recurrencia o ii) causa la reducción o remisión de la enfermedad o afección contra la cual el compuesto, composición o formulación es efectiva.

## 10 2. Inhibidores de la bomba de protones.

El PPI es omeprazol, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, tautómero, enantiómero o una combinación de los mismos.

15 En general, el PPI de la invención es de naturaleza ácida y puede formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. Los ejemplos de sales de bases incluyen, pero no se limitan a, las sales de calcio, magnesio, sodio y potasio de los compuestos de la presente invención.

20 El PPI de la invención se interpretará de modo que incluya también algunas de sus formas o variaciones. Dichos compuestos pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por lo tanto, cualquier compuesto dado al que se hace referencia aquí pretende representar cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas o una combinación de las mismas. Del mismo modo, el estereoisomerismo o isomería geométrica sobre el doble enlace también es posible, por lo que en algunos casos la molécula podría existir como isómeros cis o trans. Si la molécula contiene varios enlaces dobles, cada enlace doble tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo o diferente al estereoisomerismo de los otros enlaces dobles de la molécula. Además, el PPI de la invención puede existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros del PPI de la invención, incluyendo sus enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos, atropisómeros y combinaciones de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

30 Además, el PPI de la invención puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los pares tautoméricos comunes incluyen, pero no se limitan a, amina-imina, ácido amida-imídico, ceto-enol y lactama-lactim.

### 1. Proceso de elaboración de la composición de la pasta

Las composiciones de pasta para uso en la invención se pueden preparar mezclando un PPI, un agente basificante y un vehículo con base en aceite mineral.

## 35 2. Formulaciones farmacéuticas

40 La presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende la composición de pasta de la invención y al menos un excipiente para uso en el tratamiento de úlceras gástricas. Preferiblemente, la formulación farmacéutica es adecuada para administración oral tal como una solución oral, suspensión oral, premezcla de alimento, geles, cápsulas o bolos. Las formulaciones de la invención se pueden producir siguiendo métodos conocidos en la técnica. Véase Gunnar A, Ed., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" 20th ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, Estados Unidos, 2003).

45 Otros excipientes adecuados para la estabilización de PPI incluyen, en particular, reguladores con un valor de pH de 6 o superior, preferiblemente entre pH 8 y 11, tales como mezclas de regulador que comprenden fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio e hidróxido de sodio o una combinación de los mismos.

### 5. Uso de la composición y formulación de la pasta para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición de pasta de acuerdo con la invención o una formulación farmacéutica que contiene dicha pasta para inhibir la secreción de ácido gástrico, que incluye el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones debidas a un aumento de secreción de ácido gástrico. En una realización particular, la enfermedad o afección es una enfermedad por reflujo gastroesofágico, ulceración gástrica y del duodeno o gastritis. Alternativamente, la presente invención se refiere a un método para inhibir la secreción gástrica en un sujeto que comprende administrar al sujeto una dosificación terapéuticamente efectiva de una composición de pasta o formulación farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano o un caballo. Más preferentemente, el sujeto es un caballo.

Preferiblemente, la composición o formulación de pasta de la invención se administra periódicamente, tal como a diario. Sin embargo, también se contempla un solo tratamiento o administración de la composición o formulación de la pasta durante uno o dos días (por ejemplo, una vez al día durante uno o dos días), como antes o durante un evento estresante.

5 La cantidad efectiva de la PPI administrada debe ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 8 mg por kg de peso corporal. Preferiblemente, el PPI se administra en dosificaciones relativamente bajas. Además, la pasta puede administrarse en la forma de una formulación para liberación controlada y administración prolongada, en cuyo caso la administración puede ser menos frecuente (por ejemplo, semanalmente, mensualmente).

10 El régimen de dosificación puede variar con el tiempo dependiendo del objetivo terapéutico buscado. Por ejemplo, para el tratamiento de las úlceras gástricas, se puede usar una dosificación relativamente alta de 4 a 5 mg PPI por kg de peso corporal por día al comienzo del tratamiento, seguido de un régimen de dosificación más bajo de 1 mg PPI por kg de peso corporal por día después de que el sujeto se ha estabilizado. Por otro lado, un régimen de dosificación basal de 1 mg de IBP por kg de peso corporal por día puede ser suficiente para prevenir la aparición o recurrencia de úlceras gástricas.

15 La duración de la administración para prevenir las úlceras puede durar varios días. Preferiblemente, la administración es continua, ya sea de por vida o al menos durante todo el período donde el sujeto está o se sospecha que está bajo condiciones de estrés u otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de formación de úlceras.

20 Preferiblemente, la composición o formulación de la pasta se administra a un sujeto que tiene un riesgo sustancial de desarrollar úlceras gastrointestinales. Por ejemplo, la administración a los caballos se realiza preferiblemente durante períodos de estrés, entrenamiento, transporte, cambios en el entorno (por ejemplo, cambios climáticos, cambios en la vivienda) o embarazo.

De acuerdo con la invención, la composición de la pasta se puede administrar bajo cualquier formulación adecuada para el suministro, preferiblemente, para el suministro oral. Preferiblemente, la composición de la pasta se administra directamente como una formulación farmacéutica oral.

25 Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplos 1, 2 y 3 composiciones de pasta estable de omeprazol

30 En primer lugar, se añadió óxido de hierro amarillo a la parafina líquida y se mezcló lentamente durante 15 minutos o hasta que se obtuvo una dispersión uniforme. Luego, se agregaron monoetanolamina y aceite de hoja de canela a la mezcla y se mezclaron lentamente durante 10 minutos hasta que se dispersaron uniformemente. Se incorporó omeprazol a la mezcla en pequeñas cantidades y se mezcló a baja velocidad hasta obtener una pasta suave y uniforme. Las composiciones que contienen 37%, 38% y 39% p/p de omeprazol se prepararon ajustando el contenido de parafina líquida en consecuencia. Véase la Tabla 2. Todas las composiciones fueron estables después de 36 meses a 25°C y 60% de humedad relativa.

Tabla 2

Ingredientes	Ejemplo 1 (p/p)	Ejemplo 2 (p/p)	Ejemplo 3 (p/p)
Omeprazol	37%	38%	39%
Monoetanolamina	0.05%	0.05%	0.05%
Óxido de hierro amarillo	0.02 %	0.02 %	0.02 %
Aceite de hoja de canela	0.1%	0.1%	0.1%
Parafina líquida	62.65%	61.65%	60.65%

35

Ejemplo 4 Análisis comparativo de composiciones de pasta.

Se prepararon composiciones de pasta que contienen omeprazol, varios vehículos líquidos aceitosos y monoetanolamina de acuerdo con el protocolo anterior. Las composiciones se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa. Sus estabildades fueron ensayadas después de 3 meses. Véase la Tabla 3.

40

Tabla 3

Ingredientes	Ensayos					
	1 (p/p)	2 (p/p)	3 (p/p)	4 (p/p)	5 (p/p)	6 (p/p)

ES 2 717 029 T3

Omeprazol	37%	37%	37%	37%	37%	37%
Monoetanolamina	0.1%	0.02%	0.05%	0.1%	0.05%	0.05%
Polietilen glicol	62.9%	42.98 %	-----	-----	-----	-----
Aceite Neobee	-----	-----	62.95 %	-----	-----	-----
Aceite de ricino, hidrogenado	-----	20%	-----	1.25%	-----	-----
Aceite de soja	-----	-----	-----	61.65%	62.95 %	-----
Parafina líquida	-----	-----	-----	-----	-----	62.95%
Condición	Inestable	Inestable	Inestable	Estable	Inestable	Estable

5 Los datos anteriores muestran que, en la ausencia de un agente espesante, las composiciones de pasta de PPI con base en aceites vegetales o vehículos de glicol polimérico son inestables, vide supra los ensayos 1-3 y 5 frente al ensayo 4. Sin embargo, cuando se emplea en su lugar un vehículo de aceite mineral, la composición de pasta resultante es estable sin requerir la adición de ningún agente espesante, vide supra el ensayo 6. Este último método también produce una composición de pasta con una vida útil más larga.

10 Además, el uso de un vehículo de aceite mineral para preparar composiciones de pasta PPI hace posible reducir el contenido en peso de cualquier agente basificante presente en la mezcla. Por ejemplo, se requiere un contenido mínimo de 0.1% p/p del agente basificante de monoetanolamina para mantener la estabilidad de una composición de pasta de omeprazol cuando se utiliza un aceite vegetal o un vehículo de polímero. Sin embargo, cuando se incorpora parafina líquida a la pasta, el contenido de monoetanolamina puede reducirse en un 50% y aún producir una composición estable de omeprazol.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de pasta estable que comprende:

i) 1% a 45% p/p de omeprazol,

ii) 0.05% a 0.1% p/p de un agente basificante de alcanolamina, y

5 iii) 54.9% a 98.95% p/p de un vehículo con base en aceite mineral que tiene una densidad de aproximadamente 0.769 g/mL a aproximadamente 0.915 g/mL a 15°C según lo medido por el protocolo ASTM D-1298,

para uso en el tratamiento o prevención de úlceras gástricas en un sujeto, en el que en la composición en pasta (a) está ausente un agente espesante y (b) se administra directamente como una formulación farmacéutica oral al sujeto.

10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente basificante de alcanolamina es monoetanolamina.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el vehículo con base en aceite mineral es parafina líquida.