

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 400**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014 PCT/GB2014/051129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14167342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14719066 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2983715**

54 Título: **Suspensión aceitosa prolongada con perlas de recubrimiento entérico de omeprazol**

30 Prioridad:

12.04.2013 GB 201306720

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

22.11.2019

73 Titular/es:

**VERITON PHARMA LIMITED (100.0%)
Unit 16 Trade City, Avro Way, Brooklands
Business Park
Weybridge, Surrey KT13 0YF, GB**

72 Inventor/es:

**MARCH, GRAHAM;
TITTERSHILL, ANDREW y
SOCORRO, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 732 400 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

Suspensión aceitosa prolongada con perlas de recubrimiento entérico de omeprazol

5 La presente invención se refiere a la formulación que se reivindica. Más particularmente, se refiere a una formulación de suspensión estable para un omeprazol ácido lábil, en particular, una formulación estable de omeprazol que resulta adecuada para administración oral.

Debería tenerse en cuenta que el alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones.

Cualquier objeto que cae fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines informativos solamente.

10 Cualquiera de las referencias en la descripción con respecto a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un tratamiento del organismo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

Además, un centipoise es una centésima parte de un poise o un milipascal segundo (mPa·s) en unidades SI (1 cP = 10⁻³ Pa·s = 1 mPa·s).

15 Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y otros derivados de bencimidazol son inhibidores activos de la bomba de protones que reducen la secreción gástrica y se usan como tales en el tratamiento de, por ejemplo, dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison. Estos bencimidazoles son inhibidores de bomba de protones que suprimen la secreción de ácido gástrico mediante inhibición específica de la H⁺/K⁺-ATPasa en la célula parietal gástrica.

20 A pesar de que la presente divulgación se puede aplicar a un rango de derivados de bencimidazol, la invención se dará con referencia al omeprazol que se reivindica.

El omeprazol, 5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metilsulfinil)-1H-bencimidazol, se divulga en un número de patentes y solicitudes que incluyen EP 1830816 y EP1246622. El omeprazol es uno de los fármacos más ampliamente prescritos. En algunos países, se encuentra disponible también "de venta libre".

25 De manera general, el omeprazol se ha proporcionado como comprimidos o cápsulas. Mientras que una formulación que puede administrarse de manera oral puede ofrecer diversas ventajas, encontrar una formulación líquida de omeprazol para administración oral ha resultado difícil ya que, en contacto con ácido, ocurre degradación. Debido a que el estómago es un ambiente altamente ácido, si la sustancia activa se pone en contacto con los contenidos estomacales, se degradan.

30 De manera específica, el omeprazol se degrada con una vida media de menos de 10 minutos en un ambiente con valores de pH por debajo de 4,0. A pH 6,5, la vida media del omeprazol es de 18 horas y a pH 11, de alrededor de 300 días. Se ha vuelto habitual, por lo tanto, la provisión de omeprazol en un núcleo en conjunto con constituyentes alcalinos en un recubrimiento entérico.

35 Se ha vuelto por lo tanto conveniente la búsqueda de medios de protección del omeprazol tanto durante almacenamiento como durante el pasaje a través del medio ácido del estómago. Se ha vuelto habitual, por lo tanto, la provisión de omeprazol con un recubrimiento entérico para protegerlo del ácido.

El omeprazol se proporciona más comúnmente como gránulos de recubrimiento entérico que se ubican en cápsulas o como comprimidos de recubrimiento entérico. Un recubrimiento entérico es una barrera de recubrimiento polimérico que se aplica a los gránulos o cápsulas para proteger el omeprazol del ácido en el estómago.

40 En algunos países, el omeprazol puede proporcionarse de forma inyectable. En esta disposición, se proporciona, de manera general, en un paquete de combinación que comprende una ampolla de polvo y una ampolleta por separado de una solución de reconstitución.

45 Se aconseja a los pacientes que luchan para deglutir comprimidos sobre mezclar los gránulos de una cápsula en una cucharada de, por ejemplo, salsa de manzana. La mezcla resultante puede deglutirse luego. Sin embargo, debe ingerirse inmediatamente. Estos pacientes pueden ser provistos también con un polvo para suspensión oral que tiene que mezclarse con agua. Sin embargo, la cantidad de agua debe controlarse cuidadosamente y se debe permitir que la mezcla espese. La suspensión espesa resultante debe ingerirse en alrededor de 30 minutos y cualquier exceso no puede almacenarse para uso posterior. Desafortunadamente, algunas personas encuentran que esta suspensión espesa resulta muy desagradable para ingerir. De manera adicional, los requisitos para producción improvisada de la suspensión pueden resultar difíciles para el paciente particularmente si se encuentra lejos del hogar. Estas dificultades pueden dar como resultado que el paciente no siga el régimen.

50 Un problema adicional en cuanto a solicitar al paciente que mezcle los gránulos con la salsa de manzana o similares consiste en que los gránulos pueden dañarse si el paciente procede a la mezcla con demasiado vigor.

Mientras que la provisión de omeprazol como una suspensión resulta conveniente, y algunas suspensiones se realizan para solicitarlas en farmacias o centros especializados de producción, estas tienen una vida útil muy corta. Por lo tanto, no resulta posible actualmente la fabricación de lotes de una suspensión con una vida útil aceptable.

- 5 Resulta conveniente, por lo tanto, la provisión de una suspensión líquida que resulta estable de manera tal que el paciente puede ingerir la dosis requerida fácilmente como un líquido sin tener que mezclar polvos y similares.

10 El documento WO 2004/004682 describe una formulación de la que se sugiere que tiene una vida útil extendida en forma líquida. Esto se sugiere como que resulta posible mediante recubrimiento sellador de las perlas de omeprazol y mediante el uso de un líquido aceitoso. Sin embargo, mientras que las perlas pueden proporcionarse con el líquido aceitoso, estas no se encuentran en una verdadera suspensión. Esto puede referirse a que en uso, un volumen de la suspensión que puede ser ingerida por un paciente en ocasiones por separado puede no contener el número apropiado de perlas. Se sugiere además que la formulación puede proporcionarse en sobres de dosis única. En esta disposición, las perlas y líquidos se agregan por separado al sobre.

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una suspensión que comprende: microgránulos que tienen tamaños de perlas en el rango de 400 a 1200 micrones de omeprazol; suspendiéndose dicho omeprazol en un éster de triglicérido de un ácido o ácidos grasos; estabilizándose dicha suspensión durante al menos 1 mes; en la que la viscosidad de la suspensión es de 1 centipoise a 5000 centipoise, en la que el omeprazol se proporciona en la forma de perlas de recubrimiento entérico, en la que el recubrimiento incluye una o más capas que se seleccionan a partir de una capa disgregante, una capa selladora y una capa de control de liberación, en la que la capa de control de liberación se forma a partir de ácido metacrílico o copolímeros de este, y la suspensión incluye, de manera adicional, un conservante en una cantidad del 0,1% (p/v) al 0,5% (p/v), y en la que el conservante es sorbato de potasio.

20 El omeprazol se proporcionará de manera general en la forma de perlas de recubrimiento entérico. En una disposición, el omeprazol puede proporcionarse en un núcleo. Puede usarse cualquier núcleo biocompatible adecuado. Un núcleo de azúcar resulta convencional.

25 Ya sea que el omeprazol se proporcione en un núcleo o no, de manera general se presentará un recubrimiento entérico. Cualquier recubrimiento entérico adecuado puede usarse. Ejemplos de recubrimiento entérico adecuado pueden encontrarse en, por ejemplo, EP1830816, EP2456439, WO2004/004682, EP1246622, EP1030654, y EP1108425. Sin embargo, recubrimientos entéricos que se proporcionan mediante el método de recubrimiento sellador de WO2004/004682 no se prefieren de manera general ya que se considera que estos medios de aplicación del recubrimiento pueden conducir a algún ingreso de agua que puede conducir a hidrólisis y/o degradación del omeprazol. El recubrimiento puede ser un recubrimiento único o una pluralidad de capas. Capas adecuadas incluyen aquellas que proporcionan un disgregante, una capa selladora, y una capa de control de liberación. Estas pueden proporcionarse en cualquier orden adecuado.

35 Los disgregantes son agentes que promueven la rotura del gránulo en fragmentos más pequeños. Disgregantes adecuados incluyen almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, bicarbonato de sodio, ácido algínico, diversas resinas de intercambio iónico, almidones modificados como el carboximetil almidón de sodio, glicolato sódico de almidón y celulosa modificada tal como carboximetilcelulosa siendo glicolato sódico de almidón particularmente preferido.

40 Capas selladoras adecuadas incluyen aquellas que se forman a partir de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y dextrano siendo hidroxipropilmetilcelulosa particularmente preferida.

La capa de control de liberación se compone a partir de ácido metacrílico o copolímeros de este para formar la capa.

La capa de control puede ser dependiente del pH y/o del tiempo. La capa se forma a partir de ácido metacrílico o copolímeros de este. Un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo resulta adecuado.

- 45 Otros componentes pueden presentarse en el recubrimiento entérico incluyendo emulsionantes, antiadherentes, tensoactivos, fluidificantes, saborizantes, y colorantes.

50 El recubrimiento puede proporcionarse mediante cualquier método adecuado. Las perlas se encuentran en el rango de 400 micrones a 1200 micrones. En una disposición, las perlas pueden encontrarse en el rango de a partir de alrededor de 250 a alrededor de 600 micrones. En otra disposición, los tamaños de perlas se encuentran en el rango de alrededor de 400 a alrededor de 600 micrones. Métodos de fabricación pueden dar como resultado que algunas perlas se presenten por fuera de este rango, sin embargo, la mayoría de las perlas que se presentan se encontrarán en el rango. De este modo, por ejemplo, en un ejemplo en el que las perlas se encuentran en el rango de a partir de alrededor de 400 micrones a alrededor de 600 micrones, no menos de alrededor del 90% de las perlas pasará a través de una malla de 600 micrones y no menos del alrededor del 90% de las perlas se retienen en una malla de 250 micrones.

55

Las perlas pueden incluir a partir de alrededor del 4% a alrededor del 15% de omeprazol constituyéndose el resto del núcleo y/o recubrimiento. En una disposición, las perlas pueden incluir a partir de alrededor del 8,5% a alrededor del 10% de omeprazol.

- 5 Cualquier éster adecuado de un ácido o ácidos grasos pueden usarse en la suspensión de la presente invención. Ésteres de triglicéridos pueden ofrecer ciertas ventajas. Pueden usarse ésteres de propilenglicol. El éster puede formarse con cualquier ácido graso adecuado o mezcla de ácidos. Los ácidos grasos pueden derivarse a partir de aceite de coco o de palmiste. En una disposición, puede usarse una mezcla de ésteres de triglicéridos de ácidos grasos, La longitud de cadena del ácido graso se seleccionará para proporcionar la viscosidad conveniente de la suspensión acabada. En una disposición, el componente de éster de triglicérido puede ser una mezcla de ésteres de triglicéridos de ácidos grasos C₈ a C₁₀. Un ejemplo de un éster de triglicérido adecuado consiste en el que se comercializa con el nombre comercial Mygliol BP/USP. Puede usarse además Myglycol 812 N.

La viscosidad es de 1 centipoise a 5.000 centipoise o 2.000 centipoise.

- 15 La suspensión puede incluir además estabilizadores. Puede usarse cualquier estabilizador adecuado. Estabilizadores adecuados incluyen ácido benzoico, propanoato de calcio, hidrogenosulfito de potasio, nitrito de sodio y dióxido de silicio siendo dióxido de silicio particularmente preferido. Puede usarse una combinación de dos o más estabilizadores.

Puede presentarse cualquier cantidad adecuada de estabilizador. De manera general, la cantidad de estabilizador que se requiere será del orden de a partir de alrededor del 1% p/v a alrededor del 5% p/v y puede ser de alrededor del 2% p/v a alrededor del 3% p/v.

- 20 La suspensión incluye conservantes. El conservante puede tener propiedades antimicrobianas. El conservante que se usa en la presente suspensión es sorbato de potasio.

La cantidad de conservante que se requiere será del orden de a partir del 0,1% p/v a 0,5% p/v y puede ser de alrededor del 0,2% p/v a alrededor del 0,3 p/v.

- 25 Pueden presentarse edulcorantes. Edulcorantes adecuados incluyen zilosa, ribosa, glucosa, manosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, glicerina, jarabe de maíz, glucamato de sodio, sacarina de sodio, aspartamo, y mezclas de estos siendo sacarina particularmente preferida. La cantidad de edulcorante se seleccionará para dar el nivel conveniente de dulzura. De manera general, la cantidad de edulcorante se encontrará en la región de alrededor del 0,05% p/v a alrededor del 0,2% p/v.

- 30 Los saborizantes pueden incluirse también para hacer que la suspensión sea más agradable para el paciente. Puede usarse cualquier sabor adecuado. La menta es un saborizante convencional pero pueden usarse otros saborizantes tales como saborizantes de fruta. La cantidad de saborizante que se presenta en la suspensión se seleccionará para alcanzar un sabor aceptable.

- 35 La suspensión puede incluir agentes de rafting que ofrecen beneficios adicionales en el tratamiento de los problemas de ácido gástrico. Un agente de rafting adecuado es ácido algínico. El agente de rafting puede presentarse en cualquier cantidad pero puede presentarse en a partir de alrededor del 5% p/v a alrededor del 15% p/v y puede presentarse en alrededor del 10% p/v.

Los componentes de la presente invención serán de manera general de pureza lo suficientemente alta y toxicidad lo suficientemente baja para volverse adecuados para administración al paciente.

- 40 La suspensión resulta estable durante al menos 1 mes, más preferiblemente, al menos 1 mes, más preferiblemente, al menos 2 meses, más preferiblemente, al menos 3 meses, más preferiblemente, al menos 4 meses, más preferiblemente, al menos 5 meses, incluso más preferiblemente, al menos 6 meses. Un producto se considerará, de manera general, que ya no es estable cuando un ensayo de la formulación muestra que el contenido del ingrediente farmacéutico activo ha caído por debajo del 90% de la reivindicación de etiqueta establecida, a saber, si la formulación es 20 mg de activo en 5 ml luego el ensayo muestra que el contenido activo ha caído por debajo de 18 mg en 5 ml. La estabilidad puede definirse además en términos de impurezas y sustancias relacionadas. En el caso de omeprazol, resulta el 0,5% de la cantidad establecida del activo.

La cantidad de omeprazol que se presenta en la solución dependerá de la resistencia de suspensión final que se requiere. Ejemplos de cantidades adecuadas serán 5 mg en 5 ml, 10 mg en 5 ml y 20 mg en 5 ml, 30 mg en 5 ml, 40 mg en 5 ml, 50 mg en 5 ml, 60 mg en 5 ml, 70 mg en 5 ml y 80 mg en 5 ml.

- 50 La suspensión de la presente invención resulta particularmente adecuada como un inhibidor activo de la bomba de protones, a saber, omeprazol, que reduce la secreción gástrica y puede usarse como tal en el tratamiento de, por ejemplo, dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison. De este modo, la presente invención se refiere además a la suspensión del primer aspecto de la presente invención para uso en el tratamiento de dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison. De manera adicional, se proporciona un método para tratar

dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison que comprende administrar a un paciente que necesita de este una cantidad efectiva de la suspensión de la presente invención.

- 5 La presente invención se refiere además a formulaciones farmacéuticas empaquetadas. Tales formulaciones empaquetadas incluyen la suspensión de la presente invención en un recipiente adecuado y, de manera opcional, que contiene instrucciones para uso de la composición para tratar un paciente que sufre de dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison. De manera adicional, se proporciona un método para tratar dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison. La frecuencia de dosificación dependerá de la resistencia de la suspensión, la enfermedad o trastorno en particular que se trata y la severidad de la enfermedad o trastorno.

La suspensión de la presente invención puede administrarse de manera individual o en combinación con otros medicamentos.

- 15 De manera general, el paciente será un humano pero puede ser un mamífero, por ejemplo, un animal de compañía doméstico, tal como un perro o gato o un animal de ganado tal como una vaca, cerdo o caballo.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

- 20 Microgránulos recubiertos entéricamente de omeprazol al 8,5% se forman comprendiendo una esfera de azúcar recubierta con omeprazol y que tiene localizadas allí capas de glicolato de almidón sódico, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido metacrílico.

Ejemplo 2

Un ejemplo de una formulación adecuada es:

Omeprazol BP	5 mg a 20 mg (58,82 mg a 235,29 mg de perlas de recubrimiento entérico de Ejemplo 1)
Ácido algínico BP/USP	10% p/v
Sorbato de potasio BP	0,2% p/v
Edulcorante	1% p/v
Dióxido de silicio anhidro BP	2,5% p/v
Saborizante	0,02% p/v
Dióxido de titanio	5% p/v
Carbonato de hidrógeno de potasio BP	2% p/v
Mygliol BP/USP	Realizado hasta 5 ml de volumen

25

Se espera que esta suspensión tenga una estabilidad de hasta 6 meses.

Ejemplo 3

Una segunda formulación de ejemplo es:

Omeprazol	5 mg a 20 mg (58,82 mg a 235,29 mg de perlas de recubrimiento entérico de Ejemplo 1)
-----------	--

ES 2 732 400 T3

Sorbato de potasio 0,2% p/v

Sacarina 0,1% p/v

Dióxido de silicio 3,0% p/v

Sabor de menta 0,1% p/v

Mygliol 812N Realizado hasta 5 ml

Se espera que esta suspensión tenga una estabilidad de hasta 6 meses

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una suspensión que comprende: microgránulos que tienen tamaños de perlas en el rango de 400 a 1200 micrones de omeprazol que se suspende en un éster de triglicérido de un ácido graso, en la que la viscosidad de la suspensión es de 1 centipoise a 5000 mPa·s (o centipoise), en la que el omeprazol se proporciona en la forma de perlas de recubrimiento entérico, en la que el recubrimiento incluye una o más capas que se seleccionan a partir de una capa disgregante, una capa selladora y una capa de control de liberación, en la que la capa de control de liberación se forma a partir de ácido metacrílico o copolímeros de este, y la suspensión incluye, de manera adicional, un conservante en una cantidad del 0,1% (p/v) al 0,5% (p/v), y en la que el conservante es sorbato de potasio.
- 10 2. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el omeprazol se forma en un núcleo de azúcar.
3. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la longitud de cadena del ácido graso es una mezcla de ácidos grasos C₈ a C₁₀.
4. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el conservante se presenta en una cantidad del 0,2% p/v al 0,3% p/v.
- 15 5. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye, de manera adicional, uno o más estabilizadores, en la que el estabilizador es dióxido de silicio.
6. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el estabilizador se presenta en una cantidad del 1% p/v al 5% p/v o 2% p/v al 3% p/v.
- 20 7. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que incluye, de manera adicional, un edulcorante, en la que el edulcorante se presenta preferiblemente en una cantidad del 0,05% p/v al 0,2% p/v.
8. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que incluye, de manera adicional, uno o más agentes de rafting.
9. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el agente de rafting es ácido alginico.
- 25 10. Una suspensión de acuerdo con ya sea la reivindicación 8 o reivindicación 9, en la que el agente de rafting se presenta en una cantidad del 5 al 15% p/v, o 10% p/v.
11. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que incluye, de manera adicional, uno o más excipientes.
12. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la viscosidad de la suspensión es de 1.000 a 5.000 mPa·s (o centipoise) o es de 2.000 mPa·s (o centipoise).
- 30 13. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la cantidad de omeprazol que se presenta es de 5 mg en 5 ml, 10 mg en 5 ml, 20 mg en 5 ml, 30 mg en 5 ml, 40 mg en 5 ml, 50 mg en 5 ml, 60 mg en 5 ml, 70 mg en 5 ml u 80 mg en 5 ml.
- 35 14. Una suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de dispepsia, enfermedad por úlcera péptica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, ulceración gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison.