



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 418**

51 Int. Cl.:
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03020043 .0**
96 Fecha de presentación : **08.12.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1371361**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2003**

54 Título: **Nueva forma de supositorio que comprende un compuesto activo ácido-lábil.**

30 Prioridad: **08.12.1997 DE 197 54 324**
20.05.1998 DE 198 22 549

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2011

73 Titular/es: **NYCOMED GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Linder, Rudolf y**
Dietrich, Rango

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 362 418 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva forma de supositorio que comprende un compuesto activo ácido-lábil

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una nueva forma de administración que comprende un inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil. La nueva forma de administración es un supositorio, en particular para la administración por vía rectal. Además, la invención se refiere también a un procedimiento para la producción de la forma de administración y a preparaciones que pueden utilizarse para la producción de la forma de administración.

Técnica anterior

15 Inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles (inhibidores de H^+/K^+ ATPasa), en particular piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles, tales como se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 y EP-A-0 268 956, son de gran importancia, teniendo en cuenta su acción inhibitoria de la H^+/K^+ ATPasa, en la terapia de enfermedades que resultan de una secreción incrementada de ácido gástrico. Ejemplos de compuestos activos de este grupo, ya comercialmente disponibles, son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: pantoprazol), 2-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: rabeprazol).

25 Debido a su fuerte tendencia a descomponerse en un entorno neutro y, en particular, de carácter ácido, formándose productos de descomposición fuertemente coloreados, es necesario proteger a los compuestos activos en formas de administración farmacéuticas frente a la acción de ácidos y la humedad y la destrucción por parte de una interacción indeseada con coadyuvantes farmacéuticos. Por ejemplo, los piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles fuertemente ácido-lábiles para formas de administración por vía oral se procesan en el núcleo del comprimido o en nódulos en forma de sus sales alcalinas, por ejemplo en forma de sales de sodio, o junto con sustancias alcalinas.

30 La preparación de formas de administración para inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles para administración oral se describe, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 244 380, EP-A-0 519 365, EP-A-0 342-522, EP-A-0 277 741, WO 96/01623, WO 96/01624, WO 96/01625 y WO 97/25030.

En determinados grupos de pacientes, no es posible, o resulta difícil la administración por vía oral de un compuesto activo, por ejemplo en el caso de pacientes que tienen una hipersensibilidad a los impulsos de sabor, en el caso de dificultad para tragar, después de operaciones de estómago o en pacientes en unidades de cuidados intensivos. En estos casos, la administración de un compuesto activo puede efectuarse por medio de supositorio.

45 El documento EP-0 645 140 describe composiciones para la administración por vía rectal, en las que están presentes piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles y sales de ácidos grasos con 6-20 átomos de C, mezclados en una base para la administración por vía rectal.

En el documento WO 97/34580 se describe un supositorio para compuestos activos ácido-lábiles que, además del compuesto activo, contiene poloxámero y polímeros naturales hidrófilos en calidad de coadyuvantes.

50 El documento EP-0 444 625 describe composiciones de omeprazol para la administración por vía rectal, que contienen omeprazol en calidad de un compuesto activo, una mezcla de polietilenglicoles o una mezcla de grasa dura y lauril-sulfato de sodio, así como un aminoácido de carácter básico soluble.

55 El documento WO 98/52564 se refiere a una composición farmacéutica que es un nódulo sólido que comprende un núcleo inerte, un bencimidazol dentro de o sobre el núcleo, un revestimiento resistente a la humedad alrededor del núcleo, comprendiendo el revestimiento resistente a la humedad al menos un material hidrófobo, y un revestimiento entérico alrededor del revestimiento resistente a la humedad. En calidad de material hidrófobo se

mencionan, entre otros, alcohol cetílico y polialquilsiloxano.

Descripción de la invención

5 Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva forma de supositorio estable para compuestos activos ácido-lábiles.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que este objetivo se puede alcanzar mediante un supositorio que comprende una pluralidad de unidades de compuesto activo individuales, estando el compuesto activo ácido-lábil en las unidades de compuesto activo individuales rodeado por al menos un alcohol graso o por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroles.

El objeto de la invención es un supositorio para compuestos activos ácido-lábiles, que comprende al menos un coadyuvante farmacéutico y una pluralidad de unidades de compuesto activo individuales, en donde el compuesto activo ácido-lábil en las unidades de compuesto activo individuales está rodeado por al menos un alcohol graso o por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroles.

Objetos adicionales se deducen de las reivindicaciones.

20 La pluralidad de unidades de compuesto activo individuales en el sentido de la invención es una pluralidad de unidades individuales (múltiples unidades individuales) en las que al menos está presente una partícula de compuesto activo rodeada por al menos un alcohol graso o por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroles.

25 El tamaño de partícula de las unidades individuales es ventajosamente menor que 200 μm , en particular menor que 100 μm . Preferiblemente, el tamaño de partícula está en el intervalo de 2 μm a 50 μm , de manera particularmente preferida en el intervalo de 4 μm a 20 μm .

30 Compuestos activos ácido-lábiles en el sentido de la presente invención son inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles.

Inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles (inhibidores de H^+/K^+ ATPasa) que se pueden mencionar en el sentido de la presente invención son, en particular, piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles sustituidos tal como se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 y EP-A-0 268 956. Preferiblemente, se puede hacer mención aquí a 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: pantoprazol), 2-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: rabeprazol).

40 Inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles adicionales, por ejemplo fenilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles sustituidos, cicloheptapiridin-9-ilsulfinil-1H-bencimidazoles o piridin-2-ilmetilsulfiniltienoimidazoles sustituidos se describen en los documentos DE-A 35 31 487, EP-A-0 434 999 o EP-A-0 234 485. Se puede hacer mención, a modo de ejemplo, a 2-[2-(N-isobutil-N-metilamino)bensilsulfinil]bencimidazol (INN: leminoprazol) y a 2-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilsulfinil)-1H-bencimidazol (INN: nepaprazol).

50 Los inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles son compuestos quirales. La expresión inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil incluye también los enantiómeros puros de los inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles y sus mezclas en cualquier relación de mezcla, incluidos los racematos. Inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles puros en cuanto a los enantiómeros se describen, por ejemplo, en el documento WO 92/08716. A modo de ejemplo, se puede mencionar esomeprazol.

55 Los inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles están presentes aquí como tales o, preferiblemente, en forma de sus sales con bases. Ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son sales de sodio, potasio, magnesio o calcio. Si se desea, las sales de los inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles con bases también pueden estar presentes en forma hidrato. Un hidrato de la sal de este tipo de un inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil con una base se describe, por ejemplo, en el documento WO 91/19710.

Inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles particularmente preferidos que se pueden mencionar son pantoprazol sódico y pantoprazol sódico sesquihidrato (= pantoprazol sódico x 1,5 H₂O).

- 5 El esteroles es, preferiblemente, un fitosterol o un zoosterol. Fitosteroles que se pueden mencionar a modo de ejemplo son ergosterol, estigmasterol, sitosterol, brasicasterol y campesterol. Zoosteroles que se pueden mencionar a modo de ejemplo son colesterol y lanosterol. Si se desea, también pueden estar presentes mezclas de esteroides.
- 10 El polímero es preferiblemente un polímero que tiene grupos no ácidos. Polímeros que se pueden mencionar a modo de ejemplo son polividona (p. ej. Kollidon 17, 30 y 90 de BASF), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo y poli(acetato de vinilo). Adicionalmente, se pueden mencionar éteres de celulosa tales como, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa (Ethocel) e hidroxipropilmetilcelulosa, y ésteres de celulosa (p. ej. acetato-ftalato de celulosa). Si se desea, también pueden estar presentes mezclas de polímeros.
- 15 El alcohol graso es preferiblemente un alcohol primario lineal, saturado o insaturado, con 10-30 átomos de carbono. Alcoholes grasos que se pueden mencionar a modo de ejemplo son alcohol cetílico, alcohol mirístico o alcohol estearílico. Si se desea, también pueden estar presentes mezclas de alcoholes grasos.
- 20 La cantidad (en % en peso) de compuesto activo en la unidad de compuesto activo individual es ventajosamente 1-90%. En el caso de unidades en las que al menos está presente una partícula de compuesto activo rodeada por una mezcla de al menos un esteroles y al menos un polímero, las cantidades de esteroles y de polímero son, en cada caso, ventajosamente 5-80%. Preferiblemente, la cantidad de compuesto es 10-50%, la cantidad de esteroles es 10-40% y la cantidad de polímero es 10-50%.
- 25 En el caso de unidades en las que está presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada por al menos un alcohol graso, preferiblemente la cantidad de compuesto activo es de 2-70% y la cantidad de alcohol graso es de 30-98%.
- 30 En el caso de unidades en las que está presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada por al menos un alcohol graso y al menos un esteroles, preferiblemente la cantidad de compuesto activo es de 2-70%, la cantidad de alcohol graso es de 20-90% y la cantidad de esteroles es de 8-50%.
- 35 En el caso de unidades en las que está presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada por al menos un alcohol graso y al menos un polímero, preferiblemente la cantidad de compuesto activo es de 10-60%, la cantidad de alcohol graso es de 10-50% y la cantidad de polímero es de 10-40%.
- 40 En el caso de unidades en las que está presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada por al menos un alcohol graso, al menos un polímero y al menos un esteroles, preferiblemente la cantidad de ingrediente activo es de 2-70%, la cantidad de alcohol graso es de 20-85%, la cantidad de polímero es de 2-25% y la cantidad de esteroles es de 10-50%.
- 45 Es posible para la persona experta en la técnica, teniendo en cuenta su conocimiento experto, seleccionar los esteroides, polímeros y alcoholes grasos mejor adecuados, dependiendo del compuesto activo.
- Las unidades de compuesto activo individuales se pueden preparar, por ejemplo, mediante congelación por atomización (solidificación por atomización). La congelación por atomización se utiliza para la preparación de unidades de compuesto activo individuales en las que el compuesto activo está rodeado por al menos un alcohol graso o por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroles.
- 50 Para la congelación por atomización, el alcohol graso se condensa y, si se desea, el polímero y/o el esteroles se disuelven en el mismo para dar una disolución homogénea. Después, el compuesto activo se suspende en la disolución. La suspensión obtenida se atomiza luego en un secador por atomización.
- 55 La congelación por atomización se lleva a cabo de una manera conocida per se. Una presentación detallada de

esta técnica se encuentra, por ejemplo, en P. B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Process* (1984).

Un objeto adicional de la invención es un preparado que comprende un compuesto activo ácido-lábil, al menos un alcohol graso o una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o esteroil obtenible por congelación por atomización de una suspensión del compuesto de ácido-lábil en una disolución, si se desea, del polímero y/o esteroil en el alcohol graso.

El tamaño de partícula del compuesto activo utilizado en el proceso de secado por atomización o congelación por atomización es ventajosamente menor que 100 μm , preferiblemente menor que 40 μm . Preferiblemente, el tamaño de partícula está en el intervalo de 1-20 μm , de manera particularmente preferida en el intervalo de 3-15 μm . Un tamaño de partícula de este tipo del compuesto activo, por ejemplo, se puede conseguir moliendo el compuesto activo en un molino adecuado.

Las unidades de compuesto activo individuales, designadas también en lo que sigue como preparados, pueden servir entonces como una base para la producción de los supositorios de acuerdo con la invención.

Supositorios preferidos que se pueden mencionar en este caso son los que son adecuados para la administración por vía rectal. Los supositorios de acuerdo con la invención se preparan, en este caso, de una manera conocida para la persona experta en la técnica. Por ejemplo, se funde una base adecuada para supositorios y en ella se suspende un preparado de acuerdo con la invención. Después, la suspensión obtenida se lleva a un molde tradicional para supositorios. En particular, la suspensión se funde para dar una forma de supositorio adecuada para la administración por vía rectal. Bases para supositorios adecuadas que se pueden mencionar son, por ejemplo, las grasas duras, tradicionalmente utilizadas para la producción de supositorios rectales (designadas también en lo que sigue como grasa sólida o grasa neutra). Las grasas duras son mezclas de mono-, di- y triglicéridos que se obtienen mediante esterificación de de ácidos grasos (Farmacopea Europea, 3ª edición 1997, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, pág. 1022; Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP23, NF18). Grasas duras de este tipo están comercialmente disponibles, por ejemplo bajo el nombre Witepsol® (p. ej. Witepsol® H12 o Witepsol® W31). Si se desea, se pueden añadir coadyuvantes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como, por ejemplo, estabilizadores, aditivos mejoradores de la consistencia o coadyuvantes que determinan una distribución uniforme del compuesto activo en la base para supositorios.

Los supositorios de acuerdo con la invención contienen el compuesto activo ácido-lábil en una dosis tradicional para el tratamiento del trastorno apropiado. Los supositorios de acuerdo con la invención, que comprenden inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles, son adecuados para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades para cuyo tratamiento o prevención se emplean piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles. En particular, los supositorios de acuerdo con la invención se pueden emplear en el tratamiento de enfermedades del estómago. Así, los supositorios de acuerdo con la invención contienen entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 5 y 60 mg de un inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil. Ejemplos que se pueden mencionar son supositorios que contienen 10, 20, 40 ó 50 mg de pantoprazol sódico sesquihidrato. En este caso, la dosis diaria (p. ej. 40 mg de compuesto activo) se puede administrar en forma de una administración única utilizando los supositorios de acuerdo con la invención.

Los supositorios que comprenden compuestos ácido-lábiles de acuerdo con la invención también se pueden combinar con otros compuestos activos, ya sea en una combinación fija o en una combinación libre. A este respecto, la combinación fija se refiere a una forma de administración en la que todos los compuestos activos están presentes en una unidad de dosificación única. A este respecto, la combinación libre se refiere a una forma de administración en la que los compuestos activos están presentes en unidades de dosificación separadas. En relación con supositorios que comprenden inhibidores de la bomba de protones ácido-lábiles, se puede mencionar una combinación con compuestos con actividad antimicrobiana o NSAIDs (siglas en inglés de fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Particularmente, se puede hacer mención a una combinación con compuestos con actividad antimicrobiana que se pueden utilizar en la represión de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Ejemplos de ingredientes con actividad antimicrobiana adecuados (activos contra *Helicobacter pylori*) se enumeran en la solicitud de patente europea EP-A-282 131. Estos ingredientes activos incluyen, por ejemplo, sales de bismuto (tales como subcitrato de bismuto o subsalicilato de bismuto), sulfonamidas, nitrofuranos (tales como nitrofurazona, nitrofurantoina o furazolidona), metronidazol, tinidazol, nifurazolidona o antibióticos. Ejemplos de

antibióticos que se pueden mencionar a este respecto son, dispuestos de acuerdo con clases particulares de ingredientes activos: aminoglucósidos tales como gentamicina, neomicina, canamicina, amicacina o estreptomicina; macrolidas tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina, clindamicina o rifampicina; penicilinas tales como penicilina G, penicilina V, ampicilina, mezlocilina o amoxicilina; polipéptidos tales como bazatricina o polimixin; tetraciclinas, tales como tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, minociclina o doxiciclina; carbapenemos tales como imipenemo, loracarbef, meropenemo o panipenemo; cefalosporinas, tales como cefalexina, cefoxitina, cefuroxima axetil, cefotaxima, cefpodoxima proxetil, cefactor, cefadroxil o cefalotina; inhibidores de girasa tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina o pefloxacina; u otros antibióticos diferentes tales como cloranfenicol. Es particularmente digna de mención a este respecto también la combinación de una pluralidad de ingredientes con actividad antimicrobiana, por ejemplo la combinación de una sal de bismuto y/o de tetraciclina con metronidazol, o la combinación de amoxicilina o claritromicina con metronidazol y amoxicilina con claritromicina.

Es particularmente digna de mención a este respecto también la administración de un inhibidor de la bomba de protones junto con una pluralidad de ingredientes con actividad antimicrobiana, por ejemplo con la combinación de una sal de bismuto y/o tetraciclina con metronidazol o con la combinación de amoxicilina o claritromicina o con metronidazol.

La preparación de supositorios de acuerdo con la invención se describe a modo de ejemplo en lo que sigue. Los ejemplos que figuran a continuación ilustran la invención en mayor detalle, sin restringirla.

20

Producción de las preparaciones mediante congelación por atomización

Ejemplo 1

100 g de alcohol cetílico se calientan hasta 65°C. Se añaden lentamente 50 g de pantoprazol sódico sesquihidrato. La mezcla se agita hasta que se obtiene una suspensión homogénea, y subsiguientemente se atomiza a través de una boquilla en un secador por atomización.

Ejemplo 2

80 de alcohol estearílico y 10 g de etilcelulosa se calientan hasta 70°C y se agitan hasta que se obtenga una disolución transparente. Se añaden y agitan 40 g de pantoprazol sódico sesquihidrato. La suspensión homogénea se congela por atomización en un secador por atomización.

Estabilidad de los supositorios

Muestras de los supositorios obtenidos de acuerdo con los Ejemplos Comparativos A, B, C y D (obtenidos mediante secado por atomización) se almacenaron a 30°C. Después de almacenamiento durante 4 semanas, los supositorios no habían cambiado. No se detectó decoloración alguna. Aquellos supositorios en los que el compuesto activo se incorporó directamente mostraban una decoloración negra después de almacenamiento durante 4 semanas bajo condiciones idénticas.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un supositorio para compuestos activos ácido-lábiles, en donde el compuesto ácido-lábil es un inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil, una sal de un inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil con una base o un hidrato de una sal de un inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil con una base que comprende al menos un agente auxiliar farmacéutico y una pluralidad de unidades de compuesto activo individuales, en donde en cada una de las unidades de compuesto activo individuales el compuesto activo ácido-lábil está rodeado por al menos un alcohol graso o por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroles, unidad de compuesto activo individual que se puede obtener mediante congelación por atomización de una suspensión del compuesto ácido-lábil en una disolución, si se desea, del polímero y/o esteroles en el alcohol graso.
- 10 2.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el compuesto activo ácido-lábil en las unidades de compuesto activo individuales está rodeado por al menos un alcohol graso.
- 15 3.- El supositorio según la reivindicación 2, en donde la cantidad (en % en peso) de compuesto activo ácido-lábil en la unidad de compuesto activo individual es de 2 a 70%, y la cantidad de alcohol graso es de 30 a 98%.
- 20 4.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el compuesto activo ácido-lábil en las unidades de compuesto activo individuales está rodeado por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero.
- 5.- El supositorio según la reivindicación 4, en donde la cantidad (en % en peso) de compuesto activo ácido-lábil en la unidad de compuesto activo individual es de 10 a 60%, la cantidad de alcohol graso es de 10 a 50% y la cantidad de polímero es de 10 a 40%.
- 25 6.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el compuesto activo ácido-lábil en las unidades de compuesto activo individuales está rodeado por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un esteroles.
- 30 7.- El supositorio según la reivindicación 6, en donde la cantidad (en % en peso) de compuesto activo ácido-lábil en la unidad de compuesto activo individual es de 2 a 70%, la cantidad de alcohol graso es de 20 a 90% y la cantidad de esteroles es de 8 a 50%.
- 35 8.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el compuesto activo ácido-lábil en las unidades de compuesto activo individuales está rodeado por una mezcla de al menos un alcohol graso, al menos un polímero y al menos un esteroles.
- 9.- El supositorio según la reivindicación 8, en donde la cantidad (en % en peso) de compuesto activo ácido-lábil en la unidad de compuesto activo individual es de 2 a 70%, la cantidad de alcohol graso es de 20 a 85%, la cantidad de polímero es de 2 a 25% y la cantidad de esteroles es de 10 a 50%.
- 40 10.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil es pantoprazol, esomeprazol, omeprazol, lansoprazol o rabeprazol.
- 45 11.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la bomba de protones ácido-lábil es pantoprazol sódico sesquihidrato.
- 12.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el esteroles es colesterol, lanosterol, ergosterol, estigmasterol, sitosterol, brasicasterol, campesterol o mezclas de los mismos.
- 50 13.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el polímero es polividona, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, éster de celulosa o mezclas de los mismos.
- 55 14.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el alcohol graso es alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol estearílico o mezclas de los mismos.
- 15.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde el coadyuvante farmacéutico es grasa dura (grasa neutra o

grasa sólida).

16.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde las unidades de compuesto activo individuales tienen un tamaño de partícula menor que 200 μm .

5 17.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde las unidades de compuesto activo individuales tienen un tamaño de partícula menor que 100 μm .

10 18.- El supositorio según la reivindicación 1, en donde las unidades de compuesto activo individuales tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 4-20 μm .

15 19.- Un procedimiento para la producción de un supositorio según la reivindicación 1, en el que las unidades de compuesto activo individuales se introducen en una base para supositorio adecuada y se llevan a una forma adecuada para la administración de supositorios.

20 20.- Un procedimiento para la producción de un supositorio según la reivindicación 2, 4 ó 6, que comprende fundir el alcohol graso, opcionalmente disolver en ello el polímero y/o el esteroil, suspender en ello el compuesto activo ácido-lábil, congelar por atomización la suspensión obtenida e introducir las unidades de compuesto activo individuales producidas en una base para supositorios adecuada que se lleva a una forma adecuada para la administración de supositorios.