

PELLETS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento de elaboración de pellets entéricos que comprenden núcleos de celulosa pura que contienen en su superficie una distribución sustancialmente homogénea de un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica junto con un aminoácido dibásico como agente de protección interna en estado mayoritariamente amorfo, preferentemente totalmente amorfo, un inhibidor de la recristalización del aminoácido dibásico y posterior recubrimiento entérico; en donde el contenido del inhibidor de la bomba protónica es superior al 10.5% y preferentemente superior al 12.0% y el tamaño promedio de los pellets es inferior a 710 micras, preferentemente entre 350 y 500 micras.

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas multiparticuladas ya sea en la forma de comprimidos de desintegración oral, polvo para la suspensión o cápsulas que comprende los pellets obtenidos por el proceso de la invención.

Las composiciones farmacéutica multiparticuladas de la invención poseen la ventaja de que no se encuentran contraindicadas en pacientes que presentan "intolerancia a la lactosa" o pacientes diabéticos.

Los pellets son útiles para la elaboración de composiciones farmacéuticas multiparticuladas caracterizadas por su fácil ingestión y en particular para la administración a pacientes que presentan dificultad de deglución aún cuando su alimentación es normal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los comprimidos de uso oral constituyen la forma farmacéutica de mayor preferencia y uso en medicina humana.

La elaboración de comprimidos de uso oral presenta asociados numerosos problemas prácticos que han exigido a partir de la invención del primer comprimido durante la década de 1890 encontrar soluciones tecnológicas específicas aplicables a cada caso y a cada problema particular.

Así, por ejemplo, en las respectivas tecnologías desarrolladas, han sido objetos de especial consideración entre otros, (a) facilitar la elaboración, (b) enmascarar el sabor del principio activo que contienen (c) asegurar la estabilidad del principio activo frente a excipientes presentes en los comprimidos e inclusive frente al medio ácido estomacal, (d) incrementar la biodisponibilidad del principio activo, y otros, mejorando en conjunto la calidad de los comprimidos que se producen.

En las dos últimas décadas algunas tecnologías desarrolladas se han orientado a facilitar la ingestión de los comprimidos, otras a mejorar la absorción del principio activo que contienen y otras a incorporar ambas ventajas.

Uno de los inconvenientes observados durante el uso de comprimidos en medicina humana es la frecuente dificultad de ingestión, principalmente en niños y pacientes ancianos. La dificultad de ingestión es consecuencia de problemas durante la deglución por distintas causas (psíquicas o físicas), dificultad particularmente significativa en pacientes con disfagia provocada por ciertas patologías como enfermedad de Parkinson, problemas neurológicos o estados nauseosos.

La dificultad de deglución también está presente en adultos que habitualmente carecen de inconvenientes en su normal alimentación. Así, lo destacan, entre otros:

- Un estudio a escala nacional en EEUU (USA TODAY – The Society for the Advancement of Education - Oct. 2004) describe que:
 - a) más del 40% de la población adulta tiene problemas para tragar comprimidos, aun cuando no tienen dificultad para ingerir alimentos o bebidas,
 - b) que los problemas de deglución provocan: demora en la toma del medicamento (14%), pérdida de dosis (8%) o abandono del tratamiento (4%).
- Otro estudio en Noruega (Anderson o et al (1995) - Tidsskr, Nor Laegerforen - 115, 947-949) realizado sobre 6158 pacientes de medicina general demostró que aproximadamente el 26% de los pacientes no tomaron la medicación prescrita por problemas asociados a la deglución. Los problemas estuvieron vinculados al tamaño del comprimido, superficie o sabor.

Como es bien conocido, la base del éxito o fracaso del tratamiento terapéutico depende de la continuidad del tratamiento indicado al paciente.

En la última década una alternativa para superar los inconvenientes mencionados ha sido el creciente desarrollo de comprimidos del tipo bucodispersables denominados por FDA con la sigla ODT (Comprimidos de Desintegración Oral).

Tales comprimidos presentan varias ventajas:

- 1) Son de fácil administración a pacientes adultos y en particular, a pacientes geriátricos y niños.
- 2) Son particularmente útiles para administrar a pacientes no cooperadores, discapacitados, con problemas mentales o en condiciones de disfagia.
- 3) No requieren agua para su administración.
- 4) En contacto con la saliva se desintegran inmediatamente formando una suspensión de fácil ingestión.
- 5) Ofrecen la posibilidad de absorción pregástrica (boca, faringe, esófago) evitando parcialmente o totalmente el primer paso hepático y mejorando la biodisponibilidad del principio activo.
- 6) Mejoran la adhesión al tratamiento.

La elaboración de este tipo de comprimidos de desintegración oral es más compleja que la elaboración de los comprimidos orales tradicionales por el número significativo de problemas técnicos que deben ser resueltos. Así lo demuestran las numerosas tecnologías patentadas o mencionadas en la bibliografía técnica. Así, por ejemplo, Amit Kumar et al., J. Pharm. Educ. Res., Vol. 2, Issue No 1, June 2011; Fernández Tabares D.F. et al., Ars. Pharm., 2009, Vol. 50 N°3, 153-167; y otros.

Otra alternativa ha sido la elaboración de composiciones bajo la forma de polvo para suspensión o cápsulas de pequeño tamaño. Ambas factibles solamente cuando la naturaleza del principio activo lo permite.

Otro objetivo de interés tecnológico creciente, principalmente durante las dos últimas décadas, ha sido y es mejorar la biodisponibilidad del principio activo.

Una alternativa interesante que contribuye a mejorar la biodisponibilidad de drogas la constituyen las formas farmacéuticas multiparticuladas (Multiple Unit Dosage) que a diferencia de las formas farmacéuticas tradicionales (o Single Unit Dosage) están formadas por un número significativo de pequeñas partículas (gránulos, pellets) que contienen el principio farmacológicamente activo.

Las composiciones farmacéuticas multiparticuladas se presentan como comprimidos o cápsulas y se caracterizan por liberar a posteriori de su ingestión un número importante de partículas que se distribuyen uniformemente sobre el tracto gastrointestinal. Tienen la ventaja sobre las formas tradicionales de evitar la concentración de toda la droga presente en la composición simultáneamente en una parte del tracto gastrointestinal, minimizando el riesgo de toxicidad local.

En general las composiciones multiparticuladas presentan las siguientes ventajas:

- 1) Mayor uniformidad de distribución del principio activo que contienen a través del tracto gastrointestinal.
- 2) Menor efecto de la alimentación sobre la absorción del principio activo.
- 3) La liberación del principio activo de la composición es más reproducible.
- 4) Estadísticamente existe menor variabilidad de absorción entre pacientes o en el mismo paciente a través de distintas administraciones.
- 5) Frente a principios activos con baja solubilidad ofrecen la posibilidad de mayor absorción vinculada a la mejor distribución del principio activo en el tracto gastrointestinal.
- 6) Mayor probabilidad de liberación total del principio activo presente en la composición farmacéutica y en consecuencia, mejor absorción y biodisponibilidad.

La literatura técnica es amplia en la descripción de las ventajas de los sistemas multiparticulados sobre los monoparticulados o single unit dosage.

También la EMEA (The European Medicines Agency - Londres, julio 29-1999 - Regulation CPMP/QWP/604/96) se ha expresado en forma general a favor de las composiciones multiparticuladas:

"The development of single non-disintegrating dosage forms is discouraged since their residence time in the stomach is unpredictable and in general longer than disintegrating dosage forms with multiple units or pellets."

La mención de preparaciones farmacéuticas sólidas multiparticuladas es frecuente en la literatura técnica. Así, por ejemplo:

En US 5.464.632 se describe un comprimido multiparticulado con adecuada velocidad de desintegración en contacto con la saliva de la cavidad bucal.

En GB A 2.147.501 se menciona un comprimido de desintegración oral que contiene paracetamol en presencia de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

En US 5.026.560 se mencionan partículas esféricas que tienen un núcleo revestido con el principio activo e hidroxipropilcelulosa, pero los comprimidos no son de desintegración oral.

En JP-A-5-271054 se describe la elaboración de comprimidos que se disuelven rápidamente y comprenden azúcares junto con el principio activo.

Sin embargo, en los documentos anteriores dirigidos a comprimidos de desintegración oral, no se describe en ninguna de sus partes la presencia de un principio activo inestable a la acidez presente en el estómago y en consecuencia, tampoco enseñan cómo resolver técnicamente la elaboración de composiciones farmacéuticas multiparticuladas que contienen drogas inestables en medio ácido.

Entre los principios activos sensibles al medio ácido gástrico se destacan por su marcada inestabilidad los inhibidores de la bomba protónica como omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol o rabeprazol. Todos ellos muy inestables al pH ácido estomacal. Prácticamente en pocos minutos se destruyen totalmente. Además, tales inhibidores se utilizan según la necesidad del paciente en composiciones que comprenden entre 10 a 80 miligramos por unidad posológica.

La inestabilidad en medio ácido y el amplio rango posológico mencionados determinan la necesidad de contar con una tecnología flexible para la elaboración de la composición farmacéutica multiparticulada de elección.

En US 7.431.942 (07-10-2008) y ES 2.274.625 T3 (16-05-2007) se describe específicamente un comprimido de desintegración oral formado por:

- 1) Gránulos finos que contienen un diámetro medio de partícula de 400 micras.
- 2) Los gránulos están formados a partir de un núcleo neutro que contiene celulosa cristalina (40 a 50% en peso) y 50% o más de lactosa.

- 3) Los núcleos de celulosa y lactosa son revestidos por un compuesto de benzimidazol (específicamente, lanzoprazol) sensible a los ácidos del medio gástrico. Específicamente, lanzoprazol, insoluble en agua, se incorpora en estado sólido formando una suspensión acuosa sobre los núcleos de celulosa y lactosa.
- 4) Tales núcleos están revestidos por una sal inorgánica básica.
 - La sal básica inorgánica descrita en todos los ejemplos es carbonato de magnesio en estado físico cristalino.
 - La sal inorgánica está presente en más del 30% del peso del compuesto de benzimidazol activo para contribuir a la estabilidad del compuesto de benzimidazol en medio ácido.
- 5) Los núcleos posteriormente comprenden una primer etapa de revestimiento entérico acuoso (copolímero metacrilato) y una capa posterior formada por un alcohol azúcar (eritritol o manitol).

La presencia de lactosa en los núcleos mencionados es significativa, aproximadamente el 50% de su peso.

En relación con lactosa la literatura indica que, no es aconsejable su administración a pacientes que presentan "intolerancia a la lactosa", patología compleja provocada por la disminución o ausencia de la enzima lactasa en las microvellosidades intestinales. Esta ausencia o disminución de lactasa determina la imposibilidad de metabolizar la lactosa y provoca entre otros: mala-absorción, pérdida de peso, desnutrición o cólicos abdominales.

Los autores describen también otras sales inorgánicas básicas de sodio, potasio o calcio con un contenido especialmente preferible de aproximadamente 20 a 50% de peso con relación al compuesto benzimidazólico que contienen los pellets o partículas.

El revestimiento del núcleo neutro mencionado se realiza por pulverización con un líquido que contiene el compuesto de benzimidazol, la sal básica inorgánica e hidroxipropilcelulosa en agua, no se utiliza solvente orgánico o mezcla del solvente orgánico y agua.

Los comprimidos de desintegración oral elaborados con los núcleos anteriores y excipientes de uso farmacéutico conocidos tienen un tiempo de desintegración de un minuto o menos.

También en la solicitud de patente europea EP 1.813.275 A1 se describe la preparación de comprimidos de desintegración bucal.

Estos comprimidos de desintegración oral comprenden una o más partículas o subtabletas con revestimiento entérico que contienen la droga sensible a ácidos y que comprenden:

1) El núcleo neutro está formado específicamente por sucrosa o sacarosa, como se denomina técnicamente al azúcar de mesa, cuyo consumo está habitualmente contraindicado en pacientes con diabetes.

- No contiene agente alcalino estabilizante y es revestido directamente con una droga del tipo benzimidazol (lanzoprazol) sensible a los ácidos.

2) Un primer recubrimiento que es aplicado también sin estabilizante alcalino.

3) Posteriormente, se aplica un agente estabilizante alcalino de naturaleza inorgánica.

- El estabilizante alcalino es de naturaleza inorgánica y comprende carbonato de calcio o magnesio o mezcla de ambos.

- El contenido de carbonato de magnesio es superior al 50% del contenido en peso de lanzoprazol que contienen las partículas entéricas (así, por ejemplo, en Tabla I se indica: lanzoprazol 30 mg y carbonato de magnesio 15 mg).

4) Sobre la protección alcalina se aplica un recubrimiento entérico de copolímero de ácido metacrílico.

5) Y mezclando las partículas o subtabletas con recubrimiento entérico con uno o más excipientes se obtienen las tabletas o comprimidos de desintegración oral.

6) Finalmente, según tabla 2 (página 9 de la patente EP 1 813 275 A1) se elaboran las tabletas con un 50% en peso de dos excipientes optativos y a elección que contienen lactosa, ellos son:

a) STARLAC (formado por 85% de lactosa monohidrato y 15% de almidón de maíz)

- Específicamente tabletas de 708 mg contienen 378,5 mg de STARLAC, otras de 750 contienen 394 mg y tabletas de 592 mg contienen 322 mg de STARLAC, prácticamente, unos 300 mg de lactosa por tableta.

b) CELLACTOSE 80 (formado por 75% de lactosa monohidrato y 25% de celulosa)

- Específicamente, tabletas con un peso final de 526 mg, tienen 234 mg de CELLACTOSE 80 y tabletas con un peso final de 560 mg contienen 249 mg de CELLACTOSE 80, también con alto contenido de lactosa.

- La administración de tabletas con alto contenido de lactosa no es aconsejable para pacientes que necesitan lanzoprazol, pero que específicamente presentan

"intolerancia a la lactosa" por los problemas conocidos que provoca en tales pacientes la ingestión de lactosa por ausencia de la enzima lactasa en la vellosidad intestinal

Ambas patentes describen respectivamente:

- a) El uso de núcleos de lactosa y celulosa en distinto porcentaje preparándose tabletas con alto contenido de lactosa
- b) El uso de núcleos de azúcar o sucrosa.
- c) Presentan el inconveniente de que la ingestión de lactosa está contraindicada en pacientes con "intolerancia a la lactosa" y la ingestión de azúcar está contraindicada en pacientes con diabetes.
- d) Ambas se limitan al uso de un agente estabilizante alcalino de naturaleza inorgánica, al estado sólido y con alto contenido. Lo cual contribuye al mayor tamaño promedio de los pellets que elaboran.

Sin embargo, ambos documentos están ausentes de las enseñanzas y ventajas técnicas inesperadas que ofrece el uso de núcleos de celulosa pura tal cual se describen en la presente invención.

Por eso sigue existiendo la necesidad de proveer pellets de pequeño tamaño que contienen principios activos lábiles al medio ácido estomacal con estabilidad suficiente para que liberen el principio activo recién en el pH intestinal donde el principio se absorbe, y que permitan la preparación composiciones farmacéuticas multiparticuladas de fácil ingestión ya sean en la forma de comprimidos de desintegración oral, polvo para la suspensión o cápsulas, y que puedan ser administradas también en pacientes con diabetes o con intolerancia a la lactosa.

EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

Por lo tanto es un primer objeto de la invención proveer pellets que comprenden un inhibidor de la bomba protónica con estabilidad conveniente al medio ácido gástrico para la preparación de composiciones farmacéuticas multiparticuladas de uso oral.

Es otro objeto de la invención proveer novedosos pellets de celulosa pura que contienen el principio activo de estructura benzoimidazólica y con actividad inhibidora de la bomba protónica útiles en la preparación de una composición

farmacéutica que a posteriori de la ingestión no se degradan a pH 4,5 durante 45 minutos y tengan capacidad de liberar dicho inhibidor a pH 6,8.

Es otro objeto de la invención proveer novedosos pellets de celulosa pura que contienen el principio activo de estructura benzoimidazólica homogéneamente distribuido sobre los núcleos de celulosa.

Otro objeto de la invención es proveer pellets entéricos de pequeño tamaño de un inhibidor de la bomba protónica permitiendo la elaboración de composiciones farmacéuticas multiparticuladas de desintegración oral, polvo para la suspensión o cápsulas de menor tamaño que las disponibles comercialmente.

Otro objeto de la invención es proveer pellets entéricos que comprenden un inhibidor de la bomba protónica con suficiente flexibilidad tecnológica para aplicarlos a la elaboración de distintas composiciones farmacéuticas que se necesiten en cada caso y que según las características de los pellets de distinto rango de diámetro promedio, resistan la etapa de compresión durante la preparación de las composiciones farmacéuticas multiparticuladas en forma de comprimidos de desintegración oral con las ventajas características de las mismas.

Otro objeto de la invención es proveer pellets entéricos de pequeño tamaño pero que comprenden un inhibidor de la bomba protónica que presenten un alto contenido del mismo asegurando de esta forma la ingestión necesaria para el tratamiento del paciente.

Otro objeto de la invención es proveer composiciones farmacéuticas que se presenten bajo la forma multiparticulada con las ventajas biofarmacéuticas ampliamente descritas para estas composiciones, con capacidad de facilitar su ingestión por el paciente y también de fraccionar la posología.

Otro objeto de la presente invención es proveer composiciones farmacéuticas que se presenten bajo la forma multiparticulada, que puedan ser administradas tanto a pacientes con diabetes como con intolerancia a la lactosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de elaboración de partículas o pellets que comprenden núcleos de celulosa pura que contienen en su superficie una distribución homogénea de un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica junto con un aminoácido dibásico como agente de protección interna en estado mayoritariamente amorfo, preferentemente totalmente amorfo, un inhibidor de la re-cristalización del aminoácido dibásico (preferentemente polivinilpirrolidona y muy preferentemente polivinilpirrolidona K 30) y un recubrimiento entérico como agente de protección externa que en conjunto determinan la estabilidad química del principio activo frente al medio ácido estomacal en la composición farmacéutica de elección que contiene a dichos pellets.

Los núcleos de celulosa pura tienen la ventaja de ser inertes, la celulosa no se hidroliza en el organismo y no está contraindicada en pacientes diabéticos o con "intolerancia a la glucosa".

La celulosa está constituida por la unión de moléculas de beta- 1,4 glucopiranosas que forman enlaces beta-1,4 glucosídicos que al hidrolizarse generan glucosa. Pero, en seres humanos y animales por la falta de enzima celulasas no generan glucosa; en consecuencia los núcleos de celulosa pura son inertes.

La literatura también destaca que es importante incluir celulosa en la dieta humana como fibra dietética para facilitar la digestión.

El arte previo no describe el recubrimiento de núcleos de celulosa pura con una suspensión hidroalcohólica que contiene previamente disueltos un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica y un aminoácido dibásico en mezcla etanol-agua (preferentemente entre 80:20 y 95:5) que posteriormente se transforma en suspensión al incorporar talco junto con el agente de cohesión o aglutinante (polivinilpirrolidona) que actúa inhibiendo la recristalización del aminoácido dibásico.

La novedosa disolución previa del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en etanol-agua (preferentemente entre 80:20 y 95:5) determina la distribución homogénea del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica sobre todos los núcleos de celulosa pura, tal disolución previa impide la mayor concentración de inhibidor de la bomba protónica de estructura

benzimidazólica sobre una parte de la masa total y asegura la uniformidad de distribución entre todas las partículas.

Los documentos del estado de la técnica tampoco describen el novedoso uso de agentes de naturaleza orgánica como estabilizantes alcalinos (aminoácidos dibásicos) con ventajas no descritas para los estabilizantes inorgánicos mencionados en la literatura.

El aminoácido dibásico empleado como protector interno de la presente invención se disuelve previamente junto con el inhibidor de la bomba protónica y, de esta forma, por posterior eliminación del solvente que los contiene, se logra una distribución en forma homogénea del aminoácido dibásico y el principio activo sobre toda la superficie de los núcleos, pasando ambos componentes (aminoácido dibásico y principio activo) a estado sólido. Inesperadamente, de esta manera ofrece una suficiente protección interna al principio activo inestable al medio ácido.

La notable protección del aminoácido dibásico es eficiente con solamente alrededor de un 10,0% en peso con relación al peso del principio activo. Ventaja no descrita previamente en la literatura técnica.

Mientras que, con los agentes inorgánicos mencionados en el arte previo, que se encuentran al estado sólido, se realiza una simple mezcla física con el agente inhibidor de la bomba protónica y por lo tanto se requiere el uso de alto porcentaje (30 a 50%) de los mismos para asegurar la estabilidad del agente inhibidor de la bomba protónica.

Estas características novedosas, junto al pequeño tamaño promedio de los pellets entéricos (inferior a 710 micras y preferentemente inferior a 500 micras) y la estabilidad al medio ácido del principio activo que contienen, permiten su transformación posterior en novedosas composiciones farmacéuticas de elección.

La presente invención aporta un procedimiento novedoso de elaboración de pellets con suficiente flexibilidad tecnológica para aplicarlos a la elaboración de distintas composiciones farmacéuticas que necesitan en cada caso y según sus características pellets de distinto rango de diámetro promedio.

Las composiciones orales de elección se presentan bajo la forma de comprimidos de desintegración oral (ODT), polvo para suspensión en agua u otros líquidos, cápsulas (que preferentemente son de menor tamaño a las disponibles comercialmente) o comprimidos multiparticulados.

Todas ellas contribuyen a la fácil ingestión por el paciente y tienen carácter multiparticulado.

Contienen el inhibidor de la bomba protónica de estructura benzoimidazólica con excelente protección al pH ácido estomacal y son posibles de obtener como se describe en la presente invención en parte experimental con el uso de aminoácidos dibásicos en estado mayoritariamente amorfo y núcleos de celulosa pura.

El principio activo de estructura benzoimidazólica y con actividad inhibidora de la bomba protónica que contiene la composición farmacéutica bajo la forma de novedosos pellets de celulosa pura a posteriori de la ingestión no se degrada a pH 4,5 durante 45 minutos y tiene capacidad de liberar dicho inhibidor a pH 6,8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en British Pharmacopea (BP) 2012 Vol.III.

- La inestabilidad de omeprazol al medio ácido es ampliamente conocida y descrita en la literatura técnica y de patentes.
- También es conocido que un simple recubrimiento entérico por alguno de los procedimientos habituales y descritos en la literatura técnica para otros principios activos, no es suficiente para elaborar composiciones farmacéuticas con omeprazol con estabilidad conveniente al medio ácido gástrico.
- Problema práctico que la presente invención ha resuelto y es también de aplicación a otros inhibidores de la bomba protónica de estructura benzimidazólica como esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol o rabeprazol.

Las composiciones de la presente invención se presentan bajo forma multiparticulada con las ventajas biofarmacéuticas ampliamente descritas para estas composiciones, con capacidad de facilitar su ingestión por el paciente y también de fraccionar la posología.

- La composición de elección de la presente invención se presenta preferentemente bajo la forma de comprimidos de disgregación oral (ODT).
- Los comprimidos de desintegración oral (ODT) pueden ser administrados directamente. Pero, presentan la característica de poder ser volcados sobre agua u

otra bebida y a posteriori de su disgregación completa, que transcurre en menos de un minuto y preferentemente en menos de 30 segundos, pueden ser administrados como suspensión a pacientes adultos con problemas de deglución o también a pacientes pediátricos. En ambos casos, de acuerdo al volumen de suspensión administrado, es posible regular la posología. Los comprimidos ODT que se describen ofrecen también flexibilidad posológica conveniente.

- El pequeño tamaño de los pellets entéricos de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica de la presente invención y la posibilidad de selección por tamizado durante su elaboración permiten también elaborar cápsulas de menor tamaño que las disponibles comercialmente. Los pellets de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica disponibles comercialmente o descritos en la literatura tienen un rango promedio de tamaño de partículas del orden de los 1000 micras. Tamaño significativamente superior a los de la presente invención. Y en consecuencia, las cápsulas que los contienen son de mayor tamaño.

- Las cápsulas pequeñas que se describen en los ejemplos de la parte experimental conservan el carácter multiparticulado y facilitan su ingestión por pacientes con problemas de deglución. Presentan las siguientes aplicaciones prácticas:

- a) por su tamaño inferior a otras cápsulas contribuyen a la administración a pacientes que presentan problemas de deglución (aún cuando no presenten problema para su alimentación normal).
- b) es posible volcar en agua u otro líquido el contenido de la cápsula y administrar la suspensión gradualmente en cucharadas.
- c) en pacientes internados y que tienen incorporada sonda nasogástrica es posible administrar por esta vía una suspensión formada por los pequeños pellets provenientes de las cápsulas y agua.

La elaboración de pellets entéricos que contienen inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica de acuerdo con la presente invención se realiza sobre núcleos neutros de celulosa pura.

- Los núcleos de celulosa pura como se mencionó, tienen la ventaja de ser inertes, por cuanto la celulosa no se hidroliza en intestino por la falta de la enzima celulasas y no se genera glucosa en seres humanos. En consecuencia son de aplicación para pacientes con diabetes además es conocido que la presencia de celulosa en intestino en la dieta humana facilita la digestión.

- Hasta el momento no se ha descrito el uso de núcleos neutros de celulosa pura para la elaboración de pellets recubiertos con inhibidores de la bomba protónica.
- Tampoco se ha descrito el uso de tales pellets en asociación novedosa de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica con un agente protector del tipo aminoácidos dibásicos. Como se explicará, particularmente útiles y necesarios para elaborar una composición estable al medio ácido.
- Solamente se han descrito, como se mencionó en antecedentes de la presente invención: A) núcleos formados por celulosa y lactosa, y B) otros formados exclusivamente por azúcar ambos usados como soporte de lanzoprazol, y no adecuados para su aplicación en pacientes con "intolerancia a la lactosa" o diabéticos.

Existen comercialmente núcleos de celulosa pura con amplio rango de tamaño de partículas. Entre ellos: núcleos con rango de tamaño de partículas entre 106 a 212 micras, entre 150 a 300 micras, entre 300 a 500 micras, entre 500 a 710 micras y otros de mayor tamaño. Algunos se comercializan bajo la marca Celphere y son elaborados por la Compañía Asahi Kasei.

Tales núcleos de celulosa pura, como se verá, son de especial interés práctico para la presente invención por permitir elaborar pellets de distinto rango promedio de diámetro y, lo que es muy importante, con alto contenido de principio activo. Ambos aspectos son de particular interés para la elaboración de la composición farmacéutica de elección.

El uso de un agente de protección interna de naturaleza orgánica del tipo aminoácido dibásico durante la elaboración de los pellets, sorpresivamente permite el recubrimiento en forma homogénea del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica sobre los núcleos de celulosa. En principio el agente de protección interna está disuelto en el medio y finalmente junto con un agente aglutinante que inhibe la recristalización del aminoácido al eliminar el solvente, el aminoácido se deposita sobre las partículas mayoritariamente (e incluso totalmente) en estado físico amorfo.

- El agente de protección íntima o interna del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica es un aminoácido dibásico, preferentemente seleccionado entre lisina, histidina o l-arginina, siendo de mayor preferencia l-arginina.

- La disolución previa del agente de protección interna del aminoácido dibásico en agua y del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en la mezcla agua-etanol en presencia del agente aglutinante (polivinilpirrolidona) determina que el agente de protección interna esté mayoritariamente (o incluso totalmente) en estado amorfo al eliminar el solvente y se distribuya en forma homogénea junto con el inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica sobre los núcleos de celulosa, asegurando una íntima o interna protección frente a ácidos y humedad.

Sorprendentemente, la importancia práctica de la disolución previa del aminoácido dibásico en presencia del agente aglutinante (polivinilpirrolidona) se ha observado microscópicamente y es objeto de especial interés práctico para la presente invención. La polivinilpirrolidona conocida como agente aglutinante actúa simultáneamente como inhibidor de la cristalización durante la evaporación sobre los núcleos de celulosa de la mezcla de solventes (agua-etanol) y determina:

- a) Distribución homogénea del aminoácido dibásico y del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica sobre la superficie de los núcleos de celulosa pura.
- b) Presencia del aminoácido dibásico preferentemente en estado amorfo.
- c) Bajo el estado físico preferentemente amorfo, el aminoácido dibásico ofrece mayor superficie de contacto al medio ácido, y en consecuencia, presenta inesperada capacidad de neutralización.
- d) Solamente es necesaria la presencia de alrededor de un 10% del aminoácido dibásico en peso con relación al peso del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica (sobre la superficie de los núcleos de celulosa pura) para asegurar la protección del principio activo frente a la acidez.

- El contenido de solamente alrededor de un 10% del agente orgánico dibásico constituye una diferencia significativa con los agentes protectores básicos pero inorgánicos descritos y presentes en estado físico cristalino mencionados previamente entre los Antecedentes.

- Los agentes básicos inorgánicos deben estar presentes con alto contenido para asegurar la estabilidad al medio ácido del principio activo.

- Así se menciona, por ejemplo, en la patente US 7.431.942 donde el carbonato de magnesio está presente entre 20 y 40% del peso del compuesto benzimidazólico y en EP 1.813.275 donde el contenido es superior al 50%.

- El menor contenido necesario a través del uso de un aminoácido dibásico determina también el menor tamaño de los pellets que se obtienen, y permite la

elaboración de las distintas composiciones farmacéuticas de elección de la presente invención.

Sorprendentemente, se ha observado experimentalmente que el agente aglutinante (polivinilpirrolidona) impide la recristalización del aminoácido dibásico, preferentemente la lisina, la histidina o la l-arginina, y muy preferentemente la l-arginina, disuelto en mezcla formada por agua-etanol (entre 20:80 y 5:95) a posteriori de la evaporación del solvente, y determina la distribución homogénea del aminoácido dibásico y del principio activo sobre todas las partículas.

El secado de los pellets hasta humedad inferior al 1%, sorprendentemente demostró que es particularmente útil, por cuanto determina con el tiempo la mayor estabilidad de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica que contienen, al medio ácido y a la humedad.

Sorprendentemente se ha logrado que los pellets que se obtienen por el procedimiento que se describe en los ejemplos presenten un alto contenido de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica, superior al 10.5%, preferentemente superior al 12.0%.

El alto contenido de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en los pellets elaborados por el procedimiento que se describe permite elaborar composiciones farmacéuticas multiparticuladas, de fácil ingestión y sorprendentemente útiles para pacientes con dificultad de ingestión.

El procedimiento de elaboración de las partículas entéricas que contienen el inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica, objeto de la presente invención, incluye cuatro etapas continuas. Cada etapa cumple una función específica y el conjunto determina la estabilidad al medio ácido que la composición farmacéutica multiparticulada necesita.

Preferentemente, el procedimiento, como se ilustra en los ejemplos de elaboración, comprende esquemáticamente:

- **Etapas I:** Tiene por objeto proveer núcleos de celulosa pura recubiertos en forma homogénea con el inhibidor de la bomba protónica, un aminoácido dibásico, como agente de protección interna, previamente disuelto en una solución alcohólica,

para encontrarse finalmente en estado amorfo (o, al menos, mayoritariamente amorfo), el agente inhibidor de la recristalización del agente de protección interna y talco.

- Las partículas de celulosa pura de elección para la presente invención tienen preferentemente un rango promedio de diámetro comprendido entre 150 a 300 micras. Por ejemplo: Tipo Celphere CP-203 o similares.

- De acuerdo a la composición farmacéutica de elección también son útiles otros núcleos neutros de celulosa pura con rangos promedio de diámetro de partículas distintos al anterior (por ejemplo: 106 a 212 micras, tipo Celphere CP-102), 300 a 500 micras (Celphere CP-305).

El talco incorporado tiene preferentemente un diámetro promedio de tamaño de partículas del orden de los 74 micras (# 200 mesh).

- Elaborados y secos los núcleos de celulosa recubiertos con inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en la forma indicada contienen:

- 1) El aminoácido dibásico en estado amorfo uniformemente distribuido junto con el inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica sobre los núcleos de celulosa, generando protección interna al medio ácido, y

- 2) Talco, que por su capacidad de absorción de humedad también contribuye a la estabilidad del inhibidor de la bomba protónica.

- **Etapas II:** Tiene por objeto aislar por recubrimiento por spray las partículas obtenidas en Etapa I.

Aislamiento que se realiza preferentemente con hidroxipropilmetilcelulosa previamente suspendida en alcohol isopropílico-agua, junto con otros componentes (polietilenglicol 400, polisorbato 80 y dióxido de titanio) como se especificará en Ejemplos.

La hidroximetilpropilcelulosa y otros componentes destinados a aislar los núcleos de celulosa pura recubiertos de acuerdo a Etapa I) y según se describe en Ejemplos correspondientes, pueden ser reemplazados por mezclas disponibles comercialmente que cumplen igual función, es decir, actuar como agentes de aislamiento. Así, por ejemplo, es posible usar la composición comercial denominada Opadry White YS-1-7003 (hidroxipropilmetilcelulosas, polietilenglicol, polisorbato 80 y dióxido de titanio).

- **Etapla III**: Corresponde al recubrimiento entérico de las partículas obtenidas en Etapa II.

Sorprendentemente, se la observado que las partículas obtenidas en Etapa II aceptan posteriormente e indistintamente recubrimiento entérico a través de dos medios distintos: a) hidroalcohólico y b) acuoso. En ambos casos tal recubrimiento cumple su función específica como se describe en la parte experimental.

Los dos recubrimientos preferidos son:

- Recubrimiento entérico en medio hidroalcohólico.
- El agente de protección externa está formado por copolímero tipo A (USP/NF), trietilcitrate, monoestearato de glicerilo, polisorbato 80 y dióxido de titanio y copolímero dispersión de acrilato de etilo y metilmetacrilato (USP/NF).
- Sin ser limitante un copolímero tipo A disponible comercialmente es Eudragit L 100 y un copolímero de acrilato de etilo-metilmetacrilato (USP/NF) es Eudragit NE 30 D.

- Recubrimiento entérico en medio acuoso.

Optativamente, la protección externa de las partículas obtenidas en Etapa II también se realizó en medio exclusivamente acuoso que contiene copolímero de ácido metacrílico, trietil citrato, monoestearato de glicerilo y polisorbato 80 como se ilustra en parte experimental.

En este caso fue además sorprendente el alto contenido de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en los pellets entéricos obtenidos llegando al 23 %.

Tal contenido no ha sido mencionado para pellets entéricos de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en el ámbito de la provisión comercial de pellets que contienen inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica.

Tampoco en la literatura técnica hasta el momento se describen pellets con tal alto contenido.

El alto contenido de los pellets que se obtienen facilita la posterior elaboración de la composición farmacéutica de elección.

- **Etapa IV:** Tiene por objeto secar hasta humedad inferior al 1% los pellets o partículas obtenidos en Etapa III y, preferentemente, seleccionar las partículas por rango de tamaño.
- Las partículas entéricas y secas obtenidas en Etapa III se tamizan y se selecciona la fracción de partículas con un tamaño promedio inferior a 590 micras para la elaboración de la composición farmacéutica.

Inesperadamente se ha observado que los pellets con humedad superior al 1% pierden con mayor rapidez su estabilidad inicial al medio ácido y temperatura.

Preferentemente, la suspensión de recubrimiento de la etapa I) para recubrir los núcleos de celulosa se prepara mediante:

- i) la disolución del aminoácido dibásico en agua;
- ii) la incorporación de etanol a la solución anterior (i) hasta una relación etanol-agua entre 80:20 y 95:5 y preferentemente 90-10; y del inhibidor de la bomba protónica hasta disolución completa del inhibidor de la bomba protónica;
- iii) el agregado de talco a la solución obtenida en ii) para formar una suspensión, y posteriormente agregado polivinilpirrolidona (preferentemente polivinilpirrolidona K30) bajo agitación, preferentemente entre 8500 y 10500 r.p.m, y muy preferentemente a 9500 r.p.m.;
- iv) el filtrado de la suspensión obtenida en iii), preferentemente por malla de 250 micras manteniendo la suspensión bajo agitación;
- v) la aplicación de la suspensión anterior (iv) sobre núcleos de celulosa pura, preferentemente con diámetro promedio de 150 a 300 micras, ventajosamente mediante un sistema Wurster (también denominado bottom spray), y preferentemente manteniendo durante todo el proceso la temperatura a 38-42°C; y
- vi) preferentemente, el tamizado por malla 500 micras, para eliminar aglomerados de mayor tamaño.

Los novedosos pellets entéricos obtenidos según el procedimiento anterior y descrito en parte experimental han demostrado:

- a) Que presentan excelente estabilidad del inhibidor la bomba protónica que contienen en medio de pH 4.5 durante 45 minutos y capacidad de liberar a dicho inhibidor a pH 6.8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en British Pharmacopea 2012 Vol. III, como se verá en Parte Experimental.

- b) Alto contenido de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica de las partículas entéricas y no descrito previamente, superior al 10.5% e incluso al 12.0%, de acuerdo al nivel de recubrimiento entérico (Etapa II) elegido. Siendo de especial preferencia para la composición farmacéutica un contenido superior al 14%.
- c) Que el procedimiento descrito es novedoso por los núcleos neutros de celulosa pura y por la presencia del protector interno de naturaleza orgánica (aminoácido dibásico).
- d) Que el aminoácido se encuentra presente en una cantidad preferentemente menor o igual al 10% en peso en relación con el peso del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica presente.
- e) Que es aplicable a núcleos neutros con rangos de tamaño de partículas distintas al mencionado anteriormente.
- f) Que el procedimiento ofrece la flexibilidad necesaria y suficiente para elaborar de acuerdo al diámetro promedio de las partículas que en cada caso se obtienen la composición farmacéutica multiparticulada de elección.

La presente invención permite que la composición farmacéutica de elección elaborada con las partículas entéricas se presente (según se describe en los Ejemplos correspondientes de la parte experimental) indistintamente bajo la forma de:

- a) Comprimidos de desintegración oral.
- b) Polvo para suspensión.
- c) Cápsulas de menor tamaño e igual contenido de principio activo que otras cápsulas existentes comercialmente hasta el momento y que facilitan su ingestión.
- d) Y en asociaciones con microcápsulas de diclofenac sódico elaboradas previamente según se describe entre otras formas, en la solicitud internacional de patente publicada WO 2013/139377 de los mismos autores de la presente invención. Preferentemente las asociaciones preparadas contienen 25 a 100 mg de diclofenac sódico microencapsulado y entérico y entre 10 y 40 mg de inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica en pellets, y se presentan como comprimidos de disgregación oral, polvo para suspensión o cápsulas.

En todos los casos se pueden preparar novedosas composiciones multiparticuladas y de pequeño tamaño gracias a que los pellets incluidos tienen una alta concentración de principio activo.

Sin ser limitante, la presente invención se describirá en mayor detalle en los siguientes ejemplos que describen la forma de llevar a la práctica la misma.

PARTE EXPERIMENTAL

EJEMPLO I - Elaboración de pellets entéricos que contienen omeprazol

Partiendo de núcleos neutros de celulosa pura (100%) y omeprazol principio activo puro, por sucesivas etapas de recubrimiento por bottom spray, empleando suspensiones hidroalcohólicas, fueron obtenidos pellets entéricos de omeprazol, con un tamaño comprendido entre 420-590 µm.

La elaboración se realizó a través de cuatro etapas independientes que cumplen cada una de ellas funciones específicas. Ellas fueron:

Etapas I: Recubrimiento de núcleos de celulosa pura con una solución hidroalcohólica que contiene disueltos omeprazol y un aminoácido dibásico, y forma la suspensión al incorporar talco y posteriormente el agente polivinilpirrolidona.

La suspensión presenta la composición mencionada en Tabla I

Tabla 1:

Materia Prima	Gr. Cada 100 gr de suspensión
Omeprazol	14.7
Polivinilpirrolidona K-30	3.6
L-arginina	1.5
Talco	1.5
Etanol	70.8
Agua	7.9

La suspensión se preparó disolviendo la l-arginina en agua; incorporando etanol y disolviendo omeprazol en la mezcla etanol-agua formada. Incorporando el talco se transformó en suspensión que fue homogeneizada bajo agitación durante 20 minutos. Posteriormente, se incorporó la polivinilpirrolidona K-30, se homogeneizó con agitación durante otros 20 minutos y se filtró la suspensión por malla de 250 micras.

Por bottom spray, se aplicaron 15372 gramos de esta suspensión, sobre 2500 gramos de núcleos de celulosa pura de tamaño entre 150 - 300 µm, manteniendo la

temperatura del producto entre 38-42°C durante todo el proceso. Al finalizar esta etapa, se empleó un tamiz de 500 µm para eliminar aglomerados que pudieron formarse durante el proceso. Obteniendo finalmente 5250 gramos de pellets de omeprazol protegido por el aminoácido dibásico.

Etapas II: Aislamiento de las partículas obtenidas en la Etapa I

Se preparó una suspensión hidroalcohólica de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y otros componentes indicados en fórmula de tabla 2 mediante agitación durante una hora.

Tabla 2: Composición de la suspensión de recubrimiento de aislamiento.

Materia Prima	Gr c/ 100 gr de suspensión
Hidroxipropilmetilcelulosa (6cp)	3.66
Hidroxipropilmetilcelulosa (3cp)	3.66
Polietilenglicol 400	0.96
Polisorbato 80	0.12
Dióxido de Titanio	3.6
Alcohol Isopropílico	71
Agua	17

Se incorporaron 2625 gramos de los núcleos recubiertos de Etapa I en equipo de lecho fluido previamente calentado a 40°C y se recubrieron por bottom spray con 7066 gramos de la suspensión anterior de aislamiento. Durante todo el proceso se conservó la temperatura de 40-45°C. Mediante un tamiz de 590 µm se eliminaron aglomerados del proceso, obteniendo finalmente 3350 gramos de pellets de omeprazol, protegido por el aminoácido dibásico y aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa.

La mezcla de excipientes formada por hidroxipropilmetilcelulosas, polietilenglicol, polisorbato 80 y dióxido de titanio puede ser reemplazada, por ejemplo, por Opadry White Ys-1-7003 o similar.

Etapas III: Recubrimiento entérico hidroalcohólico de las partículas obtenidas en la Etapa II.

Se preparó una suspensión hidroalcohólica de copolímero de ácido metacrílico Tipo A (USP/NF) según fórmula de tabla 3 siguiente:

Materia Prima	Gr c/ 100 gr de suspensión
Copolímero de Ác. Metacrílico y metilmetacrilato	7.94
Trietil citrato	1.59
Dióxido de Titanio	1.00
Alcohol Isopropílico	84.60
Agua	4.87

Tabla 3: Composición de la suspensión de recubrimiento entérico.

Se incorporaron en lecho fluido, 2500 gramos de las partículas obtenidas en Etapa II, previo calentamiento del equipo a 35°C, y se re cubrieron con 28775 gramos de la suspensión anterior manteniendo la temperatura entre 32-38°C durante todo el proceso. Mediante un tamiz de 710 µm se descartaron aglomerados formados en el proceso, obteniendo finalmente pellets de omeprazol, protegidos por el aminoácido dibásico, aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y gastrorresistentes.

El producto mostró buenos resultados analíticos en medio de pH 4.5 durante 45 minutos y capacidad de liberar a dicho inhibidor a pH 6.8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en BP 2012 Vol III.

Etapla IV: Secado de las partículas con protección interna y externa obtenidas en Etapa III y selección de tamaño.

Las partículas obtenidas en Etapa III fueron secadas hasta humedad inferior al 1% en el mismo equipo lecho fluido. La temperatura del producto se mantuvo a 40°C durante el secado mencionado.

Previamente y a través de varias muestras secadas hasta distinto porcentaje de humedad residual, experimentalmente se observó que un contenido de humedad superior al 1.0% favorece la degradación de omeprazol contenido en los pellets obtenidos y simultáneamente determina el incremento de sustancias relacionadas (o sustancias provenientes de la degradación de omeprazol).

Mediante torre de tamices (Zonytest) se seleccionaron las partículas comprendidas entre 420 y 590 micras. Fueron eliminadas las partículas con tamaño superior a 590 micras (aproximadamente 1.5%).

Analíticamente, se demostró:

- 1) Que el contenido de omeprazol por unidad de peso de los pellets obtenidos fue del 12.6% y su humedad relativa fue inferior al 1%.
- 2) Que los pellets obtenidos cumplieron los ensayos de gastrorresistencia y disolución descritos en BP.
- 3) Se demostró que en Etapa II se obtiene aislamiento efectivo con una ganancia de peso expresada en hidroxipropilmetilcelulosa superior al 19%.
- 4) Que las partículas cumplieron ensayos de sustancias relacionadas descrito en BP 2012 Vol. III.

5) Ensayo de stress térmico acelerado:

- Se demostró que los pellets de omeprazol obtenidos conservados a 60°C durante 10 días carecen de disminución significativa de concentración de principio activo (solamente 0.70%) y poco incremento del valor encontrado de sustancias relacionadas (0.50%).
- En iguales condiciones, pellets disponibles comercialmente y de mayor rango promedio de tamaño de partículas usadas como referentes presentaron disminución del contenido de omeprazol del orden del 2.3% e incremento de las sustancias relacionadas del orden del 3.2%, confirmando las ventajas del procedimiento descrito.
- Como copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato sin ser limitante puede usarse: Eudragit L 100.

El procedimiento descrito también se aplicó a esomeprazol.

EJEMPLO II - Elaboración de pellets entéricos que contienen omeprazol con mayor contenido de plastificante y talco

La elaboración se realizó a través de cuatro etapas independientes que cumplen cada una de ellas funciones específicas.

La **Etapa I** fue similar a la descrita en el Ejemplo I, pero en este caso se emplearon 2000 gramos de núcleos de celulosa pura y se recubrieron con 17837 gramos de suspensión.

La **Etapa II** fue similar a la descrita en el Ejemplo I. Con estas dos etapas se obtuvieron micropartículas de omeprazol protegidas por el aminoácido dibásico y

aisladas con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa. Posteriormente con las micropartículas protegidas y aisladas se obtuvieron pellets entéricos con mayor contenido de plastificante (trietil citrato) y talco al usado en el Ejemplo I según se describe.

Etapas III: Recubrimiento entérico hidroalcohólico de las partículas obtenidas en la Etapa II.

Se preparó una suspensión hidroalcohólica de copolímero de ácido metacrílico Tipo A (USP/NF) según la siguiente fórmula:

Materia Prima	Gr c/ 100 gr de suspensión
Copolímero de Ác. Metacrílico	7.94
Trietil citrato	2.38
Dióxido de Titanio	1.00
Talco	1.00
Alcohol Isopropílico	83.28
Agua	4.40

Se incorporaron en lecho fluido, 1300 gramos de las partículas obtenidas en Etapa II, previo calentamiento del equipo a 35°C, y se re cubrieron con 13930 gramos de la suspensión anterior manteniendo la temperatura entre 30-35°C durante todo el proceso. Mediante un tamiz de 710 µm se descartaron aglomerados formados en el proceso, obteniendo finalmente pellets de omeprazol, protegidos por el aminoácido dibásico, aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y gastrorresistentes.

El producto mostró adecuada estabilidad en medio de pH 4.5 durante 45 minutos y capacidad de liberar a dicho inhibidor a pH 6.8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en BP 2012 Vol. III.

Etapas IV: Secado de las partículas con protección interna y externa obtenidas en Etapa III y selección de tamaño.

Las partículas obtenidas en Etapa III fueron secadas hasta humedad inferior al 1% en el mismo equipo lecho fluido. La temperatura del producto durante el secado se mantuvo a 40°C.

Mediante torre de tamices (Zonytest) se determinó la distribución de tamaño de partículas. Se observó que el 97% de las partículas presenta un tamaño

comprendido entre 420 y 590 micras. Fueron eliminadas las partículas con tamaño superior a 590 micras (aproximadamente 1.5%).

Analíticamente: El comportamiento de los pellets obtenidos aumentando el contenido de plastificante hasta un 30% fue similar a los pellets obtenidos según Ejemplo I anterior con relación a: humedad (inferior al 1%) y ensayos de gastrorresistencia, disolución y de sustancias relacionadas. El contenido de omeprazol fue del 15.0%.

El mayor contenido de trietilcitrate durante la Etapa III determinaron una cubierta más flexible y resistente a la fuerza de compresión durante la elaboración de comprimidos de dispersión oral según el procedimiento general que se describe en ejemplos posteriores.

EJEMPLO III - Elaboración de pellets entéricos que contienen omeprazol y núcleo de celulosa pura con diámetro promedio comprendido entre 300 y 500 micras

Partiendo de núcleos neutros de celulosa pura (100%), de tamaño comprendido entre 500-300 μm y omeprazol principio activo puro, por sucesivas etapas de recubrimiento por bottom spray, empleando suspensiones hidroalcohólicas fueron obtenidos pellets entéricos de omeprazol, con un tamaño comprendido entre 500-710 μm .

La elaboración se realizó a través de cuatro etapas independientes que cumplen cada una de ellas funciones específicas. Ellas fueron:

Etapa I: Recubrimiento de núcleos de celulosa con una suspensión hidroalcohólica que contiene disueltos omeprazol, y un aminoácido dibásico en estado amorfo, suspensión que se forma al incorporar talco a la solución de omeprazol y aminoácido y posterior incorporación de polivinilpirrolidona como agente inhibidor de la recristalización del aminoácido dibásico presente en la suspensión

Como primer paso, se preparó la suspensión que contiene el inhibidor de la bomba protónica, el aminoácido dibásico (l-arginina) como protector interno disuelto en el solvente, un agente de cohesión (polivinilpirrolidona K-30) y talco, según fórmula de Tabla 1.

Materia Prima	Gr. c/ 100 gr. de suspensión
Omeprazol	14.7
Polivinilpirrolidona K-30	3.6
L-arginina	1.5
Talco	1.5
Etanol	70.8
Agua	7.9

Tabla 1: Composición de la suspensión de recubrimiento activo.

La suspensión de recubrimientos se preparó disolviendo previamente la l-arginina en agua.

Posteriormente se incorporó el etanol, y se disolvió el omeprazol; luego se incorporó talco formando una suspensión.

La suspensión se homogeneizó por 20 minutos, incorporó la polivinilpirrolidona K-30 y se homogeneizó durante 20 minutos más. Finalmente se filtró la suspensión por una malla de 250 µm.

Por bottom spray, se aplicaron 5704 gramos de esta suspensión, sobre 3000 gramos de núcleos de celulosa pura de tamaño entre 300-500 µm, manteniendo la temperatura del producto a 40°C durante todo el proceso. Al finalizar esta etapa, se empleó un tamiz de 710 µm para eliminar aglomerados que pudieron formarse durante el proceso. Obteniendo finalmente 4106 gramos de pellets de omeprazol protegido por el aminoácido dibásico.

Etapas II: Aislamiento de las partículas obtenidas en Etapa I.

Se preparó una suspensión hidroalcohólica de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y otros componentes indicados en fórmula de Tabla 2 mediante agitación durante una hora.

Materia Prima	Gr. c/ 100 gr. de suspensión
Hidroxipropilmetilcelulosa (6cp)	3.9
Hidroxipropilmetilcelulosa (3cp)	3.9
Polietilenglicol 400	0.96
Polisorbato 80	0.12
Dióxido de Titanio	3.9
Alcohol Isopropílico	70
Agua	17

Tabla 2: Composición de la suspensión de recubrimiento de aislamiento.

Se incorporaron 4000 gramos de los núcleos recubiertos de Etapa I en equipo de lecho fluido previamente calentado a 40°C y se recubrieron por bottom spray con 3335 gramos de la suspensión anterior de aislamiento. Durante todo el proceso se conservó la temperatura de 38-42°C. Mediante un tamiz de 710 µm se eliminaron aglomerados del proceso, obteniendo finalmente 4326 gramos de pellets de omeprazol, protegido por el aminoácido dibásico y aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa.

La mezcla de excipientes formada por hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y dióxido de titanio puede ser reemplazada, por ejemplo, por Opadry White Ys-1-7003 o similar.

Etapa III: Recubrimiento entérico hidroalcohólico de las partículas obtenidas en la Etapa II.

Se preparó una suspensión hidroalcohólica de copolímero de ácido metacrílico Tipo A (USP/NF), según fórmula de la siguiente Tabla 3:

Materia Prima	Gr. c/ 100 gr. de suspensión
Copolímero de Ác. Metacrílico	7.94
Trietil citrato	1.27
Talco	0.79
Alcohol Isopropílico	84.86
Agua	5.14

Tabla 3: Composición de la suspensión de recubrimiento entérico.

Se incorporaron en lecho fluido 3600 gramos de las partículas obtenidas en Etapa II, previo calentamiento del equipo a 35°C, y se recubrieron con 21600 gramos de la

suspensión anterior manteniendo la temperatura entre 32-38°C durante todo el proceso. Mediante un tamiz de 1000 µm se descartaron aglomerados formados en el proceso, obteniendo finalmente pellets de omeprazol, protegidos por el aminoácido dibásico, aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y gastrorresistentes.

El producto mostró buen resultado en medio de pH 4.5 durante 45 minutos y capacidad de liberar a dicho inhibidor a pH 6.8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en BP 2012 Vol. III.

Etapas IV: Secado de las partículas con protección interna y externa obtenidas en Etapa III y selección de tamaño.

Las partículas obtenidas en Etapa III fueron secadas hasta humedad inferior al 1% en el mismo equipo lecho fluido, empleando una temperatura de 40°C.

Mediante torre de tamices (Zonytest) se determinó la distribución de tamaño de partículas. Se observó que el 93% de las partículas presenta un tamaño comprendido entre 500 y 710 micras. Fueron eliminadas las partículas con tamaño superior.

Analíticamente, se demostró:

- 1) Que el contenido de omeprazol por unidad de peso de los pellets obtenidos fue del 10.67% y su humedad relativa fue inferior al 1%.
- 2) Tomando una muestra previa al secado hasta humedad inferior al 1% mencionado, se demostró inesperadamente que, cuando el contenido de humedad es superior al 1% tal humedad acelera rápidamente la degradación del omeprazol que contienen los pellets obtenidos. También se incrementa significativamente la presencia de sustancias relacionadas.
- 3) Los pellets obtenidos cumplieron los ensayos de gastrorresistencia y disolución descritos en British Pharmacopea.
 - Se demostró que en Etapa II se obtiene aislamiento efectivo con una ganancia de peso expresada en hidroxipropilmetilcelulosa superior al 6%.
- 4) Que las partículas cumplieron ensayos de sustancias relacionadas descrito en BP 2012 Vol. III.
- 5) **Ensayo de stress térmico acelerado:**
 - La disminución del título de los pellets de omeprazol con humedad inferior al 1% obtenidos y conservados a 60°C durante 17 días fue de 1.32% y el aumento de las sustancias relacionadas también del 1.32%.

- En iguales condiciones, en un período de solo 10 días, pellets disponibles comercialmente y de mayor rango promedio de tamaño de partículas usadas como referentes presentaron disminución del contenido de omeprazol del orden del 2.3% e incremento de las sustancias relacionadas del orden del 3.2%, confirmando las ventajas del procedimiento descrito.
- La diferencia de comportamiento frente a temperatura y tiempo demostró la mayor estabilidad de los novedosos pellets en comparación con pellets convencionales.

6) Ensayo de estabilidad acelerada:

- Se demostró que los pellets de omeprazol obtenidos conservados a 40°C y 75% HR, durante 7 meses, carecen de disminución significativa de concentración de principio activo y poco incremento del valor encontrado de sustancias relacionadas.

EJEMPLO IV - Elaboración de pellets entéricos que contienen omeprazol sobre núcleo de celulosa pura y con recubrimiento entérico acuoso

Se obtuvieron pellets entéricos de omeprazol partiendo de núcleos neutros de celulosa pura (100%) de tamaño promedio comprendido entre 150 y 300 micras y recubriéndolos con sucesivas etapas de recubrimiento por bottom spray.

Micropartículas de omeprazol previamente protegidas por un aminoácido dibásico y aisladas con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa fueron recubiertas con una suspensión acuosa de recubrimiento entérico, obteniendo pellets de tamaño comprendido entre 350 y 500 µm y contenido de omeprazol superior al 20%.

La elaboración se realizó a través de cuatro etapas independientes que cumplen cada una de ellas funciones específicas. Ellas fueron:

Etapas I: Recubrimiento de núcleos de celulosa con una suspensión hidroalcohólica que contiene omeprazol y un aminoácido dibásico disueltos en una mezcla etanol-agua (90/10) y se forma la suspensión al incorporar talco y a la suspensión formada se incorpora el agente inhibidor de la recristalización del aminoácido dibásico (polivinilpirrolidona) y homogenización

Se realizó según **Etapas I** del Ejemplo I con la misma formulación y condiciones de proceso.

Se aplicaron 17837 gramos de suspensión hidroalcohólica de omeprazol sobre 2000 gramos de núcleos de celulosa pura.

Etapa II: Aislamiento de las partículas obtenidas en la Etapa I.

Se realizó con la misma formulación, preparación y condiciones de proceso empleados en la Etapa II del Ejemplo I.

Etapa III: Recubrimiento entérico acuoso de las partículas obtenidas en la Etapa II.

Se preparó una suspensión acuosa de copolímero de ácido metacrílico Tipo C (USP/NF) según fórmula de Tabla 1:

Materia Prima	Gr c/ 100 gr de suspensión
Copolímero de Ác. Metacrílico y etilmetacrilato	12.6
Trietil citrato	2.52
Monoestearato de Glicerilo	0.95
Polisorbato 80	0.13
Agua	83.8

Tabla 1: composición de la suspensión de recubrimiento entérico.

Se incorporaron en lecho fluido, 1300 gramos de las partículas obtenidas en Etapa II, previo calentamiento del equipo a 35°C, y se re cubrieron con 4336 gramos de la suspensión anterior manteniendo la temperatura entre 25-28°C durante todo el proceso. Mediante un tamiz de 590 µm se descartaron aglomerados formados en el proceso, obteniendo finalmente pellets de omeprazol, protegidos por el aminoácido dibásico, aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y gastrorresistentes.

El producto mostró buen resultado analítico en medio de PH 4.5 durante 45 minutos y capacidad de liberar a dicho inhibidor a pH 6.8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en BP 2012 Vol. III.

Etapa IV: Secado de las partículas con protección interna y externa obtenidas en Etapa III y selección de tamaño.

Las partículas obtenidas en Etapa III fueron secadas hasta humedad inferior al 1% en el mismo equipo lecho fluido, empleando una temperatura de 40°C.

Mediante torre de tamices (Zonytest) se determinó la distribución de tamaño de partículas. Se observó que el 92% de las partículas presenta un tamaño

comprendido entre 350 y 500 micras. Fueron eliminadas las partículas con tamaño superior a 590 micras (aproximadamente 5%).

Analíticamente, se demostró:

- 1) Que el contenido de omeprazol por unidad de peso de los pellets con humedad relativa inferior al 1% obtenidos fue del 23.4%.
- 2) Tomando una muestra previa al secado, se demostró que cuando el contenido de humedad es superior al 1% se acelera la velocidad de degradación del omeprazol que contienen los pellets frente a la temperatura y se incrementa la presencia de sustancias relacionadas.
- 3) Que los pellets obtenidos cumplieron los ensayos de gastrorresistencia y disolución descritos en BP 2012 Vol. III.
 - Se demostró que en Etapa II se obtiene aislamiento efectivo con una ganancia de peso expresada en hidroxipropilmetilcelulosa superior al 19%.
- 4) Que las partículas cumplieron ensayos de sustancias relacionadas descrito en USP 32, página 3426.
- 5) Ensayo de stress térmico acelerado:
 - Se demostró que los pellets de Omeprazol con humedad inferior al 1% obtenidos y conservados a 60°C durante 10 días carecen de disminución significativa de título y poco incremento del valor encontrado de sustancias relacionadas (0.6%).
 - En iguales condiciones, pellets disponibles comercialmente y de mayor rango promedio de tamaño de partículas usadas como referentes presentaron disminución del contenido de omeprazol del orden del 2.3% e incremento de las sustancias relacionadas del orden del 3.2%, confirmando las ventajas del procedimiento descrito.
 - Como copolímero de ácido metacrílico y etilmetacrilato, puede usarse Eudragit L30 D55.

Se obtuvieron pellets con humedad inferior al 1% y contenido de omeprazol comprendido entre 20 y 24%.

EJEMPLO V: Elaboración de pellets entéricos que contienen omeprazol sobre núcleo de celulosa pura y con recubrimiento entérico acuoso (procedimiento alternativo al Ejemplo IV con la incorporación de talco y dióxido de titanio)

Partiendo de núcleos neutros de celulosa pura (100%) de tamaño promedio comprendido entre 150 y 300 micras por sucesivas etapas de recubrimiento por bottom spray, fueron obtenidos pellets entéricos de omeprazol.

Micropartículas de omeprazol previamente protegidas por un aminoácido dibásico y aisladas con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa fueron recubiertas con una suspensión acuosa de recubrimiento entérico, obteniendo pellets de tamaño comprendido entre 350 y 500 µm y alto contenido de omeprazol.

La elaboración se realizó a través de cuatro etapas independientes que cumplen cada una de ellas funciones específicas. Ellas fueron:

Etapas I: recubrimiento de núcleos de celulosa con una suspensión hidroalcohólica que contiene disueltos omeprazol y un aminoácido dibásico en mezcla etanol-agua (90 /10); la suspensión se forma por incorporación de talco y posteriormente se incorpora el agente inhibidor de la recristalización (polivinilpirrolidona) del aminoácido dibásico y homogenización.

Etapas I se realizó según el Ejemplo I con la misma formulación y condiciones de proceso.

Etapas II: Aislamiento de las partículas obtenidas en la Etapas I.

Se realizó con la misma formulación, preparación y condiciones de proceso empleados en la Etapas II del Ejemplo I.

Etapas III: Recubrimiento entérico acuoso de las partículas obtenidas en la Etapas II.

Se preparó una suspensión acuosa de copolímero de ácido metacrílico Tipo C (USP/NF) según

Materia Prima	Gr c/ 100 gr de suspensión
Copolímero de Ác. Metacrílico y etilmetacrilato	11.7
Trietil citrato	2.0
Monoestearato de Glicerilo	0.7

Polisorbato 80	0.1
Talco	0.6
Dióxido de Titanio	0.6
Agua	84.1

fórmula de Tabla 1:

Tabla 1: composición de la suspensión de recubrimiento entérico.

Se incorporaron en lecho fluido, 5650 gramos de las partículas obtenidas en Etapa II y se aplican 22658 gramos de suspensión, previo calentamiento del sistema a 35 grados, obteniendo finalmente pellets de omeprazol, protegidos por el aminoácido dibásico, aislados con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y gastrorresistentes.

El producto mostró buen resultado en medio de PH 4.5 durante 45 minutos y capacidad de liberar a dicho inhibidor a pH 6.8 en no más de 45 minutos según ensayo descrito en BP 2012 Vol. III.

Etapa IV: Secado de las partículas con protección interna y externa obtenidas en Etapa III y selección de tamaño.

Las partículas obtenidas en Etapa III fueron secadas hasta humedad inferior al 1% en el mismo equipo lecho fluido, empleando una temperatura de 40°C.

Mediante torre de tamices (Zonytest) se determinó la distribución de tamaño de partículas. Se observó que el 92% de las partículas presenta un tamaño comprendido entre 350 y 500 micras. Fueron eliminadas las partículas con tamaño superior a 590 micras (aproximadamente 5%).

Analíticamente, se demostró:

- 1) Que el contenido de omeprazol por unidad de peso de los pellets obtenidos fue del 20.4% y su humedad relativa fue inferior al 0.7%.
 - 2) Que un contenido de humedad superior al 1% acelera la degradación del Omeprazol que contienen los pellets obtenidos e incrementa la presencia de sustancias relacionadas.
 - 3) Que los pellets obtenidos cumplieron los ensayos de gastrorresistencia y disolución descritos en BP 2012 Vol. III.
- Se demostró que en Etapa II se obtiene aislamiento efectivo con una ganancia de peso expresada en hidroxipropilmetilcelulosa superior al 19%.

4) Que las partículas cumplieron ensayos de sustancias relacionadas descrito en USP 32, página 3426. Y BP 2012 Vol. III.

Con el procedimiento descrito anteriormente se obtuvieron pellets con humedad inferior al 1% y contenido de omeprazol comprendido entre 20.0% y 24.0%.

EJEMPLO VI - Elaboración de comprimidos de dispersión oral (ODT) empleando pellets que contienen omeprazol sobre núcleos de celulosa pura y con recubrimiento entérico acuoso en cantidad suficiente para una dosis de 20 mg

Partiendo de los pellets entéricos de omeprazol descritos en el Ejemplo IV, se obtuvieron comprimidos de dispersión oral por compresión directa. La formulación está constituida por aproximadamente un 30% de pellets de omeprazol y un 70% de excipientes para compresión directa de uso habitual farmacéutico. Se prepararon las siguientes composiciones:

Materia Prima	Fórmula A	Fórmula B
	% de cada componente	% de cada componente
Pellets de Omeprazol (cantidad suficiente para una dosis de 20 mg/unidad)	28.5	30.2
Pharmaburst 500 (*)	60.3	43.8
Povidona Reticulada	3.0	5.0
Anhídrido Silícico Coloidal	0.5	0.5
Ácido Cítrico	3.0	3.0
Esencia de Lima-Limón	2.0	0
Esencia de Menta Piperita	0	4.0
Sucralosa	1.7	2.5
Celulosa Microcristalina	0	10.0
Estearil Fumarato de Sodio	1.0	1.0

Tabla 1: Composición de los comprimidos de dispersión oral,

(*)Pharmaburst: coprocesado constituido por manitol, sorbitol, maltitol, crospovidona, copovidona y dióxido de silicio.

La elaboración se realizó a través de tres etapas independientes. Ellas fueron:

Etapas I: Mezclado de los pellets de omeprazol y los excipientes.

- Todos los excipientes, a excepción del lubricante (estearil fumarato de sodio), fueron tamizados por tamiz de malla 25, a fin de desaglomerar. Luego se incorporaron en un mezclador cónico de tamaño adecuado, junto a los pellets de omeprazol y se mezcló durante 20 minutos a 80 rpm.

-

Etapas II: Lubricación de la mezcla.

El estearil fumarato de sodio se pasó previamente por tamiz de malla 35, se incorporó a la mezcladora conteniendo la mezcla obtenida en la Etapa I y se mezcló por 5 minutos a 80 rpm.

Etapas III: Compresión de la mezcla final.

Para la compresión de la mezcla se utilizó una compresora Píccola con 4 punzones. Se obtuvieron muestras en 2 formatos diferentes, redondo de 9 mm de diámetro y cuadrados de 10 mm de lado. Se emplearon fuerzas de compresión de 5.5 KN, 7.5 KN y 10.5 KN para el formato redondo y 6.1 KN, 9.1 KN y 13.0 KN para el formato cuadrado. Todos a un peso unitario de 350 mg. La mezcla mostró buen comportamiento de flujo y compactibilidad durante todo el proceso en todos los formatos.

Controles realizados a cada una de las muestras obtenidas:

Las muestras obtenidas en la etapa III con diferentes fuerzas de compresión fueron sometidas a los siguientes controles:

- 1) Control de uniformidad de peso, dureza, espesor y diámetro.
- 2) Test de friabilidad (según USP 32).
- 3) Control de desintegración.

Todas las muestras presentaron una variación en peso individual menor al 5.0% y menor a 2.5% en el peso promedio. Para la fórmula A en formato redondo, las durezas promedio de cada muestra fueron 2.7 SC, 6.7 SC y 10.8 SC para las fuerzas de 5.5 KN 7.5 KN y 10.5 KN respectivamente. Los espesores de los comprimidos fueron 4.2 mm, 3.9 mm y 3.8 mm respecto a las muestras obtenidas en forma creciente de fuerza de compresión. Para la fórmula B en formato cuadrado, las durezas promedio de cada muestra fueron 3.3 SC, 5.6 SC y 7.0 SC para las fuerzas de 6.1 KN 9.1 KN y 13.0 KN respectivamente. Los espesores de los comprimidos

fueron 4.9 mm, 4.8 mm y 4.6 mm respecto a las muestras obtenidas en forma creciente de fuerza de compresión.

Para el primer caso, las muestras obtenidas a 7.5 KN y 10.5 KN presentan valores de friabilidad menor al 0.5% y buen aspecto de las unidades al finalizar el test. Sin embargo, la muestra de comprimidos obtenida a 5.5 Kn presenta una friabilidad mayor al 0.5% y por lo tanto, son descartadas. Para el formato cuadrado y fórmula B, todas las muestras obtenidas presentan una friabilidad menor al 0.5% y buen aspecto.

El tiempo de desintegración en agua, para la fórmula A y formato redondo, fue de 6 segundos para la fuerza de 5.5 KN, 12 segundos para la fuerza de 7.5 KN y de 20 segundos para la fuerza de 10.5 KN. Para la fórmula B y formato cuadrado, se obtuvieron 12 segundos, 18 segundos y 20 segundos en forma creciente de fuerza de compresión.

Controles analíticos

Los controles realizados fueron: valoración del contenido de omeprazol, uniformidad de dosis unitaria, ensayos de gastrorresistencia y disolución descritos en BP 2012 Vol. III.

En este ejemplo se demostró que a partir de las micropartículas obtenidas en el Ejemplo IV (micropartículas de omeprazol, protegidas por un aminoácido dibásico, aisladas con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y recubiertas con una suspensión acuosa de recubrimiento entérico, de tamaño final comprendido entre 350 y 500 μm) se pueden obtener comprimidos de dispersión oral.

El procedimiento descrito permitió elaborar comprimidos de dispersión oral para las dosis de 10 y 40 mg de omeprazol comprimiendo a un peso unitario de 175 mg y 700 mg respectivamente.

Con procedimientos similares a éste, se obtuvieron comprimidos de dispersión oral a partir de:

- a) Micropartículas de omeprazol, protegidas por un aminoácido dibásico, aisladas con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y recubiertas con una suspensión hidroalcohólica de recubrimiento entérico, de tamaño final comprendido entre 500 y 710 μm (obtención descrita en el Ejemplo III).

- b) Micropartículas de omeprazol, protegidas por un aminoácido dibásico, aisladas con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa y recubiertas con una suspensión hidroalcohólica de recubrimiento entérico, de tamaño final comprendido entre 420 y 590 µm (obtención descrita en el ejemplo I y II).
- En todos los casos el tiempo de desintegración en la cavidad bucal fue inferior a los 30 segundos y preferentemente inferior a los 15 segundos.
 - En forma similar fueron elaborados comprimidos de dispersión oral que contienen indistintamente: esomeprazol y omeprazol con 10 ó 40 mg.

EJEMPLO VII - Elaboración de cápsulas con micropartículas entéricas de omeprazol en cantidad suficiente para una dosis de 20 mg de principio activo

Partiendo de los pellets entéricos de omeprazol descritos en los ejemplos anteriores, se dosificó en cápsulas de gelatina rígida, cantidad suficiente de micropartículas para obtener una dosis de 20 mg de omeprazol principio activo puro por cápsula.

La elección del tamaño de cápsula tuvo en consideración:

- a) que el novedoso tamaño de los pellets entéricos obtenidos es significativamente inferior al de los pellets entéricos disponibles comercialmente. Éstos presentan un diámetro promedio de 1000 micras o mayor.
- b) que el contenido de omeprazol de los pellets entéricos según los distintos ejemplos anteriores fue superior a los pellets entéricos disponibles comercialmente.
- Específicamente los pellets obtenidos en los ejemplos correspondientes presentaron:

<u>Ejemplo</u>	<u>Núcleos de celulosa (diámetro (micras))</u>	<u>Recubrimiento entérico (Etapa III) (medio)</u>	<u>OMEPRAZO L</u>	<u>Pellets TAMAÑO-PROMEDI Q micras</u>
I	150/300	Hidroalcohólico	12.6%	420/590
II	150/300	Hidroalcohólico	15.0%	420/590
III	300/500	Hidroalcohólico	10.6%	500/710
IV	150/300	Acuoso	23.4%	350/500
V	150/300	acuoso	20.4%	350/500

- c) fueron de elección los pellets con contenido superior al 10.5% y preferentemente los pellets con contenido mayor al 12.0% en peso.
- d) 20 mg. de omeprazol expresados en principio activo demostraron que son incorporables en cápsulas de menor tamaño a las de uso habitual (N° 2) existentes comercialmente.

Procedimiento:

Las micropartículas obtenidas se dosificaron en cápsulas de gelatina rígida con snap, color blanco y amarillo. Se usó encapsuladora marca Zuma con llenado manual.

Se elaboraron 200 cápsulas con los pellets entéricos provenientes de cada uno de los ejemplos mencionados.

- Con los pellets entéricos elaborados según Ejemplos IV y V se llenaron cápsulas vacías del menor tamaño posible y disponibles industrialmente. En particular, cápsulas N°5.
- En todos los casos las cápsulas que contienen 20 mg de omeprazol bajo la forma de pellets de acuerdo a la presente invención fueron de menor tamaño que las cápsulas con 20 mg de omeprazol disponibles comercialmente.

Para las cápsulas elaboradas se verificó:

- Uniformidad de llenado (mediante el peso promedio), variación menor a 2.5%.
- Peso individual, con una variación menor al 5%.
- Peso promedio: 98.04 mg (95.59 - 100.49).
- Peso individual: 98.04 mg (93.14 - 102.94).

Comparación con cápsulas de productos comerciales con igual contenido:

Usando como referentes productos comerciales y en particular, los denominados Ulcozol 20 mg. (de Laboratorios Bagó S.A.) y Buscasan 24 (de Laboratorios Boheringer Ingelheim) que también contienen 20 mg. de omeprazol bajo la forma de

pellets entéricos, se observó que están incorporados en cápsula N° 2 de mayor tamaño a las cápsulas que se obtienen en el presente ejemplo (cápsulas N° 5).

El menor tamaño de las cápsulas (N° 5, 4 ó 3) que pueden ser elaboradas con los novedosos pellets entéricos de la presente invención determinan las siguientes ventajas prácticas:

1) Menor insumo y costo durante el envasado primario de las cápsulas en blisters de aluminio-aluminio. Ventaja industrial significativa.

2) Mayor facilidad de ingestión por los pacientes.

- 20 voluntarios recibieron cápsulas comerciales con 20 mg de omeprazol de tamaño habitual y también cápsulas con 20 mg. de omeprazol pero de menor tamaño, de acuerdo a este ejemplo. Todos prefirieron las cápsulas de menor tamaño.

3) En 20 voluntarios sanos se demostró otra posibilidad de uso. Esto es, previa apertura de la cápsula volcando su contenido en líquidos o alimentos y posterior ingestión. El pequeño tamaño de los pellets entéricos no provocó molestias durante su administración.

- Ambas alternativas (ingestión de cápsulas enteras de pequeño tamaño o polvo proveniente de las cápsulas) demostraron su practicidad en pacientes y en particular, en pacientes con dificultades de deglución.

- También fueron llenadas cápsulas que contienen 10 y 40 mg de omeprazol.

- Las características mencionadas son consecuencia directa del pequeño tamaño y alto contenido de omeprazol principio activo puro que contienen los pellets entéricos elaborados según los ejemplos anteriores descritos.

EJEMPLO VIII - Elaboración de polvo para suspensión oral que contiene pellets de omeprazol, elaborados sobre núcleos de celulosa pura y con recubrimiento entérico acuoso

Partiendo de los pellets entéricos de omeprazol descritos en el Ejemplo 4 con tamaño comprendido entre 350 y 500 micras y contenido de omeprazol superior al

20.0%, se obtuvo una mezcla de polvo para suspensión oral, la cual se dosificó en sobres, en cantidad suficiente para una dosis correspondiente a 20 mg de omeprazol principio activo puro.

La formulación está constituida por aproximadamente desde un 2% a un 3% de pellets de omeprazol, un 20% de un agente viscosante que proporciona estabilidad a la suspensión, un 4% de ácido cítrico el cual confiere una ligera acidez a la suspensión protegiendo la entericidad de los pellets, un 70% de azúcar y saborizantes de uso habitual farmacéutico. Se prepararon las siguientes fórmulas:

Materia Prima	Fórmula A	Fórmula B
	% de cada componente	% de cada componente
Pellets de Omeprazol (cantidad suficiente para una dosis de 20 mg/unidad)	3,3%	2.1%
Sucralosa	0,8%	0.8%
Esencia de limón		0.7%
Esencia de Naranja	0,7%	0%
Esencia de Crema	0,7%	0%
Masking flavor	0	0.7%
Acido cítrico	4,0%	4.0%
Celulosa microcristalina y Carboxi-metilcelulosa sódica	20,0%	20.1%
Azúcar	70.5%	71.8%

Tabla 1: Composición de la mezcla de polvo para suspensión oral

La elaboración se realizó a través de dos etapas independientes. Ellas fueron:

Etapas I: Mezclado de los excipientes.

Todos los excipientes, a excepción del azúcar, fueron tamizados por tamiz de malla 25, a fin de desaglomerar los mismos. Luego se incorporaron en un mezclador cónico de tamaño adecuado, junto a la cantidad correspondiente de azúcar y se mezcló durante 15 minutos a 80 rpm.

Etapla II: Dosificación.

La dosificación se realizó empleando ensobradora con dos estaciones de alimentación. En la primera estación se dosificó la mezcla de excipientes y en la segunda estación se dosificaron los pellets entéricos de omeprazol. La alimentación de cada estación se calibró previamente y en forma independiente una de otra, de tal manera que la cantidad de pellets dosificada por sobre fue la cantidad suficiente para una dosis de 20 mg de omeprazol, y la cantidad de mezcla de excipientes dosificada en la primer estación fue la cantidad suficiente para obtener un contenido final de 5 gramos por sobre.

El material del sobre empleado fue un folio de aluminio adecuada que permite proteger al producto de la luz y humedad ambiente.

Controles realizados a cada una de las muestras obtenidas:

Las muestras obtenidas en la etapa II fueron sometidas a los siguientes controles:

- 1) Control de uniformidad de peso. Por vaciamiento del contenido de cada unidad dosificada solo con los pellets de omeprazol entéricos.
- 2) Control de uniformidad de peso. Por vaciamiento del contenido de cada unidad dosificado solo con la mezcla de excipientes.
- 3) Control de uniformidad de peso. Por vaciamiento del contenido de cada unidad final.
- 4) Control de hermeticidad.
- 5) Control visual de aspecto.

Todas las muestras presentaron una variación en peso individual menor al 5.0% y menor a 2.5% en el peso promedio.

Controles analíticos

Los controles realizados fueron: valoración del contenido de omeprazol, uniformidad de dosis unitaria, ensayos de gastrorresistencia y disolución descritos en BP 2012 Vol. III.

Con las mismas formulaciones descritas previamente y modificando la dosificación por unidad en forma proporcional, se prepararon:

- a) polvo para suspensión en sobres que contienen 10 y 40 mg de omeprazol por unidad posológica, a un peso final de 2.5 gr y 10 gr respectivamente.
- b) polvo para suspensión envasado en frascos monodosis y multidosis que aportan por unidad posológica respectivamente 10, 20 ó 40 mg. de omeprazol.

- La ingestión del polvo reconstituido con agua por el tamaño de los pellets que contienen, provenientes de los sobres o frascos y con distinto contenido de omeprazol en ningún caso generó dificultad de deglución entre los voluntarios que tomaron las respectivas suspensiones.

- En todos los casos, el polvo reconstituido tuvo buena aceptación.

EJEMPLO IX - POLVO PARA SUSPENSIÓN EXENTO DE AZUCAR:

Se preparó de acuerdo al ejemplo VIII anterior, con los pellets de omeprazol con núcleo de celulosa pura (100%) y a través de las etapas I y II descritas, pero eliminando el azúcar mencionado en Tabla 1 anterior e incrementando hasta el 5.0% el porcentaje de sucralosa descrito en dicha Tabla.

La sucralosa incorporada como edulcorante prácticamente no es absorbida, no altera los niveles de glucosa sanguíneos, como es conocido y descrito en la bibliografía.

Tal comportamiento de la sucralosa, junto a los núcleos de celulosa pura libres de azúcares descritos, determina que la preparación bajo la forma de polvo para suspensión sea particularmente beneficiosa para los pacientes diabéticos

EJEMPLO X: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE PELLETS DE OMEPRAZOL EN ASOCIACIÓN CON MICROCÁPSULAS DE DICLOFENAC SÓDICO

Los pellets entéricos elaborados según se describe en Ejemplo IV con tamaño comprendido entre 350 y 500 micras y con alto contenido de omeprazol fueron asociados con microcápsulas entéricas de diclofenac sódico.

Las microcápsulas de diclofenac fueron elaboradas previamente tal como se describe en la solicitud de patente publicada internacional bajo el número WO 2013/139377 A1 de los mismos autores de la presente invención.

Las asociaciones preparadas contienen 25 a 100 mg de diclofenac sódico microencapsulado y entérico y entre 10 y 40 mg de omeprazol pellets.

Se prepararon:

- a) Comprimidos de disgregación oral (ODT) según el procedimiento descrito en Ejemplo IV.
- b) Cápsulas, según el procedimiento descrito en Ejemplo VII. En este caso las cápsulas elegidas fueron de tamaño 4.
- c) Polvo para suspensión oral, según Ejemplo VIII.

En todos los casos la elaboración se realizó con los mismos excipientes y procedimientos mencionados en cada ejemplo. Incorporando a las mezclas descritas en cada ejemplo las microcápsulas de diclofenac en cantidad comprendida entre 25 y 100 mg de diclofenac sódico previamente corregidas por título.

Las composiciones obtenidas tuvieron peso superior a los mencionados para cada composición de los Ejemplos IV, VII y VIII pero sus características físicas fueron similares.