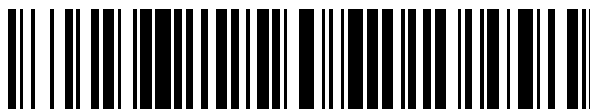


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 879**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2017 PCT/EP2017/072243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2018 WO18046498**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2017 E 17767768 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3380084**

54 Título: **Formulaciones de omeprazol**

30 Prioridad:

07.09.2016 EP 16187705

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2020

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**STARIC, ROK y
PETEK, BOSTJAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 757 879 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

Formulaciones de omeprazol

Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de la industria farmacéutica y se refiere a pellas que comprenden ingrediente y aglutinante farmacéuticamente activos. Además, la invención se refiere a un proceso para preparar dichas pellas, al uso de dichas pellas para preparar una composición farmacéutica, y a una forma de dosificación que comprende dichas pellas o composición farmacéutica. Finalmente, la presente invención se refiere a una dosificación para usar en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad de úlcera péptica y síndrome de Zollinger-Ellison y para la prevención de sangrado gastrointestinal superior en personas que están en alto riesgo

Descripción de la técnica antecedente

El racemato de (RS) 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se conoce como omeprazol y se describe, por ejemplo, en el documento EP 0,005,129. Su enantiómero R se conoce como esomeprazol. También el enantiómero S se puede proporcionar en forma pura. Además, se conocen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente. En general, se sabe que el omeprazol es útil para inhibir la secreción de ácido gástrico en mamíferos y humanos al controlar la secreción de ácido gástrico en la etapa final de la vía secretora de ácido y puede usarse en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales. Es una propiedad inherente del omeprazol que se activa a la unidad estructural activa en el ambiente ácido dentro de las células parietales. El compuesto activado interactúa con la enzima en las células parietales, que media la producción de ácido clorhídrico en la mucosa gástrica. El omeprazol contiene una agrupación de sulfóxido, que interfiere con la H⁺K⁺-ATPasa en las células parietales conocidas hasta ahora, todas ellas también se degradan en medios ácidos.

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones (PPI) y un potente inhibidor de la acidez gástrica que se usa ampliamente en la terapia del reflujo gastroesofágico y la enfermedad de la úlcera péptica. El omeprazol es un medicamento aprobado para el tratamiento a corto plazo de las úlceras duodenales y gástricas, para el tratamiento de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático, para el tratamiento de la esofagitis erosiva y para el tratamiento a largo plazo de afecciones hipersecretoras patológicas (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endocrinos múltiples y mastocitosis sistémica).

Sin embargo, el omeprazol es susceptible a la degradación/transformación en medios ácidos y neutros que reaccionan. La vida media de omeprazol en soluciones de agua a valores de pH inferiores a 4 es inferior a 10 minutos. También a valores de pH neutros, el proceso de degradación avanza rápidamente, y a un pH de aproximadamente 7 la vida media de omeprazol es de aproximadamente 14 horas, mientras que a valores de pH más altos la estabilidad en solución es mucho mejor (Pilbrant and Cederberg, Scand. J Gastroenterology 1985; 20 (supp. 108) p. 113-120). El perfil de estabilidad es similar en fase sólida. La degradación de omeprazol es catalizada por compuestos de reacción ácidos y se estabiliza en mezclas con compuestos de reacción alcalina. La estabilidad del omeprazol también se ve afectada por la humedad y los solventes orgánicos. Por lo tanto, si el omeprazol se administra por vía oral, debe protegerse de los jugos gástricos, que son ácidos, para que pueda alcanzar el intestino delgado donde se absorbe, sin alteraciones (EP 0,247,983).

En estudios farmacológicos en humanos se descubrió que la tasa de liberación de omeprazol de una forma de dosificación farmacéutica puede influir en el grado total de absorción de omeprazol a la circulación general (Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985; 20 (suppl. 108) p. 113-120). Una forma de dosificación de omeprazol totalmente biodisponible debe liberar el fármaco activo rápidamente en la parte proximal del canal gastrointestinal.

Para obtener una forma de dosificación farmacéutica de omeprazol que evite que el omeprazol entre en contacto con el jugo gástrico ácido después de la ingesta oral, la forma de dosificación farmacéutica de sustancias lábiles ácidas debe tener un recubrimiento entérico. Los polímeros entéricos no se disuelven a pH bajo y por esta protección se garantiza el fármaco. Después del aumento del pH en el intestino delgado, el polímero se disuelve y libera el fármaco. Para la seguridad y eficacia de los pacientes, es esencial que no se libere omeprazol en un ambiente ácido para proteger la degradación de omeprazol. A pH más alto, se requiere una liberación rápida y veloz para garantizar una veloz absorción de omeprazol y, en consecuencia, un efecto farmacológico.

Se prefiere más la formulación entérica en forma de un sistema de dosificación de unidades múltiples debido al riesgo reducido de descarga de dosis y al paso del estómago facilitado debido al tamaño más pequeño de la forma de dosificación. La forma de dosificación más común es una cápsula que se llena con partículas grandes de aproximadamente 1 mm llamadas pellas. Las pellas usualmente se llenan en cápsulas de gelatina dura. Una de las posibilidades para producir tales pellas es mediante la aplicación de capas de ingredientes y excipientes farmacéuticamente activos en núcleos neutros.

Las pellas que comprenden núcleo neutro cubierto por la capa activa que comprende omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, opcionalmente mezclados con compuestos de reacción alcalina se divulgan en varios documentos de la técnica anterior. Por ejemplo, el documento WO 93/25204 describe una formulación estable de

microgránulos de omeprazol que comprende un núcleo neutro que consiste en azúcar y almidón cubierto con una capa activa constituida por omeprazol diluido en manitol en cantidades sustancialmente iguales, y una capa intermedia que comprende manitol, una capa externa formada a partir de un recubrimiento entérico está opcionalmente presente. El documento WO 98/052564 divulga una composición farmacéutica que es una pella sólida que comprende un núcleo neutro, un bencimidazol en o sobre el núcleo, preferiblemente presente en un entorno alcalino, un recubrimiento resistente a la humedad alrededor del núcleo, el recubrimiento resistente a la humedad que comprende al menos un material hidrófobo y un recubrimiento entérico alrededor del recubrimiento resistente a la humedad. El documento WO 96/23500 divulga una formulación farmacéutica oral que contiene omeprazol que comprende un núcleo formado por un núcleo neutro sobre el cual se asperja una capa activa que contiene omeprazol, excipiente farmacéutico de reacción no alcalina (por ejemplo, talco) y polímero neutro soluble en agua (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC). El documento WO 2010/041276 divulga pellas de esomeprazol que tienen una relación de activo a aglutinante en la capa activa de entre 3:1 a 5:1.

Existen dos tecnologías principales para la producción de pellas que comprenden un núcleo neutro cubierto por la capa que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo. La primera tecnología es una tecnología que comprende un proceso de granulación/extrusión/esferonización húmeda, el método en donde después de la granulación por extrusión los núcleos neutros se hacen esféricos, por ejemplo con un marumerizador. Los núcleos neutros así producidos con frecuencia no tienen una forma aproximadamente esférica, y la distribución del tamaño de pella es amplia y, por lo tanto, el recubrimiento uniforme es difícil de lograr. Además, llevar a cabo el proceso de fabricación de granulación/extrusión/esferonización húmeda normalmente requiere la transferencia de núcleos neutros desde la extrusora/esferonizador a las bandejas de recubrimiento o al equipo de lecho fluido para recubrirse. También requiere diversos equipos de uso restringido y un alto coste que se refleja en el precio final del producto.

La segunda tecnología es un proceso de estratificación de fármacos mediante el uso de la pulverización de núcleos neutros con suspensión o solución que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo en un granulador de pulverización de lecho fluidizado. El proceso de estratificación usualmente comienza con núcleos esféricos neutros que proporcionan la superficie sólida sobre la cual se pulveriza la capa activa que comprende el ingrediente farmacéuticamente activo (también denominado en el presente documento agente activo, API o fármaco). Los núcleos neutros se forman tradicionalmente a partir de sustancias farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, sacarosa y almidón. En la técnica anterior, en la que las formulaciones de omeprazol que contenían pellas que comprenden un núcleo neutro cubierto por la capa activa que comprende omeprazol, se usó la carga de fármaco de menos de aproximadamente el 15% de omeprazol y se identificó la proporción habitual entre omeprazol y núcleos neutros de más de 1: 4. Por ejemplo, en el documento WO 93/25204 se divulga la carga de fármacos de menos del 10% de omeprazol en la formulación farmacéutica final y la relación entre omeprazol y núcleos neutros de 1: 4; en el documento WO 96/23500, se divulga la carga del fármaco del 6.6% de omeprazol en la formulación farmacéutica final y la relación entre omeprazol y núcleos neutros de 1:7; en el documento WO 98/052564, se divulga la carga del fármaco del 3.6% de omeprazol en la formulación farmacéutica final y una alta relación entre omeprazol y núcleos neutros (más de 1:4.75); en el documento EP 1.108.425 se divulga la carga de fármaco de menos del 14% de omeprazol en la formulación farmacéutica final y la relación entre omeprazol y núcleos neutros de más de 1:3.6; en el documento WO 04/014345 se divulga la carga del fármaco del 6.1% de omeprazol en la formulación farmacéutica final y la relación entre omeprazol y núcleos neutros de 1: 2.7.

Al tomar fotografías internas de SEM (microscopio electrónico de barrido) de productos de omeprazol disponibles comercialmente de los fabricantes Krearmers, Zydus and Dr. Reddy, se reveló el grosor de las capas de omeprazol en las pellas finales de aproximadamente menos de o aproximadamente 40 µm. Además, mediante las pruebas internas, se reveló que el grosor de la capa de omeprazol en las pellas finales de aproximadamente menos de o aproximadamente 40 µm corresponde a una carga de fármaco de menos del 10% de omeprazol en las pellas finales.

En la fase inicial del proceso de recubrimiento del lecho fluido, con frecuencia ocurren problemas como la rotura y el raspado de los núcleos esféricos neutros, la sensibilidad a la humedad de los núcleos neutros (también denominados aquí esferas o núcleos de azúcar neutros) que causan problemas para controlar la aglomeración y adherencia, aumento de la solubilidad y la formación de aglomerados indeseables de núcleos neutros. Todo lo anterior tiene una gran influencia en el rendimiento en la producción de pellas.

En el documento EP 0,77,741, el problema de la rotura y el raspado de los núcleos esféricos neutros se resolvió mediante pulverización simultánea de núcleos neutros con un aglutinante acuoso y con polvo pulverizador que contenía compuesto de bencimidazol e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (HPC).

En el documento EP 1,108,425, el equipo de lecho fluido con un dispositivo de partición interno (wurstler) y el proceso de fabricación sin usar solventes orgánicos en ninguna de las fases del proceso tecnológico se describe como la opción preferida, más económica y amigable con el medio ambiente para producir formulaciones de pellas compuestos de un núcleo neutro recubierto con una capa que contiene fármaco, recubierto a su vez con una capa intermedia y con una capa final gastrorresistente o entérica.

Existe una fuerte competencia en el mercado de omeprazol y, por lo tanto, existe una gran necesidad y, por lo tanto, un objeto para mejorar las pellas que contienen ingredientes farmacéuticamente activos, y para un método mejorado para preparar dichas pellas, y para formas de dosificación que comprenden dichas pellas.

Resumen de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones:

1. Pella que comprende

un núcleo neutro que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

- 5 una capa de ingrediente farmacéuticamente activo que rodea el núcleo neutro, en donde dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende omeprazol, uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más excipientes adicionales; en donde el espesor de dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo es más de 50 μm en una o más posiciones; y en donde la relación en peso de omeprazol: aglutinante(s) está en el rango de 3:1 a 5:1; y

en donde la relación en peso de omeprazol:núcleo neutro está en el rango de 1:1.5 a 1:4.

- 10 La "capa de ingrediente farmacéuticamente activo" también se denomina "capa que contiene fármaco", "capa activa" o "capa que contiene API" y significa una capa que comprende omeprazol.

El núcleo es un núcleo inerte.

- 15 En una realización preferida adicional, la pella comprende, preferiblemente consiste en, el núcleo neutro, la capa de ingrediente farmacéuticamente activo, la capa protectora y el recubrimiento entérico, con los recubrimientos y capas como se divulga respectivamente en otra parte del presente documento.

Descripción detallada de la invención

- 20 Dentro del contexto de la presente invención, ahora se ha encontrado inesperadamente que una pella que comprende un núcleo neutro que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, una capa de ingrediente farmacéuticamente activo que rodea el núcleo, en donde dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende omeprazol; uno o más aglutinantes; y opcionalmente uno o más excipientes adicionales, en donde la capa de ingrediente farmacéuticamente activo tiene un cierto grosor específico y una cierta relación en peso específica del ingrediente farmacéuticamente activo a los aglutinantes, y en donde la pella exhibe opcionalmente cierto contenido relativo específico de ingrediente farmacéuticamente activo basado en el peso total de la pella, y exhibe propiedades mejoradas, por ejemplo con respecto a la disolución y/o manipulación. Además, el proceso de fabricación de tales pellas, composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación finales tales como cápsulas se pueden mejorar, por ejemplo con respecto al tiempo, los costes y/o el tamaño del lote.

- 25 La presente invención puede ofrecer una solución eficiente para la fabricación mejorada de pellas que contienen omeprazol y/o composiciones farmacéuticas y/o formas farmacéuticas finales, sin la necesidad de actualizar la instalación de fabricación con nuevos equipos de fabricación. En la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que la eficiencia de fabricación se puede mejorar significativamente seleccionando cuidadosamente las relaciones en peso de ingrediente farmacéuticamente activo (API) a aglutinantes, el grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo (también denominado en este documento como capa que contiene fármaco, capa activa, capa de agente activo o capa API) y un contenido mínimo de ingrediente farmacéuticamente activo en la pella con base en el peso total de la pella.

- 30 Al usar las pellas de la presente invención, por ejemplo, se puede reducir la cantidad de excipientes necesarios para producir composiciones farmacéuticas (tales como formas de dosificación que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo de la presente invención), el tamaño del lote de producción (es decir, el número de las formas de dosificación finales tales como cápsulas por lote de producción) pueden aumentarse y/o el tiempo de producción puede disminuirse. Como el mercado de omeprazol está aumentando en la cantidad de formas de dosificación final necesarias (tal como cápsulas), el aumento del número de formas de dosificación por lote en el mismo equipo es de gran importancia para la industria.

- 35 La carga relativa comparablemente alta de ingrediente farmacéuticamente activo y el grosor comparablemente aumentado de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo, sin que las pellas sean demasiado pegajosas para la fabricación adecuada al mismo tiempo, se logró mediante la selección de la proporción apropiada entre el aglutinante y el ingrediente farmacéuticamente activo.

- 40 La alta carga de ingrediente farmacéuticamente activo en relación con el peso neutro de la pella da como resultado formas de dosificación final más pequeñas, preferiblemente cápsula, que comprenden cantidades farmacológicamente eficientes de carga relativamente alta de ingredientes farmacéuticamente activos. Lo que aumentaría el cumplimiento de un paciente.

- 45 Además, para superar la limitación de disolución debido al aumento del grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo, sorprendentemente se ha encontrado que aumentar el contenido de aglutinante hasta que se alcanza una cierta proporción en peso de ingrediente farmacéuticamente activo:aglutinante, puede mejorar la tasa de disolución de la composición farmacéutica que comprende un núcleo neutro cubierto por una capa de ingrediente

farmacéuticamente activo, a pesar de la expectativa general de que aumentar la cantidad de aglutinante ralentizaría la disolución.

El ingrediente farmacéuticamente activo utilizado en la presente invención es omeprazol, que es un fármaco utilizado en el tratamiento de, por ejemplo enfermedad de úlcera péptica y síndrome de Zollinger-Ellison. También se usa para prevenir el sangrado gastrointestinal superior en personas con alto riesgo.

Omeprazol y esomeprazol son altamente sensibles al ambiente ácido del estómago. Por esta razón, la medicación, las formas de dosificación finales o las composiciones farmacéuticas que comprenden omeprazol o esomeprazol deben protegerse contra el ácido del estómago mediante el recubrimiento del ingrediente farmacéuticamente activo con polímero entérico. Los polímeros entéricos no se disuelven a pH bajo y de este modo protegen el ingrediente farmacéuticamente activo. Después de que el pH aumenta en el intestino delgado, el polímero entérico se disuelve y libera el ingrediente farmacéuticamente activo. Para la seguridad y eficacia de los pacientes, se desea y, por lo tanto, se pretende que esencialmente no se libere omeprazol o esomeprazol en un entorno ácido para evitar la degradación. A pH más alto, se requiere una liberación rápida y veloz de omeprazol o esomeprazol para garantizar una veloz absorción de omeprazol o esomeprazol y, en consecuencia, un efecto farmacológico. Se prefiere que tal formulación entérica esté en forma de un sistema de dosificación de unidades múltiples, debido a un riesgo reducido de descarga de dosis y al paso del estómago facilitado debido a un tamaño más pequeño de la forma de dosificación. La forma de dosificación más común es la cápsula que se llena con pellas. Una de las posibilidades para producir tales pellas es mediante la aplicación de capas de ingredientes y excipientes farmacéuticamente activos en esferas o núcleos de azúcar neutro.

Sin embargo, por ejemplo, cuando se pretende aumentar el tamaño del lote, se podría aumentar la cantidad de núcleos neutros. Tal cantidad aumentada de núcleos neutros puede causar varias desventajas durante el proceso de fabricación, por ejemplo i) menor carga de fármaco y, en consecuencia, menor tamaño de lote, mayor tiempo de producción y mayor cantidad de excipientes necesarios; ii) pérdida de rendimiento debido a la friabilidad de los núcleos neutros y, por lo tanto, a un mayor gasto y dificultad de fabricación.

La solución a uno o más, preferiblemente a todos, los problemas anteriores es la reducción de la cantidad de núcleos neutros sobre los que se coloca omeprazol, preferiblemente en capas, y el aumento de la cantidad de aglutinante en la capa de ingredientes farmacéuticamente activos. Al reducir la cantidad de núcleos neutros, se redujo el perfil de disolución y se descubrió sorprendentemente que el problema puede resolverse proporcionando pellas de acuerdo con la presente invención, a saber, pellas que exhiben un cierto espesor mínimo de capa de ingrediente farmacéuticamente activo y que comprende una relación en peso específico de ingredientes farmacéuticamente activos: aglutinantes

Las pellas de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una mayor carga de ingredientes farmacéuticamente activos; cantidad reducida de excipientes necesarios, tamaño de lote aumentado, tiempo de producción reducido, tamaño de forma de dosificación final más pequeño, preferiblemente cápsula, eficacia de fabricación mejorada, consumo de energía disminuido durante el proceso de fabricación y/o impacto positivo en el medio ambiente.

Los productos de omeprazol que actualmente están disponibles comercialmente usualmente revelaron un espesor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo de hasta aproximadamente 40 μm .

Al seleccionar los excipientes apropiados y la tecnología de estratificación, sorprendentemente se ha descubierto que existe la posibilidad de proporcionar pellas que comprenden una carga de ingredientes farmacéuticamente activos comparativamente más alta, y que además es posible aumentar el grosor de la capa de ingredientes farmacéuticamente activos, por ejemplo hasta aproximadamente 100 μm o incluso hasta aproximadamente 150 μm . Esto se logró reduciendo la cantidad de núcleos neutros sobre los que se coloca el agente activo, preferiblemente en capas.

Adicionalmente, en las tecnologías habituales de estratificación de ingredientes activos, se usa una relación más alta de ingrediente farmacéuticamente activo: núcleo neutro (por ejemplo, ingrediente farmacéuticamente activo: núcleo neutro = 1:5 o más). Al aplicar la presente invención, esta relación puede reducirse incluso a, por ejemplo 1: 2. En otras palabras, aplicando las enseñanzas de la presente invención, la cantidad del ingrediente farmacéuticamente activo por pella se puede aumentar en comparación con las pellas de la técnica anterior, el grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se incrementa en comparación con las pellas de la técnica anterior, y al mismo tiempo, se puede evitar la pegajosidad de las pellas.

Como se divulga en otra parte de este documento, un papel importante para lograr una carga tan alta de ingredientes farmacéuticamente activos es la selección de una cantidad apropiada de aglutinante, o una relación en peso de ingrediente farmacéuticamente activo: aglutinante, respectivamente. La función del aglutinante es pegar partículas de ingrediente farmacéuticamente activo en núcleos neutros durante la fabricación, por ejemplo durante el proceso de estratificación. En la presente invención, se ha demostrado que aumentar la relación aglutinante: omeprazol a una relación de al menos 2:10 es suficiente para lograr la unión apropiada de omeprazol a núcleos neutros.

Relación de aglutinante:omeprazol en la capa activa	Unión de omeprazol sobre núcleos neutros [%]
1:10	92
2:10	100
3:10	102

Aunque la proporción de aglutinante: omeprazol es 2:10 es suficiente para la unión del ingrediente activo al núcleo neutro durante el proceso de fabricación, en el contexto de la presente invención se obtuvieron beneficios sorprendentes adicionalmente al aumentar la concentración del aglutinante.

5 Como el grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo (también denominado en este documento carga de fármaco) aumenta debido a la menor cantidad de núcleos neutros, la tasa de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo disminuye, como se puede ver al comparar la tasa de disolución del ejemplo comparativo 4 con la tasa de disolución del ejemplo comparativo 2 (Fig. 2). Esto puede contribuir al aumento del grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo para el ejemplo comparativo 4 (Fig. 2) que es el factor limitante de la disolución.

10 Sorprendentemente, se ha encontrado que aumentar la cantidad de aglutinante mejora la tasa de disolución de las pellas con recubrimiento entérico. Si la cantidad de aglutinante era alta, la tasa de disolución aumentaba, como se puede ver al comparar la tasa de disolución del Ejemplo 2 con la tasa de disolución del Ejemplo comparativo 4 (Fig. 2). Como generalmente se acepta que aumentar la cantidad de aglutinante ralentizaría la disolución (Fig. 1), este fue un efecto sorprendente del aglutinante.

15 Al mismo tiempo, sin embargo, sorprendentemente se ha encontrado en el contexto de la presente invención que los efectos ventajosos de la presente invención solo pueden lograrse si se cumple un cierto rango definido de relación en peso de ingrediente farmacéuticamente activo: aglutinante. Si el contenido de aglutinante, en relación con el contenido de API del ingrediente farmacéuticamente activo, es demasiado alto, se producen propiedades desventajosas de la pella. Un ejemplo de tal propiedad desventajosa es el aumento de la adherencia de las pellas, lo que puede provocar problemas graves durante la fabricación. Si el contenido de aglutinante es demasiado bajo, entonces pueden surgir dificultades para cargar la alta cantidad deseada de ingrediente farmacéuticamente activo en un núcleo neutro.

20 Por lo tanto, dentro del contexto de la presente invención, ahora se ha encontrado inesperadamente que cuando se aplica una cierta cantidad elevada de ingrediente farmacéuticamente activo, y el grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo es de al menos 50 μm en una o más posiciones, entonces se debe cumplir un cierto rango definido de relación en peso de ingredientes farmacéuticamente activos: aglutinantes, para llegar a pellas que exhiben propiedades mejoradas.

25 La presente invención se refiere así a una pella que comprende un núcleo neutro que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde una capa de ingrediente farmacéuticamente activo rodea el núcleo, en donde dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende omeprazol; uno o más aglutinantes; y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. Adicionalmente, el grosor de dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo es de al menos 50 μm en una o más posiciones, la relación en peso de ingrediente farmacéuticamente activo:aglutinantes está en el rango de 3:1 a 5:1, preferiblemente 3.5:1 a 5:1, más preferiblemente 3.5: 1 a 4.5:1, incluso más preferiblemente 4:1 a 4.5:1.

30 El agente activo es omeprazol. Si los ingredientes farmacéuticamente activos consisten en una mezcla de forma (S) y (R), entonces se prefiere que 40-60% de los ingredientes farmacéuticamente activos sean de forma (S).

35 Dentro del contexto de la presente invención, se ha encontrado que se pueden proporcionar pellas que exhiben una carga de fármaco comparablemente alta, es decir, el contenido de ingredientes farmacéuticamente activos en la pella es del 20 al 50% en peso, preferiblemente del 20 al 40% en peso, más preferiblemente 25 a 35% en peso, incluso más preferiblemente 25 a 30% en peso.

40 La relación en peso de ingredientes farmacéuticamente activos: núcleo neutro está en el rango de 1:1.5 a 1:4, preferiblemente está dentro del rango de 1:1.5 a 1:3, más preferiblemente de 1:1.8 a 1:2.5, e incluso más preferiblemente de 1: 2 a 1:2.5.

45 Un alto contenido de ingrediente farmacéuticamente activo en las pellas de la presente invención está en línea con un espesor aumentado de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo de al menos 50 μm en una o más posiciones. En realizaciones preferidas, el grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo está en el rango de 60 μm a 150 μm , más preferiblemente de 70 μm a 140 μm , e incluso más preferiblemente de 80 μm a 120 μm en una o más posiciones. El grosor de cualquier capa que esté presente en la pella de acuerdo con la presente invención se puede

determinar por cualquier medio adecuado que sea conocido por un experto en la técnica. Un ejemplo de tales medios adecuados es la microscopía electrónica de barrido (SEM).

Dentro del significado de la presente invención, el término "núcleo" define un material de partida neutro (inerte) para la preparación de pellas y, en general, abarca esferas, semillas, pellas, esferoides, gránulos, perlas, partículas y similares. El núcleo neutro que se usa para recubrirse con la capa de ingrediente farmacéuticamente activo puede ser cualquier núcleo neutro adecuado que conozca una persona experta en la técnica, que tenga cualquier tamaño adecuado. En una realización preferida, el núcleo neutro comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan del grupo que consiste en sales inorgánicas, óxidos metálicos, polímeros orgánicos, tales como celulosas, almidones y azúcares. En una realización preferida, el núcleo neutro es un núcleo de azúcar neutro. En una realización preferida adicional, el núcleo neutro comprende azúcar y/o almidón de maíz.

En una realización preferida adicional, el núcleo es una esfera de azúcar neutra compuesta por 80.0 – 91.5% en peso de sacarosa y 8.5 - 20% en peso de almidón de maíz.

En una realización de acuerdo con la presente invención, el núcleo neutro puede tener cualquier tamaño adecuado. Sin embargo, se prefiere que el núcleo neutro tenga un tamaño medio de partícula de aproximadamente 250 μm a aproximadamente 1000 μm , preferiblemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 900 μm , más preferiblemente de aproximadamente 600 a aproximadamente 850 μm , incluso más preferiblemente de aproximadamente 700 a aproximadamente 800 μm según lo determinado por análisis de tamiz. Además, se prefiere que el núcleo neutro tenga una forma aproximadamente esférica. La forma del núcleo neutro se puede evaluar mediante cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica, preferiblemente la forma se evalúa aplicando SEM. Dentro del significado de la presente invención, el término "forma aproximadamente esférica" denota que el núcleo neutro tiene un cierto diámetro, con una desviación de $\pm 20\%$.

Si el núcleo neutro no tiene una forma suficientemente esférica, entonces se deben tomar medidas adecuadas o hacer que los núcleos neutros sean lo suficientemente esféricos. Tales medidas son conocidas por un experto en la técnica y comprenden, por ejemplo, el uso de marumerizador de análisis. Una forma aproximadamente esférica permite un recubrimiento más uniforme del núcleo neutro con las capas subsiguientes, tal como la capa de ingrediente farmacéuticamente activo, por lo que proporciona pellas que son mejoradas, por ejemplo con respecto a la uniformidad del contenido o el manejo general.

Se prefiere además que el núcleo neutro sea inerte.

En el núcleo neutro, está presente una capa de ingrediente farmacéuticamente activo que rodea el núcleo neutro. Es posible que haya una o más capas adicionales entre el núcleo neutro y la capa de ingrediente farmacéuticamente activo. La una o más capas adicionales que pueden estar presentes entre el núcleo y la capa de ingrediente farmacéuticamente activo como se describe en el presente documento pueden ser, por ejemplo, una capa que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo adicional, tal como un ingrediente farmacéuticamente activo lábil a los ácidos, que no es omeprazol.

Además, es posible que las capas sean recubrimientos que protegen el núcleo neutro de la presión mecánica durante el proceso de fabricación. Sin embargo, se prefiere que la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se coloque directamente sobre el núcleo neutro, es decir, que no haya capa adicional entre el núcleo neutro y dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo.

La capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende, además del omeprazol, uno o más aglutinantes, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales.

Los aglutinantes actúan como un adhesivo para unir los ingredientes de, por ejemplo composiciones farmacéuticas para dar como resultado la resistencia mecánica necesaria. En general, un experto en la técnica sabe cuáles aglutinantes son adecuados para una determinada aplicación o composición farmacéutica. Los aglutinantes preferidos que están presentes en la capa que contiene el fármaco de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en celulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa), hidroxipropilcelulosa (HPC) y carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP); azúcares y almidones. En una realización preferida, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El contenido de ingredientes farmacéuticamente activos en la pella de acuerdo con la presente invención es al menos 15% en peso, preferiblemente al menos 20% en peso con base en el peso total de la pella. Por lo tanto, en una realización preferida, la capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende al menos 80% en peso, preferiblemente 85% en peso, más preferiblemente al menos 90% en peso de ingredientes farmacéuticamente activos y aglutinante. Se prefiere adicionalmente que el contenido de aglutinante en la capa que contiene el fármaco sea al menos del 15% en peso, y/o que el contenido de ingrediente farmacéuticamente activo en la capa que contiene el fármaco sea al menos del 65% en peso.

Opcionalmente, uno o más excipientes adicionales, además de los ingredientes farmacéuticamente activos y el aglutinante, pueden estar presentes en la capa que contiene el fármaco.

- La capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende opcionalmente uno o más excipientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en un compuesto reactivo alcalino y uno o más surfactantes. Un compuesto de reacción alcalina es un compuesto que puede neutralizar compuestos ácidos. Los compuestos ácidos interactúan directa o indirectamente con ingredientes farmacéuticamente activos que son lábiles a los ácidos, tal como el omeprazol, y por lo tanto, por ejemplo, pueden conducir a una degradación de los compuestos lábiles a los ácidos. Por consiguiente, la presencia de un compuesto reactivo alcalino es ventajoso si existe la posibilidad de que un ingrediente farmacéuticamente activo lábil a los ácidos entre en contacto con compuestos ácidos o con un entorno ácido, ya que el agente alcalinizante estabiliza el ingrediente farmacéuticamente activo que lo comprende.
- En una realización preferida, el compuesto de reacción alcalina se selecciona del grupo que consiste en sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de ácido fosfórico; ácido carbónico; ácido cítrico u otros ácidos inorgánicos u orgánicos débiles; hidróxidos de aluminio, calcio y magnesio; óxido de magnesio o sustancias compuestas, tales como $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ y sustancias orgánicas que regulan el pH, tal como trihidroximetilaminometano. Preferiblemente, la sustancia reaccionante alcalina es óxido de magnesio.
- Además del aglutinante, la capa de ingrediente farmacéuticamente activo puede comprender adicionalmente uno o más surfactantes. Los surfactantes también se denominan agentes con actividad de superficie o agentes solubilizantes, que se usan para dispersar el ingrediente farmacéuticamente activo en un disolvente particular y también mejoran las propiedades humectantes del ingrediente farmacéuticamente activo, lo que ayuda a reducir la tensión superficial de un líquido, permitiendo una difusión más fácil y a disminuir la tensión interfacial entre dos líquidos o para solubilizar el ingrediente farmacéuticamente activo, ya sea en composición o in situ en el sitio de absorción o acción. Contienen tanto grupos hidrófobos como grupos hidrofílicos, por lo que son solubles tanto en solventes orgánicos como en agua.
- En una realización preferida, el surfactante se selecciona de surfactantes no iónicos o iónicos farmacéuticamente aceptables, tales como laurilsulfato de sodio o polisorbato. En una realización preferida, el surfactante es laurilsulfato de sodio.
- Es posible que la pella de la presente invención no comprenda una capa entérica y/o una capa protectora. En una realización, la pella no comprende una capa entérica ni una capa protectora. En este caso, la pella consiste solamente en un núcleo neutro y una capa de ingrediente farmacéuticamente activo como se divulga en este documento. Tal pella representa un producto intermedio. En una realización preferida, la pella intermedia consiste en un núcleo neutro y una capa que contiene fármaco, con la siguiente composición:
- (i) 50 - 70% en peso, preferiblemente 55 - 65% en peso, más preferiblemente 60 - 65% en peso de núcleo neutro, y
 - (ii) 20 - 40% en peso, preferiblemente 25 - 35% en peso, más preferiblemente 25 - 30% en peso de omeprazol,
- 5 - 8% en peso, preferiblemente 6 - 7% en peso de aglutinante, preferiblemente hidroxipropil metilcelulosa,
- 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de compuesto de reacción alcalina, preferiblemente óxido de magnesio,
- 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de surfactante, preferiblemente laurilsulfato de sodio,
- todo bajo (ii) incluido en una capa de ingrediente farmacéuticamente activo.
- En una realización incluso más preferida, la pella comprende un núcleo neutro y una capa de ingrediente farmacéuticamente activo con la siguiente composición:
- (i) 50 - 70% en peso, preferiblemente 55 - 65% en peso, más preferiblemente 60 - 65% en peso, una esfera de azúcar neutra, y
 - (ii) 20 - 40% en peso, preferiblemente 25 - 35% en peso, más preferiblemente 25 - 30% en peso de omeprazol,
- 5 - 8% en peso, preferiblemente 6 - 7% en peso de hidroxipropil metilcelulosa,
- 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de óxido de magnesio,
- 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de laurilsulfato de sodio,
- todo bajo (ii) incluido en una capa de ingrediente farmacéuticamente activo.
- La capa de ingrediente farmacéuticamente activo de la pella de la presente invención se puede preparar de acuerdo con cualquier método o proceso adecuado que sea conocido por un experto en la técnica. En una realización preferida, la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se aplica sobre la capa precedente o el núcleo neutro, respectivamente, mediante un proceso de estratificación usando un granulador por pulverización de lecho fluidizado (por ejemplo, Huettlin HKC 200), en donde una suspensión o solución que comprende el uno o más ingredientes

farmacéuticamente activos, el aglutinante y los ingredientes adicionales opcionales se rocían sobre el núcleo neutro y se secan. Se prefiere que la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se aplique usando un granulador de lecho fluidizado.

Por ejemplo, el uno o más ingredientes farmacéuticamente activos que comprenden en la cantidad deseada respectiva, por ejemplo 10 mg, 20 mg o 40 mg, el aglutinante, y si está presente el surfactante y si está presente, el agente alcalinizante se dispersa en agua usando un mezclador adecuado tal como un mezclador de hélice. Los núcleos neutros (por ejemplo, los núcleos de azúcar neutros) se cargan en un aparato de lecho fluido apropiado (por ejemplo, Huettlin HKC 200). Los núcleos neutros se calientan hasta una temperatura apropiada (por ejemplo, 40 °C), por ejemplo, utilizando aire caliente, y luego se recubren con una dispersión preparada que comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente activos (omeprazol). Finalmente, las pellas recubiertas se tamizan con el fin de eliminar cualesquier finos o aglomerados que puedan estar presentes.

Como ya se divulgó en otra parte, las pellas de la presente invención exhiben una porción reducida de aglomerados.

La presente invención también se refiere a las pellas de la presente invención, en donde la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se puede obtener o es obtenida pulverizando una suspensión o solución que comprende los ingredientes de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo sobre el núcleo neutro y realizando un proceso de secado. En una realización preferida, la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se prepara en un granulador de lecho fluidizado.

La presente invención también se refiere a una pella como se divulga en el presente documento, que se puede obtener o es obtenida mediante un proceso de estratificación usando un granulador por pulverización de lecho fluidizado.

Es posible que la pella comprenda una o más capas protectoras arriba (por ejemplo, colocadas sobre, preferiblemente colocadas directamente sobre) la capa de ingrediente farmacéuticamente activo (desde el interior hacia el exterior). Opcionalmente, puede haber un recubrimiento entérico sobre la una o más capas protectoras.

La capa protectora (o recubrimiento protector) generalmente se aplica sobre la capa de ingrediente farmacéuticamente activo para separar la capa que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo (omeprazol) de una capa de recubrimiento entérico (también denominada en el presente documento capa entérica). Las capas entéricas usualmente comprenden polímeros gastrorresistentes que tienen grupos carboxilo libres con características ácidas. Si los ingredientes farmacéuticamente activos lábiles a los ácidos, tales como el ingrediente farmacéuticamente activo de la presente invención, entran en contacto con estos polímeros entéricos, esto podría influir negativamente en el ingrediente farmacéuticamente activo lábil a los ácidos, tal como causar la degradación de dicho ingrediente farmacéuticamente activo. Por esta razón, se prefiere que esté presente una capa protectora para separar la capa de ingrediente farmacéuticamente activo de la capa entérica.

La capa protectora puede ser de cualquier material adecuado conocido por una persona experta en la técnica que sea capaz de proteger al agente activo de la influencia negativa (tal como la degradación) de capas adicionales que pueden estar presentes en la pella, en particular de las capas entéricas. En una realización preferida, la capa protectora es una capa soluble en agua o que se desintegra rápidamente en agua, o una capa de recubrimiento de película polimérica, soluble en agua, que contiene opcionalmente compuestos alcalinos que regulan el pH. En una realización aún más preferida, la capa protectora comprende povidona (polivinilpirrolidona) y talco.

Los recubrimientos entéricos son conocidos en la técnica y están diseñados típicamente para no/no disolverse sustancialmente en el estómago. Un ejemplo de polímero de recubrimiento entérico disponible comercialmente se conoce con el nombre comercial EUDRAGIT® (Evonik, Alemania). Por ejemplo, EUDRAGIT®S 100 se disuelve a un valor de pH superior a 7.0 que corresponde a las condiciones presentes en el colon. Esto lleva al efecto de que el recubrimiento entérico no se disuelve en el estómago, sino en el colon. Otro ejemplo de un polímero de recubrimiento entérico es EUDRAGIT® L100-55 o L30D-55, que se disuelve a un valor de pH superior a 5.5, lo que significa que se disuelve en el duodeno. Existen otros ejemplos de recubrimiento entérico y otros polímeros de recubrimiento entérico.

Preferiblemente, el polímero entérico/recubrimiento entérico cumple los requisitos para recubrimientos entéricos según se define en la Farmacopea Europea, capítulo 2.9.3. (7ª Edición 2011 (7.2)).

En una realización, el polímero entérico es un polímero o copolímero aniónico, preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en derivados de celulosa entérica, copolímeros acrílicos entéricos, copolímeros maleicos entéricos, derivados de polivinilo entéricos y goma laca. Incluso adicionalmente preferido, el polímero entérico es un polímero aniónico con ácido metacrílico como grupo funcional. Adicionalmente preferido, el polímero entérico es un copolímero aniónico seleccionado del grupo que consiste en ácido metacrílico/etilacrilato, ácido metacrílico/metacrilato de metilo y ácido metacrílico/metilacrilato/metacrilato de metilo.

En una realización, el polímero aniónico o la mezcla de polímeros aniónicos se usa en combinación con un copolímero de metacrilato que tiene grupos éster neutros (por ejemplo, R=COOCH₃ o R=COOC₄H₉) o grupos trimetilamonioetilo (R=COOCH₂CH₂N⁺(CH₃)₃Cl). Los copolímeros de metacrilato que tienen un éster neutro son insolubles e independientes del pH y pueden usarse para proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada en el

tiempo, en donde por ejemplo después de la disolución del polímero aniónico, queda una matriz del polímero insoluble y la sustancia medicinal puede eliminarse de esta matriz.

5 En una realización preferida, las capas de polímero entérico/recubrimiento entérico se disuelven por encima de un pH de 5.5. Por lo tanto, una forma de dosificación que comprende tales capas de recubrimiento entérico liberará el ingrediente farmacéuticamente activo directamente después de salir del estómago, por ejemplo en el duodeno. En otra realización de la invención, las capas de polímero entérico/recubrimiento entérico se disuelven a un pH de entre 5.5 y 7.0.

10 En otra realización, las capas de polímero entérico/recubrimiento entérico se disuelven a un pH superior a 7.0. En otra realización, las capas de polímero entérico/recubrimiento entérico se disuelven a un pH de entre 5.5 y 6.5, lo más preferido a un pH de entre 5.5 y 6.0.

Los derivados de celulosa entérica preferidos de acuerdo con la presente invención son acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, maleato de acetato de celulosa, ftalato de benzoato de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o ftalato de etilhidroxietilcelulosa.

15 Los ftalatos de hidroximetilcelulosa adecuados también se venden bajo los nombres comerciales HP50® y HP55® (Shin-Etsu, Japón).

20 Los copolímeros acrílicos entéricos preferidos son copolímero de estireno/ácido acrílico, copolímero de acrilato de metilo/ácido acrílico, copolímero de acrilato de metilo/ácido metacrílico, copolímero de acrilato de butilo/estireno/ácido acrílico, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico/etilacrilato o copolímero de acrilato de metilo/ ácido metacrílico/acrilato de octilo, o ácido metacrílico/metilacrilato/metacrilato de metilo.

25 Los polímeros o copolímeros aniónicos adecuados con ácido metacrílico como grupo funcional se venden bajo el nombre comercial EUDRAGIT® (Evonik, Alemania): EUDRAGIT® L100-55 (vendido en forma de polvo; disolución por encima del pH 5.5), EUDRAGIT® L30 D-55 (vendido como dispersión acuosa, 30%; disolución por encima de pH 5.5), EUDRAGIT® L100 (vendido en forma de polvo; disolución por encima de pH 6.0) o EUDRAGIT® L12.5 (vendido como solución orgánica, 12.5%; disolución por encima de pH 6.0), EUDRAGIT® S100 (vendido en forma de polvo; disolución por encima de pH 7.0), EUDRAGIT® S12.5 (vendido como solución orgánica, 12.5%; disolución por encima de pH 7.0) o EUDRAGIT® FS 30D (vendido como dispersión acuosa, 30%; disolución por encima de pH 7.0).

30 Los copolímeros de metacrilato adecuados que tienen grupos éster neutros también se venden bajo el nombre comercial EUDRAGIT® (Evonik, Alemania): EUDRAGIT® NE 30D/40D/NM 30D y los copolímeros de metacrilato que tienen grupos trimetilamonioetilo se venden bajo el nombre comercial EUDRAGIT® (Evonik, Alemania): EUDRAGIT® RL100, EUDRAGIT® RL PO/RS PO, EUDRAGIT® RL 30D/RS 30D y EUDRAGIT® RL12.5/RS12.5.

35 Los copolímeros maleicos entéricos preferidos son copolímero de acetato de vinilo/anhídrido de ácido maleico, copolímero de estireno/anhídrido de ácido maleico, copolímero de estireno/monoéster ácido maleico, copolímero de vinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico, copolímero de etileno/anhídrido de ácido maleico, copolímero de vinilbutiléter/anhídrido de ácido maleico, copolímero acrilonitrilo/acrilato de metilo/anhídrido de ácido maleico o copolímero de acrilato de butilo/estireno/anhídrido de ácido maleico.

Los derivados de polivinilo entéricos preferidos son ftalato de alcohol polivinílico, ftalato de polivinilacetato, ftalato de polivinil butilato o ftalato de polivinilacetato

40 Una posible técnica de recubrimiento para aplicar una composición de recubrimiento, de manera notable una composición de capa que contiene fármaco, una composición de recubrimiento protectora o una composición de recubrimiento entérico, sobre una superficie de una partícula tal como por ejemplo un núcleo neutro, un gránulo, una formulación de dosificación o similar es la técnica de recubrimiento por pulverización. Cuando se aplica el proceso de recubrimiento por pulverización, la composición de recubrimiento puede, por ejemplo rociarse sobre partículas fluidizadas, por ejemplo las pellas cargadas de fármaco.

En una realización preferida, las capas respectivas se aplican mediante recubrimiento por pulverización.

Los principios generales para la aplicación de recubrimientos entéricos son conocidos por una persona experta en la técnica y, por ejemplo, se describen en las Eudragit® Application Guidelines (10ª edición revisada, 06/2008) o en otro lugar.

50 En una realización adicional, la pella comprende un recubrimiento entérico sobre la una o más capas protectoras. Por lo tanto, una realización adicional es que la pella también comprende una capa protectora y una capa entérica, además del núcleo neutro y la capa de ingrediente farmacéuticamente activo. Tal pella también se denomina en el presente documento como la denominado pella final (también denominada en el presente documento pella con recubrimiento entérico).

En una realización preferida, la pella final comprende un núcleo neutro, una capa de ingrediente farmacéuticamente activo, una capa protectora y una capa entérica, con la siguiente composición:

- (i) 30 - 50% en peso, preferiblemente 35 - 45% en peso de núcleo neutro,
 - (ii) 15 - 30% en peso, preferiblemente 15 - 25% en peso, más preferiblemente 17 - 25% en peso, incluso más preferiblemente 20 - 25% en peso de omeprazol,
 - 3 - 6% en peso, preferiblemente 3.5 - 5% en peso de aglutinante, preferiblemente hidroxipropil metilcelulosa,
 - 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de compuesto de reacción alcalina, preferiblemente óxido de magnesio,
 - 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de surfactante, preferiblemente laurilsulfato de sodio,
 - 10 todo bajo (ii) incluido en una capa de ingrediente farmacéuticamente activo,
 - (iii) 10-20% en peso, preferiblemente 10-18% en peso de capa protectora, que comprende preferiblemente talco y povidona, y
 - (iv) 10 - 40% en peso, preferiblemente 13 - 35% en peso, más preferiblemente 15 - 30% en peso de capa entérica, preferiblemente la capa entérica comprende poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo) (Eudragit®) y citrato de trietilo.
 - 15 En una realización preferida, la pella final comprende un núcleo neutro, una capa de ingrediente farmacéuticamente activo, una capa protectora y una capa entérica, y con la siguiente composición:
 - (i) 30 - 50% en peso, preferiblemente 35 - 45% en peso de un núcleo neutro,
 - (ii) 15 - 30% en peso, preferiblemente 15 - 25% en peso, más preferiblemente 17 - 25% en peso, incluso más preferiblemente 20 - 25% en peso de omeprazol,
 - 20 3 - 6% en peso, preferiblemente 3.5 - 5% en peso de hidroxipropil metilcelulosa,
 - 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de óxido de magnesio,
 - 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de laurilsulfato de sodio,
 - todo bajo (ii) incluido en una capa de ingrediente farmacéuticamente activo,
 - (iii) 10-20% en peso, preferiblemente 10-18% en peso de capa protectora, que comprende talco y povidona, y
 - 25 (iv) 10 - 40% en peso, preferiblemente 13 - 35% en peso, más preferiblemente 15 - 30% en peso de capa entérica, la capa entérica comprende poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo) (Eudragit®) y citrato de trietilo.
- La presente invención también se refiere al uso de las pellas como se divulga en el presente documento para preparar una composición farmacéutica. Esta composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, agentes de liberación controlada (CR), edulcorantes, deslizantes, saborizantes y agentes colorantes, en los que:
- 30 los agentes de relleno se seleccionan del grupo que consiste en diferentes grados de almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón pregelatinizado, almidón completamente pregelatinizado; celulosa, tal como celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada; manitol, eritritol; lactosa, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización o lactosa molida; sales de calcio, tales como hidrogenofosfato de calcio; sorbitol y xilitol; de manera particularmente preferible, los agentes de relleno se seleccionan del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa monohidrato, lactosa secada por pulverización y lactosa molida;
 - 35 los desintegrantes se seleccionan del grupo que consiste en carmelosa de calcio, carboximetil-almidón sódico, croscarmelosa sódica (sal de sodio celulosa carboximetiléter, entrecruzada), almidón, y sus derivados tales como el almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona), e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; particularmente de manera preferible los desintegrantes se seleccionan del grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y crospovidona;
 - 40 los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio; particularmente de manera preferible los lubricantes son estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio;
 - 45

los aglutinantes se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (Povidona), copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa hidroxipropilcelulosa, acacia en polvo, gelatina, goma guar, carbómero tal como carbopol, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado;

- 5 los diluyentes se seleccionan de carbohidratos tales como monosacáridos como glucosa, oligosacáridos como sacarosa, lactosa anhidra lactosa monohidrato o lactosa molida, y alcoholes de azúcar como el sorbitol, manitol, eritrol y xilitol; particularmente de manera preferible el diluyente se selecciona del grupo que consiste en sorbitol y lactosa molida;

- 10 los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en sílica coloidal, sílica coloidal hidrófoba y trisilicato de magnesio, tal como talco; particularmente de manera preferible los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en sílica coloidal y sílica coloidal hidrófoba;

los agentes de liberación controlada (CR) para la producción de formas de dosificación sólidas de CR basadas en matriz se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en polímeros solubles en agua de alta viscosidad tales como hidroxipropilcelulosa e hipromelosa, y agentes formadores de matriz lipofílica tales como gliceril behenato; y/o

- 15 los edulcorantes se seleccionan del grupo que consiste en aspartamo, sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia, taumatina y similares; preferiblemente los excipientes son celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa molida, lactosa secada por pulverización, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio.

- 20 La presente invención se refiere además a una forma de dosificación que comprende una pella como se describe aquí. Preferiblemente, la forma de dosificación representa una forma de dosificación oral sólida, preferiblemente la forma de dosificación es una tableta o una cápsula. En una realización preferida, la dosificación de es una cápsula dura.

En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención comprende una dosis de ingredientes farmacéuticamente activos en el rango de 10 mg a 40 mg, p. 10 mg, 20 mg o 40 mg, preferiblemente la dosis de ingredientes farmacéuticamente activos en la forma de dosificación es 40 mg.

- 25 En una realización preferida, las cápsulas, preferiblemente cápsulas duras, que comprenden omeprazol tienen los siguientes tamaños:

Tabla 2: tamaños de cápsulas

Concentración de Omeprazol	Número de tamaño de cápsula	Longitud de la cápsula	Ancho de la cápsula
10 mg	4	14.3 mm	5.3 mm
20 mg	4 o 3	14.3 mm o 15.9 mm	5.3 mm o 5.8 mm
40 mg	2	18.0 mm	6.3 mm

- 30 Finalmente, la presente invención se refiere a la forma de dosificación de la presente invención para uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad de úlcera péptica y síndrome de Zollinger-Ellison y para la prevención del sangrado gastrointestinal superior en personas con alto riesgo.

Métodos

Método para determinar el tamaño de partícula:

- 35 El siguiente método puede usarse para determinar el tamaño medio de partícula, por ejemplo el tamaño medio de partícula del núcleo neutro utilizado en la presente invención: European Pharmacopeia, 7th Edition 2011 (7.2), Capítulo 2.9.12: "Análisis de tamiz", o European Pharmacopeia, 7th Edition 2011 (7.2), Capítulo 2.9.31: Análisis del tamaño de partícula por difracción de luz láser utilizando Malvern Mastersizer 2000 y un sistema de dispersión seca

Descripción de las figuras.

- 40 Fig. 1: Esta figura muestra un conocimiento general común sobre el impacto del aglutinante en la liberación del fármaco. En particular, la Fig. 1 representa el tiempo de liberación del fármaco al 90% de las tabletas comprimidas que contienen el ingrediente farmacéuticamente activo niacinamida y preparadas usando compactación por rodillo a

una presión de 3 toneladas. La Fig. 1 es tomada de "Wet and Dry granulation Aglutinante - A Technical Review by Dow".

Fig. 2: Esta figura muestra la disolución de pellas de omeprazol con recubrimiento entérico en 900 ml de regulador de fosfato, pH 6.8 después de 2 horas en HCl 0.1 M; Aparato 1, 100 rpm (USP).

- 5 El método de disolución aplicado está diseñado para imitar el ambiente gastrointestinal donde la forma de dosificación llega primero al estómago donde está presente el ambiente ácido y luego, después de una o dos horas, la forma de dosificación pasa al duodeno y al tracto intestinal superior, donde el pH condicional está alrededor del pH 7.

La primera etapa es 0.1 M HCL (pH 1) donde se desafía la resistencia gástrica y se disuelve parte de la formulación de liberación inmediata. En la segunda etapa se aplica regulador de fosfato, pH 6.8.

- 10 Fig. 3: Esta figura muestra una imagen SEM de una pella cargada de ingrediente farmacéuticamente activo de acuerdo con la presente invención, que muestra un espesor de recubrimiento de aproximadamente 100 µm para la capa activa y 40 µm para la capa entérica.

- 15 Fig. 4: Esta figura muestra una imagen SEM de pellas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 2 que muestra el espesor del recubrimiento de carga normal con aproximadamente menos de 40 µm para la capa activa y 40 µm para la capa entérica.

Ejemplos:

- 20 Con el fin de ilustrar la presente invención, se han preparado pellas que comprenden una capa activa. Los ejemplos 1, 2, 3 y 4 son de acuerdo con la presente invención, y los Ejemplos comparativos 1 a 6 representan Ejemplos comparativos. Las pellas preparadas exhiben el siguiente grosor de la capa activa (Tabla 3) y las siguientes relaciones API (omeprazol): núcleo neutro y relaciones API (omeprazol): aglutinantes (Tabla 4):

	Grosor de la capa de omeprazol	Grosor de la capa de entérica
Ejemplo 1 y Ejemplo 2	100 µm	40 µm
Ejemplo comparativo 1 y 2	40 µm	40 µm
Ejemplo comparativo 3 y 4	100µm	40 µm
Ejemplo comparativo 5 y 6	70 µm	40 µm

Tabla 3: Grosor de la capa de omeprazol y de la capa entérica según se determina mediante SEM.

	Relación de Omeprazol: Núcleos neutros	Relación de Omeprazol: aglutinante
Ejemplo 1 2, 3	1:2.2	10 : 2.3
Ejemplo comparativo 1 y 2	1 : 7	10 : 1.3
Ejemplo comparativo 3 y 4	1 : 2.2	10 : 1.3
Ejemplo comparativo 5 y 6	1 : 3.6	10 : 4

Tabla 4: Relaciones de ingrediente farmacéuticamente activo (omeprazol): núcleo neutro y relaciones de ingrediente farmacéuticamente activo (omeprazol): aglutinante según se usa en los ejemplos.

25 Ejemplo 1:

Preparación de pellas cargadas de omeprazol que comprenden núcleo neutro y capa de omeprazol en donde se usó una alta carga de omeprazol y una mayor cantidad de hipromelosa.

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Omeprazol	40.0

Sustancia		Cantidad por cápsula (mg)
Núcleos de azúcar neutros		86.7
Hipromelosa (HPMC)	(aglutinante)	9.0
Lauril sulfato de sodio	(Surfactante)	1.5
Óxido de magnesio	(Agente alcalinizante)	2.0
Masa total (mg)		139.2
Relación de Omeprazol/núcleos neutros= 1:2.2		

- 5 El omeprazol, la hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa; HPMC), el laurilsulfato de sodio y el óxido de magnesio se dispersaron en agua usando un mezclador de hélice. Los núcleos de azúcar neutro se cargaron en un aparato de lecho fluido (Huetlin HKC 200). Primero, los núcleos neutros se calentaron hasta 40 °C mediante aire caliente y luego se recubrieron con dispersión de omeprazol preparada. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

Ejemplo 2

- 10 Preparación de pellas finales que además de la capa de omeprazol comprenden además un recubrimiento protector (capa) y un recubrimiento entérico (capa).

Sustancia		Cantidad por cápsula (mg)
Pella cargada de omeprazol del ejemplo 1		139.2
Capa protectora		30.0
Capa entérica		30.8
Masa total (mg)		200.0

- 15 El recubrimiento protector se preparó mezclando talco y povidona en agua y el recubrimiento entérico se preparó mezclando Eudragit L 30 D 55 y citrato de trietilo. Las pellas cargadas de omeprazol del ejemplo 1 se recubrieron primero con una capa protectora, seguido de una capa entérica. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

La figura 2 muestra el perfil de disolución de las pellas con recubrimiento entérico del ejemplo 2. La figura 3 muestra una imagen SEM de la pella final preparada como se describe en el ejemplo 2, a partir del cual se puede medir fácilmente el espesor del recubrimiento de la capa de omeprazol.

20 Ejemplo 3

Preparación de pellas finales que además de la capa de omeprazol comprenden además un recubrimiento protector (capa) y un recubrimiento entérico (capa).

Sustancia		Cantidad por cápsula (mg)
Pella cargada de omeprazol del ejemplo 1		139.2

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Capa protectora	30.0
Capa entérica	35.0
Masa total (mg)	204.2

5 El recubrimiento protector se preparó mezclando talco y povidona en agua y el recubrimiento entérico se preparó mezclando Eudragit L 30 D 55 y citrato de trietilo. Las pellas cargadas de omeprazol del ejemplo 1 se recubrieron primero con una capa protectora, seguido de una capa entérica. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

Ejemplo 4

Preparación de pellas finales que además de la capa de omeprazol comprenden además un recubrimiento protector (capa) y un recubrimiento entérico (capa).

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Pella cargada de omeprazol del ejemplo 1	139.2
Capa protectora	30.0
Capa entérica	70.0
Masa total (mg)	239.2

10

El recubrimiento protector se preparó mezclando talco y povidona en agua y el recubrimiento entérico se preparó mezclando Eudragit L 30 D 55 y citrato de trietilo. Las pellas cargadas de omeprazol del ejemplo 1 se recubrieron primero con una capa protectora, seguido de una capa entérica. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

15 La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

Ejemplo comparativo 1:

Preparación de pellas estándar cargadas con omeprazol que comprenden núcleo neutro y capa de omeprazol, en donde se usó una carga de omeprazol relativamente baja y una cantidad relativamente baja de hipromelosa.

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Omeprazol	40.0
Núcleos de azúcar neutros	280.0
Hipromelosa	(Aglutinante) 5.0
Lauril Sulfato de Sodio	(Surfactante) 1.5
Óxido de magnesio	(Agente alcalinizante) 2.0
Masa total (mg)	328.5

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Relación de omeprazol/núcleos neutros = 1:7	

- 5 El omeprazol, la hipromelosa, el laurilsulfato de sodio y el óxido de magnesio se dispersaron en agua usando un mezclador de hélice. Los núcleos de azúcar neutro se cargaron en un aparato de lecho fluido (Huetlin HKC 5). Primero, los núcleos neutros se calentaron hasta 40 °C mediante aire caliente y luego se recubrieron con dispersión de omeprazol preparada. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

Ejemplo comparativo 2:

Preparación de pellas finales que además de la capa de omeprazol comprenden además un recubrimiento protector (capa) y un recubrimiento entérico (capa).

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Pella cargada de omeprazol del ejemplo comparativo 1	328.5
Capa protectora	30.0
Capa entérica	85
Masa total (mg)	443.5

- 10 El recubrimiento protector se preparó mezclando talco y povidona en agua y el recubrimiento entérico se preparó mezclando Eudragit L 30 D 55 y citrato de trietilo. Las pellas cargadas de omeprazol del ejemplo comparativo 1 se recubrieron primero con una capa protectora, seguido de una capa entérica. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

- 15 La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

La figura 2 muestra el perfil de disolución de pellas con recubrimiento entérico del ejemplo comparativo 2. La figura 4 muestra una imagen SEM de la pella final preparada como se describe en el ejemplo comparativo 2.

Ejemplo comparativo 3:

- 20 Preparación de pellas cargadas de omeprazol que comprenden núcleo neutro y capa de omeprazol, en donde se usó una carga de omeprazol relativamente alta y una cantidad relativamente baja de hipromelosa.

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Omeprazol	40.0
Núcleos de azúcar neutros	86.7
Hipromelosa	(aglutinante) 5.0
Lauril Sulfato de Sodio	(Surfactante) 1.5
Óxido de magnesio	(Agente alcalinizante) 2.0
Masa total (mg)	134.2
Relación de omeprazol/núcleos neutros = 1:2.2	

El omeprazol, la hipromelosa, el laurilsulfato de sodio y el óxido de magnesio se dispersaron en agua usando un mezclador de hélice. Los núcleos de azúcar neutro se cargaron en un aparato de lecho fluido (Huetlin HKC 5). Primero, los núcleos neutros se calentaron hasta 40 °C mediante aire caliente y luego se recubrieron con la dispersión de omeprazol preparada. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

- 5 La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

Ejemplo comparativo 4:

Preparación de pellas finales que además de la capa de omeprazol comprenden además un recubrimiento protector (capa) y un recubrimiento entérico (capa).

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Pella cargada de omeprazol del ejemplo comparativo 3	134.2
Capa protectora	30.0
Capa entérica	30.8
Masa total (mg)	195.0

- 10 El recubrimiento protector se preparó mezclando talco y povidona (polivinilpirrolidona) en agua, y el recubrimiento entérico se preparó mezclando Eudragit L 30 D 55 y citrato de trietilo (TEC). Las pellas cargadas de omeprazol del ejemplo comparativo 3 se recubrieron primero con una capa protectora, seguido de un recubrimiento con la capa entérica. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

- 15 La figura 2 muestra el perfil de disolución de pellas con recubrimiento entérico del ejemplo comparativo 4.

Ejemplo comparativo 5:

Preparación de pellas cargadas de omeprazol que comprenden núcleo neutro y capa de omeprazol, en donde se usó una carga media de omeprazol y una cantidad muy alta de hipromelosa.

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Omeprazol	40.0
Núcleos de azúcar neutros	143
Hipromelosa	16.0
Lauril Sulfato de Sodio	(Surfactante) 1.5
Óxido de magnesio	(Agente alcalinizante) 2.0
Masa total (mg)	202.50
Relación de omeprazol/núcleos neutros = 1:3.6	

- 20 El omeprazol, la hipromelosa, el laurilsulfato de sodio y el óxido de magnesio se dispersaron en agua usando un mezclador de hélice. Los núcleos de azúcar neutro se cargaron en un aparato de lecho fluido (Huetlin HKC 5). Primero, los núcleos neutros se calentaron hasta 40 °C con aire caliente y luego se recubrieron con dispersión de omeprazol preparada. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

Ejemplo comparativo 6:

Preparación de pellas finales que además de la capa de omeprazol comprenden además un recubrimiento protector (capa) y un recubrimiento entérico (capa).

Sustancia	Cantidad por cápsula (mg)
Pella cargada de omeprazol del ejemplo comparativo 5	202.5
Capa protectora	30.0
Capa entérica	52.5
Masa total (mg)	285.0

- 5 El recubrimiento protector se preparó mezclando talco y povidona en agua y el recubrimiento entérico se preparó mezclando Eudragit L 30 D 55 y citrato de trietilo. Las pellas cargadas de omeprazol del ejemplo comparativo 5 se recubrieron primero con una capa protectora, seguido de una capa entérica. Finalmente, las pellas recubiertas se tamizaron para eliminar cualesquier finos o aglomerados.

La composición presentada se puede ajustar proporcionalmente también para dosis de 10 y 20 mg.

- 10 La figura 2 muestra el perfil de disolución de pellas con recubrimiento entérico del ejemplo comparativo 6.

Aumento del tamaño del lote en el número de piezas producidas.

- 15 Como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 5), al aplicar la presente invención se puede mejorar el procedimiento de fabricación. Esto se debe al aumento de la carga de omeprazol en núcleos neutros, aumentando así la capa de omeprazol en dichos núcleos. Esto, a su vez, se logra reduciendo la cantidad de excipientes y aumentando el tamaño del lote en número de cápsulas producidas, producidas en el mismo equipo. Esto mejora significativamente la efectividad de fabricación. Como se muestra en la tabla a continuación (Tabla 5), es posible un aumento significativo en el tamaño del lote en términos de piezas producidas para el mismo equipo (tamaño del lote en kg).

	Formulación de Ejemplo 1 y 2	Formulación de Ejemplo comparativo 1 y 2
Tamaño del lote	100 kg	100 kg
Tamaño del lote (piezas)	718.391	292.826

Tabla 5: Incremento teórico en el número de cápsulas con el mismo peso de tamaño de lote

- 20 Impacto del aglutinante en la formación de aglomerados

El aglutinante tiene un papel importante en la unión de la API en los núcleos neutros. Por lo tanto, también puede unir dos o más pellas que, sin embargo, no se desea ya que tales aglomerados se rechazan debido a las características de calidad. La Tabla 6 a continuación muestra la porción de aglomerados que está presente cuando se usan diferentes cantidades (relaciones) de aglutinante.

	Relación de Omeprazol: Núcleos neutros	Relación de Omeprazol: aglutinante	Porción de aglomerados
Ejemplo 1 y 2	1 : 2.1	10 : 2.2.25	0 %
Ejemplo comparativo 5 y 6	1 : 3.6	10 : 4	25 %

REIVINDICACIONES

1. Pella que comprende

- un núcleo neutro que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

- 5 - una capa de ingrediente farmacéuticamente activo que rodea el núcleo neutro, en donde dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende omeprazol, uno o más aglutinantes, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales, en donde el grosor de dicha capa de ingrediente farmacéuticamente activo es más de 50 µm en una o más posiciones; y en donde la relación en peso de omeprazol: aglutinantes está en el rango de 3:1 a 5:1 y

- en donde la relación en peso de omeprazol:núcleo neutro está en el rango de 1:1.5 a 1:4.

- 10 2. La pella de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el núcleo neutro comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en sales inorgánicas, óxidos metálicos, polímeros orgánicos, tales como celulosas, almidones y azúcares, preferiblemente el núcleo neutro es aproximadamente esférico.

3. La pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grosor de la capa de ingrediente farmacéuticamente activo está preferiblemente en un rango de 60 µm hasta 150 µm, más preferiblemente de 70 µm hasta 140 µm, e incluso más preferiblemente de 80 µm hasta 120 µm en una o más posiciones.

- 15 4. La pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de aglutinante en la capa que contiene el fármaco es de al menos 15% en peso y/o en donde el contenido de ingrediente farmacéuticamente activo en la capa que contiene el fármaco es de al menos 65 % en peso.

- 20 5. La pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa de ingrediente farmacéuticamente activo comprende uno o más excipientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en sustancias reactivas alcalinas y surfactantes.

6. La pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en celulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; polivinilpirrolidona; azúcares y almidones; preferiblemente el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa.

- 25 7. la pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un núcleo neutro y una capa de ingrediente farmacéuticamente activo con la siguiente composición:

(i) 50 - 70% en peso, preferiblemente 55 - 65% en peso, más preferiblemente 60 - 65% en peso de núcleo neutro, y

(ii) 20 - 40% en peso, preferiblemente 25 - 35% en peso, más preferiblemente 25 - 30% en peso de omeprazol,

5 - 8% en peso, preferiblemente 6 - 7% en peso de aglutinante, preferiblemente hidroxipropil metilcelulosa,

- 30 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de compuesto de reacción alcalina, preferiblemente óxido de magnesio,

0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de surfactante, preferiblemente laurilsulfato de sodio,

todo bajo (ii) incluido en una capa de ingrediente farmacéuticamente activo.

8. La pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un núcleo neutro, una capa de ingrediente farmacéuticamente activo, una capa protectora y una capa entérica, con la siguiente composición:

- 35 (i) 30 - 50% en peso, preferiblemente 35 - 45% en peso de núcleo neutro,

(ii) 15-30% en peso, preferiblemente 17-30% en peso, más preferiblemente 17-25% en peso, preferiblemente 20-25% en peso de omeprazol,

3 - 6% en peso, preferiblemente 3.5 - 5% en peso de aglutinante, preferiblemente hidroxipropil metilcelulosa,

- 40 0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de compuesto de reacción alcalina, preferiblemente óxido de magnesio,

0.5 - 2.0% en peso, preferiblemente 0.5 - 1.5% en peso de surfactante, preferiblemente laurilsulfato de sodio,

todo bajo (ii) incluido en una capa de ingrediente farmacéuticamente activo,

(iii) 10-20% en peso, preferiblemente 10-18% en peso de capa protectora, que comprende preferiblemente talco y povidona, y

(iv) 10 - 40% en peso, preferiblemente 13 - 35% en peso, más preferiblemente 15 - 30% en peso de capa entérica, preferiblemente la capa entérica comprende poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo) y citrato de trietilo.

- 5 9. Proceso para preparar una pella de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la capa de ingrediente farmacéuticamente activo se aplica mediante un proceso de estratificación usando un granulador de pulverización de lecho fluidizado, en donde una suspensión o solución que comprende omeprazol, el aglutinante y los excipientes adicionales opcionales se rocía sobre el núcleo neutro y se seca.
10. Uso de la pella de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar una composición farmacéutica.
11. Composición farmacéutica que comprende pellas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.
- 10 12. Forma de dosificación, preferiblemente una cápsula dura, que comprende una pella de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de la reivindicación 11.
13. La cápsula dura de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la dosis de omeprazol en la cápsula está en el rango de 10 mg hasta 40 mg, preferiblemente 10 mg o 20 mg o 40 mg.
14. La cápsula dura de acuerdo con la reivindicación 13,
- 15 en donde la dosis de omeprazol es de 10 mg y la cápsula tiene una longitud de aproximadamente 14.3 mm y un ancho de aproximadamente 5.3 mm;
- o en donde la dosis de omeprazol es de 20 mg y la cápsula tiene una longitud de aproximadamente 15.9 mm y un ancho de aproximadamente 5.8 mm;
- 20 o en donde la dosis de omeprazol es de 40 mg y la cápsula tiene una longitud de aproximadamente 18.0 mm y un ancho de aproximadamente 6.3 mm.
15. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes 12 a 14 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad de úlcera péptica y síndrome de Zollinger-Ellison y para la prevención de sangrado gastrointestinal superior en personas con alto riesgo.

Figura 1

Tiempo hasta 90% de liberación de fármaco, minutos // Aglutinante

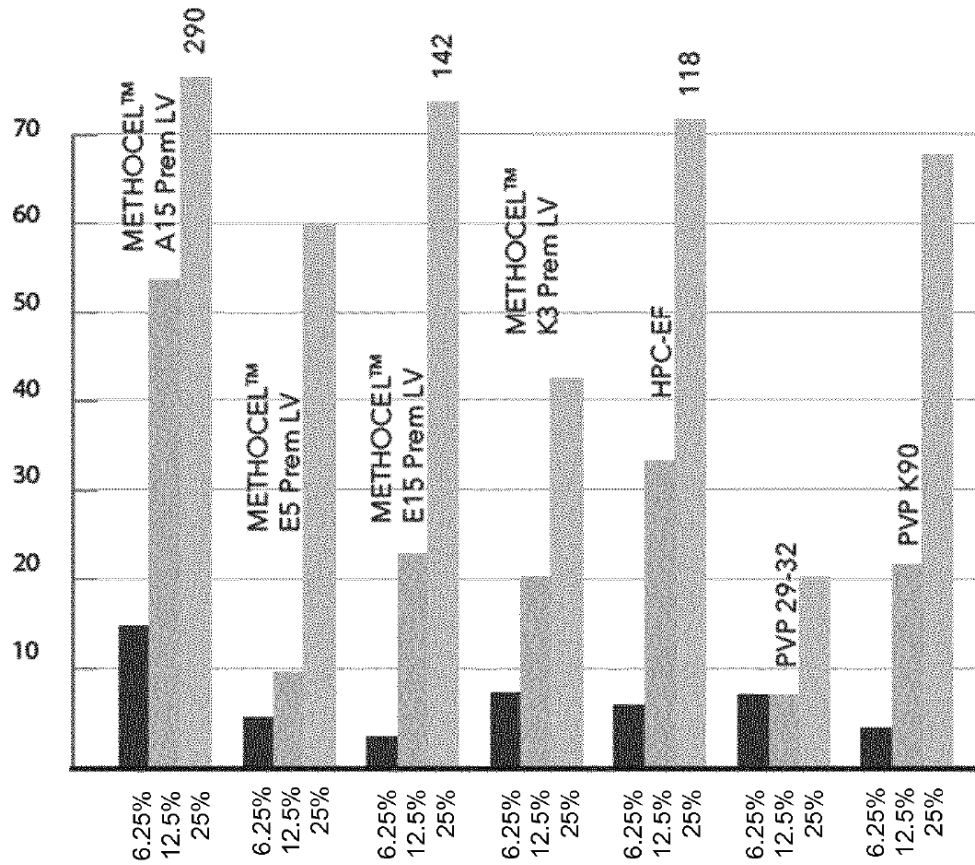


Figura 2

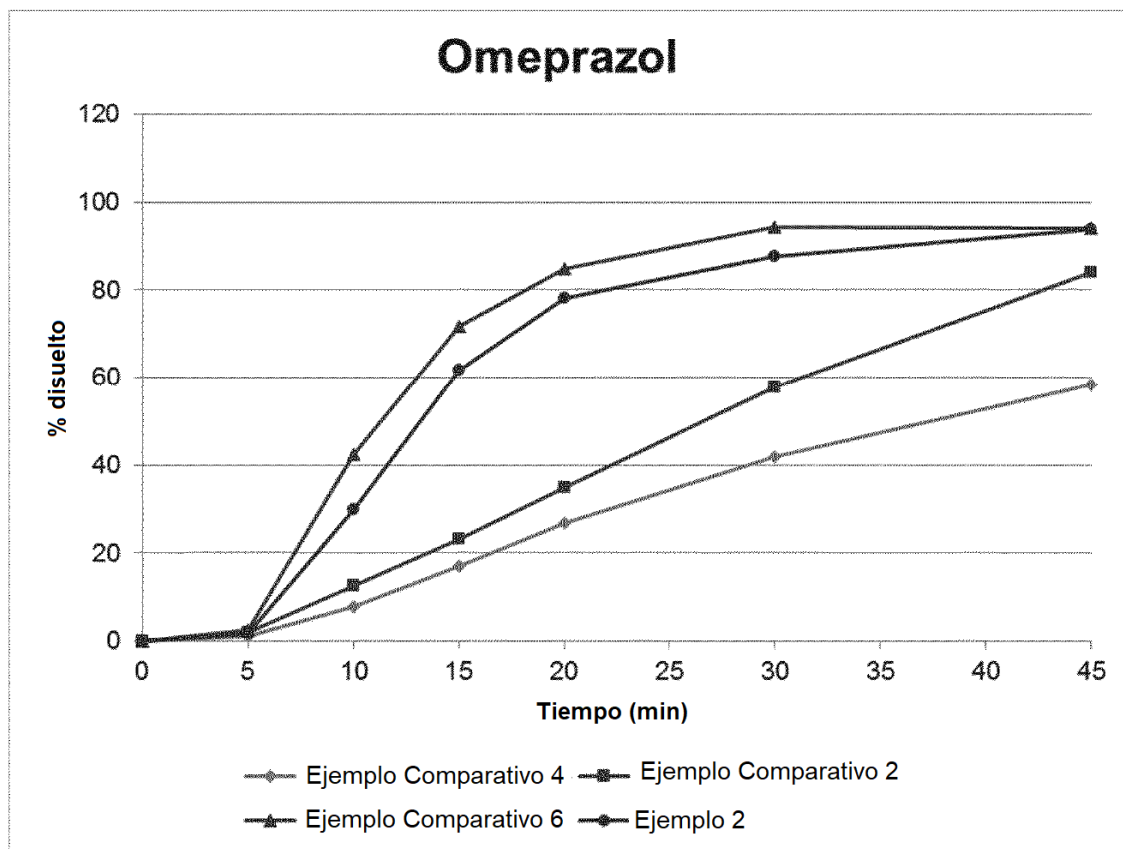


Figura 3

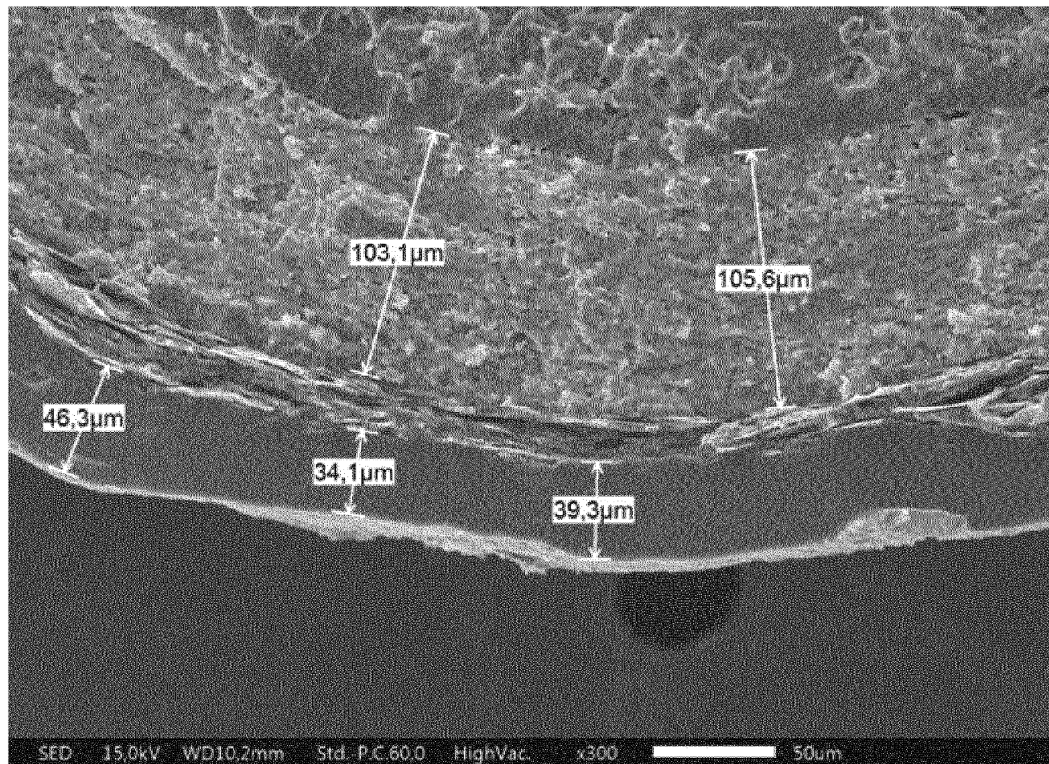


Figura 4

