

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

[Campo Técnico]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto como componentes activos.

[Técnica Anterior]

La ranitidina es un fármaco que suprime la producción de ácido gástrico a través del bloqueo del receptor H₂ y se utiliza para el tratamiento de las úlceras estomacales o esofagitis por reflujo. Se ha conocido el hecho de que, cuando la ranitidina se administra junto con subcitrato y sucralfato de bismuto como una terapia de combinación, muestra un efecto terapéutico excelente para las úlceras de estómago y úlcera duodenal (Patente Coreana Abierta a Inspección Pública Núm. 1997-006083, Literatura de Patente 1). Por lo tanto, un fármaco de combinación que comprende estos tres fármacos como componentes activos se encuentra actualmente disponible en el mercado.

Sin embargo, la ranitidina tiene una fuerte higroscopicidad, provoca una absorción de humedad durante el almacenamiento, y provoca un cambio en un peso y una propiedad de un comprimido (PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2009 Mayo a Junio: 63 (3): 223 a 233). Por lo tanto, tiene el problema de que se cambia el tiempo de desintegración de un comprimido.

Además, cuando la ranitidina se mezcla con el subcitrato de bismuto, existe el problema de que se cambia una propiedad física de ranitidina debido al subcitrato de bismuto.

Por lo tanto, la Literatura de Patente 1 revela un método en el que la ranitidina se prepara como un comprimido de núcleo, y el subcitrato y sucralfato de bismuto se mezclan para preparar un comprimido dentro de otro comprimido que contiene el comprimido de núcleo. También, la Literatura de Patente 2 (Patente de Corea Núm. 10-0453179) revela un método en el que el problema de que cuando la ranitidina se libera en el estómago, la ranitidina se adsorbe al sucralfato y se identificó una tasa de absorción de las disminuciones de ranitidina, en consecuencia un comprimido de núcleo que contiene ranitidina se recubre con una composición formadora de película y luego se mezcla con subcitrato y sucralfato de bismuto para preparar un comprimido dentro de otro comprimido. Sin embargo, existe el problema de que, cuando una comprimido de núcleo que contiene ranitidina se recubre con una película para preparar un comprimido dentro de otro comprimido, un proceso de preparación se vuelve complejo y aumenta el costo de preparación. Además, dado que el comprimido dentro de otro comprimido tiene un tamaño de comprimido más grande que un comprimido de matriz que tiene la misma dosis, si aumenta una dosis del fármaco, el tamaño del comprimido aumenta excesivamente y es menos cómodo de tragar para un paciente.

Por lo tanto, es necesario preparar un fármaco de combinación que pueda hacer frente a los siguientes problemas: 1) un problema de higroscopicidad de la ranitidina en sí misma, 2) un problema de una disminución en la estabilidad de ranitidina de acuerdo con la mezcla con

subcitrato de bismuto y 3) un problema de una disminución en una tasa de absorción del fármaco debido a la mezcla de tres fármacos cuando se prepara un fármaco de combinación de ranitidina, subcitrato y sucralfato de bismuto. Además, es necesario preparar un fármaco de combinación que tenga un proceso de preparación sencillo, que sea más cómodo de tragar para el paciente, y que tenga una excelente disponibilidad biológica.

[Literatura de Patente]

(Literatura de Patente 1) Patente Coreana Abierta a Inspección Pública Núm.1997-006083

(Literatura de Patente 2) Patente de Corea Núm. 10-0453179

[Literatura no de Patente]

(Literatura no de Patente 1) PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2009 Mayo a Junio: 63 (3): 223 a 233

[Revelación]

[Problema técnico]

La presente invención proporciona un fármaco de combinación capaz de abordar los problemas con respecto a la estabilidad de la formulación y la disponibilidad biológica en un fármaco de combinación de ranitidina, subcitrato y sucralfato de bismuto, y que tiene un proceso de preparación simple y es más cómodo de tragar para un paciente.

[Solución técnica]

De acuerdo con los resultados de investigación de los inventores, se identificó el hecho de que, cuando se prepara un fármaco de combinación de ranitidina, subcitrato y sucralfato de bismuto, si los tamaños de partícula de subcitrato y sucralfato de bismuto son controlados, se suprime una absorción de humedad de ranitidina para lograr la estabilidad de la formulación, se evita una interacción física entre los fármacos para conseguir la disponibilidad biológica fármacos sin necesidad de preparar un comprimido dentro de otro comprimido.

En forma específica, en los siguientes ejemplos, se utilizó un molino o una malla para cada tipo para clasificar el sucralfato y subcitrato de bismuto para cada tamaño de partícula, se midió un tamaño de partícula, el sucralfato y subcitrato de bismuto clasificados para cada tamaño se utilizaron y se mezclaron con la ranitidina, y luego se observaron un contenido de humedad, la estabilidad de la formulación y la disponibilidad biológica de la ranitidina. Como resultado, se confirmó que un contenido de humedad de ranitidina fue suprimida en un intervalo de tamaño de partícula específico de sucralfato y subcitrato de bismuto, se mantuvo la estabilidad de la formulación y la disponibilidad biológica de fármacos era excelente. Entonces, el tamaño se seleccionó como un tamaño de partícula óptimo.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto como componentes activos, y satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

(a) el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm ,

(b) el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio del 5 al 90 μm .

En la composición farmacéutica de la presente invención, el sucralfato puede tener un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm , por ejemplo, de 1 a 20 μm , de 2 a 25 μm , de 2 a 20 μm , de 2 a 15 μm , de 3 a 15 μm , de 2 a 10 μm , de 3 a 10 μm , de 3 a 8 μm , de 4 a 10 μm , o de 4 a 8 μm .

En la composición farmacéutica de la presente invención, el subcitrato de bismuto puede tener un tamaño de partícula promedio de 5 al 90 μm , por ejemplo, de 5 a 80 μm , de 5 a 75 μm , de 5 a 70 μm , de 10 a 75 μm , de 10 a 60 μm , de 10 a 50 μm , de 15 a 75 μm , de 20 a 75 μm , de 25 a 70 μm , de 25 a 65 por μm , de 25 a 60 μm , de 25 a 55 μm , o de 25 a 50 μm .

En un ejemplo específico, el sucralfato puede tener un tamaño de partícula promedio de 2 a 25 μm , o de 2 a 10 μm .

En un ejemplo específico, el subcitrato de bismuto puede tener un tamaño de partícula promedio de 5 a 75 μm , de 25 a 70 μm , o de 25 a 50 μm .

En un ejemplo específico, el sucralfato puede tener un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm , y el subcitrato de bismuto puede tener un tamaño de partícula promedio de 5 al 90 μm .

En otro ejemplo específico, el sucralfato puede tener un tamaño de partícula promedio de 2 a 25 μm , y el subcitrato de

bismuto puede tener un tamaño de partícula promedio de 5 a 75 μm .

En todavía otro ejemplo específico, el sucralfato puede tener un tamaño de partícula promedio de 2 a 10 μm , y el subcitrato de bismuto puede tener un tamaño de partícula promedio de 25 a 70 μm .

Aunque no se especifica como ejemplos específicos, cuando se combinan y se utiliza el sucralfato y el subcitrato de bismuto que tienen un tamaño de partícula promedio dentro del intervalo ejemplificado con anterioridad, es posible obtener una composición farmacéutica que es un objetivo de la presente invención.

En esta memoria descriptiva, el tamaño de partícula promedio es un promedio de un volumen o una masa, y se refiere a un volumen de valor medio ponderado en $D[4,3]$ con respecto a un peso de una distribución.

Cuando un tamaño de partícula de un fármaco necesita ser micronizado, un molino general que es capaz de micronizar partículas tales como un molino de Z, un molino de martillos, un molino de bolas, un molino de energía de fluido o similares se pueden utilizar para la molienda. Además, cuando un método de tamiz que se lleva a cabo por el uso de un tamiz o se utiliza un método de clasificación de tamaño, tal como la clasificación de la corriente de aire, es posible subdividir un tamaño de las partículas de un fármaco. Un método para la regulación de un tamaño de partícula deseado es muy conocido en la técnica relacionada. Por ejemplo, se hace referencia al siguiente documento: [Pharmaceutical

Dosage Forms: volumen 2, segunda edición, Ed.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (Capítulo 3: SIZE REDUCTION)].

En esta memoria descriptiva, un tamaño de partículas de un fármaco se puede representar con base en una distribución del tamaño de partícula tal como $d(X) = Y$ (en este caso, X e Y son números positivos). $d(X) = Y$ se refiere al hecho de que, cuando una distribución del tamaño de partícula de un fármaco obtenido por medio de la medición de un diámetro de partícula de un determinado fármaco en una formulación se representa como una curva acumulativa, un punto en el que los tamaños de partículas se acumulan en orden ascendente y el resultado alcanza $X\%$ el ($\%$ se calcula sobre la base de un número, un volumen o un peso) tiene un diámetro de partícula Y . Por ejemplo, $d(10)$ representa un diámetro de una partícula en un punto en el que los tamaños de partículas de un fármaco se acumulan en orden ascendente y el resultado alcanza 10%. $d(50)$ representa un diámetro de una partícula en un punto en el que los tamaños de partículas de un fármaco se acumulan en orden ascendente y el resultado alcanza 50%. $d(90)$ representa un diámetro de una partícula en un punto en el que los tamaños de partículas de un fármaco se acumulan en orden ascendente y el resultado alcanza 90%.

En esta memoria descriptiva, $d(X)$ se representa en forma alternativa como $d(0.X)$ y $d(X)$ y $d(0.X)$ son intercambiables. Por ejemplo, $d(50)$ se representa como $d(0,5)$ y $d(10)$ y $d(90)$ se representa como $d(0,1)$ y $d(0,9)$, respectivamente.

Un número, un volumen, o un peso que se utiliza como una referencia cuando la distribución del tamaño de partícula

$d(X)$ representa un porcentaje con respecto a las partículas totales acumuladas se cambia de acuerdo con un método que se utiliza para medir una distribución del tamaño de partícula. El método de medición de la distribución del tamaño de partícula y un tipo de % relacionados con los mismos son conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, cuando un método de difracción láser muy conocido se utiliza para medir la distribución del tamaño de partícula, un valor de X de $d(X)$ representa un porcentaje calculado de acuerdo con un volumen promedio. Es muy conocido por aquéllos con experiencia en la técnica que el resultado de medición de la distribución del tamaño de partícula obtenido por un método específico puede tener una correlación con los resultados obtenidos a partir de otras técnicas basadas en experiencias a través de experimentos generales. Por ejemplo, en el método de difracción láser, un tamaño de partícula promedio en volumen se proporciona para corresponder a un volumen de una partícula, lo que corresponde a un peso tamaño de partícula promedio cuando una densidad es constante.

En la presente invención, con el fin de medir un tamaño de partícula promedio y una distribución del tamaño de partícula de las partículas de subcitrato y sucralfato de bismuto, se puede utilizar un dispositivo disponible comercialmente que utiliza un método de difracción de láser y la dispersión basada en una teoría de Mie. Por ejemplo, se puede utilizar el dispositivo disponible comercialmente tal como un dispositivo de difracción láser Mastersizer de Malvern Instruments para medición. Este dispositivo se utiliza para obtener una distribución de diámetro de partícula tal que, cuando un haz de láser de helio-neón se emite hacia o un diodo emisor de luz azul emite luz hacia las

partículas, se provoca la dispersión, se muestra un patrón de dispersión de luz en un detector, y este patrón de dispersión de luz se analiza de acuerdo con la teoría de Mie. Se puede utilizar cualquiera de los métodos secos y húmedos como método de medida, pero los resultados medidos por el método húmedo se muestran en los siguientes ejemplos.

En un ejemplo específico, la composición farmacéutica de la presente invención puede tener una distribución del tamaño de partícula de sucralfato que, además, satisface por lo menos una de las siguientes condiciones.

- 1) $d(10)$ es de 1 a 10 μm ,
- 2) $d(50)$ es de 3 a 25 μm ,
- 3) $d(90)$ es de 5 a 50 μm .

En un ejemplo específico, la composición farmacéutica de la presente invención puede tener una distribución del tamaño de partícula de subcitrato de bismuto, además, que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones.

- 1) $d(10)$ es de 5 a 17 μm ,
- 2) $d(50)$ es de 20 a 70 μm ,
- 3) $d(90)$ es de 40 a 130 μm .

En otro ejemplo específico, la composición farmacéutica de la presente invención puede tener una distribución del tamaño de partícula de sucralfato que, además, satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

- 1) $d(10)$ es de 1 a 10 μm ,
- 2) $d(50)$ es de 3 a 25 μm ,
- 3) $d(90)$ es de 5 a 50 μm ; y

una distribución del tamaño de partícula de subcitrato de bismuto puede satisfacer por lo menos una de las

siguientes condiciones:

- 1) $d(10)$ es de 5 a 17 μm ,
- 2) $d(50)$ es de 20 a 70 μm ,
- 3) $d(90)$ es de 40 a 130 μm .

A diferencia de sucralfato y subcitrato de bismuto cuyos tamaños de partícula promedio o distribuciones de tamaño de partícula con preferencia están dentro de un intervalo específico, un tamaño de partícula de ranitidina incluido en la composición farmacéutica de la presente invención no está limitado en particular.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en la que el sucralfato y subcitrato de bismuto cuyo tamaño de partícula promedio o distribución del tamaño de partícula están dentro del intervalo anterior, y el sucralfato tiene una velocidad de disolución cuyo nivel es equivalente a una velocidad de disolución de sucralfato de Comprimido Albis™. En este caso, se pueden utilizar las directrices para control de prueba de equivalencia de fármacos para determinar si la velocidad de disolución muestra un nivel equivalente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en la que el sucralfato y subcitrato de bismuto cuyos tamaños de partícula promedio o distribuciones de tamaño de partícula están dentro del intervalo anterior, y ranitidina y el subcitrato de bismuto muestra un área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) y una concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de un nivel de equivalencia biológica, en comparación con Comprimido Albis™ que tiene la misma dosis de componente

activo. En este caso, se pueden utilizar criterios de equivalencia de fármacos para determinar si el área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) muestran un nivel de equivalencia biológica. Por ejemplo, cuando el área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de un fármaco de referencia y un fármaco de prueba se transforman en forma logarítmica y se procesan en forma estadística de acuerdo con una prueba de equivalencia biológica de los criterios de la prueba de equivalencia de fármacos de la ley relacionada con los fármacos, si dos elementos están dentro del logaritmo 0,8 a al logaritmo 1,25 en un intervalo de confianza de 90% de la diferencia de los valores promedio transformados en forma logarítmica, se determina que la prueba de equivalencia de fármacos es equivalente. Sin embargo, de acuerdo con las directrices para la excepción de la equivalencia biológica, se determinó como equivalente cuando se satisfacen ambas condiciones, 1) cuando una diferencia de valores promedio transformados en forma logarítmica de valores de los elementos de evaluación de comparación del fármaco de referencia y el fármaco de prueba se encuentra dentro log 0,9 a log 1,11 y 2) cuando una prueba de disolución de comparación se lleva a cabo de acuerdo con los criterios de la prueba de equivalencia de fármacos, los resultados son equivalentes en todas las condiciones definidas.

Mientras tanto, los contenidos de ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto, que son componentes activos de la composición farmacéutica de la presente invención, pueden ser incluidos en una relación de composición de 1 a 2 partes en

peso de ranitidina, 6 a 12 partes en peso de sucralfato y de 2 a 4 partes en peso de subcitrato de bismuto para ser funcionado en forma farmacológica eficazmente.

En forma específica, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara con preferencia para comprender ranitidina de 50 a 300 mg, sucralfato de 240 a 1,2 mil mg, y subcitrato de bismuto de 80 a 400 mg, y en particular con preferencia se prepara para incluir ranitidina de 50 a 150 mg, sucralfato de 240 a 600 mg, y subcitrato de bismuto de 80 a 200 mg.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un excipiente distinto de los componentes activos.

Un diluyente aumenta un volumen de una composición farmacéutica sólida, y permite a un paciente y un cuidador manejar con mayor facilidad una forma de dosificación farmacéutica que incluye la composición. Los diluyentes representativos para la composición sólida incluyen celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel ®), celulosa microfina, lactosa, un almidón, un almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextrato, dextrina, dextrosa, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, un óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, un polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit ®), cloruro de calcio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

La composición farmacéutica sólida comprimida en una forma de dosificación tal como un comprimido puede comprender

un excipiente que ayuda a que el componente activo se una a otro excipiente después de la compresión. Los aglutinantes para la composición farmacéutica sólida incluyen acacia, ácido algínico, un carbómero (por ejemplo, un carbopol), carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), glucosa líquida, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, un polimetacrilato, povidona (por ejemplo, Kollidon® y Plasdone®), un almidón pregelatinizado, alginato de sodio y un almidón.

Cuando se añade un desintegrante a la composición, es posible aumentar una velocidad de disolución de la composición farmacéutica sólida comprimida en el estómago del paciente. El desintegrante incluye hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®, Primellose®), celulosa microcristalina, metilcelulosa, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona (por ejemplo, Kollidon ® y Polyplasdone ®), goma de guar, silicato de magnesio y aluminio, polacrilina de potasio, un almidón pregelatinizado, ácido algínico, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab ®) y un almidón.

Cuando una composición de polvo se comprime para preparar una forma de dosificación tal como un comprimido, la composición recibe una presión de un punzón y una matriz. Algunos excipientes y componentes activos tienden a adherirse a una superficie del punzón y la matriz, lo que puede provocar picaduras y otra irregularidad en la superficie de

los productos. Con el fin de disminuir la adhesividad y extraer con facilidad un material de producto de la matriz, se puede añadir un lubricante a la composición. El lubricante incluye sales de estearato tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio y estearato de zinc, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato glicerilo, aceite de castor hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, un polietilenglicol, benzonato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, talco y similares.

Con el fin de aumentar la estabilidad de almacenamiento, se puede añadir el almacenamiento y las formulaciones de quelato tales como alcohol, benzonato de sodio, hidroxitolueno butilado, butilhidroxianisol y ácido etilendiaminotetraacético en un nivel de consumo seguro.

La composición farmacéutica de la presente invención no se limita a los mismos, pero se puede formular como un comprimido.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular como un comprimido de matriz. De acuerdo con el siguiente ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención no se formula como un comprimido dentro de otro comprimido que contiene un comprimido de núcleo, sino que se formula como un comprimido de matriz después de que los son controlados tamaños de partícula de sucralfato y subcitrato de bismuto. Sin embargo, se confirmó que se resolvieron todos los problemas de una formulación de combinación en la técnica relacionada.

Un comprimido que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede estar recubierto en forma adicional con un agente de recubrimiento.

Una realización de la presente invención proporciona un comprimido en el que un comprimido no recubierto que comprende ranitidina, sucralfato, y subcitrato de bismuto como componentes activos se recubre con un alcohol de polivinilo.

En el siguiente ejemplo, se confirmó que el recubrimiento se lleva a cabo por el uso de un alcohol de polivinilo como agente de recubrimiento, y se puede asegurar una estabilidad más excelente.

Un proceso de formulación de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se ejemplificará de acuerdo con lo presentado a continuación.

Los gránulos se preparan en una relación de mezcla de 150:600:200 de ranitidina, sucralfato y bismuto. En este caso, como un aglutinante, se pueden utilizar hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, una polivinilpirrolidona y similares como otros aglutinantes.

Además, en el método de preparación de la presente invención, el secado se lleva a cabo con preferencia a una temperatura de 30 a 60 °C de manera tal que un contenido de humedad de una composición de gránulo se vuelva 11% o menos con respecto a un peso total, y el secado se lleva a cabo con mayor preferencia a una temperatura de 50 °C.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales que comprende administrar la composición farmacéutica que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto con el intervalo de tamaño de partícula ejemplificado con anterioridad como componentes activos a un sujeto en necesidad del mismo, y un uso de la composición que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto como componentes activos para preparar un fármaco para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

En la presente invención, el término "enfermedades gastrointestinales" incluye todos los síntomas o enfermedades tales como la inflamación y úlcera que se produce en un órgano digestivo. Por ejemplo, las enfermedades gastrointestinales incluyen úlceras estomacales, gastritis, úlcera duodenal, el síndrome de Zollinger-Ellison, esofagitis por reflujo, la medicación antes de la anestesia (prevención del síndrome de Mendelson), úlcera después de una operación, y úlcera gastroduodenal, debido a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), pero la presente invención no se limita a los mismos.

En la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero que padece enfermedades específicas, trastornos o enfermedades, e incluye, por ejemplo, un humano, un orangután, un chimpancé, un ratón, una rata, un perro, una vaca, un pollo, un cerdo, una cabra, una oveja y similares, pero la presente invención no se limita a los mismos.

En la presente invención, el término "tratamiento" o

"tratar" incluye el alivio de los síntomas, la eliminación temporal o permanente de las causas de los síntomas, la prevención o desaceleración de la aparición de los síntomas y el progreso de las enfermedades, trastornos o enfermedades, pero la presente invención no se limita a los mismos.

Una dosis eficaz del componente activo de la composición farmacéutica de la presente invención se refiere a una cantidad que es necesaria para el tratamiento de enfermedades. Por lo tanto, la dosis eficaz se puede regular de acuerdo con diversos factores tales como el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, el tipo y los contenidos de un componente activo y otros componentes contenidos en la composición, los tipos de formas de dosificación, la edad del paciente, el peso, el estado general de salud, el género, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de liberación de la composición, un período de tratamiento, y un fármaco que se utiliza al mismo tiempo. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de una a tres veces al día, y se puede administrar una vez una dosis de 50 a 150 mg con base en la ranitidina, pero la presente invención no se limita a los mismos.

[Efectos Ventajosos]

De acuerdo con la presente invención, es posible preparar un fármaco de combinación que puede resolver los problemas de higroscopicidad de ranitidina y estabilidad de la formulación y tiene un proceso de preparación sencillo y excelente disponibilidad biológica, por medio del control de los tamaños de partícula de sucralfato y subcitrate de

bismuto cuando se prepara el fármaco de combinación de ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto.

[Descripción de las Figuras]

Las FIGS. 1 y 2 muestran el cambio de concentración promedio de subcitrato de bismuto en el plasma de los sujetos a los que se administran los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16 y los Ejemplos de Preparación 14 y 17. La FIG. 2 muestra la FIG. 1 ampliada.

Las FIGS. 3 a 5 muestran el cambio de concentración promedio de ranitidina en el plasma de los sujetos a los que se administran los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16.

[Modos de la Invención]

Las ventajas y características de la presente invención y métodos para lograr la misma se entenderán claramente con referencia a los siguientes ejemplos detallados. Sin embargo, la presente invención no se limita a los ejemplos a ser revelados a continuación, sino que se puede implementar en varias formas diferentes. Los ejemplos se proporcionan con el fin de explicar la presente invención por completo y explicar el alcance de la presente invención por completo para aquéllos con experiencia en la técnica. El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

[Ejemplos]

Ejemplo 1: Regulación de los tamaños de partícula de

sucralfato y subcitrato de bismuto

Se utilizaron ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto que tenían un tamaño de partículas del material en bruto antes de la micronización de la Tabla 1 para experimentos.

[Tabla 1]

Tamaño de partículas del material en bruto antes de la micronización

Distribución del tamaño de partícula	Raniti dina	Sucralf ato	Subcitrato de bismuto
d(10)	2,59 μm	21,172 μm	18,565 μm
d(50)	8,55 μm	75,135 μm	72,380 μm
d(90)	20,74 μm	176,62 μm	195,559 μm
Promedio	10,54 μm	89,154 μm	95,563 μm

El tamaño de partículas del material en bruto se midió por el uso de un dispositivo de medición de tamaño de partícula (Malvern Mastersizer 2000/Hydro S) de acuerdo con un método húmedo bajo las siguientes condiciones.

<Condiciones de medición de la distribución del tamaño de partículas>

Dispositivo: dispositivo de medición de la distribución del tamaño de partículas láser Malvern Mastersizer 2000/Hydro S (Malvern)

Unidad húmeda: Hydro 2000S

Cantidad de muestra utilizada: 1 g

Índice refractivo de la muestra: 1,520

Tiempo de medición de la muestra: 10 segundos

Tiempo de medición del fondo: 10 segundos

Modelo de análisis: Propósito general

Sensibilidad del Cálculo: Normal

Forma de Partículas: Irregular

Intervalo de análisis: 0,020 a 2000 µm

Luego se utiliza ranitidina directamente para experimentos sin regulación específica de tamaño de partícula.

El sucralfato y subcitrato de bismuto se micronizaron por el uso del molino de Z y el molinillo o por el uso de una malla con el fin de regular los tamaños de partículas.

Después de la micronización, de acuerdo con el tamaño de partícula promedio y la distribución del tamaño de partículas, el material en bruto de sucralfato y subcitrato de bismuto se clasificaron como sucralfatos 1 a 6 y subcitratos de bismuto 1 a 5, y se describen en las siguientes Tablas 2 y 3.

[Tabla 2]

Distribución del tamaño de partícula de sucralfato antes y después de la micronización

Distribución del tamaño de partícula	Sucralfato 1 (antes de la micronización)	Sucralfato 2	Sucralfato 3	Sucralfato 4	Sucralfato 5	Sucralfato 6
d(10)	21,172	12,355	10,302	6,052	3,269	1,727µm

	µm	µm	µm	µm	µm	
d(50)	75,135 µm	32,169 µm	29,961 µm	20,339 µm	9,275 µm	3,901µm
d(90)	176,62 µm	63,957 µm	54,248 µm	39,574 µm	19,441 µm	8,116µm
Promedio	89,154 µm	35,395 µm	29,122 µm	23,657 µm	12,664 µm	4,517µm

[Tabla 3]

Distribución del tamaño de partícula de subcitrato de bismuto antes y después de la micronización

Distribución del tamaño de partícula	Subcitrato de bismuto 1 (antes de la micronización)	Subcitrato de bismuto 2	Subcitrato de bismuto 3	Subcitrato de bismuto 4	Subcitrato de bismuto 5
d(10)	18,565 µm	14,533 µm	12,269 µm	11,582 µm	0,786 µm
d(50)	72,380 µm	67,703 µm	39,756 µm	26,387 µm	4,264 µm
d(90)	195,559 µm	122,137 µm	77,674 µm	48,833 µm	9,547 µm
Promedio	95,563 µm	68,068 µm	42,698 µm	28,455 µm	4,824 µm

Se preparó una formulación que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto que tiene diferentes combinaciones de tamaño de partícula del material en bruto para seleccionar un tamaño de partícula de un fármaco que puede garantizar la estabilidad de la formulación y una velocidad de disolución adecuada y disponibilidad biológica del fármaco.

Por lo tanto, en los siguientes ejemplos experimentales, se utilizaron y se formularon materiales en bruto que tienen diferentes combinaciones de tamaño de partícula de acuerdo con las composiciones de la Tabla 4, a continuación, se llevaron a cabo los experimentos.

[Tabla 4]

Composición (% en peso) de comprimido que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto

Clasificación	Contenido
Ranitidina	12,2
Sucralfato	49,0
Subcitrato de bismuto	16,3
Celulosa microcristalina	13,0
Hidroxipropilcelulosa	2,0
Croscarmelosa de sodio	5,0
Estearato de magnesio	2,5
Total	100,0

Ejemplo Experimental 1: Regulación del tamaño de partícula de sucralfato

Con el fin de identificar un cambio en la velocidad de disolución del sucralfato de acuerdo con la regulación del tamaño de partícula de sucralfato, de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 5, se utilizaron materiales en bruto que tenían una combinación de tamaño de partícula en la que se cambió solamente un tamaño de partícula de sucralfato mientras que los tamaños de partícula de ranitidina y subcitrato de

bismuto se fijaron y formularon de acuerdo con las composiciones de la Tabla 4 y luego se llevaron a cabo los experimentos.

[Tabla 5]

Combinación del tamaño de partículas de ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto

Clasificación	Ranitidina	Sucralfato	Subcitrato de bismuto
Ejemplo de Preparación 1	Ranitidina no micronizada	sucralfato 1	subcitrato de bismuto 3
Ejemplo de Preparación 2		sucralfato 2	
Ejemplo de Preparación 3		sucralfato 3	
Ejemplo de Preparación 4		sucralfato 4	
Ejemplo de Preparación 5		sucralfato 5	
Ejemplo de Preparación 6		sucralfato 6	

De acuerdo con la misma composición de acuerdo con lo descrito en la Tabla 4 salvo que los materiales en bruto tuvieron diferentes tamaños de partícula, se prepararon gránulos secos o gránulos húmedos de acuerdo con un método general por el uso de agua purificada (o un solvente mixto de agua purificada y etanol), se secaron a 50 °C, y luego se establecieron como una malla 18. A continuación, los gránulos preparados se transformaron en comprimidos recubiertos para preparar un comprimido de matriz. El recubrimiento se llevó a

cabo con 3% de PVA. Por último, se obtuvo un comprimido recubierto con película verde amarillento rectangular.

Los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 1 a 6 se utilizaron para llevar a cabo la prueba de disolución de comparación de sucralfato. Dado que el sucralfato no se absorbe in vivo, no se llevó a cabo la prueba de equivalencia biológica, sino que en forma alternativa se utilizó un resultado de disolución de comparación. Como el fármaco de referencia, se utilizó el Comprimido Albis™ (disponible comercialmente de Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.). La prueba de disolución de comparación se llevó a cabo de acuerdo con el Artículo 3, Sección 1, Núm. 1 (las directrices para el control de la prueba de equivalencia de fármacos). Se utilizó una solución de disolución que tenía un pH de 1,2. De acuerdo con las Directrices de la Farmacopea Coreana de las pruebas de disolución (el segundo método (método de paletas)), se llevó a cabo un método de HPLC a una temperatura de solución de disolución de $37 \pm 0,5$ °C y 50 rpm durante 2 horas.

Dispositivo de disolución

-Fabricante: VARIAN

-Nombre del Modelo: VK7025 Vk8000

Método de análisis por HPLC

-Equipo de HPLC: Waters

-Columna analítica: gel de sílice aminopropilsililo (4,6 x 250 mm, 5 µm)

-Fase móvil: solución tampón: acetonitrilo = 9 :
(filtrado por el uso de un filtro de membrana de 0,45 µm)

(Solución tampón: se obtuvieron 79,3 g de sulfato de amonio, se ingresaron 1000 ml de agua, y luego el pH se

reguló a 3,5 con ácido fosfórico)

- Temperatura de la columna: 25 °C
- Tasa de flujo: 1,0 ml/min
- Detector: refractómetro diferencial
- Volumen de inyección: 50 µl

[Tabla 6]

Resultados de la prueba de disolución de comparación de
sucralfato

Clasificación/tiempo (min)	Velocidad de disolución (%)							
	5	10	15	30	45	60	90	120
Fármaco de referencia	3,4 ± 2,1	31,2 ± 4,2	45,2 ± 3,8	64,2 ± 3,2	72,3 ± 3,0	79,6 ± 2,4	86,2 ± 2,1	91,2 ± 1,0
Ejemplo de Preparación 1	0,8 ± 0,1	5,4 ± 1,1	11,3 ± 1,2	30,1 ± 1,8	43,1 ± 1,2	55,7 ± 0,8	62,4 ± 0,6	68,4 ± 0,4
Ejemplo de Preparación 2	1,1 ± 0,2	12,1 ± 1,0	25,3 ± 0,6	42,6 ± 1,9	55,2 ± 1,5	66,5 ± 0,9	72,4 ± 1,7	76,1 ± 1,2
Ejemplo de Preparación 3	1,5 ± 1,2	13,9 ± 0,6	28,3 ± 1,1	47,2 ± 1,6	59,4 ± 1,0	70,2 ± 0,6	74,9 ± 1,2	79,7 ± 0,8
Ejemplo de Preparación 4	2,0 ± 1,4	21,2 ± 0,9	35,4 ± 0,5	53,7 ± 1,6	67,5 ± 1,1	76,0 ± 1,0	81,4 ± 1,5	85,6 ± 0,7
Ejemplo de Preparación 5	2,6 ± 0,9	26,4 ± 0,8	42,5 ± 0,7	57,0 ± 1,1	70,3 ± 1,0	80,1 ± 1,2	85,4 ± 1,8	90,0 ± 0,9
Ejemplo de Preparación 6	2,1 ± 1,0	33,4 ± 0,8	48,2 ± 1,1	63,4 ± 1,2	75,2 ± 0,8	83,2 ± 0,1	88,3 ± 1,1	92,4 ± 0,7

La prueba de disolución de comparación se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito con anterioridad. Como resultado, de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 6, se confirmó que los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 4 al 6 en la cual los sucralfatos que tenían tamaños de partículas representados como sucralfatos 4 a 6 se utilizaron y mostraron una velocidad de disolución de sucralfato que es equivalente a la del fármaco de referencia. Como criterios de determinación de equivalencia, cuando la comparación se lleva a cabo de acuerdo con el Artículo 21, Sección 1 (las directrices para control de prueba de equivalencia de fármacos), si una velocidad de disolución promedio del fármaco de referencia es 85% o más dentro de un tiempo de prueba definido y una tasa de disolución promedio de un fármaco de prueba en dos puntos de tiempo en los que un promedio de velocidad de disolución del fármaco de referencia es de aproximadamente 40% y 85% está dentro de $\pm 15\%$ de la velocidad de disolución promedio del fármaco de referencia, se determinó como equivalentes.

Ejemplo Experimental 2: Regulación del tamaño de partícula de subcitrato de bismuto

Con base en los resultados del Ejemplo Experimental 1, se determinó que los materiales en bruto que tienen tamaños de partículas representados como sucralfatos 4 a 6 de la Tabla 2 se utilizaron con preferencia como sucralfato. Por lo tanto, un tamaño de partícula de sucralfato se fijó a un tamaño de partícula "sucralfato 6" y a continuación, un tamaño de partícula de subcitrato de bismuto se reguló para evaluar la estabilidad de un comprimido de acuerdo con el tamaño de partícula de bismuto.

Se utilizaron materiales en bruto que tenían combinaciones de tamaño de partícula de la Tabla 7 y se formularon de acuerdo con las composiciones de la Tabla 4, a continuación, se llevaron a cabo los experimentos.

[Tabla 7]

Combinación del tamaño de partículas de ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto

Clasificación	Ranitidina	Sucralfato	Subcitrato de bismuto
Ejemplo de Preparación 7	Ranitidina no micronizada de la Tabla 1	sucralfato 6	subcitrato de bismuto 1
Ejemplo de Preparación 8			subcitrato de bismuto 2
Ejemplo de Preparación 9			subcitrato de bismuto 3
Ejemplo de Preparación 10			subcitrato de bismuto4
Ejemplo de Preparación 11			subcitrato de bismuto 5

De acuerdo con la misma composición de acuerdo con lo descrito en la Tabla 4 salvo que los materiales en bruto tuvieron diferentes tamaños de partícula, se prepararon ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto en gránulos secos o gránulos húmedos de acuerdo con un método general por el uso de agua purificada (o un solvente mixto de agua purificada y etanol), se secaron a 50 °C y luego se establecieron como una malla 18. A continuación, los gránulos preparados se comprimieron y se prepararon como un comprimido de matriz, y se evaluó la estabilidad de temperatura ambiente.

Como resultado, de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 8, se confirmó que una propiedad y un contenido de humedad fueron satisfactorios en tamaños de partícula específicos como en los Ejemplos de Preparación 8, 9 y 10. Esto significa que se resuelve el problema de que una propiedad física de ranitidina se cambie debido al subcittrato de bismuto cuando la ranitidina se mezcla con subcittrato de bismuto, el cual se considera que es provocado por el hecho de que una interacción física entre los fármacos se suprime en un tamaño de partícula específico.

[Tabla 8]

Resultados de prueba de estabilidad a temperatura ambiente de un fármaco de combinación de ranitidina, sucralfato y subcittrato de bismuto

Elemento de prueba	Clasificación	Criterios	Inicial	Estabilidad a temperatura ambiente		
				1 mes	3 meses	6 meses
Propiedad	Ejemplo de Preparación 7	comprimido rectangular no recubierto	apropiada	apropiada	apropiada	inapropiada
	Ejemplo de Preparación 8		apropiada	apropiada	apropiada	apropiada
	Ejemplo de Preparación 9		apropiada	apropiada	apropiada	apropiada
	Ejemplo de Preparación 10		apropiada	apropiada	apropiada	apropiada
	Ejemplo de Preparación 11		apropiada	apropiada	apropiada	inapropiada
Contenido de humedad	Ejemplo de Preparación 7	11% o menos	9, 11%	11, 44%	14, 22%	-
	Ejemplo de		9, 31%	9, 92%	10, 47%	10, 90%

	Preparación 8					
	Ejemplo de Preparación 9		8,91%	9,32%	10,07%	10,84%
	Ejemplo de Preparación 10		9,12%	9,72%	10,26%	10,74%
	Ejemplo de Preparación 11		8,55%	10,90%	13,22%	-

Se observó que las combinaciones de tamaño de partícula de las formulaciones de los Ejemplos de Preparación 8, 9, 10 y resolvieron los problemas en cuanto a que una propiedad física de ranitidina se cambió debido al subcitrate de bismuto. Con el fin de comprobar en forma adicional si las combinaciones son apropiadas en los aspectos de estabilidad de la formulación, absorción de humedad y disponibilidad biológica, a continuación se llevaron a cabo los experimentos.

Ejemplo Experimental 3: Prueba de estabilidad de comparación para la selección del agente de recubrimiento

Con base en el comprimido no recubierto del Ejemplo de Preparación 9, con el fin de prevenir un contenido de humedad adicional de ranitidina, se llevó a cabo una prueba para la selección de un agente de recubrimiento. El comprimido no recubierto del Ejemplo de Preparación 9 se recubrió con un alcohol de polivinilo (PVA) (Ejemplo de Preparación 12), y HPMC (Ejemplo de Preparación 13) (3% en peso para el comprimido no recubierto). Entonces, se llevó a cabo una prueba de estabilidad a temperatura ambiente de los comprimidos recubiertos. Como resultado, se confirmó que ambas muestras tenían propiedades adecuadas, pero el comprimido del Ejemplo de Preparación 12 recubierto con PVA no tenía un cambio significativo en una prueba de contenido

de humedad y mostró un excelente efecto a prueba de humedad.

[Tabla 9]

Resultados de la prueba de estabilidad de comparación para seleccionar el agente de recubrimiento

Elemento de prueba	Clasificación	Criterios	Inicial	Estabilidad a temperatura ambiente		
				1 mes	3 meses	6 meses
Propiedad	Ejemplo de Preparación 12	comprimido rectangular recubierto	apropiada	apropiada	apropiada	apropiada
	Ejemplo de Preparación 13	con película	apropiada	apropiada	apropiada	apropiada
Contenido de humedad	Ejemplo de Preparación 12	11% o menos	9,30%	9,45%	9,44%	9,51%
	Ejemplo de Preparación 13		9,44%	11,19%	14,14%	16,92%

Con base en la prueba llevada a cabo de acuerdo con lo descrito con anterioridad, se seleccionó PVA como el agente de recubrimiento, y las comprimidos no recubiertos de los Ejemplos de Preparación 7, 8, 10, y 11 se recubrieron con 3% en peso de PVA para preparar comprimidos recubiertos de los Ejemplos de Preparación 14, 15, 16, y 17. A continuación, estos comprimidos recubiertos se utilizan para llevar a cabo los siguientes ejemplos experimentales.

Ejemplo Experimental 4: Evaluación de la estabilidad de la formulación

Una prueba de estabilidad a temperatura ambiente/acelerada se llevó a cabo en los comprimidos recubiertos de los Ejemplos de Preparación 12, 14, 15, 16 y 17. Los resultados se muestran en la Tabla 10. Se observó que la propiedad y las pruebas de desintegración de contenido de los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16 tuvieron resultados que fueron apropiados con respecto a los criterios. En los Ejemplos de Preparación 14 y 17, una propiedad era inadecuada y por lo tanto se detuvieron las pruebas siguientes de contenido y de desintegración.

[Tabla 10]

Resultados de la prueba de estabilidad a temperatura ambiente/acelerada

Elemento de prueba	Clasificación	Criterios	Inicial	1 mes	3 meses		6 meses	
				acelerad.	temp. amb.	acelerad.	temp. amb.	acelerad.
Propiedad	Ej. de Prep. 12	comprimido recubierto con película verde amarillento	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.
	Ej. de Prep. 14		aprop.	aprop.	aprop.	inaprop.	inaprop.	inaprop.
	Ej. de Prep. 15		aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.
	Ej. de Prep. 16		aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	aprop.
	Ej. de Prep. 17		aprop.	aprop.	aprop.	aprop.	inaprop.	inaprop.
Ranitidina	Ej. de Prep. 12	90,0 a 110,0%	100,20 %	100,47 %	100,54%	100,06 %	100,72%	99,50%
	Ej. de Prep. 14		100,80 %	99,45%	99,70%	-	-	-

	Ej. de Prep. 15		100,47 %	100,20 %	100,26%	100,34 %	99,80%	99,94%
	Ej. de Prep. 16		99,28%	100,41 %	99,20%	99,45%	99,52%	99,64%
	Ej. de Prep. 17		99,10%	99,81%	98,50%	99,48%	-	-
Sucralf ato	Ej. de Prep. 12	90,0 a 110,0%	101,40 %	101,22 %	101,52%	101,70 %	101,20%	100,19 %
	Ej. de Prep. 14		100,10 %	101,59 %	101,82%	-	-	-
	Ej. de Prep. 15		99,87%	99,94%	100,10%	99,93%	100,31%	99,91%
	Ej. de Prep. 16		102,33 %	101,50 %	101,76%	101,80 %	101,24%	101,92 %
	Ej. de Prep. 17		100,22 %	100,86 %	100,30%	100,90 %	-	-
Bismuto	Ej. de Prep. 12	90,0 a 110,0%	99,90%	98,50%	99,93%	99,56%	99,13%	99,72%
	Ej. de Prep. 14		99,10%	97,84%	99,77%	-	-	-
	Ej. de Prep. 15		101,38 %	100,99 %	100,84%	100,68 %	100,44%	100,38 %
	Ej. de Prep. 16		100,80 %	100,37 %	100,58%	99,80%	99,76%	99,84%
	Ej. de Prep. 17		100,20 %	98,85%	98,86%	99,33%	-	-
Prueba de desinte gración	Ej. de Prep. 12	Dentro de 30 minutos	9 mins.	9 mins.	10 mins.	9 mins.	9 mins.	9 mins.
	Ej. de Prep. 14		10 mins.	10 mins.	10 mins.	-	-	-
	Ej. de Prep. 15		9 mins.	9 mins.	10 mins.	9 mins.	10 mins.	9 mins.
	Ej. de Prep. 16		9 mins.	9 mins.	9 mins.	10 mins.	9 mins.	9 mins.
	Ej. de		8	8	8 mins.	9	-	-

	Prep. 17		mins.	mins.		mins.		
--	----------	--	-------	-------	--	-------	--	--

Ejemplo Experimental 5: Cambio en el contenido de humedad en la formulación de acuerdo con el tamaño de partícula del fármaco

Los comprimidos recubiertos de los Ejemplos de Preparación 12, 14, 15, 16 y 17 se utilizaron para llevar a cabo una prueba de contenido de humedad de la siguiente manera. La prueba se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 6 meses. Con el fin de medir el contenido de humedad, un método de Karl Fisher entre los métodos de prueba generales de acuerdo con las Directrices de la Farmacopea coreana se utilizó como un método de medición de humedad. Por el uso del hecho de que el agua se hace reaccionar en forma cuantitativa con yodo y dióxido de azufre en la presencia de alcohol de bajo nivel tal como metanol y una base orgánica tal como piridina, se utilizó metanol para la medición de humedad como un reactivo utilizado para un método de medición de la humedad. Se obtuvo una muestra por medio de la trituration de un comprimido y se utilizaron aproximadamente 200 mg del mismo para la prueba.

[Tabla 11]

Resultados de la prueba de contenido de humedad de comprimidos recubiertos

Elemento de prueba	Clasificación	Criterios	Inicial	Estabilidad a temperatur. ambiente		
				1 mes	3 meses	6 meses

Contenido de humedad	Ejemplo de Preparación 12	11% o menos	9,16%	9,11%	9,23%	9,30%
	Ejemplo de Preparación 14		9,17%	10,05%	10,92%	-
	Ejemplo de Preparación 15		10,22%	9,80%	9,97%	10,11%
	Ejemplo de Preparación 16		8,49%	8,88%	8,67%	8,90%
	Ejemplo de Preparación 17		9,35%	10,01%	10,75%	-

De acuerdo con lo que se puede observar en los resultados de la Tabla 11, los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16 fueron apropiados para los criterios de contenido de humedad. Sin embargo, los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 14 y 17 tenían una propiedad inapropiada en la prueba de estabilidad a temperatura ambiente para 6 meses, y por lo tanto no se llevó a cabo una prueba de humedad adicional. Sobre la base de estos resultados, se confirmó que el contenido de humedad de ranitidina fue suprimido debido al tamaño de las partículas de sucralfato y subcitrato de bismuto, y una estabilidad más excelente de un producto a través del recubrimiento con PVA puede ser confirmado.

Ejemplo Experimental 6: Resultados de la prueba de PK de acuerdo con una diferencia de tamaños de partículas

Los comprimidos recubiertos de los Ejemplos de Preparación 12, 14, 15, 16 y 17 se utilizaron para llevar a cabo una prueba de PK en sujetos saludables. Con respecto a los valores transformados en forma logarítmica de dos elementos de evaluación de comparación de AUC y C_{máx}, se llevó

a cabo un análisis de varianza con subcitrate de bismuto y ranitidina.

Como los criterios de equivalencia de fármacos, cuando el área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de un fármaco de referencia y un fármaco de prueba se transforman en forma logarítmica y se procesan en forma estadística de acuerdo con una prueba de equivalencia biológica de criterios de la prueba de equivalencia de fármacos de la ley relacionada con los fármacos, si dos elementos están dentro de $\log 0,8$ hasta $\log 1,25$ en un intervalo de confianza del 90% de una diferencia de valores promedio transformados en forma logarítmica, se determina que la prueba de equivalencia de fármacos es equivalente. Sin embargo, como las directrices para la excepción de equivalencia biológica, se determinó como equivalentes cuando se cumplen ambas condiciones, 1) cuando la diferencia de los valores promedio transformados en forma logarítmica de valores de los elementos de evaluación de comparación del fármaco de referencia y el fármaco de prueba está dentro de $\log 0,9$ hasta $\log 1,11$, y 2) cuando una prueba de disolución de comparación se lleva a cabo de acuerdo con los criterios de la prueba de equivalencia de fármacos, los resultados son equivalentes en todas las condiciones definidas.

Se utilizó el Comprimido AlbisTM (disponible comercialmente de Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.) como el fármaco de referencia.

Las FIGS. 1 y 2 son gráficos integrales que muestran en forma estadística los parámetros de disponibilidad biológica

del área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de subcitrato de bismuto obtenidos a partir de datos de concentración de fármaco en sangre de los sujetos a los que se administraron los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 14, 15, 16 y 17. Las FIGS. 3 a 5 son gráficos que muestran en forma estadística los parámetros de disponibilidad biológica del área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de ranitidina obtenidos a partir de datos de concentración de fármaco en sangre de los sujetos a los que se administraron los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16. En las tablas de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16 y los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 14 y 17, los tamaños de partícula de ranitidina y sucralfato fueron los mismos, un excipiente y un agente de recubrimiento también eran los mismos, pero sólo un tamaño de partícula de subcitrato de bismuto era diferente. Con base en los resultados de la prueba de PK de las FIGS. 1 y 2, se puede confirmar que la disponibilidad biológica difiere de acuerdo con un tamaño de partícula del subcitrato de bismuto. Es decir, es posible identificar un intervalo en el cual el subcitrato de bismuto tiene disponibilidad biológica adecuada a través de un tamaño de partícula, y se puede afirmar que la disponibilidad biológica de ranitidina que se probó, además, también era equivalente.

Los resultados de la prueba de PK del comprimido del Ejemplo de Preparación 12 se compararon con los resultados de la prueba de PK del fármaco de referencia. Como resultado, en el subcitrato de bismuto, el AUC fue de 0,8749 a 1,1967, y la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,8681 a 1,12342. Por lo tanto, se confirmó que el

PK era equivalente. En la ranitidina, el AUC fue de 0,9282 a 1,1213, la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,9282 a 1,1539, y por lo tanto también era equivalente.

Con base en los resultados de la prueba de PK del comprimido del Ejemplo de Preparación 15, en el subcitrate de bismuto, el AUC fue de 0,7672 a 1,1624 y la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,7717 a 1,1633. Dado que un límite inferior era inapropiado, el PK no fue equivalente. Sin embargo, la equivalencia se confirmó de acuerdo con las directrices para la excepción de equivalencia. En la ranitidina, el AUC fue de 0,9029 a 1,0108, la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,8151 a 1,0280, y de ese modo era equivalente.

Con base en los resultados de la prueba de PK del comprimido del Ejemplo de Preparación 16, en el subcitrate de bismuto, el AUC fue de 1,1058 a 1,2785 y la $C_{\text{máx}}$ fue de 1,0545 a 1,3188. Un límite superior era inapropiado y por lo tanto el PK no fue equivalente. Sin embargo, la equivalencia se confirmó de acuerdo con las directrices para la excepción de equivalencia biológica. En la ranitidina, el AUC fue de 0,9085 a 1,0084, la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,8912 a 1,0411, y de ese modo era equivalente.

Mientras tanto, con base en los resultados de la prueba de PK del comprimido del Ejemplo de Preparación 14, en el subcitrate de bismuto, el AUC fue de 0,5906 a 0,7805, y la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,4538 a 0,6794. Dado que un límite inferior era inadecuado, el PK no fue equivalente.

Mientras tanto, con base en los resultados de la prueba de PK del comprimido del Ejemplo de Preparación 17, en el subcitrate de bismuto, el AUC fue de 1,8565 a 2,7649, y la

$C_{\text{máx}}$ fue de 2,0868 a 3,1544. Dado que un límite superior es inapropiado, el PK no fue equivalente.

Como resultado, se confirmó que los comprimidos de los Ejemplos de Preparación 12, 15 y 16 suprimieron un contenido de humedad de la ranitidina por medio de la regulación apropiada de los tamaños de partícula de sucralfato y subcitrato de bismuto y se puede utilizar como un fármaco de combinación para la supresión de un cambio en una propiedad física debido a la mezcla de fármacos, lo cual proporciona una excelente disponibilidad biológica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales **caracterizado** porque comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto como componentes activos y que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

(a) el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm ,

(b) el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 5 a 90 μm .

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 25 μm .

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 10 μm .

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 5 a 75 μm .

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 25 a 70 μm .

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 25 a 50 μm .

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm y el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 5 a 90 μm .

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 25 μm y el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 5 a 75 μm .

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 10 μm y el subcitrato de bismuto tiene un tamaño de partícula promedio de 25 a 70 μm .

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene una distribución del tamaño de partícula que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

- 1) $d(10)$ es de 1 a 10 μm ,
- 2) $d(50)$ es de 3 a 25 μm ,
- 3) $d(90)$ es de 5 a 50 μm .

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el subcitrato de bismuto tiene una distribución del tamaño de partícula que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

- 1) $d(10)$ es de 5 a 17 μm ,
- 2) $d(50)$ es de 20 a 70 μm ,
- 3) $d(90)$ es de 40 a 130 μm .

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene una distribución del tamaño de partícula que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones,

- 1) d(10) es de 1 a 10 μm ,
- 2) d(50) es de 3 a 25 μm ,
- 3) d(90) es de 5 a 50 μm , y

en el que el subcitrato de bismuto tiene una distribución del tamaño de partícula que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

- 1) d(10) es de 5 a 17 μm ,
- 2) d(50) es de 20 a 70 μm ,
- 3) d(90) es de 40 a 130 μm .

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sucralfato tiene una velocidad de disolución cuyo nivel es equivalente a una velocidad de disolución de sucralfato de Comprimido Albis™.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la ranitidina y el subcitrato de bismuto en la composición farmacéutica muestran un área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) y una concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de un nivel de equivalencia biológica en comparación con Comprimido Albis™ que tienen la misma dosis de componente activo.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque la composición farmacéutica comprende ranitidina de 50 a 300 mg, sucralfato de 240 a 1200 mg y subcitrato de bismuto de 80 a 400 mg.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque la composición farmacéutica se formula en forma de un comprimido.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque la composición farmacéutica se formula en forma de un comprimido de matriz.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado** porque el comprimido está recubierto con un agente de recubrimiento.

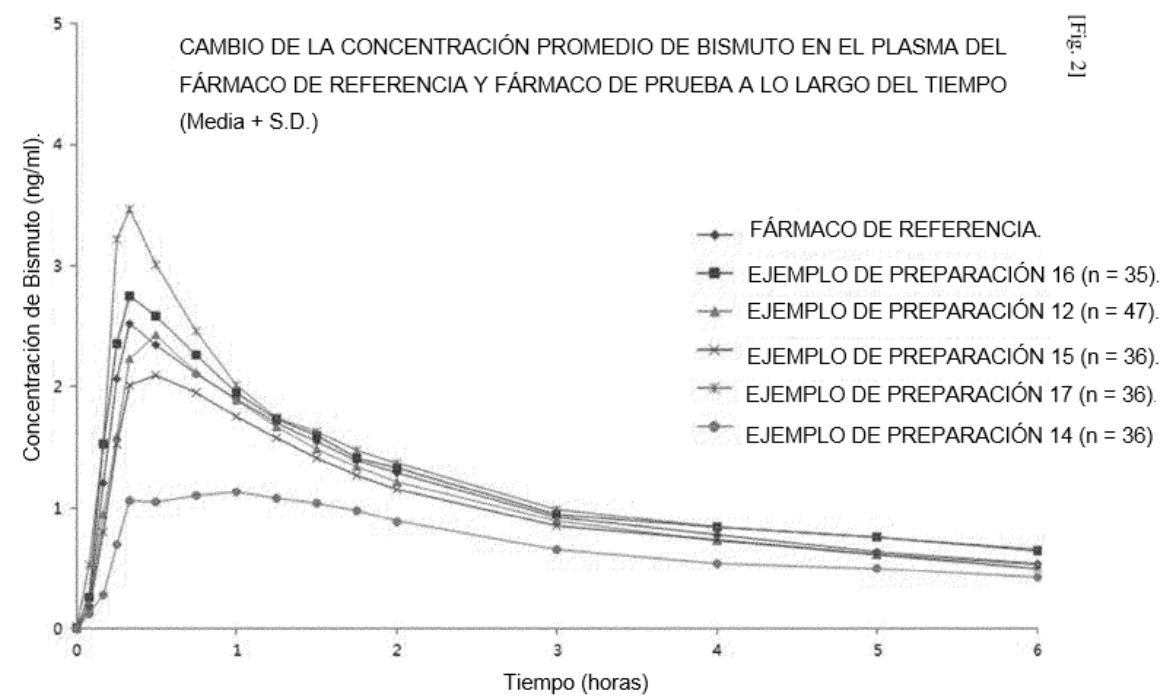
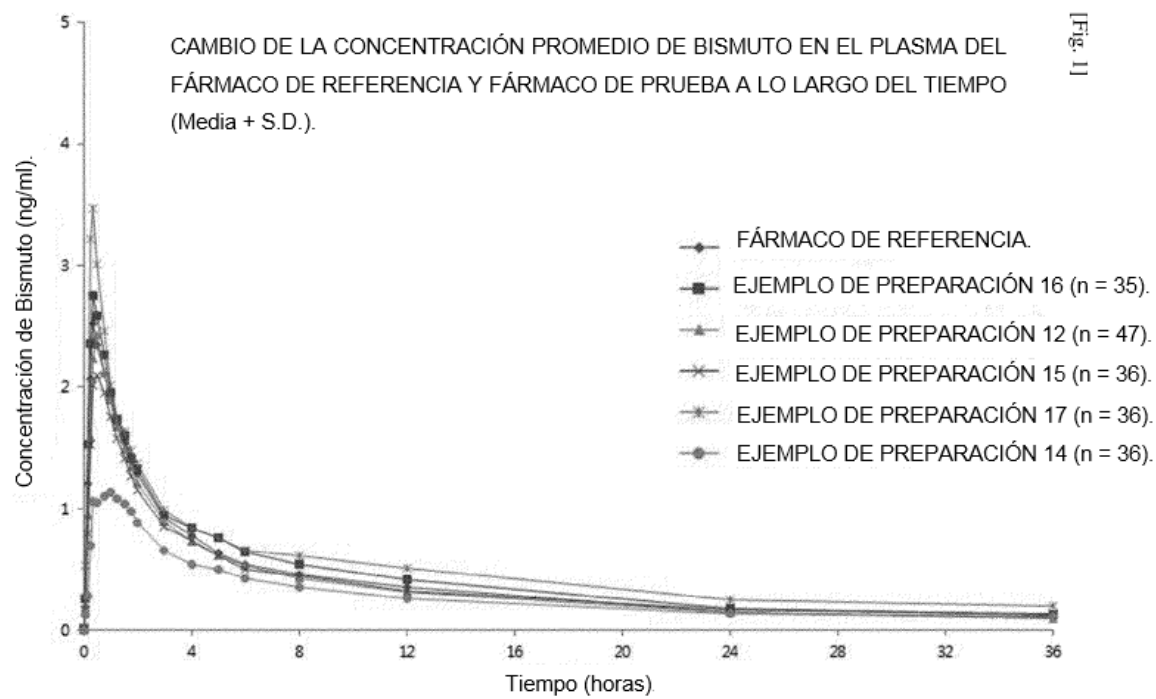
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque el agente de recubrimiento es un alcohol de polivinilo.

RESUMEN

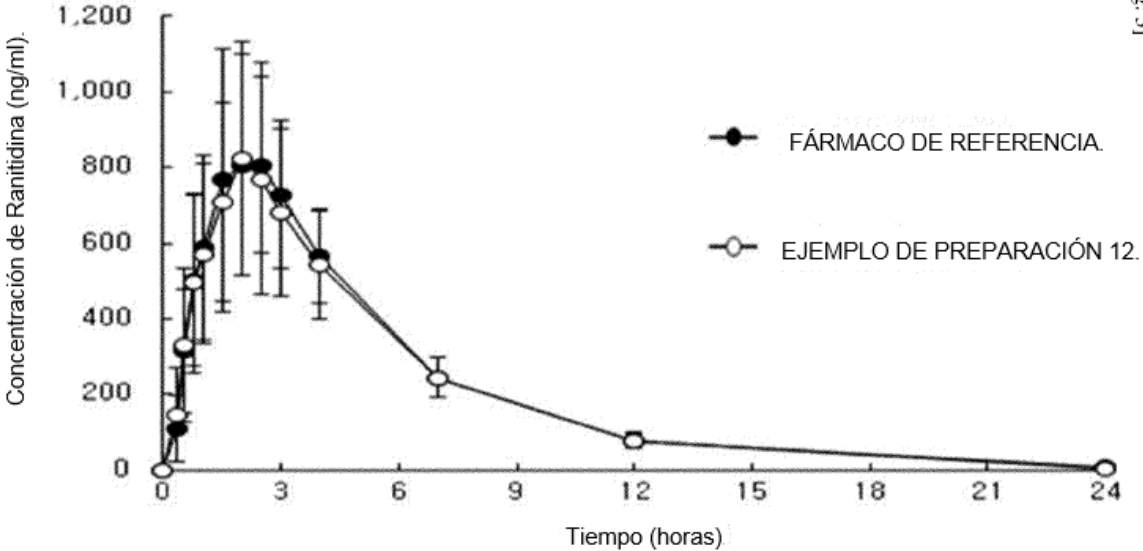
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales que comprende ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto como componentes activos y un método de preparación de los mismos. De acuerdo con la presente invención, cuando se prepara un fármaco de combinación de ranitidina, sucralfato y subcitrato de bismuto, es posible hacer frente a un problema de higroscopicidad de ranitidina y aumentar la estabilidad de la formulación y disponibilidad biológica de fármacos por medio del control de los tamaños de partícula de sucralfato y subcitrato de bismuto.

Dibujos

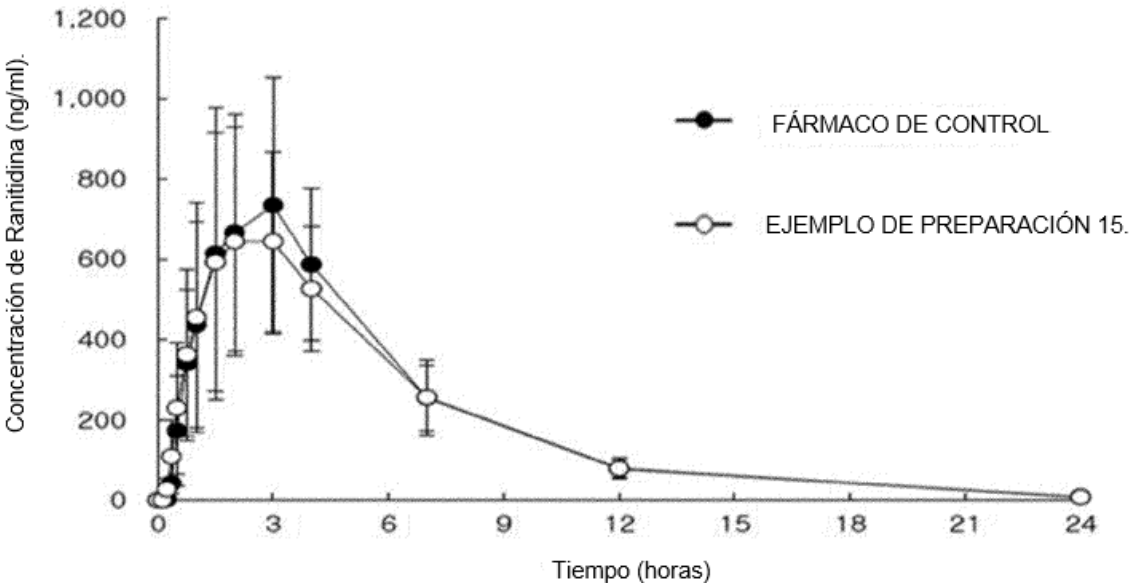


[Fig. 3]

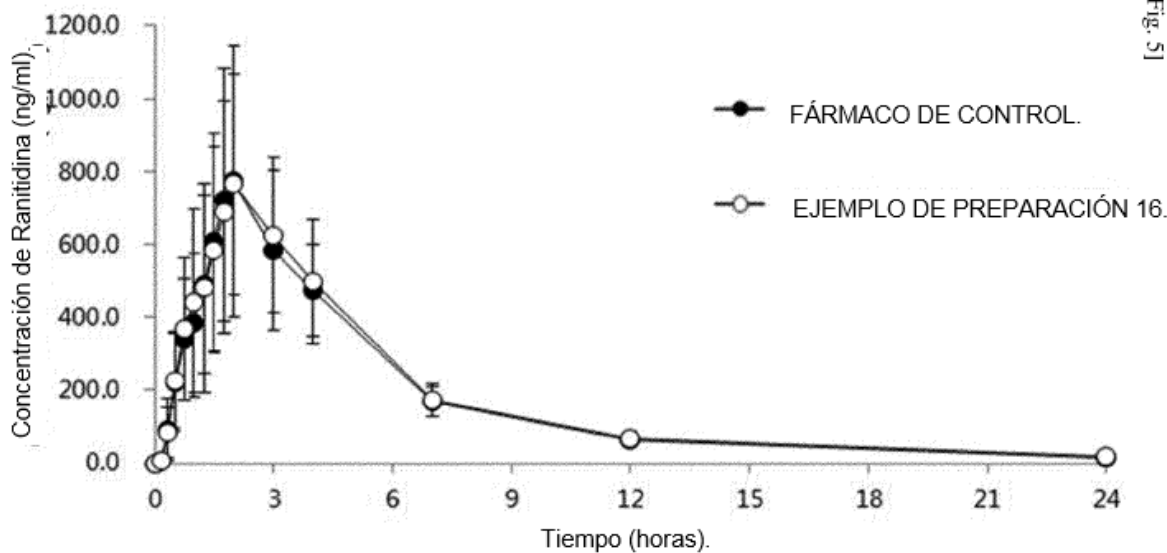


CAMBIO DE LA CONCENTRACIÓN PROMEDIO DE RANITIDINA EN EL PLASMA DEL FÁRMACO DE REFERENCIA Y FÁRMACO DE PRUEBA A LO LARGO DEL TIEMPO.

[Fig. 4]



CAMBIO DE LA CONCENTRACIÓN PROMEDIO DE RANITIDINA EN EL PLASMA DEL FÁRMACO DE CONTROL Y FÁRMACO DE PRUEBA A LO LARGO DEL TIEMPO.



CAMBIO DE LA CONCENTRACIÓN PROMEDIO DE RANITIDINA EN EL PLASMA DEL FÁRMACO DE CONTROL Y FÁRMACO DE PRUEBA A LO LARGO DEL TIEMPO.