

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 542**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61K 31/785	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	A61K 33/08	(2006.01)
A61K 31/27	(2006.01)	A61K 33/10	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01)	A61P 1/04	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/575	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2007 PCT/US2007/088624**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2008 WO08080092**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07869791 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 2124884**

54 Título: **Composiciones que comprenden secuestrantes de ácidos biliares para tratar trastornos esofágicos**

30 Prioridad:
22.12.2006 US 871499 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2020

73 Titular/es:
**IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
18 Hall Avenue
Sterling, MA 01564, US**

72 Inventor/es:
CURRIE, MARK G.

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 739 542 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 que comprenden secuestrantes de ácidos biliares para tratar trastornos esofágicos

5 **Antecedentes**

La presente solicitud se refiere en general a colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos esofágicos.

10 El esófago transporta alimentos, líquidos y saliva desde la boca hasta el estómago mediante contracciones coordinadas de su revestimiento muscular. Este proceso es automático y las personas por lo general no son conscientes de ello. Muchas personas han sentido su esófago cuando tragan algo demasiado grande, tratan de comer demasiado rápido o beben líquidos muy fríos o muy calientes. Después sienten el movimiento del alimento o la bebida hacia abajo por el esófago hacia el estómago, lo que puede ser una sensación incómoda.

15 Las capas musculares del esófago normalmente se constriñen juntas en los extremos tanto superior como inferior por músculos denominados esfínteres. Cuando una persona traga, los esfínteres se relajan automáticamente para permitir que el alimento o la bebida pasen de la boca al estómago. Después, los músculos se cierran rápidamente para evitar que el alimento o la bebida tragados se salgan del estómago hacia el esófago o la boca. Estos esfínteres permiten tragar mientras se está acostado o incluso boca abajo. Cuando las personas eructan para liberar el aire o el gas tragados de bebidas carbonatadas, los esfínteres se relajan y pequeñas cantidades de alimento o bebida pueden volver a subir brevemente; esta afección se denomina reflujo. El esófago aprieta rápidamente el material de vuelta al estómago. Esta cantidad de reflujo y la reacción al mismo por el esófago se consideran normales.

25 Si bien la mayoría de las personas están familiarizadas con el reflujo ácido (el flujo de retorno de ácidos estomacales cáusticos hacia el esófago), el reflujo biliar, que se produce cuando la bilis (un líquido digestivo producido en el hígado) fluye hacia arriba (refluje) desde el intestino delgado hacia el estómago y el esófago, es menos conocido. El reflujo biliar con frecuencia acompaña al reflujo ácido y, en conjunto, pueden conducir a la inflamación del revestimiento esofágico y a un aumento potencial del riesgo de cáncer de esófago. Véase *AJG* (1999) 94 (12): 3649-3650. El reflujo biliar también afecta el estómago, donde provoca inflamación adicional.

30 A diferencia del reflujo ácido, el reflujo biliar por lo general no puede controlarse mediante cambios en la dieta o el estilo de vida. En cambio, el reflujo biliar se trata con mayor frecuencia con determinados medicamentos o, en casos graves, con cirugía. Sin embargo, ninguna de las soluciones es uniformemente eficaz, y algunas personas continúan experimentando reflujo biliar incluso después del tratamiento.

35 El reflujo biliar puede ser difícil de distinguir del reflujo ácido; los signos y síntomas son similares y las dos afecciones se producen frecuentemente al mismo tiempo. A diferencia del reflujo ácido, el reflujo biliar inflama el estómago, provocando con frecuencia un dolor persistente o ardiente en la parte superior del abdomen. Otros signos y síntomas pueden incluir: pirosis frecuente, es decir, una sensación de ardor en el pecho que a veces se extiende a la garganta junto con un sabor amargo en la boca; náusea; vómitos de bilis; tos; o ronquera.

40 La bilis y el ácido estomacal refluyen en el esófago cuando el esfínter esofágico inferior (EEI), funciona mal. El EEI separa el esófago y el estómago. Normalmente, se abre solo para permitir que el alimento pase al estómago y después se cierra fuertemente. Pero si la válvula se relaja de manera anormal o se debilita, el ácido estomacal y la bilis pueden volver al esófago, provocando pirosis e inflamación continua que pueden conducir a complicaciones graves.

45 Una capa mucosa pegajosa protege al estómago de los efectos corrosivos del ácido estomacal, pero el esófago carece de esta protección, por lo que el reflujo biliar y el reflujo ácido pueden dañar gravemente el tejido esofágico. Y aunque el reflujo biliar puede dañar el esófago por sí solo, incluso cuando el pH del reflujo es neutro o alcalino, la combinación de reflujo biliar y ácido parece ser particularmente dañina, lo que aumenta el riesgo de complicaciones, tales como: Enfermedad por reflujo gastroesofágico o ERGE; Esófago de Barrett; cáncer de esófago y gastritis.

50 ERGE es un término genérico que abarca enfermedades con diversos síntomas digestivos tales como pirosis, regurgitación ácida, admiración obstruida, afagia, pectoralgia, sensación de permeación y sensibilidad similar provocada por el reflujo en el esófago y el estancamiento del contenido gástrico, el jugo duodenal, el jugo pancreático y similares. El término abarca tanto la esofagitis por reflujo en la que se observan endoscópicamente erosión y úlceras como la dispepsia no ulcerosa (DNU) de tipo regurgitación esofágica en la que no se observa endoscópicamente ninguna anomalía. La ERGE se produce cuando el EEI no se cierra correctamente y el contenido del estómago se filtra hacia atrás o refluye, hacia el esófago.

55 Una hernia de hiato puede contribuir a provocar ERGE y puede ocurrir en personas de cualquier edad. Otros factores que pueden contribuir a la ERGE incluyen, pero sin limitación, el uso de alcohol, el sobrepeso, el embarazo, el hábito de fumar, el síndrome de Zollinger-Ellison, la hipercalcemia y la esclerodermia. Asimismo, determinados alimentos pueden asociarse a eventos de reflujo, incluyendo, cítricos, chocolate, bebidas con cafeína, alimentos

grasos y fritos, ajo y cebollas, saborizantes de menta, alimentos picantes y alimentos a base de tomate, como salsa de espagueti, chile y pizza.

5 La mucosa interna del esófago está revestida con epitelio escamoso estratificado no queratinizado dispuesto en pliegues longitudinales. El daño al revestimiento del esófago hace que las células escamosas normales que revisten el esófago se conviertan en un tipo de célula que por lo general no se encuentra en los seres humanos, denominadas células columnares especializadas. Esa conversión de células en el esófago por el reflujo ácido, se conoce como Esófago de Barrett. Aunque las personas que no tienen pirosis pueden tener esófago de Barrett, se encuentra con una frecuencia entre tres y cinco veces superior en las personas con esta afección. El esófago de Barrett no provoca síntomas en sí mismo y es importante solo por que parece preceder al desarrollo de un tipo particular de cáncer: el adenocarcinoma esofágico. El riesgo de desarrollar adenocarcinoma es de 30 a 125 veces mayor en las personas que tienen esófago de Barrett que en las personas que no lo tienen. Este tipo de cáncer está aumentando rápidamente en los hombres de raza blanca. Este aumento puede estar relacionado con el aumento de la obesidad y la ERGE.

15 El esófago de Barrett no tiene cura, salvo la extirpación quirúrgica del esófago, que es una operación grave. La cirugía se recomienda solo para las personas que tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer o que ya lo tienen. La mayoría de los médicos recomiendan tratar la ERGE con fármacos que bloquean el ácido, puesto que esto a veces se asocia a una mejoría en la extensión del tejido de Barrett. Sin embargo, este enfoque no ha demostrado reducir el riesgo de cáncer. El tratamiento del reflujo con un procedimiento quirúrgico para la ERGE tampoco parece curar el esófago de Barrett. Se están estudiando varios enfoques experimentales diferentes. Se intenta ver si la destrucción del tejido de Barrett por calor u otros medios a través de un endoscopio puede eliminar la afección. Este enfoque, sin embargo, tiene riesgos potenciales y una eficacia desconocida.

25 El cáncer de esófago puede aparecer en casi cualquier lugar a lo largo del esófago, pero con frecuencia comienza en las células glandulares más cercanas al estómago (adenocarcinoma). Debido a que el cáncer de esófago puede no diagnosticarse hasta que esté bastante avanzado, el pronóstico para las personas con la enfermedad con frecuencia es malo. El riesgo de cáncer de esófago aumenta con la irritación a largo plazo del esófago, tal como con el hábito de fumar, la ingesta excesiva de alcohol y la esofagitis de Barrett. Por tanto, existe un vínculo entre el cáncer de esófago y el reflujo biliar y el reflujo ácido. En modelos en animales, se ha demostrado que el reflujo biliar por sí solo provoca cáncer de esófago.

35 Existen numerosos medicamentos disponibles que pueden tratar eficazmente la pirosis y la indigestión. Actualmente, las principales terapias empleadas en el tratamiento de la ERGE y de trastornos del tracto GI superior incluyen agentes para reducir la acidez gástrica, por ejemplo, mediante el uso de antagonistas del receptor H2 de histamina o inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los bloqueantes H2 son fármacos que inhiben la producción de ácido en el estómago. Los antagonistas del receptor H2 de histamina de ejemplo incluyen, por ejemplo, cimetidina (comercializada con la marca comercial TAGAMET HB®), famotidina (comercializada con la marca comercial PEPCID AC®), nizatidina (comercializada con la marca comercial AXID AR®) y ranitidina (comercializada con la marca comercial ZANTAC 75®). Ambos tipos de medicamentos son eficaces para tratar la pirosis y, por lo general, eliminan los síntomas en un período de tiempo corto.

45 Los IBP actúan inhibiendo las bombas de protones H⁺/K⁺ ATPasa de las células parietales responsables de la secreción de ácido de estas células. Se desvelan IBP, tales como omeprazol y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en los documentos EP 05129, EP 124495 y en la Patente de los EE.UU. N.º 4.255.431.

50 A pesar de su eficacia bien documentada, los IBP tienen limitaciones notables. Estos fármacos presentan una variabilidad sustancial entre pacientes en la farmacocinética y pueden tener interacciones significativas con otros fármacos. Por ejemplo, los pacientes que no responden al tratamiento con un inhibidor de la IBP solo pueden no responder por que a pesar de que el IBP disminuye el reflujo ácido del estómago, el ácido biliar del duodeno todavía está presente. Por tanto, una mejora de la actividad mediada por IBP es un reto bien reconocido en gastroenterología y existe la necesidad en la técnica de abordar y superar los trastornos del tracto GI superior que no responden al tratamiento mediante la administración de IBP solos.

55 En consecuencia, sería útil el desarrollo de un tratamiento eficaz para patologías en las que se requiera la inhibición de una o ambas secreciones de ácido gástrico y de ácido biliar.

60 El documento US 4.172.120 desvela composiciones de colestiramina y un método para tratar la gastritis biliar. Steinmetz KL et al., *Cardiovasc Dry Rev.* 2005, 23 (1): 15-30 analiza los posibles usos del colesevelam.

Sumario

65 En resumen, la presente solicitud desvela un tratamiento para trastornos esofágicos en los que es deseable la inhibición de una o ambas secreciones de ácido gástrico y de ácido biliar.

De acuerdo con lo anterior, la presente solicitud desvela composiciones y métodos para tratar o prevenir trastornos

esofágicos tales como, por ejemplo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la pirosis, la dispepsia, la esofagitis erosiva, la esofagitis, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y disfunciones pulmonares relacionadas con la ERGE seleccionadas entre asma y/o tos.

5 Se desvelan composiciones que contienen al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g, en las que las composiciones son útiles para tratar o prevenir un trastorno esofágico, o para proteger el epitelio escamoso estratificado contra lesiones por una sustancia nociva.

10 Otros secuestrantes de ácidos biliares incluyen, pero sin limitación, colestiramina (es decir, QUESTRAN®, QUESTRAN LIGHT®, CHOL YBAR®, n.º de registro de CA 11041-12-6), colesevelam (es decir, WELCHOL®, n.º de registro de CA 18281543-6 y 182815-44-7), ácido ursodesoxicólico (es decir, n.º de registro de CA 128-13-2), colestipol (es decir, COLESTID®, n.º de registro de CA 50925-79-6 y 37296-80-3), sevelámero, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, LOCHOLEST®, DEAE-Sephadex (SECHOLEX®, POLIDEXIDE®),
15 derivados hidrosolubles tales como 3,3-ioeno, N-(cicloalquil)alquilaminas y poliglusam, poliestirenos cuaternizados insolubles, saponinas y mezclas de los mismos, aquellos secuestrantes de ácidos biliares desvelados en los documentos WO97/11345, WO98/57652, US3692895 y US5703188, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos. Los secuestrantes de colesterol inorgánicos adecuados incluyen salicilato de bismuto más arcilla de montmorillonita, hidróxido de aluminio y antiácidos de carbonato de calcio.

20 En otras realizaciones, las composiciones que contienen al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g pueden incluir adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de la bomba de protones.

25 En determinadas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones incluye, por ejemplo, cualquiera de los siguientes compuestos: omeprazol (es decir, PRILOSEC®, ZEGERID®, LOSEC®, n.º de registro de CA 73590-58-6), esomeprazol (es decir, NEXIUM®, perprazol, s-omeprazol de magnesio, n.º de registro de CA 161973-10-0), lansoprazol (es decir, PREVACID®, ZOTON®, INHIBITOL®, n.º de registro de CA 103577-45-3), pantoprazol (es decir, PROTONIX®, PROTIUM®, SOMAC®, PANTOLOC®, n.º de registro de CA 102625-70-7), rabeprazol (es decir, RABECID®, ACIPHEX®, PARIET®, habeprazol, pariprazol, n.º de registro de CA 117976-89-3 y 117976-90-6), tenatoprazol (es decir, benatoprazol, S-Tenatoprazol-Na STU-Na, n.º de registro de CA 113712-98-4), leminoprazol (es decir, n.º de registro de CA 104340-86-5), dontoprazol (es decir, n.º de registro de CA 350507-35-6), ransoprazol (es decir, n.º de registro de CA 832103-67-0) o sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los
30 mismos.

En otras realizaciones, las composiciones que se describen en el presente documento (ya sean preparadas como un secuestrante de ácidos biliares solo o coformuladas con un inhibidor de la bomba de protones) pueden formularse para incluir opcionalmente uno cualquiera o una combinación de los numerosos medicamentos de venta libre
40 disponibles en el mercado para reducir la acidez estomacal empleados para tratar la ERGE y otros trastornos del tracto GI superior. Dichos medicamentos de venta libre disponibles en el mercado incluyen, pero sin limitación, antagonistas de los receptores H2 de histamina y antiácidos.

45 Los antagonistas del receptor H2 de histamina de ejemplo incluyen, por ejemplo, cimetidina (comercializada con la marca comercial TAGAMET HB®), famotidina (comercializada con la marca comercial PEPCID AC®), nizatidina (comercializada con la marca comercial AXID AR®) y ranitidina (comercializada con la marca comercial ZANTAC 75®).

50 Los antiácidos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales inorgánicas insolubles tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio. Los productos antiácidos de consumo típicos incluyen, pero sin limitación, TUMS®, LECHE de MAGNESIA®, MAALOX PLUS®, ALKA-SELTZER®, MYLANTA®, PEPTO-BISMOL®, RIOPAN® y ROLAIDS®.

55 En otras realizaciones más, las composiciones que se describen en el presente documento (ya sean preparadas como un secuestrante de ácidos biliares solo o coformuladas con un inhibidor de la bomba de protones y otro agente) pueden formularse adicionalmente para incluir opcionalmente uno cualquiera o una combinación de agonistas de ácido γ-aminobutírico (GABA-B), profármacos de agonistas de GABA-B e inhibidores de proteasas.

60 Los agonistas de GABA-B de ejemplo incluyen, por ejemplo, baclofeno. En una realización, el agonista de GABA-B es R-baclofeno.

Los profármacos de ejemplo de agonistas de GABA-B incluyen, por ejemplo, XP19986 (N.º de Registro de CAS 847353-30-4).

65 Los inhibidores de proteasas de ejemplo incluyen, por ejemplo, inhibidores de aspartil proteasa, tales como pepstatina y otros inhibidores de pepsina (por ejemplo, benzoato de sodio); e inhibidores de quimotripsina y tripsina.

Los expertos en la materia conocen una amplia diversidad de inhibidores de tripsina y quimotripsina y pueden usarse en los métodos que se describen en el presente documento. Dichos inhibidores de tripsina y quimotripsina pueden incluir inhibidores de la vía del factor tisular; α -2 antiplasmina; miembros de la familia de serpina α -1 anti quimotripsinas; gelina; hirustasina; eglinas incluyendo eglina C; inhibidores de *Bombyx mori* (véase; por ejemplo; el documento JP 4013698 A2 y el documento JP 04013697 A2; N.º de registro de CA 142628-93-1); hirudina y variantes de la misma; inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI); α -1 anti-tripsina; Inhibidores de la proteasa de Bowman-Birk (BBI); inhibidores de la quimotripsina representados por los N.º de registro de CAS 306762-66-3, 306762-67-4, 306762-68-5, 30676269-6, 306762-70-9, 306762-71-0, 306762-72-1, 306762-73-2, 306762-74-3, 306762-75-4, 178330-92-2, 178330-93-3, 178330-94-4, 81459-62-3, 81459-79-2, 81460-01-7, 85476-59-1, 85476-62-6, 85476-63-7, 85476-67-1, 85476-70-6, 85858-66-8, 85858-68-0, 85858-69-1, 85858-70-4, 85858-71-5, 85858-72-6, 85858-73-7, 85858-75-9, 85858-77-1, 85858-79-3, 85858-81-7, 85858-83-9, 85858-84-0, 85858-85-1, 85858-87-3, 85858-89-5, 85858-90-8, 85858-92-0, 85879-03-4, 85879-05-6, 85879-06-7, 85879-08-9, 85858-74-8, 90186-24-6, 90185-93-6, 89703-10-6, 13832033-9 (YS3025), 94149-41-4 (MR889), 8585876-0, 89703-10-6, 90185-92-5, 9018596-9, 90185-98-1, 90186-00-8, 90186-01-9, 90186-05-3, 90186-06-4, 90186-07-5, 90186-08-6, 90186-09-7, 90186-10-0, 90186-11-1, 90186-12-2, 90186-13-3, 9018614-4, 90186-22-4, 90186-23-5, 90186-24-6, 90186-25-7, 90186-27-9, 90186-28-0, 90186-29-1, 90186-31-5, 90186-35-9, 90186-43-9, 90209-88-4, 90209-89-5, 9020992-0, 90209-94-2, 90209-96-4, 90209-97-5, 90210-01-8, 90210-03-0, 90210-04-1, 90210-25-6, 90210-26-7, 90210-28-9, 90230-84-5, 90409-84-0, 95460-86-9, 9546087-0, 95460-88-1, 95460-89-2, 95460-91-6, 114949-00-7, 114949-01-8, 114949-02-9, 114949-03-0, 114949-04-1, 114949-05-2, 114949-06-3, 114949-18-7, 114949-19-8, 114964-69-1, 114964-70-4, 9076-44-2 (quimostatina), 30827-99-7 (Pefabloc), 618-393 (benzamidina), 80449-31-6 (urinistatina), 130982-43-3, 197913-52-3, 179324-22-2, 274901-16-5, 792163-40-7, 339169-59-4, 243462-36-4, 654671-78-0, 55123-66-5 (leupeptina), 901-47-3, 4272-74-6, 51050-59-0, 221051-66-7, 80449-31-6, 55-91-4, 60-32-2, 88070-98-8, 87928-05-0, 402-71-1 (bencenosulfonamida), 139466-47-0, CI-2A (véase el documento US5167483), CI-2A (véase el documento SEO9205239), WCI-3 (véase Shibata et al. 1988 *J Biochem* (Tokio) 104: 537-43), WCI-2 (véase Habu et al. 1992 *J Biochem* (Tokio) 111: 249-58) y WCI-x (Habu et al., citado anteriormente) y 178330-95-5; y compuestos con actividad de inhibición de quimotripsina descritos en las publicaciones de Patente JP 56092217 A2, US4755383, US4755383, US4639435, US4620005, US4898876 y EP0128007.

Se desvelan composiciones farmacéuticas para la retención gástrica de cualquiera de las composiciones que se describen en el presente documento y proporcionan una liberación sostenida de los agentes activos. La forma de dosificación farmacéutica contiene al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesévelam, clorhidrato de colesévelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g y una composición de vehículo de retención gástrica que contiene uno o más hidrogeles de manera que la forma de dosificación se expanda tras el contacto con el fluido gástrico.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica se retiene durante un período de 6 a 24 horas (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas) o más.

En determinadas realizaciones, el componente de agente activo puede estar en forma de un comprimido y puede contener adicionalmente diluyentes, sustancias de deslizamiento, lubricantes, acidulantes, estabilizantes, agentes de hinchamiento y otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

Los hidrogeles de ejemplo incluyen, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, agar, agarosa, goma garrofín, carragenina, ácido algínico, goma konjac, goma guar y goma de xantano.

En otras realizaciones, la composición de vehículo de retención gástrica puede incluir adicionalmente uno o más de un entre superdisgregante, un aglutinante y un agente generador de gas.

Los superdisgregantes de ejemplo incluyen, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio.

Los aglutinantes de ejemplo incluyen, por ejemplo, poloxámeros, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, palmitoestearato de glicerilo, éteres alquílicos de polioxietileno, behenato de glicerilo, estearoil macrogol-32-glicérido, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, derivados de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearatos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, almidones, gelatina, azúcares, tales como lactosa, sacarosa, glucosa y melaza, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etilcelulosa y ceras.

Los ejemplos de agentes generadores de gas incluyen, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de sodio-glicina.

Se desvelan métodos para tratar o prevenir un trastorno esofágico mediante la administración a un paciente que lo necesite de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un secuestrante de ácidos biliares.

En determinadas realizaciones, el paciente puede estar padeciendo (o es susceptible de desarrollar) un trastorno esofágico incluyendo, pero sin limitación, la pirosis, la esofagitis erosiva por dispepsia, la ERGE, la esofagitis, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y disfunciones pulmonares relacionadas con la ERGE seleccionadas entre asma y/o tos.

5 En otras realizaciones, los métodos pueden incluir la administración simultánea, separada o secuencial, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más inhibidores de la bomba de protones.

10 En otras realizaciones más, los métodos pueden incluir la administración simultánea, separada o secuencial de uno o más agentes seleccionados entre un antiácido, un antagonista del receptor H2 de histamina, un agonista del ácido γ -aminobutírico-b (GABA-B), un profármaco de un agonista de GABA-B y un inhibidor de proteasas.

La composición está en una forma adecuada para la administración oral.

15 Se desvelan los métodos para proteger el epitelio escamoso estratificado contra lesiones por una sustancia nociva mediante la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un secuestrante de ácidos biliares.

20 Los métodos pueden incluir la administración simultánea, separada o secuencial, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más inhibidores de la bomba de protones.

25 Los métodos pueden incluir la administración simultánea, separada o secuencial de uno o más agentes seleccionados entre un antiácido, un antagonista del receptor H2 de histamina, un agonista del ácido γ -aminobutírico-b (GABA-B), un profármaco de un agonista de GABA-B y un inhibidor de proteasas.

En otro aspecto más, se desvelan kits para tratar un trastorno esofágico superior que comprenden, en uno o más recipientes, una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones que se describen en detalle en el presente documento y una etiqueta o un prospecto que contienen instrucciones para su uso.

30 Estos y otros objetos, características y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de los diversos aspectos de la divulgación tomados junto con los ejemplos adjuntos.

Descripción detallada

35 La presente solicitud desvela composiciones que contienen al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionados entre colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g solos o en combinación con otros agentes activos, para su uso en el tratamiento o la prevención de una diversidad de trastornos esofágicos y afecciones asociadas.

40 La presente solicitud desvela adicionalmente composiciones que incluyen al menos un inhibidor de la bomba de protones y al menos un secuestrante de ácidos biliares que, cuando se administran a cultivos de células epiteliales esofágicas, que normalmente son epitelio escamoso estratificado no queratinizado dispuesto en pliegues longitudinales, proporcionan el beneficio de inhibir la transformación en células columnares especializadas (que indican premalignidad) con una mayor eficacia que cualquiera de los agentes solos.

45 En consecuencia, las composiciones que se desvelan en el presente documento son útiles en métodos para tratar o prevenir una diversidad de trastornos esofágicos y afecciones asociadas tales como, por ejemplo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (incluyendo la ERGE resistente al tratamiento), la pirosis, la dispepsia, la esofagitis erosiva, la esofagitis, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y disfunciones pulmonares relacionadas con la ERGE seleccionadas entre asma y/o tos.

50 La presente solicitud incluye composiciones que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un secuestrante de ácidos biliares como se ha definido anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, formuladas solas o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de la bomba de protones o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización, las composiciones que se desvelan en el presente documento también pueden incluir o pueden administrarse en combinación (ya sea simultáneamente, por separado o secuencialmente) con, uno o más antiácidos disponibles en el mercado, antagonistas del receptor H2 de histamina, agonistas del ácido γ -aminobutírico-b (GABA-B), profármacos de agonistas de GABA-B e inhibidores de proteasas.

60 Las composiciones que se desvelan en el presente documento se proporcionan como una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las composiciones que se describen en el presente documento y una composición de vehículo de retención gástrica que contiene uno o más hidrogeles, de manera que la forma de dosificación se expanda tras el contacto con líquido gástrico, manteniendo de este modo la forma de dosificación en el estómago del usuario durante un período de tiempo más largo.

La presente solicitud también incluye métodos para tratar o prevenir un trastorno esofágico mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se desvela y se describe en detalle en el presente documento.

De forma similar, la presente solicitud también incluye métodos para proteger el epitelio escamoso estratificado contra lesiones por una sustancia nociva mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se desvela y se describe en detalle en el presente documento.

Como se han empleado anteriormente y en toda la divulgación, se proporcionan los siguientes términos para ayudar al lector. A menos que se defina lo contrario, todos los términos de la técnica, las notaciones y otros términos o terminología científicos o médicos utilizados en el presente documento tienen por objeto tener los significados habitualmente entendidos por los expertos en las técnicas química y médica. En algunos casos, los términos con significados habitualmente entendidos se definen en el presente documento para mayor claridad y/o para una referencia fácil, y la inclusión de dichas definiciones en el presente no debe interpretarse necesariamente como una diferencia sustancial con respecto a la definición del término que se entiende generalmente en la técnica a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" de una afección o sujeto se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente divulgación, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio o mejoría de una o más enfermedades, síntomas o afecciones relacionadas con trastornos del metabolismo lipídico, enfermedad del hígado graso, hepatitis o disfunción eréctil.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o composición o formulación farmacéutica o agente que se describe en el presente documento es una cantidad de un fármaco o agente que, cuando se administra a un sujeto con una enfermedad o afección, tendrá el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, alivio, mejoría, paliación o eliminación de una o más manifestaciones de la enfermedad o afección en el sujeto. El efecto terapéutico completo no se produce necesariamente por administración de una dosis y puede ocurrir solamente después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco o composición o formulación farmacéutica o agente que se describe en el presente documento es una cantidad de un fármaco o agente que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o reaparición) de una enfermedad o síntomas, o reducir la probabilidad de la aparición (o reaparición) de una enfermedad o síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente mediante la administración de una dosis y puede producirse solamente después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, puede administrarse una cantidad profilácticamente eficaz en una o más administraciones.

Como se usa en el presente documento y como entenderá el experto en la materia, la mención de "un compuesto" o "una composición" pretende incluir sales, solvatos y complejos de inclusión de ese compuesto, así como cualquier forma estereoisomérica, o una mezcla de cualquiera de dichas formas de ese compuesto en cualquier relación.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Cuando los compuestos de la presente divulgación son básicos, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para los compuestos de la presente divulgación incluyen ácido acético, bencenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Cuando los compuestos contienen una cadena lateral ácida, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas para los compuestos de la presente divulgación incluyen sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína.

La administración de cualquiera de las composiciones o formulaciones que se describen en detalle en el presente documento incluye la administración paralela (es decir, la administración de elementos de la formulación al sujeto durante un período de tiempo), la coadministración o la administración secuencial (en la que los elementos de la formulación se administran aproximadamente al mismo tiempo, por ejemplo, con unos pocos segundos a unas pocas horas de diferencia entre sí) y simultánea o coformulación (en la que los elementos de la formulación se combinan o forman un compuesto en una forma de dosificación única adecuada para la administración oral o parenteral).

El tratamiento combinado puede conseguirse mediante la administración de dos o más agentes, por ejemplo, un

inhibidor de la bomba de protones y un secuestrante de ácidos biliares, cada uno de los cuales se formula y se administra por separado, o mediante la administración de dos o más agentes en una única formulación. También se incluyen otras combinaciones en el tratamiento combinado. Por ejemplo, pueden formularse dos agentes juntos y administrarse conjuntamente con una formulación separada que contenga un tercer agente. Aunque los dos o más agentes en el tratamiento combinado pueden administrarse de manera simultánea, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) en minutos, horas, días, o semanas. Por tanto, los dos o más agentes pueden administrarse con una diferencia de minutos entre sí o con una diferencia de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 horas entre sí o con una diferencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí o con una diferencia de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas entre sí. En algunos casos son posibles incluso intervalos más largos. Aunque en muchos casos es deseable que los dos o más agentes utilizados en un tratamiento combinado estén presentes en el interior del cuerpo del paciente a la vez, esto no es necesario.

El tratamiento combinado también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes utilizados en la combinación. Por ejemplo, si se usan el agente X y el agente Y en una combinación, pueden administrarse secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

Un "sujeto" o "paciente" es un mamífero, preferentemente, un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Un "individuo susceptible" o "paciente que lo necesita" es un individuo que padece, está padeciendo o es probable que padezca o está predispuesto a padecer un trastorno del tracto GI superior. En los seres humanos estas afecciones pueden incluir, por ejemplo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la pirosis, la indigestión, la dispepsia, la esofagitis erosiva, la úlcera péptica, la úlcera gástrica, las úlceras inducidas por AINE, las úlceras duodenales, las úlceras esofágicas, la esofagitis, la laringitis, el divertículo de Meckel, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico o faringitis. En los animales estas afecciones pueden incluir, por ejemplo, úlcera péptica del ante-estómago.

Como se usa en el presente documento, "ERGE resistente al tratamiento" se refiere a trastornos crónicos de reflujo que no responden a las terapias actuales para tratar dichas afecciones. Estas terapias incluyen, por ejemplo, la administración de inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes H₂ y diversos antiácidos que son bien conocidos en la técnica.

Una "sustancia nociva", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que provoca daño en el epitelio escamoso estratificado *in vivo*. Los ejemplos de dichas "sustancias nocivas" incluyen ácidos u otras sustancias, incluyendo, pero sin limitación, ácido gástrico, HCl, N-acetilcisteína, pepsina, ácido-pepsina u otro irritante que entre en contacto con el tejido epitelial.

Las expresiones "fluido gástrico" y "jugo gástrico" se usan indistintamente en todo el presente documento y se refieren al medio fluido endógeno del estómago, que incluye agua y secreciones. "Fluido gástrico simulado" significa cualquier fluido que se reconozca generalmente como que proporciona un sustituto útil del fluido gástrico auténtico en experimentos diseñados para evaluar el comportamiento químico o biológico de sustancias en el estómago. Uno de dichos fluidos gástricos simulados es HCl 0,1 N acuoso, pH 1,2. Se entenderá que la expresión "fluido gástrico" o "jugo gástrico" utilizada en toda la divulgación y las reivindicaciones significa fluido gástrico auténtico (es decir, endógeno) o fluido gástrico simulado.

La expresión "forma de retención gástrica" o "vehículo de retención gástrica" denota formas de dosificación que efectúan la liberación sostenida del principio activo en comparación con las formas de dosificación convencionales, talas como los comprimidos o cápsulas habituales, mientras que evitan una dosis inicial indeseablemente alta, efectuándose la liberación de forma continua durante un período relativamente largo de tiempo y controlándose a un nivel terapéuticamente eficaz mediante la retención prolongada de la forma de dosificación en el estómago.

Esta presente divulgación proporciona, en diversas realizaciones, kits de combinación farmacéutica y formas de dosificación de fármacos orales que contienen al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g, solo o en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones, que comprende opcionalmente uno o más agentes adicionales elegidos entre un antiácido, un antagonista del receptor H₂ de histamina, un agonista del ácido γ-aminobutírico-b (GABA-B), un profármaco de un agonista de GABA-B y un inhibidor de proteasas. Estos agentes pueden estar contenidos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación separadas que se administran secuencialmente o simultáneamente.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno esofágico, que es particularmente útil como terapia de primera línea o inicial, que comprende administrar a un paciente que lo necesite

una pauta terapéutica combinada como se describe en los kits y las formas de dosificación que se proporcionan y se analizan en el presente documento. Tratamiento de "primera línea" o "inicial" se refiere al tratamiento en primera instancia después de un nuevo diagnóstico de un trastorno del tracto gastrointestinal superior o después de una recaída de un trastorno del tracto gastrointestinal superior después del cese del tratamiento. Sin embargo, el método de tratamiento puede ser útil en cualquier paciente con trastorno del tracto gastrointestinal superior que no responda a la monoterapia con IBP o secuestrantes de ácidos biliares.

Los fármacos IBP son compuestos de bencimidazol sustituidos que inhiben específicamente la secreción de ácido gástrico al afectar al sistema enzimático H⁺/K⁺ ATPasa (la bomba de protones). Estos fármacos, por ejemplo, esomeprazol, se absorben rápidamente y tienen vidas medias muy cortas. Sin embargo, presentan una unión prolongada a la enzima H⁺/K⁺ ATPasa. El efecto antisecretor alcanza un máximo en aproximadamente 4 días con una dosis de una vez al día. Debido a estas características, los pacientes que comienzan la terapia con IBP no reciben el máximo beneficio del fármaco y la curación puede no comenzar hasta 5 días después de que la terapia comience cuando los IBP se usan solos para la terapia inicial de los trastornos del tracto GI superior.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son inhibidores potentes de la secreción de ácido gástrico, que inhiben la H⁺/K⁺ ATPasa, la enzima implicada en la etapa final de la producción de iones de hidrógeno en las células parietales. La expresión inhibidor de la bomba de protones incluye, pero sin limitación, omeprazol (comercializado con las marcas comerciales PRILOSEC®, LOSEC® o ZEGERID®), lansoprazol (comercializado con las marcas comerciales PREVACID®, ZOTON® o INHIBITOL®), rabeprazol (comercializado con las marcas comerciales RABECID®, ACIPHEX® o PARIET®), pantoprazol (comercializado con las marcas comerciales PROTONIX®, PROTIUM®, SOMAC® o PANTOLOC®), tenatoprazol (también denominado benatoprazol) y leminoprazol, incluyendo los isómeros, enantiómeros y tautómeros de los mismos (por ejemplo, esomeprazol (comercializado con la marca comercial NEXIUM®) y sales alcalinas de los mismos. Las siguientes patentes describen diversos compuestos de bencimidazol adecuados para su uso en la divulgación que se describe en el presente documento: Patente de los EE.UU. N.º 4.045.563, Patente de los EE.UU. N.º 4.255.431, Patente de los EE.UU. N.º 4.359.465, Patente de los EE.UU. N.º 4.472.409, Patente N.º 4.508.905, documento JP-A-59181277, Patente de los EE.UU. N.º 4.628.098, Patente de los EE.UU. N.º 4.738.975, Patente de los EE.UU. N.º 5.045.321, Patente de los EE.UU. N.º 4.786.505, Patente de los EE.UU. N.º 4.853.230, Patente N.º 5.045.552, documento EP-A-295603, Patente de los EE.UU. N.º 5.312.824, documento EP-A-166287, Patente de los EE.UU. N.º 5.877.192, documento EP-A-519365, documento EP5129, documento EP 174.726, documento EP 166.287 y documento GB 2.163.747. Por tanto, los inhibidores de la bomba de protones y sus sales farmacéuticamente aceptables, que se usan de acuerdo con la presente divulgación, son compuestos conocidos y pueden producirse mediante procesos conocidos. En determinadas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, ya sea en una mezcla racémica o solamente el enantiómero(-) de omeprazol (es decir, esomeprazol), como se establece en la Patente de los EE.UU. N.º 5.877.192.

El omeprazol se administra normalmente en una dosis de 20 mg/día para la úlcera duodenal activa durante 4-8 semanas; en una dosis de 20 mg/día para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o la esofagitis erosiva grave durante 4-8 semanas; en una dosis de 20 mg/dos veces al día para el tratamiento del *Helicobacter pylori* (en combinación con otros agentes); en una dosis de 60 mg/día para la úlcera duodenal activa durante 4-8 semanas y hasta 120 mg tres veces/día y en una dosis de 40 mg/día para la úlcera gástrica durante 4-8 semanas. Se contempla que dichas dosificaciones estén dentro del alcance de la presente divulgación. Por tanto, en determinadas realizaciones de la presente divulgación, la cantidad de inhibidor de la bomba de protones que se incluye en forma de dosificación es una cantidad que se considera terapéuticamente eficaz, de acuerdo con las dosis establecidas anteriormente para una diversidad de patologías. En otras realizaciones de la presente divulgación, la dosis de inhibidor de la bomba de protones es sub-terapéutica. Por ejemplo, cuando el fármaco es omeprazol, la forma de dosificación puede contener de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 120 mg de omeprazol.

El lansoprazol se administra normalmente aproximadamente 15-30 mg/día; El rabeprazol se administra normalmente 20 mg/día y el pantoprazol se administra normalmente 40 mg/día. Sin embargo, cualquier dosis terapéutica o sub-terapéutica de estos agentes se considera dentro del alcance de la presente divulgación.

En determinadas realizaciones, el uno o más inhibidores de la bomba de protones incluidos en las formas de dosificación de la presente divulgación se protegen del contacto con el jugo gástrico ácido y se transfieren sin exposición al fluido gástrico hasta que la forma de dosificación alcanza una parte del tracto gastrointestinal donde el pH es casi neutro y puede producirse una absorción rápida del omeprazol.

Los ácidos biliares son ácidos esteroideos que se encuentran predominantemente en la bilis de los mamíferos. Se producen en el hígado por la oxidación del colesterol y se almacenan en la vesícula biliar y se secretan en el intestino en forma de sales. Actúan como tensioactivos, emulsionando los lípidos y ayudando a la absorción y digestión de la grasa y el colesterol de la dieta.

La síntesis de ácidos biliares es un importante consumidor de colesterol. El cuerpo sintetiza aproximadamente 800 mg de colesterol por día y aproximadamente la mitad de eso se usa para la síntesis de ácidos biliares. En total, aproximadamente se secretan 20-30 gramos de ácidos biliares en el intestino a diario; aproximadamente el 90 % de

los ácidos biliares excretados se reabsorben (por transporte activo en el íleon) y se reciclan. Esto se conoce como circulación enterohepática.

5 Puesto que los ácidos biliares están hechos de colesterol endógeno, la circulación enterohepática de los ácidos biliares puede interrumpirse para reducir el colesterol. Esta es la razón terapéutica habitual para administrar secuestrantes de ácidos biliares.

10 Los principales ácidos biliares son: ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido taurocólico y ácido glicocólico. Las distinciones químicas entre los diferentes ácidos biliares son mínimas, dependiendo solo de la presencia o ausencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3, 7 y 12. En los seres humanos, los ácidos biliares más importantes son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico y sus conjugados con taurina y glicina (glicocolato y taurocolato). Algunos mamíferos sintetizan predominantemente ácido desoxicólico.

15 Como tensioactivos o detergentes, los ácidos biliares son potencialmente tóxicos para las células y sus niveles están fuertemente regulados. Funcionan directamente como moléculas de señalización en el hígado y los intestinos activando un receptor de hormonas nuclear conocido como FXR y también NRIH4. Esto da como resultado la inhibición de la síntesis de ácidos biliares en el hígado cuando los niveles de ácidos biliares son demasiado altos. Las pruebas emergentes asocian la activación de FXR con alteraciones en el metabolismo de los triglicéridos, el metabolismo de la glucosa y el crecimiento del hígado.

20 Los secuestrantes de ácidos biliares se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado y los sacan del cuerpo. Esto hace que el cuerpo use más colesterol para producir más ácidos biliares, que se secretan en el intestino delgado, se unen a los secuestrantes de ácidos biliares y se sacan del cuerpo. El resultado final es niveles más bajos de colesterol. Los secuestrantes de ácidos biliares también previenen la absorción de algo de colesterol de la dieta.

30 Los secuestrantes de ácidos biliares actualmente aprobados para su uso humano son compuestos poliméricos que sirven como resinas de intercambio iónico. Los secuestrantes de ácidos biliares intercambian aniones tales como los iones cloruro por ácidos biliares. Al hacer eso, se unen a los ácidos biliares y los secuestran de la circulación enterohepática. Puesto que los secuestrantes de ácidos biliares son estructuras poliméricas grandes, no se absorben bien desde el intestino hacia el torrente sanguíneo. Por tanto, los secuestrantes de ácidos biliares, junto con cualquier ácido biliar unido al fármaco, se excretan a través de las heces después del paso a través del tracto gastrointestinal. Los secuestrantes de ácidos biliares de ejemplo incluyen, por ejemplo, colestiramina (comercializada con la marca comercial QUESTRAN®), colesevelam (comercializado con la marca comercial WELCHOL®) y colestipol (comercializado con la marca comercial COLESTID®) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 La presente divulgación también se refiere a una forma de dosificación que proporciona la liberación de al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g para reducir los síntomas del reflujo de ácido biliar en un paciente, así como la liberación tanto de al menos un secuestrante de ácidos biliares como de al menos un inhibidor de la bomba de protones para reducir los síntomas tanto del reflujo de ácidos biliares como del reflujo de ácidos gástricos en un paciente.

45 Las composiciones que comprenden los agentes activos que se desvelan en el presente documento también pueden formularse para incluir o administrarse junto con otros agentes para tratar el tracto gastrointestinal, tales como bloqueantes del receptor de histamina H₂, agentes de motilidad (gastroprocinéticos), antiácidos, agentes antiulcerosos, agonistas del ácido γ-aminobutírico-b (GABA-B), profármacos de agonistas de GABA-B y/o inhibidores de proteasas. Los ejemplos no limitantes de estos agentes adicionales incluyen los seleccionados entre el grupo que
50 consiste en cinitaprida, cisaprida, fedotozina, loxiglumida, alexitol sódico, almagato, hidróxido de aluminio, silicato de aluminio y magnesio, fosfato de aluminio, azuleno, gel de carbonato de aluminio básico, aluminato de bismuto, fosfato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrito de bismuto, carbonato de calcio, aminoacetato de dihidroxialuminio, carbonato de dihidroxialuminio y sodio, ebimar, magaldrato, hidróxido carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, peróxido de magnesio, fosfato de magnesio (tribásico), silicatos de
55 magnesio, citrato de potasio, bicarbonato de sodio, complejo de aceglutamida de aluminio, acetoxolona, aldioxo, arbaprostil, clorhidrato de benexato, carbenoxolona, cetraxato, cimetidina, subcitrate de bismuto coloidal, ebrotidina, ecabet, enprostil, esaprazol, famotidina, gefamato, guayazuleno, irsogladina, misoprostol, nizatidina, omoprostil, γ-Oryzanol, pifamina, pirenzepina, plaunotol, polaprecinc, ranitidina, rebamipida, rioprostil, rosaprostol, rotraxato, acetato de roxatidina, sofalcona, spizofarona, sucralfato, telenzepina, teprenona, trimoprostil, tritiozina, troxipida, zolimidina, baclofeno, R-baclofeno, XP19986 (N.º de Registro de CAS 847353-30-4), pepstatina y otros inhibidores
60 de la pepsina (por ejemplo, benzoato de sodio); e inhibidores de quimotripsina y tripsina. Los expertos en la materia conocen una amplia diversidad de inhibidores de tripsina y quimotripsina y pueden usarse en los métodos que se describen en el presente documento. Dichos inhibidores de tripsina y quimotripsina pueden incluir inhibidores de la vía del factor tisular; α-2 antiplasmina; miembros de la familia de serpina α-1 anti quimotripsinas; gelina; hirustasina; eglinas incluyendo eglina C; inhibidores de *Bombyx mori* (véase; por ejemplo; el documento JP 4013698 A2 y el documento JP 04013697 A2; N.º de registro de CA 142628-93-1); hirudina y variantes de la misma; inhibidor de la

proteasa leucocitaria secretora (SLP1); α -1 anti-tripsina; inhibidores de la proteasa de Bowman-Birk (BBI); inhibidores de la quimotripsina representados por los N.º de registro de CAS 306762-66-3, 306762-67-4, 306762-68-5, 306762-69-6, 306762-70-9, 306762-71-0, 306762-72-1, 306762-73-2, 306762-74-3, 306762-75-4, 178330-92-2, 178330-93-3, 178330-94-4, 81459-62-3, 81459-79-2, 81460-01-7, 85476-59-1, 85476-62-6, 85476-63-7, 85476-67-1, 85476-70-6, 85858-66-8, 85858-68-0, 85858-69-1, 85858-70-4, 85858-71-5, 85858-72-6, 85858-73-7, 85858-75-9, 85858-77-1, 85858-79-3, 85858-81-7, 85858-83-9, 85858-84-0, 85858-85-1, 85858-87-3, 85858-89-5, 85858-90-8, 85858-92-0, 85879-03-4, 85879-05-6, 85879-06-7, 85879-08-9, 85858-74-8, 90186-24-6, 90185-93-6, 89703-10-6, 138320-33-9 (YS3025), 94149-41-4 (MR889), 85858-76-0, 89703-10-6, 90185-92-5, 90185-96-9, 90185-98-1, 90186-00-8, 90186-01-9, 90186-05-3, 90186-06-4, 90186-07-5, 90186-08-6, 90186-09-7, 90186-10-0, 90186-11-1, 90186-12-2, 90186-13-3, 90186-14-4, 90186-22-4, 90186-23-5, 90186-24-6, 90186-25-7, 90186-27-9, 90186-28-0, 90186-29-1, 90186-31-5, 90186-35-9, 90186-43-9, 90209-88-4, 90209-89-5, 90209-92-0, 90209-94-2, 90209-96-4, 90209-97-5, 90210-01-8, 90210-03-0, 90210-04-1, 90210-25-6, 90210-26-7, 90210-28-9, 90230-84-5, 90409-84-0, 95460-86-9, 95460-87-0, 95460-88-1, 95460-89-2, 95460-91-6, 114949-00-7, 114949-01-8, 114949-02-9, 114949-03-0, 114949-04-1, 114949-05-2, 114949-06-3, 114949-18-7, 114949-19-8, 114964-69-1, 114964-70-4, 90764-44-2 (quimostatina), 30827-99-7 (Pefabloc), 618-39-3 (benzamidina), 80449-31-6 (urinistatina), 130982-43-3, 197913-52-3, 179324-22-2, 274901-16-5, 792163-40-7, 339169-59-4, 243462-36-4, 654671-78-0, 55123-66-5 (leupeptina), 901-47-3, 4272-74-6, 51050-59-0, 221051-66-7, 80449-31-6, 55-91-4, 60-32-2, 88070-98-8, 87928-05-0, 402-71-1 (bencenosulfonamida), 139466-47-0, CI-2A (véase el documento US5167483), CI-2A (véase el documento SEO9205239), WCI-3 (véase Shibata et al. 1988 *J Biochem* (Tokio) 104: 537-43), WCI-2 (véase Habu et al. 1992 *J Biochem* (Tokio) 111: 249-58) y WCI-x (Habu et al., citado anteriormente) y 178330-95-5; y compuestos con actividad de inhibición de quimotripsina descritos en las publicaciones de Patente JP 56092217 A2, US4755383, US4755383, US4639435, US4620005, US4898876 y EP0128007.

Los principios activos utilizados en comprimidos, es decir, secuestrantes de ácidos biliares solos o en combinación con inhibidores de la bomba de protones, son bien conocidos en la técnica y muchos están disponibles en el mercado. Si se desea, los fármacos también pueden fabricarse usando una metodología bien conocida en la técnica.

Formulación y administración

Fabricación de preparaciones farmacéuticas: Los agentes activos utilizados en las composiciones de la presente divulgación se formularán normalmente de acuerdo con métodos que son estándar en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Ed. 1995 Mack Publishing Co. Easton Pa.). Los fármacos pueden prepararse en mezcla con excipientes convencionales, vehículos, tampones, agentes aromatizantes, etc. Los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación: agua; soluciones salinas; alcoholes; goma arábiga; aceites vegetales; alcoholes bencílicos; polietilenglicoles; gelatina; hidratos de carbono, tales como lactosa, amilosa o almidón; estearato de magnesio; talco; ácido silícico; parafina; aceite esencial; ésteres de ácidos grasos; hidroximetilcelulosa; polivinilpirrolidona; etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes adyuvantes tales como: lubricantes; conservantes; disgregantes; estabilizadores tales como ciclodextranos; agentes humectantes; emulsionantes; sales; tampones; agentes colorantes naturales o artificiales; agentes aromatizantes naturales o artificiales; o sustancias aromáticas. Las preparaciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más de los siguientes: mono glicérido acetilado, aspartamo, betacaroteno, estearato de calcio, cera de carnauba, acetato de celulosa, ácido cítrico, ácido cítrico anhidro, dióxido de silicio coloidal, azúcar de repostería, crospovidona, docusato sódico, alcohol etílico, óxido férrico, fructosa, gelatina, glicerina, monoestearato de glicerilo (por ejemplo, monoestearato de glicerilo 40-50), triacetato de glicerilo, HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, alcohol isopropílico, monohidrato de lactosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, maltol, manitol, ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico (por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico de tipo C), metilcelulosa, celulosa microcristalina, monoglicirricinato de amonio, alcohol n-butílico, parafina, alginato de propilenglicol de pectina, poliácido, polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 6000), polisorbato 80, polivinilpirrolidona, povidona, propilenglicol, goma laca, dióxido de silicio, carbonato de sodio, citrato de sodio, hidróxido de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco, dióxido de titanio, citrato de trietilo y goma de xantano. En determinadas realizaciones, se usan tampones que pueden elevar el pH del estómago. Por ejemplo, pueden incluirse tampones de bicarbonato en el recubrimiento externo o como una capa separada, de disolución rápida inmediatamente debajo del recubrimiento externo.

El recubrimiento entérico que rodea el núcleo puede aplicarse usando técnicas de recubrimiento convencionales. Los materiales utilizados para formar el recubrimiento entérico pueden disolverse o dispersarse en disolventes orgánicos o acuosos y pueden incluir uno o más de los siguientes: copolímeros de ácido metacrílico; goma laca; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo; trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa; carboximetilcelulosa; ftalato de acetato de celulosa; u otros polímeros de recubrimiento entérico adecuados. El pH al que se disolverá el recubrimiento entérico puede controlarse mediante el polímero o la combinación de polímeros seleccionados y/o la relación de grupos colgantes. Por ejemplo, las características de disolución del recubrimiento pueden alterarse mediante la relación de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster. Las capas de recubrimiento entérico también pueden contener plastificantes farmacéuticos tales como: citrato de trietilo; ftalato de dibutilo; triacetina; polietilenglicoles; polisorbatos; etc. También pueden incluirse aditivos tales como agentes dispersantes, colorantes, agentes anti-adherentes y antiespumantes.

5 Fabricación de formas de dosificación en comprimidos: Los comprimidos pueden fabricarse usando tecnología convencional bien conocida en la técnica. Los fármacos utilizados en el núcleo o en el recubrimiento externo pueden granularse mediante métodos tales como doble compresión, granulación por baja cizalla o alta cizalla, granulación en húmedo o granulación en lecho fluido. Los recubrimientos externos pueden formarse preparando una mezcla que contiene polímeros apropiados y una cantidad suficiente de fármaco para producir una dosis terapéuticamente eficaz. Después, la solución puede pulverizarse sobre núcleos preformados, recubiertos con recubrimiento entérico, para producir los comprimidos finales. Si se desea, puede intercalarse una capa tamponante o una capa que contenga otros agentes entre el núcleo recubierto con recubrimiento entérico y el recubrimiento exterior.

10 En determinadas realizaciones, se prepara una composición farmacéutica añadiendo un excipiente farmacéuticamente aceptable al compuesto mencionado anteriormente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo como principio activo del medicamento de la presente divulgación. Como medicamento de la presente divulgación, una sustancia, en sí, que se selecciona entre el grupo que consiste en el derivado de alquilendioxi-benceno y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo pueden administrarse a un mamífero, incluyendo el ser humano. En determinadas realizaciones, se administran composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las sustancias mencionadas anteriormente como principio activo y uno o más de los aditivos farmacéuticos a un paciente.

20 Puede usarse una diversidad de vías de administración de acuerdo con la presente divulgación. Una cantidad eficaz del péptido que se describe en el presente documento puede administrarse por vía parenteral, por vía oral, por inhalación, por vía nasal, por vía bucal o por medio de un reservorio implantado.

25 Los ejemplos de la composición farmacéutica incluyen formulaciones para la administración oral tales como comprimidos, cápsulas, gránulos subutilizados, polvos, píldoras, trociscos, comprimidos sublinguales y preparaciones líquidas, y formulaciones para la administración parenteral tales como inyecciones, supositorios, pomadas, parches y similares.

30 En determinadas realizaciones, se usan formulaciones incluyendo las que liberan lentamente el agente a lo largo del tiempo, tales como las que se encuentran en pastillas para chupar, chicles y parches bucales. En otras realizaciones, se usan formulaciones que incluyen agentes en una composición ingerible bioadherente, tales como las que se encuentran en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.858.391 y 5.670.163 de Cuca, et al. El agente también puede formularse en forma de un líquido o en forma de un comprimido, píldora, cápsula o polvo que se ha de disolver en un líquido y, preferentemente, es sorbido lentamente por el paciente.

35 Los agentes protectores que se desvelan en el presente documento y las composiciones que comprenden los agentes pueden administrarse por ingestión oral, chicle o pastilla para chupar (para el tratamiento del epitelio esofágico) o por otros medios.

40 Determinadas realizaciones abarcan cuando el agente proporciona protección contra el daño por una sustancia nociva al epitelio después de un corto período de contacto con el epitelio. En determinadas realizaciones, el período de contacto puede ser, por ejemplo, inferior o igual a 1 hora, inferior o igual a 30 minutos, inferior o igual a 15 minutos, inferior o igual a 10 minutos, inferior o igual a 5 minutos, inferior o igual a 1 minuto. En una realización preferida, el epitelio se pone en contacto con o se expone al agente durante aproximadamente 1 a 5 minutos.

45 Los comprimidos y cápsulas para la administración oral generalmente se proporcionan en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse añadiendo excipientes farmacéuticos habituales tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, agentes disgregantes, materias colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con un método bien conocido, por ejemplo, mediante el uso de un agente de recubrimiento entérico. Por ejemplo, cargas tales como celulosa, manitol y lactosa; agentes disgregantes tales como almidón, polivinilpirrolidona, derivados de almidón y almidón glicolato de sodio; lubricantes tales como estearato de magnesio; Pueden usarse agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio y similares.

50 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden proporcionarse en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires, así como formulaciones secas que pueden volverse a disolver antes de su uso con agua o un medio adecuado. Esas preparaciones líquidas pueden contener aditivos habituales, por ejemplo, agentes de suspensión tales como sorbitol, jarabes, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas; emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano y goma arábiga; medios no acuosos incluyendo aceites comestibles tales como aceite de almendra, aceite de coco rectificado, ésteres oleosos (por ejemplo, ésteres de glicerina), propilenglicol y alcohol etílico; conservantes tales como éster metílico, éster etílico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico y ácido sórbico; y agentes aromatizantes habituales y materias colorantes según se requiera.

65 Las formulaciones para la administración oral pueden fabricarse de acuerdo con un método bien conocido en la

técnica, por ejemplo, mediante mezcla, llenado, compresión y similares. Además, también es posible dispersar el principio activo en una formulación que contenga una gran cantidad de carga por mezcla repetitiva. Adicionalmente, también pueden añadirse agentes tensioactivos, agentes humectantes, etc., de manera que se pueda obtener una dispersión uniforme del principio activo.

5 La combinación de dos o más principios activos en una forma de dosificación única da como resultado la posibilidad de interacciones químicas entre las sustancias farmacológicas activas. Por ejemplo, los principios activos ácidos y básicos pueden reaccionar entre sí y los principios activos ácidos pueden facilitar la degradación de sustancias ácidas lábiles. Por tanto, en determinadas formas de dosificación, las sustancias ácidas y básicas pueden separarse físicamente como dos capas distintas o aisladas en un comprimido o en el núcleo y la cubierta de un comprimido recubierto mediante prensa. Los agentes adicionales que son compatibles con sustancias ácidas y básicas, tienen la flexibilidad de colocarse en cualquier capa. En determinadas composiciones de capas múltiples, al menos un principio activo puede tener recubrimiento entérico. En determinadas realizaciones de los mismos, al menos un principio activo puede presentarse en una forma de liberación controlada. En determinadas realizaciones en las que se usa una combinación de tres o más sustancias activas, pueden presentarse como segmentos físicamente aislados de un comprimido de un comprimido de múltiples capas, que puede tener opcionalmente un recubrimiento pelicular.

20 Las combinaciones terapéuticas que se describen en el presente documento pueden formularse en forma de un comprimido o cápsula que comprende una pluralidad de perlas, gránulos o microgránulos. Todos los principios activos, incluyendo las vitaminas de la combinación, se formulan en gránulos o perlas o microgránulos que se recubren adicionalmente con un recubrimiento protector, un recubrimiento entérico o un recubrimiento pelicular para evitar las posibles interacciones químicas. La granulación y el recubrimiento de gránulos o perlas se realiza usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Al menos un principio activo puede presentarse en una forma de liberación controlada. Finalmente, estos gránulos o perlas recubiertos se cargan en cápsulas de gelatina dura o se comprimen para conformar comprimidos.

30 Las combinaciones terapéuticas que se describen en el presente documento pueden formularse en forma de una cápsula que comprende microcomprimidos o minicomprimidos de todos los principios activos. Los microcomprimidos de los agentes individuales pueden prepararse usando procedimientos farmacéuticos bien conocidos de fabricación de comprimidos como compresión directa, granulación en seco o granulación en húmedo. Los microcomprimidos individuales pueden cargarse en cápsulas de gelatina dura. Una forma de dosificación final puede comprender uno o más microcomprimidos de cada componente individual. Los microcomprimidos pueden tener recubrimiento pelicular o entérico.

35 Las combinaciones terapéuticas que se describen en el presente documento pueden formularse como una cápsula que comprende uno o más microcomprimidos y polvo, o uno o más microcomprimidos y gránulos o perlas. Con el fin de evitar interacciones entre fármacos, algunos principios activos de dicha combinación pueden formularse en forma de microcomprimidos y los otros pueden cargarse en cápsulas en forma de polvo, gránulos o perlas. Los microcomprimidos pueden tener recubrimiento pelicular o entérico. Al menos un principio activo puede presentarse en forma de liberación controlada.

45 Las combinaciones terapéuticas que se describen en el presente documento pueden formularse de manera los principios activos se distribuyan en la fase interna y externa de los comprimidos. En un intento de dividir componentes químicamente incompatibles de la combinación propuesta, pocos componentes interactivos se convierten en gránulos o perlas usando procedimientos farmacéuticos bien conocidos en la técnica anterior. Los gránulos o perlas preparados (fase interna) después se mezclan con la fase externa que comprende los principios activos restantes y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La mezcla, que comprende de este modo la fase interna y externa, se comprime en comprimidos o se moldea en comprimidos. Los gránulos o perlas pueden ser perlas o gránulos de liberación controlada o de liberación inmediata y pueden recubrirse adicionalmente usando un polímero entérico en un sistema acuoso o no acuoso, usando métodos y materiales que se conocen en la técnica.

50 Las combinaciones terapéuticas que se describen en el presente documento pueden formularse en forma de una unidad de dosificación única que comprende un agente tamponante adecuado. Todos los ingredientes en polvo de dicha combinación se mezclan y se añade una cantidad adecuada de uno o más agentes tamponantes a la mezcla para minimizar las posibles interacciones.

60 Los agentes que se describen en el presente documento, solos o en combinación, pueden combinarse con cualquier excipiente o medio farmacéuticamente aceptable. Por tanto, pueden combinarse con materiales que no produzcan una reacción adversa, alérgica o de otro modo no deseada cuando se administren a un paciente. Los vehículos o medios utilizados pueden incluir disolventes, dispersantes, recubrimientos, agentes promotores de la absorción, agentes de liberación controlada y uno o más excipientes inertes (que incluyen almidones, polioles, agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares), etc. Si se desea, las dosificaciones en comprimidos de las composiciones desveladas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Los agentes que se describen en el presente documento, solos o en combinación, pueden formularse usando la tecnología Nanocrystal® (Elan Corporation, Dublín, Irlanda).

Los agentes pueden ser un ácido o base libre, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos. Los sólidos pueden disolverse o dispersarse inmediatamente antes de la administración o antes. En algunas circunstancias, las preparaciones incluyen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Las formulaciones pueden

5 contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Los agentes farmacéuticos pueden esterilizarse mediante esterilización por filtración o mediante otros medios adecuados.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la invención generalmente incluirán una cantidad del uno o más compuestos activos con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución acuosa estéril, para proporcionar un intervalo de concentraciones finales, dependiendo del uso previsto. Las técnicas de preparación son generalmente bien conocidas en la técnica, como se ejemplifica en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19^a ed., Mack Publishing Company, 1995.

15 El agente puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales se preparan a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. En algunas realizaciones, la sal puede ser una sal de amonio, calcio, magnesio, potasio o sodio. Los ejemplos de sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, benetamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2dimethylaminoethanol, dietanolamina, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, epolamina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metil-glucamina, meglumina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trolamina, trometamina. Los ejemplos de otras sales incluyen tris, arecolina, arginina, bario, betaína, bismuto, cloroprocaína, colina, clemizol, deanol, imidazol y morfolinoetanol.

20 Los agentes de la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido u oblea que contiene una cantidad predeterminada del principio activo, microgránulo, gel, pasta, jarabe, bolo, electuario, suspensión, cápsula; polvo; gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, a través de una formulación liposómica (véase, por ejemplo, el documento EP736299) o en alguna otra forma. Las composiciones administradas por vía oral pueden incluir aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes, agentes aromatizantes y humectantes. Las formulaciones administradas por

30 vía oral, tales como los comprimidos, pueden estar opcionalmente recubiertas o ranuradas y se formulan de manera de proporcionar una liberación sostenida, retardada o controlada del principio activo en las mismas.

40 Vehículos de retención gástrica

Una formulación tradicional de liberación sostenida oral libera la mayor parte del fármaco en el colon. Por tanto, las formas de dosificación de liberación sostenida clínicamente aceptables preparadas con tecnología convencional pueden no resultar satisfactorias cuando un fármaco particular tiene una ventana de absorción en una región particular del tracto gastrointestinal, tales como los segmentos del duodeno y el yeyuno superior. En dichos casos,

45 se emplea un sistema de entrega de fármacos de retención gástrica para ayudar a retener el principio activo en el estómago, asistiendo de este modo y mejorando la entrega sostenida del fármaco.

50 Actualmente se usan varios enfoques para prolongar el tiempo de retención gástrica. Estos incluyen sistemas flotantes de entrega de fármacos, también conocidos como sistemas hidrodinámicamente equilibrados, sistemas de hinchamiento y expansión, sistemas bioadhesivos poliméricos, sistemas de forma modificada, sistemas de alta densidad y otros sistemas de vaciado gástrico retardado. Por ejemplo, Dave et al. *AAPS Pharm-SciTech* 2004; 5(2), 1-6, publican un sistema de entrega de fármacos de retención gástrica de clorhidrato de ranitidina usando los principios de preparación de flotación, en el que se evaluaron la goma de guar, la goma de xantano y la hidroxipropilmetilcelulosa para determinar las propiedades de formación de gel, se usó bicarbonato de sodio como agente generador de gas y se investigaron los efectos del ácido cítrico y el ácido esteárico sobre el perfil de liberación del fármaco y las propiedades flotantes. De forma similar, Narendra et al. *AAPS PharmSciTech* 2006, 7(2), E1-7, publica el desarrollo de un sistema de entrega de fármacos flotante gástrico optimizado que contiene tartrato de metoprolol como fármaco modelo, en el que la forma de dosificación se preparó como comprimido bicapa que comprende una capa de carga de fármaco y una capa flotante en una relación adecuada para proporcionar una

60 densidad aparente más baja que la de los fluidos gástricos para permanecer flotando en el contenido del estómago.

Los expertos en la materia conocen otras variaciones de composiciones de vehículos de retención gástrica y son adecuadas para su uso con las composiciones y métodos que se describen en detalle y que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de fabricación de una forma de dosificación de retención gástrica de cualquiera de las composiciones que se describen en el presente documento, en los que dicho método comprende (a) formar un comprimido que comprende cualquier

composición que se describe en el presente documento, un aglutinante y un agente generador de gas farmacéuticamente aceptable, (b) rodear el comprimido con una membrana expandible, hidrófila, permeable al agua y sustancialmente impermeable al gas, y (c) sellar la membrana para retardar el escape de gas desde dentro de la membrana sellada. Una etapa opcional adicional comprende (d) encapsular el comprimido sellado con membrana dentro de una cubierta que se disgrega sin retardo tras el contacto con el fluido gástrico.

Principio activo

El principio activo en las formas de dosificación de retención gástrica de la presente invención incluye cualquiera de las composiciones que se describen en detalle y que se desvelan en el presente documento en una cantidad como se contempla y se describe a continuación.

El componente de comprimido contiene el principio activo (por ejemplo, al menos un secuestrante de ácidos biliares, solo o en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y/u opcionalmente uno o más de otros agentes) en una cantidad terapéuticamente eficaz. Normalmente, el uno o más principios activos están presentes en una cantidad de entre el 10 % y aproximadamente el 50 % del peso total del comprimido, preferentemente entre aproximadamente el 15 % y aproximadamente el 40 %. Un experto en la técnica farmacéutica o médica puede determinar fácilmente otras dosificaciones terapéuticamente eficaces.

Aglutinante

El componente de comprimido de la forma de dosificación de retención gástrica comprende el principio activo (por ejemplo, al menos un secuestrante de ácidos biliares o combinaciones de al menos un secuestrante de ácidos biliares y al menos un inhibidor de la bomba de protones), un agente generador de gas y un aglutinante. Los aglutinantes (también denominados agentes humectantes) son agentes utilizados para mejorar la cohesividad de la formulación de comprimido, garantizando que el comprimido permanezca intacto después de la formación. Los aglutinantes adecuados para su uso en el vehículo de retención gástrica para su uso con la presente invención incluyen, pero sin limitación, poloxámeros, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 3350), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Myrj), palmitoestearato de glicerilo (por ejemplo, Precirol AT05), polioxietileno alquil éteres, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol 888), estearoíl macrogol-32-glicérido (por ejemplo, Gelucire), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, derivados de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearatos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxiopropileno (por ejemplo, Lutrol o Pluronic), almidones, gelatina, azúcares, tales como lactosa, sacarosa, glucosa y melaza, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etilcelulosa y ceras. Los aglutinantes adecuados también incluyen Myrj52 (en particular Myrj52P o Myrj52FL), Lutrol F68, Compritol888, Gelucire 50/13, PEG 3350, Precirol ATO5, metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

El aglutinante está presente en el componente de comprimido en una cantidad eficaz para proporcionar cohesión a la forma de comprimido final. La cantidad apropiada de aglutinante puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica farmacéutica y dependerá, entre otras cosas, del aglutinante particular utilizado y del método de preparación del comprimido. El aglutinante puede estar presente en el comprimido en una cantidad de entre aproximadamente el 8 % y aproximadamente el 15 % del peso total del comprimido.

Agente generador de gas

Puede incluirse un agente generador de gas en el componente de comprimido para generar el dióxido de carbono gaseoso que da como resultado la expansión del componente de membrana tras el contacto con jugo gástrico. Son agentes generadores de gas adecuados, por ejemplo, sólidos que liberan este propio gas, por ejemplo, con la acción del fluido corporal o los iones de hidrógeno presentes en el mismo. Dichos agentes generadores de gas son, por ejemplo, aquellos capaces de liberar dióxido de carbono e incluyen, pero sin limitación, sales mono y dibásicas farmacéuticamente aceptables de ácido carbónico, por ejemplo, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos o carbonato de amonio.

Dichas sales mono o dibásicas de ácido carbónico son especialmente hidrogenocarbonato de sodio (bicarbonato de sodio) o carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina de sodio o mezclas de los mismos. Con el fin de aumentar el desprendimiento del dióxido de carbono, puede añadirse a los carbonatos mencionados el componente ácido que se usa habitualmente en mezclas efervescentes, por ejemplo, dihidrogenofosfato de sodio o hidrogenofosfato de disodio, tartrato de sodio, ascorbato de sodio o citrato de sodio. También son adecuadas las levaduras que son igualmente capaces de generar dióxido de carbono gaseoso. Cuando se usan levaduras, por ejemplo, levadura de panadería, los nutrientes necesarios, por ejemplo, glucosa, se añaden a la formulación. En determinadas realizaciones, el agente generador de gas será hidrogenocarbonato de sodio.

El agente generador de gas puede estar presente en el componente de comprimido en una cantidad entre aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 82 % del peso total del comprimido. En determinadas realizaciones, el agente generador de gas está presente de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 82 %

del peso total del comprimido.

Otros agentes

5 Además del principio activo, el aglutinante y el agente generador de gas, el componente de comprimido también puede incluir uno o más de los diluyentes, sustancias de deslizamiento, lubricantes, acidulantes, agentes de hinchamiento, tensioactivos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Un diluyente es una sustancia que se añade para aumentar el volumen de una mezcla y hacer que un comprimido tenga un tamaño práctico para la granulación, la compresión o el moldeo cuando solo hay presente una pequeña cantidad de principio activo. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, celulosa, almidón seco, azúcar en polvo, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, cloruro de sodio, caolín, manitol, sorbitol, sacarosa, inositol. En determinadas realizaciones, el diluyente es lactosa, sorbitol, manitol, celulosa o almidón. Una sustancia de deslizamiento (o agente de potenciación de flujo) es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla en polvo. Las sustancias de deslizamiento habitualmente utilizadas incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, fosfato de calcio tribásico y talco. Las sustancias de deslizamiento útiles en la presente invención incluyen estas sustancias de deslizamiento habitualmente utilizadas. En determinadas realizaciones, la sustancia de deslizamiento es Aerosil 200, dióxido de silicio coloidal. Un lubricante es una sustancia que tiene varias funciones en la preparación del componente de comprimido de la presente invención, incluyendo evitar la adhesión del material del comprimido a la superficie de las matrices y los punzones, reduciendo la fricción entre partículas, facilitando la expulsión del comprimido desde la cavidad de la matriz y, en algunos casos, mejorando la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes utilizados habitualmente incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral ligero, benzoato de sodio, estearil-fumarato de sodio y polietilenglicol (PEG). Cualquiera de los lubricantes utilizados habitualmente es adecuado para su uso en la presente invención. En una realización, se usa estearato de magnesio como lubricante. Puede añadirse un acidulante para aumentar la liberación de dióxido de carbono de este hidrogenocarbonato de sodio. Los acidulantes utilizados habitualmente incluyen ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico y ácido tartárico. Será evidente a partir de lo anterior que una sola sustancia puede servir para más de uno de los fines descritos anteriormente.

30 Agentes de hinchamiento

Además de los agentes generadores de gas mencionados anteriormente, para intensificar la acción del agente también es posible usar agentes de hinchamiento hidrófilos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, derivados de celulosa eterificados parcialmente, almidones, poli-N-vinilamidas alifáticas o alifáticas hidrosolubles, alcoholes polivinílicos, poliacrilatos, polimetacrilatos, polietilenglicoles o mezclas de estos adyuvantes. En determinadas realizaciones, el agente de hinchamiento hidrófilo también puede servir como aglutinante.

Son derivados de celulosa parcialmente eterificados e hidrófilos, por ejemplo, los éteres de alquilo inferior de celulosa que tienen un grado promedio de sustitución molar (SM) de más de 1 y menos de 3 y un grado promedio de polimerización de aproximadamente 100-5000.

El grado de sustitución es una medida de la sustitución de los grupos hidroxilo con grupos alcoxi inferiores por unidad de glucosa. El grado promedio de sustitución molar (SM) es un valor medio e indica el número de grupos alcoxi inferiores por unidad de glucosa en el polímero.

El grado promedio de polimerización (GP) es, asimismo, un valor medio e indica el número promedio de unidades de glucosa en el polímero de celulosa.

Los alquil éteres inferiores de celulosa son, por ejemplo, derivados de celulosa que están sustituidos en el grupo hidroximetilo (grupo hidroxilo primario) de la unidad de glucosa que forma las cadenas de celulosa y, opcionalmente, en el segundo y tercer grupo hidroxilo secundario con grupos alquilo C₁-C₄, especialmente metilo o etilo, o con grupos alquilo 1-C₄ sustituidos, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxilpropilo, carboximetilo o 2-carboxietilo.

Los éteres de alquilo inferior de celulosa adecuados incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de sodio) o metilcarboximetilcelulosa (asimismo, en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de sodio).

Un almidón adecuado para su uso como agente de hinchamiento hidrófilo es, por ejemplo, una mezcla de aproximadamente un 15-20 % de amilosa (masa molar de aproximadamente 50.000 a 200.000) y un 80-85 % de amilopectina (masa molar de aproximadamente 100.000 a 1.000.000), por ejemplo, arroz, almidón de trigo o patata, y también derivados de almidón, tales como amilopectina parcialmente sintética, por ejemplo, carboximetilamilopectina de sodio y alginatos del tipo de ácido algínico.

Las poli-N-vinilamidas alifáticas o cíclicas hidrosolubles incluyen, por ejemplo, poli-N-vinil-metilacetamida, poli-N-viniletilacetamida, poli-N-vinilmetil-propionamida, poli-N-viniletilpropionamida, poli-N-vinilmetilpropionamida, poli-N-

vinil-2-pirrolidona, poli-N-vinil-2-piperidona, poli-N-vinil- ϵ -caprolactama, poli-N-vinil-5-metil-2-pirrolidona o poli-N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, especialmente poli-N-vinilpirrolidona que tiene una masa molar media de aproximadamente 10.000-360.000, por ejemplo, la polivinilpirrolidona obtenible con la marca comercial Kollidon® (BASF).

5 Los alcoholes polivinílicos adecuados tienen una masa molar media de aproximadamente 15.000 a 250.000 y un grado de hidrólisis de aproximadamente el 70-99 %. En determinadas realizaciones, los alcoholes polivinílicos tienen un grado de hidrólisis de aproximadamente el 70-88 % (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado), por ejemplo, el alcohol polivinílico obtenible con el nombre comercial Mowiol® (Hoechst) denotado por MOWIOL 3-83, 4-80, 4-88, 5-88 u 8-88.

10 Los poliacrilatos hidrófilos que pueden usarse como agentes de hinchamiento tienen un peso molecular medio de aproximadamente $8,6 \times 10^5$ a $1,0 \times 10^6$. Las cadenas de ácido poliacrílico llevan un número mayor o inferior a cadenas laterales cortas, por lo que las formas comerciales individuales difieren en este aspecto, así como en que tienen diferentes pesos moleculares. En algunas realizaciones, se usan derivados de ácido poliacrílico neutralizados (por ejemplo, con solución acuosa diluida de hidróxido de sodio) de la forma comercial Carbopol® (Goodrich), por ejemplo, CARBOPOL 934 P o CARBOPOL 940.

15 Los polimetacrilatos adecuados son análogamente hinchables y tienen un peso molecular medio 6 de más de $1,0 \times 10^6$. Las formas comerciales que pueden usarse incluyen los polímeros de ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico del tipo Eudragit®, por ejemplo, EUDRA-GIT L o EUDRAGIT S (Rohm GmbH).

20 Los polietilenglicoles adecuados tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 4000 a 6000. Se prefieren formas comerciales de calidad farmacéutica, por ejemplo, polietilenglicol como Lutrol® (BASF), Polydiol®, Polywachs® (Huls), Polyglykol®, Lanogen® (Hoechst), Carbowax® (Union Carbide), Plurocol® (Wyandotte) o Tetric® (Kuhlmann).

25 Los agentes de hinchamiento hidrófilos adecuados también son homopolímeros, tales como metacrilato de polihidroxiálquilo que tiene un peso molecular de 5.000 a 5.000.000 hidrogeles aniónicos o catiónicos, mezclas de agar y carboximetilcelulosa, agentes hinchables que consisten en metilcelulosa en mezcla con agar débilmente reticulado o polímeros hinchables con agua que pueden producirse mediante dispersión de un copolímero finamente particulado de anhídrido de ácido maleico y estireno, o tragacanto, gelatina o resinas de intercambio iónico hinchables.

30 Son intercambiadores iónicos hinchables, por ejemplo, resinas de copolímeros que tienen grupos ácidos, por ejemplo, grupos de ácido sulfónico o formas de sal de los mismos basadas en estirenodivinilbenceno. Dichas resinas de copolímero consisten en polímeros de estireno reticulados que pueden obtenerse por copolimerización de estireno con divinilbenceno como agente de reticulación. Se usan reacciones de derivación habituales, por ejemplo, reacciones de sulfonación, para incorporar grupos ácidos, tales como grupos sulfo, en la estructura. La preparación y las propiedades de estas resinas son conocidas. Se hace referencia al artículo en *Ullmanns Enzyklopedie der Technischen Chemie*, 4ª edición, vol. 13, págs. 279 y siguientes y a Kirk-Othmer, *Encyclopaedia of Chemical Technology*, J. Wiley, vol. 13, págs. 678 y siguientes, y a las numerosas referencias bibliográficas citadas en el mismo.

35 Las resinas de intercambio iónico preferidas son aquellas que tienen grupos amonio cuaternario o grupos ácido sulfónico basados en estireno-divinilbenceno que están disponibles en el mercado y son aceptables para su uso en formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, resinas comercializadas por la firma Rohm and Haas con la marca comercial Amberlite® IRP-69.

50 Tensioactivos

El componente de comprimido también puede contener los adyuvantes de formulación farmacéutica habituales que se usan en la actualidad para la fabricación de formas de dosificación oral, tales como comprimidos, por ejemplo, sustancias tensioactivas, también denominadas surfactantes, por ejemplo, tensioactivos aniónicos del tipo sulfato de alquilo, por ejemplo, n-dodecil sulfato, n-tetradecil sulfato, n-hexadecil sulfato o n-octadecil sulfato de sodio, potasio o magnesio, sulfato de alquil éter, por ejemplo, n-dodeciloietil sulfato, n-tetradeciloietil sulfato, n-hexadeciloietil sulfato o n-octadeciloietilsulfato de sodio, potasio o magnesio, o alcanosulfonato, por ejemplo, n-dodecanosulfonato, n-tetradecanosulfonato, n-hexadecanosulfonato o n-octadecanosulfonato de sodio, potasio o magnesio.

60 Los tensioactivos adecuados son también tensioactivos no iónicos del tipo éster de ácido graso/alcohol polihidroxihídrico, tales como monolaurato, monooleato, monoestearato o monopalmitato de sorbitano, triestearato o trioleato de sorbitano, aductos de polioxi-etileno de ésteres de ácido graso/alcohol polihidroxihídrico, tales como monolaurato, monooleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato o trioleato de polioxi-etileno sorbitano, ésteres de polietilenglicol/ácido graso, tales como estearato de polioxi-etileno, estearato de polietilenglicol 400 o estearato de polietilenglicol 2000, especialmente copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno del tipo Pluronic® (BWC) o Synperonic® (ICI), miristatos y sus productos de condensación, u homopolímeros de óxido de etileno con

un grado de polimerización de aproximadamente 2.000 a 100.000, que se conocen, por ejemplo, con el nombre comercial Polyox® (Union Carbide).

Membrana expandible

5 La membrana hidrófila, que es expandible en el lugar de uso y es permeable al fluido corporal, consiste en un material polimérico similar al plástico o la cera, farmacéuticamente aceptable, que es sustancialmente impermeable al gas generado por el agente generador de gas. Por "sustancialmente impermeable al gas" se entiende que el flujo de gas a través de la membrana se ve impedido lo suficiente como para permitir la expansión del sobrecito o la bolsa de membrana tras la generación de gas a partir del agente generador de gas contenido en el componente de comprimido durante un período de tiempo adecuado. Debido a sus propiedades hidrófilas, la membrana puede absorber fluido corporal, tal como fluido gástrico, y puede efectuar la liberación retardada y continua de cantidades controladas de los principios activos contenidos en el componente de comprimido por medio de la difusión u opcionalmente mediante el uso de ósmosis.

15 Los materiales poliméricos similares al plásticos o la cera adecuados para la membrana hidrófila expandible incluyen, por ejemplo, láminas hidrófilas, por ejemplo, láminas de éteres de celulosa, tales como metil o etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metil o etil-hidroxietilcelulosa, metil o etil-hidroxipropilcelulosa carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, poli(acetato de vinilo), polivinilpirrolidona, poliacrilonitrilo, mezclas de polivinilpirrolidona con alcohol polivinílico, resinas a base de anhídrido de ácido ftálico/polihidroxi alcohol, uretanos, poliamidas, goma laca, etc.

20 En determinadas realizaciones, se usan alcoholes polivinílicos que tienen un grado de hidrólisis de más del 92 % (alcohol polivinílico completamente hidrolizado), especialmente más del 97 %, por ejemplo, MOWIOL de la serie 98, por ejemplo, MOWIOL 4-98, 10-98, 20-98, 28-99, 56-98 y 66-100, PVAU228-08. En otras realizaciones, se utilizan MOWIOL 28-99 y PV AU228-08.

30 A estos materiales es posible añadir otros adyuvantes, por ejemplo, plastificantes, que mejoran la elasticidad de la membrana, por ejemplo, glicerol, ésteres de polietilenglicol/ácido graso, tales como estearato de polietilenglicol 400 o estearato de polietilenglicol 2000, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo y similares. La cantidad de plastificante añadido es aproximadamente del 0,01 al 60 % en peso, basada en el peso total de la forma de dosificación. Puede usarse glicerol al 10-30 % p/p como plastificante, por ejemplo, al 20 %.

35 En una realización, la membrana expandible se produce preparando una mezcla homogénea de alcohol polivinílico y aditivos, tales como plastificantes, por ejemplo, glicerol y/o estearato de polietilenglicol 400, mediante disolución en agua, que se calienta opcionalmente, y evaporación para formar capas de espesor adecuado, por ejemplo, 100 mm, o permitiendo que una solución de alcohol polivinílico en agua (sin aditivos) se evapore. La película o la lámina que puede obtenerse después de la evaporación de una solución acuosa de alcohol polivinílico, especialmente alcohol polivinílico que tiene un grado de hidrólisis de más del 97 % y éster de polietilenglicol/ácido graso, por ejemplo, estearato de polietilenglicol 400 o estearato polietilenglicol 2000, opcionalmente con la adición de plastificantes, tal como glicerol, se distingue por un alto grado de extensibilidad. Un residuo similar a una película que puede obtenerse después de la evaporación de una solución acuosa que contiene aproximadamente el 40-85 % de alcohol polivinílico, el 0-40 % de polietilenglicol estearato y el 10-30 % de glicerol tiene propiedades particularmente ventajosas. Esta película se distingue por una extensibilidad particularmente buena. Esta película puede cortarse y conformarse fácilmente en sobrecitos o bolsas para acomodar los componentes de comprimido individuales o puede usarse como una lámina para plegarse alrededor del componente de comprimido o pueden usarse varias láminas de película de membrana para intercalar los componentes de comprimido.

Recubrimiento opcional

50 En determinadas realizaciones, el vehículo de retención gástrica para su uso de acuerdo con la invención puede estar provisto de un recubrimiento que rodea o contiene el componente de comprimido y el componente de membrana y que se desintegra sin retardo con la acción del fluido corporal en el sitio de uso y que consiste en un recubrimiento de película o, preferentemente, un recubrimiento en forma de cápsula.

55 Los recubrimientos de película adecuados retardan la liberación del principio activo ligeramente o nada en absoluto. Se prefieren recubrimientos de película hidrosolubles de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 150 µm de espesor. Los materiales de recubrimiento de película adecuados son especialmente derivados de celulosa hidrófilos, tales como éteres de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o especialmente hidroxipropilmetilcelulosa, mezclas de polivinilpirrolidona o de un copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo con hidroxipropilmetilcelulosa, mezclas de goma laca con hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilo o copolímeros del mismo con polivinilpirrolidona o mezclas de derivados de celulosa hidrosolubles, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa insoluble en agua. Estos agentes de recubrimiento pueden, si se desea, usarse en mezcla con otros adyuvantes, tales como talco, agentes humectantes, por ejemplo, polisorbatos (por ejemplo, para facilitar la aplicación) o pigmentos (por ejemplo, con fines de identificación). Dependiendo de la solubilidad de los componentes, estos recubrimientos se aplican en solución acuosa o en solución orgánica (por ejemplo, soluciones de goma laca o etilcelulosa en disolventes orgánicos). También es posible usar mezclas de

acrilatos que son insolubles en agua per se, por ejemplo, el copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, que se usan en dispersión acuosa, con adyuvantes hidrosolubles, por ejemplo, lactosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol o hidroxipropilmetilcelulosa.

5 En lugar de usar un recubrimiento similar a una película, los vehículos de retención gástrica para su uso de acuerdo con la invención pueden proporcionarse con un recubrimiento en forma de cápsula. Se prefieren las cápsulas de gelatina dura que tienen alta solubilidad en agua y/o hinchabilidad. Se prefieren cápsulas de relleno seco de tamaño 000, de tamaño 00 y de tamaño 0, tales como las de Capsugel, con el fin de acomodar los comprimidos incluidos en membrana.

10 Cuando está presente, el recubrimiento es preferentemente una cápsula de relleno seco, más preferentemente una cápsula de relleno seco de gelatina dura.

Preparación de vehículos de retención gástrica

15 En un aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de una forma de dosificación de retención gástrica de las composiciones que se describen en detalle y que se desvelan en el presente documento, método que comprende: conformar un comprimido que comprende cualquiera de las composiciones que se desvelan en el presente documento, un aglutinante y un agente generador de gas farmacéuticamente aceptable, rodear el comprimido con una membrana expandible, hidrófila, permeable al agua y sustancialmente impermeable al gas, y sellar la membrana para retardar el escape de gas desde dentro de la membrana sellada. Opcionalmente, el método comprende la etapa adicional de encapsular la membrana sellada dentro de una cubierta que se desintegra sin retraso tras el contacto con el fluido gástrico.

25 Como se ha descrito anteriormente, el componente de comprimido puede conformarse usando cualquier método de formación de comprimidos conveniente. Dichos métodos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Ed. 1995 Mack Publishing Co. Easton Pa.

30 En una realización de la forma de dosificación de retención gástrica de la presente invención, el componente de comprimido estará rodeado por el componente de membrana expandible. La membrana rodea el comprimido por todos sus lados y se sella para retardar el escape del gas generado por el agente generador de gas contenido en el comprimido. El proceso de rodear el comprimido puede lograrse de varias maneras. La membrana puede ser un sobrecito o una bolsa preformados que contengan una abertura suficientemente grande para la inserción del componente de comprimido. Después de la inserción del comprimido, la abertura se sella por medios apropiados, por ejemplo, calor y/o presión. Como alternativa, la membrana puede conformarse alrededor del comprimido, por ejemplo, como un recubrimiento sobre el comprimido que rodea completamente el comprimido, o puede conformarse intercalando el componente de comprimido entre dos o más capas separadas de material de membrana o una capa de membrana plegada sobre el comprimido, y sellando las capas de membrana alrededor del comprimido mediante calor y/o presión. Normalmente, la bolsa de membrana que rodea el componente de comprimido será lo más pequeña posible, lo que concuerda con la necesidad de acomodar el componente de comprimido y proporcionar una expansión suficiente de la forma de dosificación en el estómago.

45 Como se ha mencionado, la membrana hidrófila se prepara normalmente en forma de un sobrecito o una bolsa en los que puede insertarse el componente de comprimido. Dicha bolsa o sobrecito se prepara fácilmente a partir de la película de membrana preparada como se describe en el presente documento. Después de la inserción del comprimido, la bolsa puede sellarse alrededor del comprimido para retardar el escape del gas generado por el agente generador de gas en el componente de comprimido. El sobrecito o bolsa puede tener cualquier forma conveniente, normalmente será rectangular o circular. Normalmente, el sobrecito o bolsa de membrana sin inflar tiene aproximadamente 20-25 mm en la dimensión más larga y puede ser más corto, dependiendo del tamaño del componente de comprimido que debe acomodarse. En algunas realizaciones, la película de membrana no se preformará en bolsas, sino que se usará como capa pelicular para rodear el componente de comprimido, ya sea intercalando el comprimido entre dos (o más) capas de membrana o plegando una sola capa sobre el comprimido. Las capas de membrana se sellarán en todos los lados que rodean el comprimido y se cortarán a lo largo del sellado para producir la forma de dosificación. Se pueden producir formas de dosificación múltiple simultáneamente de esta manera usando una capa de membrana lo suficientemente grande para acomodar múltiples comprimidos, sellando las capas de membrana entre los comprimidos y cortando en la membrana sellada para producir las formas de dosificación.

60 También es posible que el componente de comprimido esté rodeado no por uno sino por varias cubiertas de material permeable expandible. Con una disposición de múltiples capas de este tipo, también es posible que una formulación de las composiciones que se desvelan en el presente documento, o constituyentes de la formulación, por ejemplo, el agente generador de gas, tal como hidrogenocarbonato de sodio, se ubique entre las capas individuales. Con una disposición de múltiples capas es posible conseguir un tiempo de permanencia incluso mayor de la forma de dosificación en el sitio de acción, por ejemplo, en el estómago. Además, la membrana expandible (b) puede a su vez, contener sustancias fisiológicamente activas.

En una forma del proceso, la membrana expandible que rodea el componente de comprimido se produce en primer lugar, por ejemplo, preparando una mezcla homogénea de alcohol polivinílico y aditivos, tales como plastificantes, por ejemplo, glicerol y/o estearato de polietilenglicol 400, mediante disolución en agua, que se calienta opcionalmente, y evaporación para formar capas de espesor adecuado, por ejemplo, 100 mm, o permitiendo que una solución de alcohol polivinílico en agua (sin aditivos) se evapore. Las capas se cortan en tiras de un tamaño adecuado y se aplica la formulación de principio activo que consiste en el componente de comprimido. Esto puede efectuarse, por ejemplo, llenando el sobrecito aún abierto, que después se cierra completamente, por ejemplo, mediante sellado, por ejemplo, con calor y/o presión. Los sobrecitos sellados pueden cargarse en cápsulas de relleno seco.

La forma de dosificación de retención gástrica de acuerdo con la invención puede ser de diversas formas y puede ser, por ejemplo, redonda; ovalada, oblonga, tubular, etc. y puede ser de diversos tamaños dependiendo del tamaño y la forma del componente de comprimido. Además, la forma de dosificación puede ser transparente, incolora o coloreada con el fin de transmitir al producto un aspecto individual y la capacidad de ser reconocido inmediatamente.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de retención gástrica puede prepararse usando micropartículas o nanopartículas que comprenden el principio activo (es decir, secuestrante de ácidos biliares o combinaciones de secuestrante de ácidos biliares e inhibidor de la bomba de protones) en lugar de un comprimido. Las micropartículas o nanopartículas comprenderán el principio activo, un aglutinante y un agente generador de gas, opcionalmente otros agentes como se describe en el presente documento, y otros componentes opcionales como se describe para los comprimidos. Las micropartículas o nanopartículas se preparan usando, por ejemplo, las técnicas de granulación que se describen en el presente documento u otros métodos bien conocidos para preparar micropartículas y nanopartículas.

Los expertos en la materia conocen otras formas de retención gástrica y métodos de fabricación y uso de las mismas, y también son adecuados para su uso de acuerdo con las composiciones que se describen en detalle y que se desvelan en el presente documento, e incluyen, por ejemplo, cualquiera de los descritos y divulgados en las Patentes de los EE.UU. N.º 4.996.058; 6.881.420; 6.776.999; 6.723.340; 6.685.962; 6.548.083; 5.972.389; 4.851.232; 4.735.804 y las Solicitudes Publicadas de los EE.UU. N.º 20070269512; 20070196396; 20070190140; 20060013876; 20050202090; 20040180086; 20030104053; y 20030021845.

Dosificación y posología

Pueden decidirse adecuadamente dosis del compuesto anteriormente mencionado como principio activo dependiendo del propósito de la administración, es decir, tratamiento terapéutico o preventivo, la naturaleza de una enfermedad que se ha de tratar o prevenir, las afecciones, el peso corporal, la edad, la sexualidad y similares de un paciente. En el método para administrar la preparación farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación, el inhibidor de la bomba de protones y/u otro agente opcional pueden administrarse simultáneamente con el secuestrante de ácidos biliares o el uno o más agentes pueden administrarse secuencialmente en un orden opcional. El método y la secuencia de administración prácticamente deseables varían dependiendo del propósito de la administración, es decir, tratamiento terapéutico o preventivo, la naturaleza de una enfermedad que se ha de tratar o prevenir, las afecciones, el peso corporal, la edad, la sexualidad y similares de un paciente. El método y la secuencia óptimos para la administración de los compuestos que se describen en detalle en el presente documento en condiciones preestablecidas pueden seleccionarse adecuadamente por los expertos en la materia con la ayuda de la técnica habitual y la información contenida en la presente memoria descriptiva.

Normalmente, puede administrarse por vía oral una cantidad de aproximadamente 2 g a 24 g de un secuestrante de ácidos biliares por día para un adulto. Como alternativa, puede administrarse por vía oral una cantidad de aproximadamente 10 mg a 80 mg de un inhibidor de la bomba de protones y aproximadamente de 2 a 24 g de un secuestrante de ácidos biliares por día para un adulto. Dichas dosis pueden administrarse deseablemente de una vez al día a varias veces al día como porciones divididas. Por ejemplo, las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse al menos 1 vez, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 8x, 10 veces o 20 veces. Una realización preferida incluye cuando la composición que se describe en el presente documento se administra al menos una vez al día durante un período de días, semanas, meses o años. El agente puede administrarse al menos una vez, dos veces, tres o cuatro veces al día. Dependiendo de la acción terapéutica deseada, de la respuesta del paciente y otros factores, la forma de dosificación puede administrarse entre las comidas, durante las comidas, antes de una comida (es decir, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 8 horas o 12 horas antes de comer) o después de una comida (es decir, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos, 2 horas, 4, horas, 8 horas o 12 horas después de una comida).

Una unidad de dosificación (por ejemplo, una unidad de dosificación oral) puede incluir, por ejemplo, de al menos aproximadamente 0,1 g a menos de aproximadamente 3 g (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 0,2 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 0,3 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 0,4 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 0,5 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 0,6 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 0,7 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente

aproximadamente 1,1 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,2 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,3 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,4 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,5 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,6 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,7 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,8 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 1,9 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,1 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,2 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,3 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,4 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,5 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,6 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,7 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,8 g, al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 2,9 g o menos de aproximadamente 3 g de al menos un secuestrante de ácidos biliares. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es omeprazol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es pantoprazol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es rabeprazol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es tenatoprazol. En determinadas realizaciones, el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es omeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es omeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es omeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es pantoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es pantoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es pantoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es rabeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es rabeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es rabeprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es tenatoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es tenatoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colesevelam-HCl. En determinadas realizaciones, el al menos un inhibidor de la bomba de protones es tenatoprazol y el al menos un secuestrante de ácidos biliares es colestipol. En determinadas realizaciones la unidad de dosificación y la dosis diaria son equivalentes. En diversas realizaciones, la unidad de dosificación se administra con alimentos en cualquier momento del día, sin alimentos en cualquier momento del día, con alimentos después de un ayuno nocturno (por ejemplo, con el desayuno), a la hora de acostarse después de un aperitivo bajo en grasa. En diversas realizaciones, la unidad de dosificación se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día. La unidad de dosificación puede comprender opcionalmente otros agentes tales como al menos un antiácido, al menos un antagonista del receptor H2 de histamina o combinaciones de los mismos.

55 Kits

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden estar contenidos en un kit. El kit puede incluir dosis únicas o múltiples de uno o más agentes, cada uno empaquetado o formulado individualmente o dosis únicas o múltiples de dos o más agentes empaquetados o formulados en combinación. Por tanto, uno o más agentes pueden estar presentes en un primer recipiente y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo recipiente. El recipiente o los recipientes se colocan dentro de un envase y el envase puede incluir opcionalmente instrucciones de administración o dosificación en forma de una etiqueta sobre el paquete o en forma de un prospecto incluido en el envase del kit. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringuillas u otros medios para administrar los agentes, así como diluyentes u otros medios para la formulación.

Por tanto, los kits pueden comprender: a) una composición farmacéutica que comprenda al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesévelam, clorhidrato de colesévelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo (una composición de vehículo de retención gástrica que comprende uno o más hidrogeles); y b) un recipiente o envase. En otra realización, el kit puede comprender: a) una composición farmacéutica que comprenda al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesévelam, clorhidrato de colesévelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g, al menos un inhibidor de la bomba de protones y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo (una composición de vehículo de retención gástrica que comprende uno o más hidrogeles); y b) un recipiente o envase. Los kits pueden comprender opcionalmente instrucciones que describan un método de uso de las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos que se describen en el presente documento (por ejemplo, prevenir o tratar la dispepsia, la pirosis, la esofagitis erosiva, la ERGE, la esofagitis, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico). El kit puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprenda cualquiera de entre al menos un antiácido, al menos un antagonista del receptor H2 de histamina, al menos un agonista de GABA-B, al menos un profármaco de un agonista de GABA-B, al menos un inhibidor de proteasas, o combinaciones de los mismos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende al menos un secuestrante de ácidos biliares seleccionado entre colesévelam, clorhidrato de colesévelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g (o al menos un secuestrante de ácidos biliares y al menos un inhibidor de la bomba de protones) y la segunda composición farmacéutica contenida en el kit, pueden combinarse opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

Un kit incluye un recipiente o envase para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir recipientes divididos, tales como un frasco dividida o un paquete de aluminio dividido. El recipiente puede ser, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa con cierre hermético (por ejemplo, para contener una "recarga" de comprimidos para colocarlos en un recipiente diferente) o un envase de tipo blíster con dosis individuales para retirarlas por presión del envase de acuerdo con una pauta terapéutica. Es factible que pueda usarse más de un recipiente en un solo envase para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que a su vez está contenido dentro de una caja.

Un ejemplo de un kit es el denominado envase de tipo blíster. Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases de tipo blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman rebajes en la hoja de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de comprimidos o cápsulas individuales que se han de envasar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas que se han de envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes en consecuencia y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o colectivamente, según se desee, en los rebajes entre la hoja de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es de manera que los comprimidos o las cápsulas se puedan retirar del envase blíster aplicando manualmente presión sobre los rebajes, por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar de los rebajes. El comprimido o la cápsula puede retirarse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda de memoria escrita que contenga información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto con respecto a cuándo debe tomarse el medicamento. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas que se han de tomar en un día dado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria de otra o más composiciones del kit puede consistir en varios comprimidos o cápsulas. Un kit puede tomar la forma de un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de uso previsto. El dispensador puede equiparse con una ayuda de memoria, de manera de facilitar adicionalmente el cumplimiento de la posología. Un ejemplo de una ayuda de memoria de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de una ayuda de memoria de este tipo es una memoria de microchip alimentada por batería acoplada a una pantalla de cristal líquido o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o le recuerda a uno cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Se han hecho referencia a diversas referencias de patentes y/o publicaciones científicas a lo largo de la presente solicitud. En vista de la descripción anterior y los ejemplos a continuación, un experto en la materia será capaz de poner en práctica la divulgación como se reivindica sin experimentación innecesaria. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes Ejemplos que detallan determinados procedimientos para la preparación de formulaciones de acuerdo con la presente invención. Todas las referencias hechas a estos Ejemplos son con fines de ilustración. Los siguientes Ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solamente unas pocas de las muchas realizaciones contempladas por la presente divulgación.

65 Ejemplos

5 Ejemplo 1. Efectos de un secuestrante de ácidos biliares solo y en combinación, sobre células epiteliales esofágicas. Se aíslan células epiteliales de muestras de esófago humano normal y de esófago de Barrett (por ejemplo, biopsias) y se establecen en cultivos celulares en monocapa como se desvela en Burg-Kurland et al. (1986) *Methods in Cell Science* 10: 227-232 o se cultivan como se describe en Trier, J.S. (1980) *Methods Cell Biol.* 18: 365-384. El esófago de Barrett se induce o se exacerba por la adición del uno o más ácidos biliares, uno o más ácidos estomacales y/u otros ácidos o medios acidificados (por ejemplo, como en Fitzgerald et al. (1996) *J Clin Invest* 98: 2120-8). La exposición al ácido es continua o en forma de un pulso temporizado (por ejemplo, 1 hora). Se añade artículo de ensayo (por ejemplo, vehículo solo, inhibidor de la bomba de protones, secuestrante de ácidos biliares, inhibidor de la bomba de protones y secuestrante de ácidos biliares) en diversas dosis (por ejemplo, como se describe en la presente solicitud) antes, simultáneamente o después de la adición de ácido. El desarrollo del esófago de Barrett se controla visualmente mediante un microscopio a través de la transformación de células escamosas en células columnares. La proliferación celular se determina mediante la incorporación de timidina tritiada y la expresión de antígeno nuclear de célula en proliferación. La diferenciación celular se determina mediante la expresión de villina (véase Fitzgerald et al. citado anteriormente).

15 Ejemplo 2: Efectos del secuestrante de ácidos biliares, solo y en combinación, sobre el modelo *in vivo* de esófago de Barrett. Se evalúa el artículo de ensayo (por ejemplo, vehículo solo, inhibidor de la bomba de protones, secuestrante de ácidos biliares, inhibidor de la bomba de protones y secuestrante de ácidos biliares) en diversas dosis (por ejemplo, como se describe en la presente solicitud) para determinar los efectos sobre 2 modelos diferentes de roedores de esófago de Barrett, por ejemplo, como se describe en Buskens et al. (2006) *J Surg Res.* 135: 337-44.

25 Aunque la divulgación anterior se ha descrito y representado en términos de determinadas realizaciones preferidas, los expertos en la materia pueden efectuar otras realizaciones específicas para lograr los mismos objetivos y sin apartarse del alcance de la presente divulgación. En consecuencia, el alcance de la divulgación del solicitante se ha de determinar por referencia a las reivindicaciones adjuntas, que no se limitan a ninguna de las realizaciones particulares que se divulgan en el presente documento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno esofágico seleccionado entre la pirosis, la dispepsia, la esofagitis erosiva, la ERGE, la esofagitis, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y disfunciones pulmonares relacionadas con la ERGE seleccionadas entre asma y/o tos, en la que la dosificación es para la administración oral y comprende colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 3 g, y una composición de vehículo de retención gástrica que comprende uno o más hidrogeles, en la que la forma de dosificación se expande tras el contacto con el fluido gástrico.
- 10 2. La forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la ERGE es una ERGE resistente al tratamiento.
- 15 3. La forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende adicionalmente un excipiente, diluyente o vehículo fisiológicamente aceptable.
- 20 4. La forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** la forma de dosificación se retiene en el estómago de una persona durante un período de tres horas o más después de la ingestión.
- 25 5. La forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** la forma de dosificación se retiene en el estómago de una persona durante un período de 3-24 horas.
- 30 6. La forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos está presente en una cantidad de entre el 10 % y el 75 % del peso total.
- 35 7. La forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la forma de dosificación es un comprimido y en la que el colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos está presente en una cantidad de entre el 10 % y el 50 % del peso total del comprimido.
- 40 8. Un kit para su uso en el tratamiento de un trastorno esofágico seleccionado entre la pirosis, la dispepsia, la esofagitis erosiva, la ERGE, la esofagitis, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y disfunciones pulmonares relacionadas con la ERGE seleccionadas entre asma y/o tos, que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y una etiqueta o prospecto que contiene instrucciones de uso.
- 45 9. Un kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una ERGE resistente al tratamiento.
- 50 10. Una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno esofágico seleccionado entre la pirosis, la dispepsia, la esofagitis erosiva, la ERGE, la esofagitis, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y disfunciones pulmonares relacionadas con la ERGE seleccionadas entre asma y/o tos, en la que la forma de dosificación es para la administración oral y comprende colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos en un intervalo de 0,1 g a 1,0 g y una composición de vehículo de retención gástrica que comprende uno o más hidrogeles; dicha forma de dosificación se expande tras el contacto con el fluido gástrico; en la que la forma de dosificación se retiene en el estómago de una persona durante un período de tres horas o más después de la ingestión; y el colesevelam, clorhidrato de colesevelam, colestipol, sevelámero o una combinación de los mismos está presente en una cantidad de entre el 10 % y aproximadamente el 75 % del peso total.