



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 283 172**

② Número de solicitud: 200500158

⑤ Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **21.01.2005**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2007**

Fecha de la concesión: **30.07.2008**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.08.2008**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.08.2008

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real, Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

⑱ Inventor/es: **Ruiz Martínez, María Adolfina;
Gallardo Lara, Visitación y
Sierra Sánchez, Jesús**

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Suspensión extemporánea de omeprazol para vía oral.**

㉒ Resumen:

Suspensión extemporánea de omeprazol para vía oral diseñada para cumplir las funciones protectoras indispensables para el uso de omeprazol por vía oral, conservando el estado líquido que puede ser necesario para la administración del fármaco a determinadas poblaciones (pediatría y geriatría).

ES 2 283 172 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Suspensión extemporánea de omeprazol para vía oral.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a la obtención de una suspensión de omeprazol destinada a administración oral. Con ello se consigue un uso más efectivo y seguro en pacientes que, por una parte, presentan problemas de deglución de las formas sólidas existentes, y por otra necesitan frecuentes reajustes de dosis, siendo esto más fácil de llevar a cabo con una forma farmacéutica líquida.

Antecedentes del estado de la técnica

El compuesto conocido bajo el nombre genérico omeprazol, ((5-metoxi-2-(metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil-sulfinil)-1H-benzimidazol) se describe en numerosos documentos de patentes.

El omeprazol es susceptible de degradación-transformación en medios de reacción ácida y neutros. La semi-vida de degradación del omeprazol en soluciones acuosas a valores de pH inferiores cuatro es menor que 10 minutos. Asimismo, a valores de pH neutro la degradación progresa rápidamente, v.g. a pH = 7 la semi-vida del omeprazol es aproximadamente 14 horas, mientras que a valores de pH superiores la estabilidad en solución es mucho mejor (Pilbrant y Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985; 20 (suplemento 108) p. 113-120) (Mathew, Das Gupta y Bailey. Drug Dev. Ind. Pharm. 1995; 21, 965).

El omeprazol en estado sólido es susceptible también de degradación y se estabiliza en mezclas con compuestos de reacción alcalina.

La estabilidad del omeprazol se ve afectada también por la humedad, el calor, los disolventes orgánicos y en cierto grado por la luz.

El omeprazol presenta problemas para ser administrado, debido a sus propiedades de estabilidad por lo que una forma de dosificación oral de omeprazol tiene que protegerse contra el contacto con el jugo gástrico de reacción ácida y la sustancia activa tiene que transferirse en forma intacta a aquella parte del tracto gastrointestinal en la cual el pH es prácticamente neutro y en la que puede producirse una absorción rápida del omeprazol. Por este motivo, es interesante la obtención de nuevas formulaciones que, además de aumentar dicha estabilidad permitan una fácil deglución y realizar reajustes de dosis. Esto también permitiría su aplicación en Pediatría.

Hasta ahora, los niños han estado inmersos en lo que se denomina "orfandad terapéutica" (en EE.UU. el 78 por 100 de los medicamentos disponibles no están considerados como seguros o útiles en niños por la FDA), pues la mayoría de la información que se posee sobre la farmacología clínica de los medicamentos procede de los estudios que se han realizado en voluntarios sanos, que, lógicamente eran individuos jóvenes o de mediana edad. Por lo que los conocimientos sobre el uso racional de fármacos en el niño y la farmacocinética pediátrica son totalmente rudimentarios debido a las dificultades técnicas y éticas a estas edades.

Según un estudio realizado por el Grupo Español de Farmacia Pediátrica, en el que se estudiaron los tratamientos de 346 niños tratados en Unidades de Neonatología de 6 hospitales españoles, el 17,6% de los pacientes estaban en tratamiento con medicamentos no autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS). El principal motivo de la falta de autorización fue la edad, en el 78,7%, y por indicación no autorizada, en el 21,3%.

Para el niño las mejores formas de dosificación son las orales líquidas, que además pueden ser las de más fácil manejo para el cuidador que puede obtener de una forma relativamente sencilla la cantidad a administrar. En el caso del omeprazol, los pediatras tienen problemas a la hora de dosificar el fármaco, así como la inestabilidad del mismo.

Además, el mercado farmacéutico actual carece de una presentación pediátrica, siendo tratamiento de elección en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

Este es el caso de los fármacos que nos ocupan: inhibidores de la bomba de protones. No es escasa la bibliografía respecto a la experiencia de su uso en pediatría (Cucchiara, y col. Ars Dis Chile 1993; 69, 655) (De Giacomo y col. J. Pediatric Gastroenterol Nutr, 1997, 24, 528).

Una de las razones por las que no ha sido necesaria la elaboración de una forma farmacéutica de omeprazol normalizada y adecuada al paciente pediátrico, es la no realización de ensayos clínicos para este fármaco en esta población.

No se conoce ninguna especialidad farmacéutica oral líquida de omeprazol en el mercado farmacéutico actual. El intervalo de dosis al que se utiliza el omeprazol en pediatría es lo suficientemente amplio como para calificar como insuficiente un único formato de dosificación en cápsulas de 20 mg. La forma farmacéutica seleccionada debe ser líquida, para permitir una adecuada dosificación de omeprazol en niños. Sin embargo, el desarrollo de formas farmacéuticas alternativas a la existente, es decir, cápsulas de 20 y 10 mg, y viales de 40 mg (i.v.) puede justificarse

también por el uso de omeprazol en poblaciones diferentes a la pediátrica, concretamente en ancianos o en general pacientes con problemas de deglución.

Otro de los motivos por los que no hay comercializada una forma farmacéutica líquida de omeprazol es por los problemas de estabilidad que presenta la molécula. Su estabilidad en suspensión es limitada. Por otra parte, su labilidad en medio ácido, hace que el fármaco deba protegerse del ácido gástrico durante el tiempo que permanezca en el estómago.

Es relativamente fácil encontrar referencias a la elaboración de formas farmacéuticas alternativas a las comercializadas para la administración de estos fármacos, habitualmente como suspensiones tamponadas (Di Giacinto y col, The Annals of Pharmacotherapy, 2000, 34, 600) (Ferron y col. Am. J. Health Syst Pharm. 2003, 60, 1324). Estas alternativas buscan cubrir un problema para la más exacta dosificación y más fácil administración de estos fármacos a los pacientes que así lo requieren. También buscan preservar y/o determinar la estabilidad de suspensiones de estos fármacos, tanto antes de su administración, como tras esta, mediante el estudio de la farmacocinética del omeprazol, lansoprazol y pantoprazol administrado a partir de sus suspensiones tamponadas. Así mismo, hay limitaciones organolépticas de las alternativas utilizadas hasta el momento. Ello pone de manifiesto la necesidad de elaborar una forma farmacéutica apropiada al uso pediátrico, una vez contrastada y comprobada tanto la seguridad como la efectividad de los Inhibidores de la Bomba de Protones.

La necesidad del uso de suspensiones de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) es evidenciada por los trabajos publicados al respecto, en los que se estudia la estabilidad y farmacocinética de suspensiones de omeprazol y lansoprazol. En EE.UU. está disponible en el mercado farmacéutico una suspensión de lansoprazol de buena aceptabilidad para niños.

Así, en los trabajos de Di Giacinto y col, (The Annals of Pharmacotherapy, 2000, 34, 600) se prepararon suspensiones de lansoprazol y omeprazol en una solución al 8,4% de bicarbonato sódico. La concentración de las suspensiones preparadas fue de 3 mg/ml y 2 mg/ml respectivamente. Omeprazol fue estable durante más tiempo, a 22°C y a 4°C, manteniendo concentraciones por encima del 90% de la concentración inicial.

Para niños con dificultades para tragar las cápsulas, cabe la opción de suspender el granulado contenido en la cápsula en zumo de frutas o similar. Sin embargo, si accidentalmente el niño mastica los gránulos, el sabor amargo puede hacerse difícilmente soportable. El uso de una suspensión extemporánea de omeprazol debidamente saborizada puede aumentar la conformidad y aceptabilidad en pacientes pediátricos. Siendo líquida, debe preservar las propiedades del fármaco, ya que omeprazol es un fármaco muy lábil, teniendo lugar su descomposición en medio ácido.

Explicación de la invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de omeprazol que permita una fácil preparación y obtención de la dosis indicada, permitiendo así cubrir el amplio rango de dosis que de la aplicación del principio activo en pediatría puede surgir.

También se proporciona una forma farmacéutica de omeprazol que conserva la estabilidad del fármaco hasta que se verifique su absorción. Lo cual significa que debe resistir a un pH ácido como el que encontramos en el estómago, situado entre 1,5 y 3, además, claro está, de permanecer estable hasta su administración.

Se presenta también una forma farmacéutica de omeprazol cuya palatabilidad sea adecuada para su uso en pediatría, puesto que el cumplimiento terapéutico del niño está muy relacionado con la aceptabilidad del medicamento por su parte. El niño no suele hacer la relación causal entre medicamento y curación como para aceptar la administración de un producto desagradable.

La formulación farmacéutica propuesta para este producto es la siguiente:

Granulado	100 g
Gránulos de Omeprazol	0,1-2%
Almidón de maíz/Excipiente	30-40%
Al(OH) ₃	20-30%
Mg(OH) ₂	8-17%
LSS	0,5-2%
Aromatizante	c.s.
Edulcorante	c.s.
Jarabe simple (azúcar y agua)	20-40%
Agua	c.s.p. 250 ml

ES 2 283 172 B1

No obstante, pueden utilizarse otros antiácidos y distintos tensioactivos en su composición aunque su uso puede estar limitado por su toxicidad.

Modo de realización preferido

5

La mejor fórmula encontrada para conseguir el granulado es la siguiente:

	Gránulos de Omeprazol	0,5%
10	Almidón de maíz	35,15%
	Al(OH) ₃	25,7%
	Mg(OH) ₂	12,85%
	LSS	1%
15	Aromatizante	c.s.
	Edulcorante	c.s.
	Jarabe simple (azúcar y agua)	24,8%

20

La técnica de preparación de este granulado es la siguiente:

25

Se realiza la pesada de todos los componentes, seguidamente se procede a la mezcla de los diferentes polvos, siguiendo la regla de las diluciones seriadas, hasta obtención de una mezcla homogénea. Seguidamente se adiciona el jarabe simple, previamente preparado, hasta la obtención de una masa homogénea que se pasa por la granuladora, para proceder por último a su desecación, a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez desecado, se envasa el granulado.

30

Para su preparación, se dispondrá en forma de granulado, que mejorará la reconstitución del sistema antes de su administración y permitirá incluir los excipientes necesarios para mejorar la estabilidad del omeprazol tanto antes como después de su administración.

35

En la composición de la fórmula es necesaria la presencia de antiácidos en unas determinadas proporciones que incrementan la estabilidad de la preparación. Los mejores antiácidos para ello son Al(OH)₃ y Mg(OH)₂ y es imprescindible para una mayor liberación la incorporación de tensioactivos. Tras el estudio desarrollado podemos decir que es el laurilsulfato sódico (LSS) el más adecuado.

40

Para determinar si la formulación es capaz de conservar la estabilidad del fármaco a un pH de acidez equivalente a la del estómago. Se estudia la estabilidad del omeprazol en un medio que pretende simular de un modo aproximado las condiciones de temperatura y pH a las que se encuentra sometido el fármaco durante las dos horas siguientes a la administración del preparado. Para ello se realiza una administración ficticia del medicamento, suspendiendo el granulado sintetizado en un volumen de agua suficiente para su administración. A continuación se añade a un medio dispuesto en baño termostático a 37°C y a una velocidad de agitación de 90 rpm. Las muestras tomadas, tras su adecuado procesamiento, se someten a un barrido espectrofotométrico y a una determinación por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). El omeprazol administrado en suspensiones verifica su absorción en los primeros 30 minutos después de su administración. Se estudia un periodo mayor para eliminar la posibilidad de alteraciones que puedan producirse en esta absorción, como puedan ser, problemas de motilidad intestinal o administración conjunta de alimentos.

50

Los diferentes granulados que se preparan varían en las proporciones de antiácidos y de LSS, porcentajes que quedan recogidos en la formulación original presentada en la que se dan intervalos de concentraciones estudiados.

Se valoran por tanto los granulados en función de si dotaron o no al omeprazol de protección frente al pH de estudio.

55

La composición de los distintos granulados empleados en los estudios comentados a continuación es la siguiente:

A. Granulado con antiácidos concentración c1.

60

Omeprazol 0,5%

Almidón de maíz 55%

Al(OH)₃ 18%

Mg(OH)₂ 9%

65

Jarabe simple 17,5%

ES 2 283 172 B1

B. (blanco). Granulado sin antiácidos.

Omeprazol 0,5%

5 Almidón de maíz 90%

Jarabe simple 9,5%

10 C. Granulado con antiácidos concentración c1,5.

Omeprazol 0,5%

15 Almidón de maíz 35,7%

Al(OH)₃ 26%

Mg(OH)₂ 13%

20 Jarabe simple 24,8%

D. Granulado con antiácidos concentración c2.

25 Omeprazol 0,5%

Almidón de maíz 22%

30 Al(OH)₃ 33%

Mg(OH)₂ 16,5%

Jarabe simple 28%

35 TA. Granulado con antiácidos concentración c1 y LSS 0,1%.

Omeprazol 0,5%

40 Almidón de maíz 54,8%

Al(OH)₃ 18%

45 Mg(OH)₂ 9%

Jarabe simple 17,6%

LSS 0,1%

50 TB. Granulado con antiácidos concentración c1 y LSS 1%.

Omeprazol 0,5%

55 Almidón de maíz 53,9%

Al(OH)₃ 18%

Mg(OH)₂ 9%

60 Jarabe simple 17,6%

LSS 1%

65

ES 2 283 172 B1

TC. Granulado con antiácidos concentración c1 y LSS 2%.

Omeprazol 0,5%

5 Almidón de maíz 52,9%

Al(OH)₃ 18%

10 Mg(OH)₂ 9%

Jarabe simple 17,6%

LSS 2%

15

a. Granulado con antiácidos concentración c1 y LSS 1%.

Omeprazol 0,5%

20 Almidón de maíz 53,9%

Al(OH)₃ 18%

25 Mg(OH)₂ 9%

Jarabe simple 17,6%

LSS 1%

30

b. Granulado con antiácidos concentración c1,5 y LSS 1%.

Omeprazol 0,5%

35 Almidón de maíz 34,7%

Al(OH)₃ 26%

40 Mg(OH)₂ 13%

Jarabe simple 24,8%

LSS 1%

45

c. Granulado con antiácidos concentración c2 y LSS 1%.

Omeprazol 0,5%

50 Almidón de maíz 21,2%

Al(OH)₃ 33%

55 Mg(OH)₂ 16,5%

Jarabe simple 27,8%

LSS 1%

60

De estos estudios hemos podido concluir que:

1. La Cromatografía Líquida de Alta Resolución permite una exacta cuantificación de omeprazol. Según los resultados de la cromatografía, el granulado con antiácidos otorga estabilidad suficiente al omeprazol para que aproximadamente el 55,74% de la dosis se mantenga inalterada a pH 3. No ocurre igual cuando el pH desciende hasta 1,5, o cuando el granulado no contiene antiácidos, disminuyendo la cantidad de fármaco inalterado en estas condiciones hasta algo menos del 20%. En los cromatogramas obtenidos, los metabolitos tienen un tiempo de retención mucho menor que el omeprazol. Estos suelen aparecer durante los dos primeros minutos. El omeprazol aparece pasados los cinco minutos. Así, cuando las concentraciones de

65

ES 2 283 172 B1

omeprazol son mínimas o nulas, podemos observar una acumulación de picos de absorción considerable en la franja de los dos primeros minutos. Para aquellas muestras en las que el omeprazol sufrió una degradación menor, los cromatogramas muestran una menor presencia de los picos correspondientes a los metabolitos. Esto queda patente en los cromatogramas mostrados, si atendemos a la magnitud de los picos correspondientes al omeprazol y a los metabolitos de este.

2. La espectrofotometría UV, sin embargo no parece útil a la hora de cuantificar el omeprazol que queda en el medio. Permite, en cualquier caso, conocer cuando el fármaco resulta inestable en el medio de estudio. Mediante la obtención del espectro de absorción de cada muestra podemos observar cuando el omeprazol ha sufrido una alteración, pues se produce una modificación en el máximo de absorción que presenta la muestra. Esta relación es corroborada por el análisis cromatográfico. De manera que, al observar los espectros de absorción de cada una de las muestras y su correspondiente cromatograma, se puede notar como en aquellas muestras que dieron lugar a un espectro UV distorsionado, en el que el máximo de absorción se encontraba desplazado, presentan un cromatograma donde no aparece el omeprazol, o aparece levemente, y sí aparecen los picos correspondientes a los productos de su alteración. Es probable que este máximo de absorción desplazado en el espectro UV tenga relación con los metabolitos detectados mediante el análisis cromatográfico. De hecho, la espectrofotometría convencional no es útil para cuantificar omeprazol. Las concentraciones halladas por uno y otro método analítico para una de las muestras, a pH 3 son $22,765 \pm 1,252 \mu\text{g/ml}$, según HPLC, y $29,341 \pm 2,691 \mu\text{g/ml}$, según espectrofotometría UV.
3. Los datos obtenidos nos indican que la forma farmacéutica final debe administrarse en aquellos momentos en los que el pH gástrico sea próximo a 3. El granulado que contiene es capaz de corregir el pH del medio desde 3 hasta 8, resultando con ello una mayor estabilidad de omeprazol.

		Concentración			
Granulado	final	(120 min.)	% omz	Al(OH)₃/Mg(OH)₂	
	$\mu\text{g/ml}$				
B2	$7,738 \pm 0,928$		18,95	0	0
A	$21,332 \pm 1,467$		52,27	3,5/1,75	5,25
C	$25,677 \pm 1,150$		62,88	5,25/2,625	7,875
D	$23,015 \pm 0,986$		56,38	7/3,5	10,5

La concentración de omeprazol a los 120 minutos aumenta a medida que aumenta la proporción de antiácidos ($\text{Al(OH)}_3/\text{Mg(OH)}_2$) en el granulado. Como vemos en la Figura 1, existe un máximo en la relación entre la concentración de estos y la concentración final de omeprazol.

La concentración de omeprazol tras 120 minutos aumenta al aumentar la concentración de Laurilsulfato Sódico, incluida en el granulado a partir del que se liberó el omeprazol, hasta saturarse en el 2%. Podemos tomar como óptima la concentración de 1%. La diferencia entre ésta y el 2% no es significativa. La relación entre la concentración de omeprazol y el porcentaje de LLS añadido puede verse en la Figura 2.

		Concentración final (120 min.)		
Granulado	$\mu\text{g/ml}$	Omz(%)	LSS(%)	
A	$22,765 \pm 1,252$	55,74	0	
TA	$28,657 \pm 1,188$	70,13	0,1	
TB	$38,127 \pm 1,142$	93,39	1	
TC	$38,110 \pm 2,416$	93,27	2	

La inclusión en la fórmula de un agente tensioactivo mejora la cesión de fármaco al medio. Se consigue liberar más del 90% del omeprazol que se incluyó en el granulado utilizado. Al menos ésta es la cantidad que permanece estable tras ser liberado el fármaco.

Por último se observa que el incremento de $\text{Al(OH)}_3/\text{Mg(OH)}_2$ en presencia de LSS en una concentración constante (1%) produce un aumento en la concentración de omeprazol hallada tras 120 minutos en un medio a pH 3. El mejor resultado se obtuvo para la proporción 26/13% de $\text{Al(OH)}_3/\text{Mg(OH)}_2$ respectivamente.

ES 2 283 172 B1

Estabilidad de la forma farmacéutica

Una vez seleccionada la fórmula cuya composición ha presentado las mejores propiedades, se ha comprobado, que la misma es óptima para dotar al omeprazol de estabilidad a pH gástrico es estable desde su elaboración hasta su 5 administración. La fórmula es presentada como un granulado para su reconstitución mediante la adición de agua antes de su administración. En este momento comienza a contar el periodo de validez de la fórmula.

Se ha estudiado la estabilidad química del principio activo en el seno de la formulación: es importante que la 10 cantidad de fármaco activo presente sea en todo momento superior al 90%.

Como se puede observar en la figura 3, la concentración de omeprazol en la suspensión disminuye al 50% en tan sólo cinco días, cuando este no está protegido por los antiácidos ni por la temperatura. Si disminuimos la temperatura desde 20°C a 4°C, la concentración del 50% se alcanza más tarde, tras 15 días aproximadamente. A medida que pasó 15 el tiempo, la concentración de omeprazol en las suspensiones carentes de antiácidos disminuye progresivamente, tanto a 4°C como a 20°C, hasta llegar a ser prácticamente nula a la temperatura mayor y quedar por debajo del 40% cuando se conservó la suspensión en frío (4°C).

Cuando incluimos antiácidos en el granulado, la suspensión mantiene mayores concentraciones de omeprazol. 20 Tras dos días, la concentración es de más del 90% para ambas temperaturas, 4 y 20°C. A temperatura ambiente, la concentración se mantiene entre el 90 y el 80% durante unos 10 días, disminuyendo hasta algo más del 65% a los 45 días. Una disminución en la temperatura de conservación hasta los 4°C permite mantener la concentración por encima del 90% hasta prácticamente 15 días. A los 45 días, a 4°C se mantiene una concentración del 75%.

También se estudia la estabilidad de la suspensión farmacéutica como sistema fisicoquímicamente activo. La sus- 25 pensión presenta unas características de sedimentación-redispersión que la hacen adecuada para su uso como forma farmacéutica para administración de omeprazol.

Estudio de la cinética de disolución

A la formulación ideal se le ha realizado un ensayo de la cinética de disolución, con el correspondiente ajuste al 30 modelo cinético más adecuado a los datos obtenidos. La figura 4 muestra los resultados obtenidos.

La alternancia de dos modelos matemáticos para la cinética de liberación puede justificarse por la falta de destruc- 35 ción del polímero gastrorresistente que protege al omeprazol. Es posible que durante la pulverización de los gránulos quedaran fracciones de omeprazol recubierto y que este se fuera liberando con una cinética diferente al fármaco que sí había logrado deshacerse del recubrimiento. Así, mientras que la liberación inicial de la mayor parte de la dosis se produce rápidamente mediante un proceso de orden uno, el fármaco protegido se libera de forma sostenida si- guiendo una cinética de orden cero. Esto podría explicar el leve aumento de la concentración de fármaco pasados 60 40 minutos.

Según estos resultados, los valores de t_{50} , t_{90} y $Q_{m\acute{a}x}$ son:

$t_{50} = 3,42 \text{ min}$
$t_{90} = 80,51 \text{ min}$
$Q_{m\acute{a}x} = 5085,88 \text{ mcg}$

En cuanto a los parámetros amodelísticos o modelo independientes, la fórmula seleccionada presenta los siguientes 55 valores para EF% y MDT:

$EF\% = 84,03 \pm 2,05 \%$
$MDT = 5,90 \pm 0,68 \text{ min}$

Es decir, que la eficiencia de disolución de la forma farmacéutica es elevada, alcanzando casi el 85% de la dosis 65 utilizada en la elaboración. Tal como era de esperar, según los valores que para $T_{m\acute{a}x}$ da la bibliografía para suspensiones de omeprazol, la mayor parte del fármaco es liberado antes de 30 minutos.

ES 2 283 172 B1

Teniendo en cuenta todos estos valores podemos señalar que:

Los ensayos de estabilidad postadministración concluyeron con una buena estabilidad para omeprazol en medio con pH 3 durante los primeros 120 minutos.

La liberación de la mayor parte del fármaco tiene lugar durante los primeros 30 minutos.

Teniendo en cuenta, por tanto, que la estabilidad del fármaco está garantizada durante 120 minutos, las características de liberación halladas hacen pensar que la liberación no tiene por qué suponer una limitación para la absorción del omeprazol a partir de la suspensión diseñada.

El modelo cinético que sigue la liberación se ajusta a un proceso de orden 1 durante los primeros 10 minutos. A partir de este momento es posible que se adopte otro modelo cinético, que podría ser de orden cero.

$$\ln(Q_{\infty}-Q) = 4,3423 - 0,125714 \cdot t$$

$$Q = 24,2485 - 0,202085 \cdot (t-10)$$

Descripción de las figuras

Figura 1.- Relación entre la concentración de omeprazol (O) y la proporción de antiácidos $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$ tras 120 minutos.

Figura 2.- Relación entre la concentración de omeprazol (O) y porcentaje de LSS añadido (L) tras 120 minutos.

Figura 3.- Evolución de la concentración de omeprazol (O) a lo largo del tiempo. t indica días, ■ indica Granulado S a 20°C, ● indica Granulado S a 4°C, ▲ indica granulado B a 20°C, ▼ indica granulado B a 4°C.

Figura 4.- % de omeprazol liberado (O) a lo largo del tiempo. t indica minutos.

ES 2 283 172 B1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación en granulado para preparación de una suspensión extemporánea de omeprazol destinada a administración oral que contiene omeprazol, excipientes, antiácidos y elementos tensioactivos.
2. Formulación en granulado para preparación de una suspensión extemporánea de omeprazol destinada a administración oral según reivindicación 1 en las que el tensioactivo utilizado es Lauril Sulfato de Sodio.
- 10 3. Formulación en granulado para preparación de una suspensión extemporánea de omeprazol destinada a administración oral según reivindicaciones anteriores en la que el excipiente utilizado es Almidón de Maíz.
- 15 4. Formulación en granulado para preparación de una suspensión extemporánea de omeprazol destinada a administración oral según reivindicaciones anteriores que contiene entre un 20% y un 30% de $Al(OH)_3$ y entre un 8% y un 17% de $Mg(OH)_2$.
- 20 5. Formulación en granulado para preparación de una suspensión extemporánea de omeprazol destinada a administración oral que contiene entre un 0,1% y un 2% de omeprazol, entre un 30% y un 40% de almidón de maíz, entre un 20% y un 40% de Jarabe simple, entre un 8% y un 17% de $Mg(OH)_2$, entre un 20% y un 30% de $Al(OH)_3$ y entre un 0,5% y un 2% de laurilsulfato sódico.
- 25 6. Formulación en granulado para preparación de una suspensión de omeprazol destinada a administración oral que contiene un 0,5% de omeprazol, un 35,15% de almidón de maíz, un 25,7% de $Al(OH)_3$, un 12,85% de $Mg(OH)_2$ y un 1% de LSS.
7. Forma farmacéutica en forma de suspensión oral obtenida por adición de agua a la formulación en forma de granulado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 30 8. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones anteriores a las que se añaden aromatizantes y edulcorantes para aumentar su palatabilidad.
9. Uso de la formulación descrita en las reivindicaciones anteriores para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en los mamíferos y el hombre.
- 35 10. Uso de la formulación descrita en las reivindicaciones anteriores para la fabricación de medicamentos para inhibir la secreción de ácido gástrico en los mamíferos y el hombre.

40

45

50

55

60

65

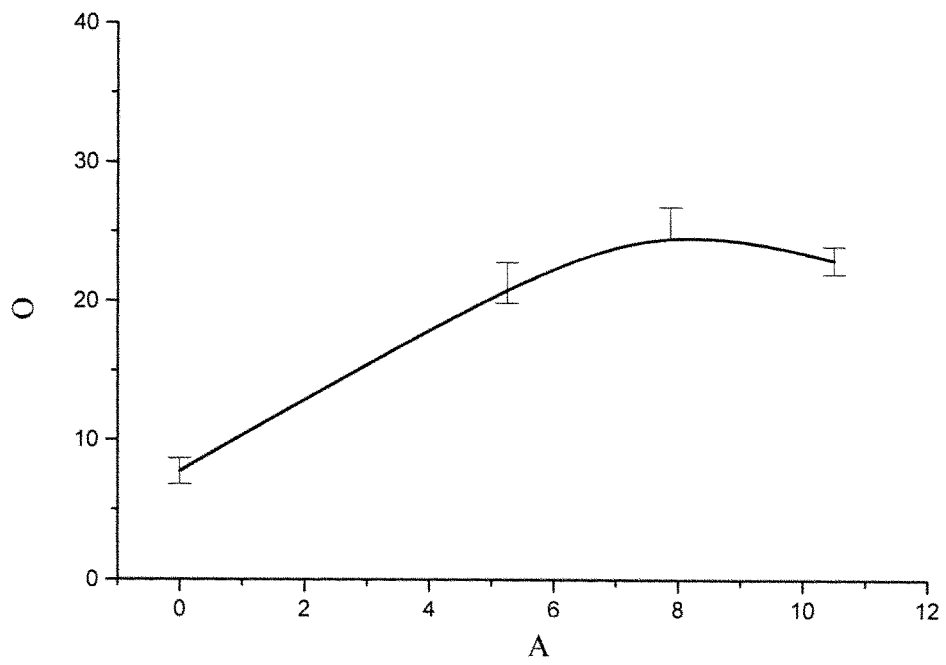


Figura 1

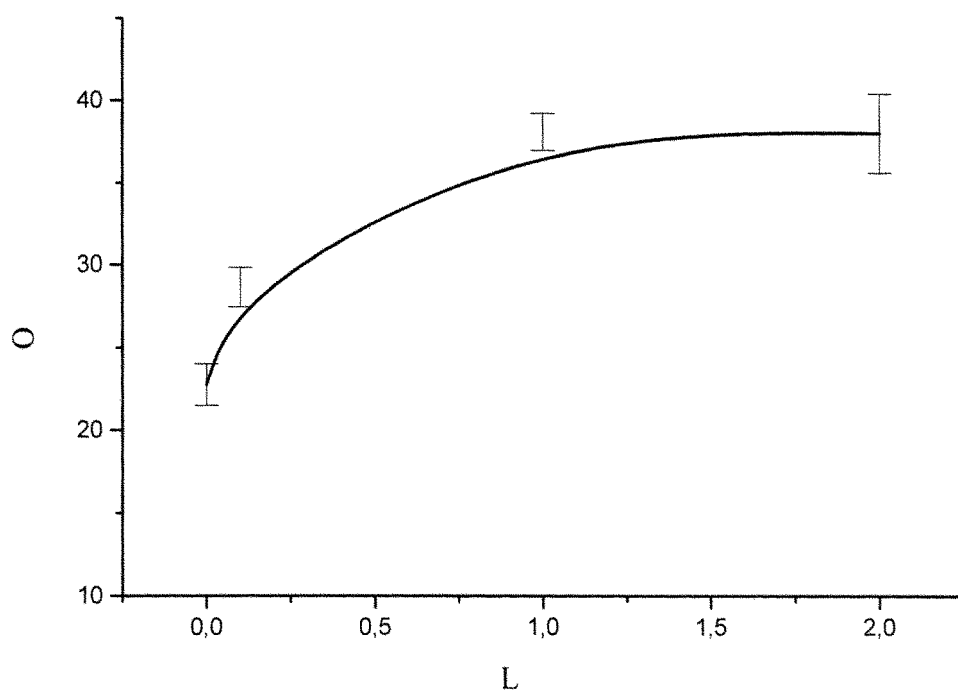


Figura 2

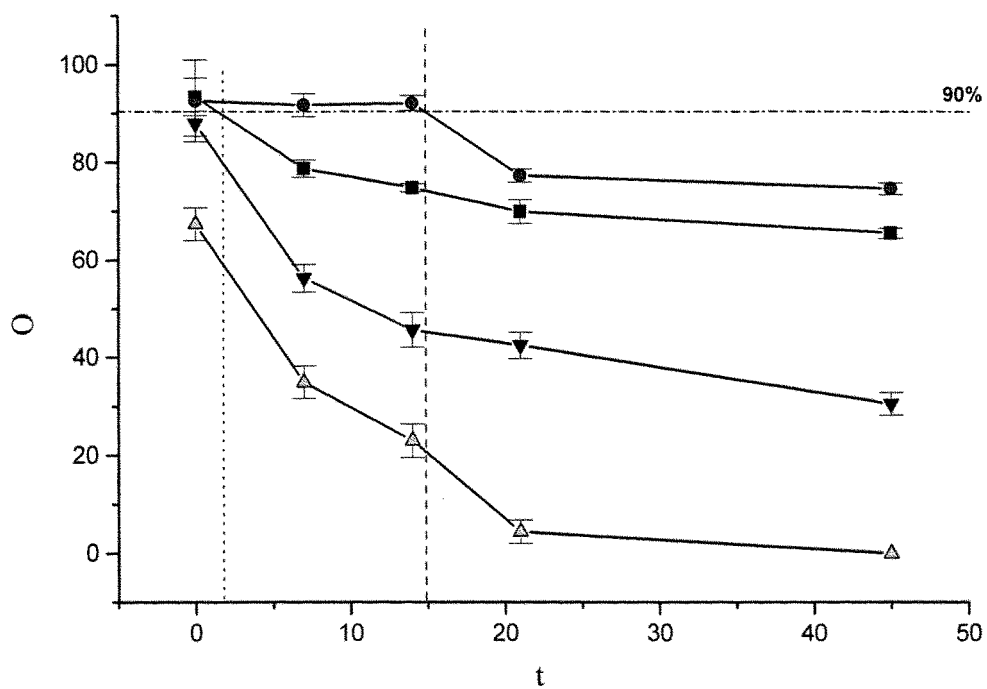


Figura 3

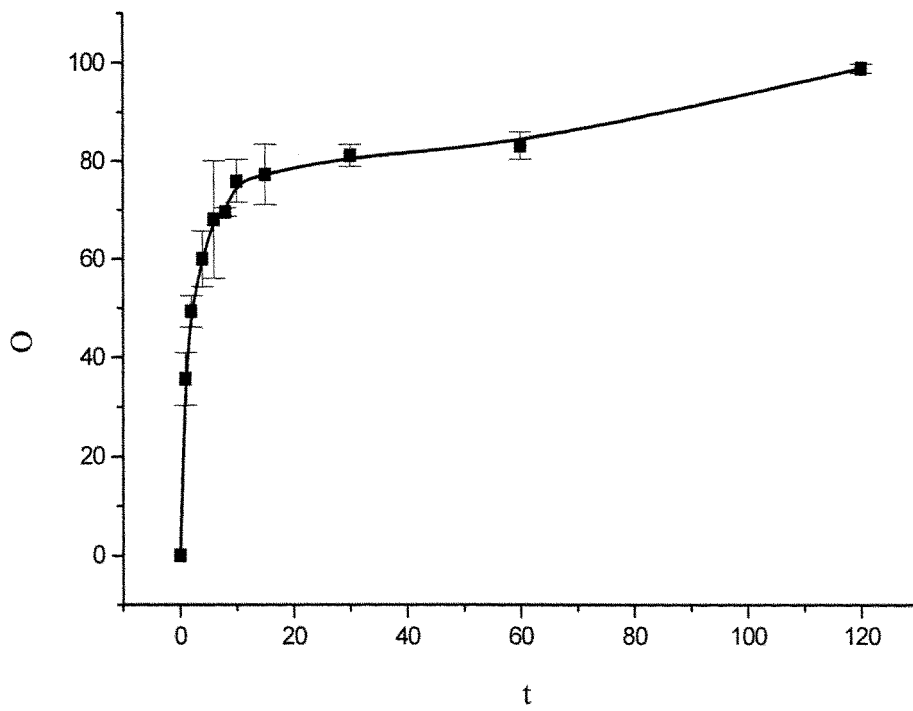


Figura 4



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 283 172

② Nº de solicitud: 200500158

③ Fecha de presentación de la solicitud: 21.01.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 20030191159 A (PHILLIPS) 09.10.2003, todo el documento.	1-10
A	WO 2003017980 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 06.03.2003, todo el documento.	1-10
A	US 5840737 A (PHILLIPS) 24.11.1998, columna 7, línea 10 - columna 10, línea 56.	1-10
A	SHARMA, VIRENDER K.; Comparison of 24-hours intragastric pH using four liquid formulations of lansoprazole and omeprazole; American Journal of Health-System Pharmacy (1999), 56 (Suppl. 4), S18-S21; ISSN 1079-2082.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

14.09.2007

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)