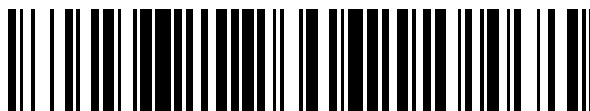


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 466**

51 Int. Cl.:

A61K 9/62 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05743110 .8**

96 Fecha de presentación: **04.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1746980**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2007**

54 Título: **FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE PELETES, ASÍ COMO SU PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.**

30 Prioridad:
07.05.2004 EP 04101982

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

73 Titular/es:
**NYCOMED GMBH
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE**

72 Inventor/es:
**ANSTETT-KLEIN, Isabel y
SCHILLER, Marc**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 376 466 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

Forma de dosificación farmacéutica que comprende peletes, así como su procedimiento de fabricación

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al campo de tecnología farmacéutica, y describe un procedimiento de fabricación para peletes que contienen un ingrediente activo pulverizando una suspensión de un agente disgregante que contiene el ingrediente activo sobre peletes de partida. La invención también se refiere a los peletes y a formas de dosificación obtenidas mediante tal procedimiento.

Técnica anterior

- 10 En la tecnología farmacéutica se sabe generalmente cómo usar almidón, y particularmente almidón pregelatinizado, como agente disgregante para la granulación de una mezcla de ingredientes activos y varios excipientes en suspensión, o cómo usarlo como una sustancia seca para este propósito. También se sabe generalmente cómo usar almidón para fabricar partículas de confite en estado seco. El documento WO 98/52564, por ejemplo, describe el revestimiento de semillas de confite en un revestidor centrífugo con un polvo secante compuesto de fármaco activo, sacarosa, almidón de maíz y talco, mientras se pulveriza una disolución de hidroxipropilmetilcelulosa.

- 15 También se sabe generalmente cómo producir formas de dosificación orales de ingredientes activos usando una suspensión de almidón como líquido de granulación.

- 20 El documento EP 1108425 se refiere a preparaciones farmacéuticas de múltiples unidades que contienen bencimidazoles sustituidos. Las preparaciones son preparaciones de peletes con un núcleo inerte que se reviste con una capa activa que contiene el bencimidazol y los excipientes, mezclados en proporciones adecuadas a fin de permitir la disgregación de las formulaciones y la disolución del ingrediente activo. La capa activa está revestida a su vez con una capa aislante de naturaleza estrictamente polimérica, revistiéndose esta capa a su vez con una capa entérica.

- 25 El documento EP 773025 se refiere a una preparación farmacéutica oral que contiene un compuesto de bencimidazol lábil a ácidos, que comprende un núcleo formado revistiendo un núcleo inerte esférico con el bencimidazol, hidroxipropilmetilcelulosa y talco, un revestimiento inerte dispuesto sobre dicho núcleo, formado por hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio y talco, una capa externa dispuesta sobre el revestimiento previo, que comprende un revestimiento entérico que contiene ácido metacrílico/éster metílico de ácido metacrílico copolimerizado, citrato de trietilo y talco.

- 30 El documento US 6123962 se refiere a un gránulo que comprende microperlas de confite revestidas con una mezcla de un compuesto de bencimidazol, un agente estabilizante de tipo sal inorgánica básica, y un aditivo.

- 35 El documento US 6346269 se refiere a un método para preparar una formulación oral que contiene fármacos sensibles a ácidos, incluyendo al menos la siguiente etapa: extender una disolución o una suspensión que contiene al menos estabilizantes, disolventes y fármacos sensibles a ácidos o sus sales farmacéuticamente aceptables sobre un núcleo hecho de uno o más excipientes, y secar después el núcleo para obtener una capa de ingrediente activo sobre el núcleo. También se describe la formulación oral obtenida mediante este método.

El documento US 5385739 se refiere a una formulación estable de microgránulos de omeprazol que contiene un núcleo neutro que consiste en azúcar y almidón, caracterizada porque contiene una capa activa que consiste en una dilución de omeprazol en manitol en cantidades sustancialmente iguales.

- 40 El documento WO 99/48498 se refiere a una formulación farmacéutica oral que comprende gránulos que tienen un núcleo inerte revestido con una capa, que comprende un bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa, un agente disgregante y un tensioactivo en una matriz de una sustancia de revestimiento fundida que consiste esencialmente en uno o más ésteres de glicerol y ácidos grasos, una capa de separación, y una capa de revestimiento entérico, y un procedimiento para la preparación de tal formulación usando una técnica de revestimiento en fundido para la preparación de la capa que contiene bencimidazol.

- 45 El documento WO 9702020 se refiere a una composición farmacéutica oral de pantoprazol en forma de peletes o comprimidos, en la que el pantoprazol está al menos parcialmente en forma de liberación lenta.

El documento WO 2004/098594 se refiere a formas de dosificación para la administración oral de la sal magnésica de pantoprazol.

- 50 El documento WO 2004/098577 se refiere a formas de dosificación para la administración oral de la sal magnésica de (S)-pantoprazol.

Descripción de la invención

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que, pulverizando una suspensión de un agente disgregante que contiene el ingrediente activo sobre peletes de partida, se pueden obtener núcleos de peletes en capas de ingrediente activo que tienen un perfil de liberación mejorado del ingrediente activo. Estos núcleos de peletes muestran una liberación particular más rápida y mayor del ingrediente activo en comparación con los núcleos de peletes preparados convencionalmente.

Por lo tanto, la invención se refiere a peletes que comprenden peletes de partida estratificados con una capa que comprende un ingrediente activo, un agente disgregante y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Según la invención, la capa se forma pulverizando una suspensión de un agente disgregante que contiene el ingrediente activo y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables sobre peletes de partida, en la que el agente disgregante es almidón de maíz pregelatinizado y dicho ingrediente activo es una sal magnésica de pantoprazol.

Los peletes de partida (también denominados aquí como peletes de siembra o semillas de confite), que se pueden usar como partículas de confite en el procedimiento de pulverización según la invención, se basan en materiales conocidos por la persona experta en la técnica en tecnología farmacéutica, tales como celulosa, sacarosa, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en los que la sacarosa y el almidón son los materiales preferidos. El tamaño de partículas de los peletes de siembra está preferiblemente en el intervalo de 0,25 y 1,4 mm, preferiblemente entre 0,4 y 1,3 mm, y lo más particularmente preferido en el intervalo de 0,6 y 1,0 mm.

El agente disgregante según la invención puede ser almidón de maíz pregelatinizado (por ejemplo Starch 1500® o Star-X®), en el que dicho almidón pregelatinizado se emplea como auxiliar de la disgregación. La expresión almidón pregelatinizado, en relación con la invención, también incluye almidón parcialmente pregelatinizado.

La cantidad (en porcentaje en peso basado en el núcleo de pelete activo sin revestimientos opcionales adicionales) de almidón de maíz pregelatinizado está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 5%, particularmente preferido en el intervalo de 1,0 a 4,0%, y lo más preferido entre 2,0 y 3,5%. Núcleo de pelete activo, a este respecto, se refiere a un pelete en relación con la invención que consiste en un pelete de partida estratificado con una capa de un ingrediente activo, almidón de maíz pregelatinizado y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente se usa un agente de suspensión acuoso. La concentración de almidón de maíz pregelatinizado en la suspensión que contiene el ingrediente activo usada para la pulverización sobre los peletes de partida está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 5%, y particularmente preferido en el intervalo de 1,0 a 3,0% en porcentaje en peso basado en la suspensión de pulverización.

El tamaño medio de partículas del almidón de maíz pregelatinizado usado o almidón de maíz pregelatinizado parcialmente (determinado por métodos adecuados) está preferiblemente en el intervalo de 10 a 200 μm , particularmente preferido en el intervalo de 40 a 120 μm , y lo más preferible entre 60 y 100 μm .

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma de dosificación acabada) de almidón de maíz pregelatinizado como auxiliar de la disgregación está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 5,0%, y lo más preferido entre 1,0 y 3,0%.

El núcleo de pelete puede contener excipientes adicionales tales como aglutinantes, estabilizantes, agentes disgregantes adicionales, agentes tensioactivos y humectantes.

Los aglutinantes adecuados que se pueden usar para estratificar la suspensión del agente disgregante que contiene el ingrediente activo sobre el pelete de partida son polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, en el que se prefiere PVP. La polivinilpirrolidona (PVP) empleada como aglutinante según la invención puede tener un peso molecular en el intervalo de 2.000-1.500.000. En una realización, se puede mencionar como preferido PVP 90 (peso molecular medio de alrededor de 1.000.000-1.500.000), o PVP en el intervalo de 600.000 a 700.000. En otra realización de la invención, el PVP es un PVP insoluble en agua con un bajo peso molecular medio, y se usa preferiblemente como aglutinante en la forma de dosificación. El peso molecular medio bajo, en relación con la invención, se refiere a PVP con un peso molecular medio por debajo de 300.000, preferiblemente por debajo de 100.000, particularmente de forma preferible por debajo de 70.000, más particularmente de forma preferible por debajo de 60.000, muy particularmente preferido por debajo de 40.000. Los ejemplos, que se pueden mencionar, son Kollidon 12 PF (peso molecular 2.000-3.000), Kollidon 17 PF (peso molecular 7.000-11.000), Kollidon 25 (peso molecular 28.000-34.000) y Kollidon 30 (peso molecular 44.000-54.000), en los que se prefiere Kollidon 25.

Los agentes humectantes o tensioactivos, que se pueden usar en el núcleo de pelete, se refieren preferiblemente a ténidos sintéticos (tales como Polisorbato, Spans, Brij), sales de sulfato y de sulfonato de ácidos grasos (tales como dodecilsulfato de sodio), ténidos no iónicos (tales como poloxámero) y ésteres de glicerol con ácidos grasos. En

una realización preferida, está presente SDS (dodecilsulfato de sodio).

5 Además del aglutinante, en la fabricación de los núcleos de peletes de confite se usan otras sustancias auxiliares, en particular lubricantes y agentes contra la pegajosidad, y otros auxiliares de la disgregación. Los ejemplos de lubricantes y agentes contra la pegajosidad, que se pueden mencionar, son ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, tales como estearato de calcio. Otro lubricante adecuado es talco. Otros auxiliares de la disgregación adecuados, en particular agentes químicamente inertes, que se pueden mencionar como preferidos, son polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosas sódicas reticuladas, y glucolato de almidón sódico.

10 En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar los peletes según la invención, que comprende pulverizar una suspensión de almidón de maíz pregelatinizado que contiene el ingrediente activo y opcionalmente otros excipientes sobre peletes de partida. Preferiblemente, los peletes estratificados así obtenidos se secan subsiguientemente y se pueden procesar posteriormente en formas de dosificación.

15 En una realización preferida según la invención, los peletes se pueden obtener mediante aplicación de una capa de aislamiento preliminar, preferiblemente pulverizando una disolución de hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona sobre peletes de partida de sacarosa. Subsiguientemente, se puede aplicar una suspensión de almidón de maíz como auxiliar de la disgregación y el compuesto activo en agua (concentración del ingrediente activo entre 10 y 20%) y opcionalmente otros excipientes.

20 En una realización preferida según la invención, se pulveriza sobre los peletes de partida una suspensión acuosa de almidón de maíz pregelatinizado y el ingrediente activo que contiene el aglutinante (en forma disuelta) y que contiene opcionalmente otros excipientes.

El procedimiento de pulverización se lleva a cabo según métodos conocidos en la técnica, preferiblemente en un aparato de lecho fluidizado (preferiblemente con modificación de Wurster) o en una bandeja de revestimiento centrífuga convencional.

25 Los peletes según la invención se pueden procesar posteriormente en formas de dosificación, en particular formas de dosificación orales tales como cápsulas o comprimidos, o se podrían introducir en forma holgada en materiales de envasado primario (por ejemplo sobres de papel aluminio).

El ingrediente activo según la invención es una sal magnésica de pantoprazol que tiene una baja solubilidad en agua, que permite proporcionar suspensiones acuosas del ingrediente activo para el procedimiento de pulverización.

30 El tamaño medio de las partículas del ingrediente activo suspendido (determinado mediante métodos adecuados) está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 60 μm , particularmente preferido en el intervalo de 1,0 a 25 μm , y lo más preferido entre 1,0 y 15,5 μm . El ingrediente activo se puede procesar mediante métodos adecuados (por ejemplo, molienda o micronización), para proporcionar el tamaño deseado de partículas.

35 El ingrediente activo pertenece al grupo de inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, que son compuestos quirales. El ingrediente activo incluye los enantiómeros puros y sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento.

40 Por primera vez, la solicitud de patente internacional WO 92/08716 describe un procedimiento químico que permite separar piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-bencimidazoles en sus antípodas ópticas. Los compuestos mencionados preparados de manera ejemplar incluyen, entre otros, los compuestos (+)- y (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]1H-bencimidazol [= (+)- y (-)-pantoprazol]. La solicitud de patente internacional WO 92/08716 menciona que las antípodas ópticas de los piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-bencimidazoles, es decir, los enantiómeros (+) y (-) o los enantiómeros (R) y (S), se usan como compuestos activos en medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Para el modo de aplicación y la dosificación de los compuestos activos, se hace referencia, entre otras, a la patente europea 166.287.

45 Las solicitudes de patentes internacionales WO 94/24867 y WO 94/25028 reivindican el uso de los compuestos (-)- y (+)-pantoprazol para tratar trastornos gástricos en seres humanos. Se afirma que cada estereoisómero tiene ventajas médicas en comparación con los otros estereoisómeros respectivos. Las descripciones también mencionan un número de diferentes sales posibles de los estereoisómeros, y se da preferencia particular a la sal sódica.

50 La Solicitud de Patente Internacional WO 97/41114 describe un procedimiento específico para la preparación de sales magnésicas de piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-bencimidazoles. Entre otras, a título de ejemplo, también se describe la preparación de la sal magnésica de pantoprazol. Según los datos de análisis indicados, la sal preparada es pantoprazol magnésico en forma anhidra.

La Solicitud de Patente Internacional WO 00/10995 describe el dihidrato de la sal magnésica de pantoprazol. Se describe que el dihidrato de la sal magnésica de pantoprazol tiene, entre otras, propiedades de estabilidad

mejoradas en comparación con el propio pantoprazol o el sesquihidrato de pantoprazol sódico.

La Solicitud de Patente Internacional WO 04/013126 se refiere a (-)-pantoprazol magnésico y sus hidratos, y los medicamentos que comprenden estos compuestos.

5 Los ingredientes activos están presentes en forma de sus sales con bases, es decir, como sales magnésicas. Si se desea, dichas sales con bases también pueden estar presentes en forma hidratada. Tal hidrato de la sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base se describe, por ejemplo, en el documento WO 91/19710.

Las sales de pantoprazol magnésico particularmente preferidas que se pueden mencionar son (-)-pantoprazol magnésico, pantoprazol magnésico, (-)-pantoprazol magnésico dihidratado, y pantoprazol magnésico dihidratado.

10 Pantoprazol es la DCI (denominación común internacional) para el compuesto 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol. La sal magnésica de pantoprazol es el compuesto químico bis[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazoluro] magnésico. En relación con la invención, la sal magnésica de pantoprazol también puede estar presente en forma hidratada (por ejemplo, monohidrato, sesquihidrato o dihidrato). Un hidrato particularmente preferido en relación con la invención es el
15 dihidrato de la sal magnésica de pantoprazol con el nombre químico bis[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazoluro] magnésico dihidratado. La síntesis de la sal magnésica de pantoprazol se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional WO 97/41114, y la síntesis del dihidrato de la sal magnésica de pantoprazol se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 00/10995.

20 Se encuentra que los peletes de pantoprazol magnésico, disponibles como formas de liberación retrasada, tienen un comportamiento de disolución in vitro prolongado y no completo. Al usar almidón (parcialmente) pregelatinizado (por ejemplo, Starch 15000®) en suspensión junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables durante la estratificación de semillas con la sal magnésica de pantoprazol, se podría mejorar sorprendentemente el comportamiento de la disolución. El incremento en la liberación del fármaco a partir de peletes de confite es inherente tras el revestimiento con una capa intermedia soluble en agua y un revestimiento entérico mediante
25 procedimientos.

Sorprendentemente, también se ha encontrado ahora que las formas de dosificación orales para la sal magnésica de pantoprazol, que comprenden almidón de maíz pregelatinizado como auxiliar de la disgregación en suspensión, muestran estabilidad y un perfil de liberación notablemente mejorado para el ingrediente activo en comparación con las formas de dosificación orales para la sal magnésica de pantoprazol conocidas de la técnica (véanse los
30 ejemplos).

Por lo tanto, la invención también se refiere a una forma de dosificación para la administración oral de sal magnésica de pantoprazol, que comprende una cápsula o un comprimido que contiene los peletes de confite descritos en una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal magnésica de pantoprazol junto con almidón de maíz pregelatinizado y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

35 En relación con inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, las formas de dosificación preferidas son formas de múltiples partículas tales como peletes en una cápsula, o una forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades (tal como se describe en el documento WO 96/01623), diseñándose ventajosamente la forma de dosificación de manera que la sal magnésica de pantoprazol se libera, o está disponible efectivamente para el organismo, de tal manera que se logra un perfil óptimo de ingrediente activo, y de este modo un perfil de acción
40 óptimo. Las formas de dosificación adecuadas se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0.519.365, EP-A-0.244.380, EP-A-1.213.015, EP-A-1.105.108, EP-A-1.037.634, EP-A-1.187.601 y EP-A-1.341.528.

En relación con inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, la forma de dosificación oral de la invención es preferiblemente una forma de dosificación con liberación modificada del ingrediente activo, en particular con liberación retrasada del ingrediente activo. Se prefiere particularmente una forma de dosificación revestida entérica, que comprende al menos una capa de revestimiento entérico que es estable y no libera el ingrediente activo en
45 condiciones ácidas pero se disuelve rápidamente en condiciones neutras, y en particular en el medio alcalino del intestino. En una realización preferida adicional, la forma de dosificación según la invención, además de la capa de revestimiento entérico, contiene una o más capas intermedias (capas de subrevestimiento). En otra realización, la forma de dosificación según la invención comprende al menos una capa de revestimiento entérico, pero no contiene
50 una capa intermedia.

Debido a la gran tendencia a la descomposición en un entorno neutro y, en particular, ácido, lo que también da como resultado productos de descomposición muy coloreados, para composiciones orales se prefiere, por un lado, mantener el inhibidor de la bomba de protones en un entorno alcalino, y, por otro lado, protegerlo de la exposición a ácidos. Generalmente se sabe cómo revestir comprimidos o peletes que contienen un ingrediente activo lábil a
55 ácidos con un revestimiento entérico que, después del paso a través del estómago, se disuelve rápidamente en el medio alcalino en el intestino. En el caso de pantoprazol, que es muy lábil a ácidos, se prefiere procesarlo en el

- núcleo del comprimido o en peletes en forma de sales alcalinas, y preferiblemente junto con sustancias alcalinas. Puesto que las sustancias adecuadas para revestimientos entéricos contienen grupos carboxilo libres, surge un problema cuando el revestimiento entérico se disuelve parcial o incluso completamente desde el interior, debido a que el medio alcalino en el interior, y los grupos carboxilo libres, promueven la descomposición de los ingredientes activos. Por lo tanto, se prefiere proporcionar una capa intermedia sellante (subrevestimiento) entre el revestimiento entérico y un núcleo alcalino de comprimido o pelete. El documento EPA 0244380 propone revestir núcleos, que contienen el ingrediente activo junto con compuestos alcalinos o como sal alcalina, con al menos una capa, que es soluble en agua o se disgrega rápidamente en agua, de una sustancia farmacéuticamente aceptable, inerte, no ácida, antes de que se aplique la capa entérica.
- 5
- 10 La capa intermedia o capas intermedias actúan como zonas de tamponamiento del pH, en las que los iones hidrógeno, que se difunden al interior desde el exterior, son capaces de reaccionar con los iones hidroxilo que se difunden hacia fuera del núcleo alcalino. A fin de incrementar la capacidad tamponante de la capa intermedia, se propone incorporar una sustancia tampón en la capa o capas intermedias. Mediante este método es posible en la práctica obtener composiciones más bien estables.
- 15 Por lo tanto, la invención también se refiere a una forma de dosificación oral de peletes de confite que contienen el ingrediente activo en una cantidad terapéuticamente efectiva junto con almidón de maíz pregelatinizado y uno o más excipientes farmacéuticos en un núcleo de pelete alcalino, al menos una capa intermedia (subrevestimiento) y una capa entérica externa (revestimiento resistente gástrico) que es soluble en el intestino delgado en presencia de valores de pH neutro.
- 20 En otra realización, la invención también proporciona una forma de dosificación oral de peletes de confite que contienen el ingrediente activo en una cantidad terapéuticamente efectiva junto con almidón de maíz pregelatinizado y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos en un núcleo de pelete alcalino, al menos una capa intermedia (subrevestimiento) y una capa entérica externa (revestimiento resistente gástrico) que es soluble en el intestino delgado en presencia de valores de pH neutro.
- 25 En una realización de la invención, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación en comprimidos en múltiples unidades, basándose las unidades estratificadas de revestimiento entérico individuales en peletes según la invención que contienen la sal magnésica de pantoprazol, almidón de maíz pregelatinizado – particularmente almidón pregelatinizado – y opcionalmente otros excipientes.
- 30 Otros excipientes farmacéuticos adecuados, que se pueden usar en las formas de dosificación para ingredientes activos según esta invención, son excipientes farmacéuticos tales como aglutinantes, agentes disgregantes o también lubricantes y agentes de liberación. Otros excipientes adecuados, que pueden estar presentes en la forma de dosificación producida mediante el procedimiento de fabricación descrito en la invención, son, por ejemplo, sustancias saborizantes (tales como sabores y edulcorantes), sustancias tampones, conservantes, sustancias colorantes (tales como óxido de hierro amarillo o rojo), agentes humectantes, tensioactivos (tales como laurilsulfato de sodio) o también emulsionantes. Los sabores se añaden habitualmente en una proporción de 0,05 a 1% en peso. Otras sustancias saborizantes a título de ejemplo son ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, ciclamato sódico o maltol, que se añaden según el resultado deseado.
- 35
- 40 Para una reacción básica del núcleo de pelete (= núcleo de pelete alcalino), se mezcla (cuando el incremento requerido del pH no se logra simplemente usando una sal de ingrediente activo) con una base inorgánica. A este respecto se puede hacer mención, por ejemplo, de las sales farmacológicamente adecuadas (tolerables) de metales alcalinos, metales alcalino-térreos o de metales térreos de ácidos débiles, y los hidróxidos y óxidos farmacológicamente adecuados de metales alcalino-térreos y térreos. A título de ejemplo, se puede mencionar carbonato de sodio como sustancia alcalina a enfatizar.
- 45 Además del aglutinante, en la fabricación de los núcleos de peletes de confite se usan otras sustancias auxiliares, en particular lubricantes y agentes contra la pegajosidad, y otros auxiliares de la disgregación. Los ejemplos de lubricantes y agentes contra la pegajosidad, que se pueden mencionar, son ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, tales como estearato de calcio. Otro lubricante adecuado es talco. Otros auxiliares de la disgregación adecuados, en particular agentes químicamente inertes, que se pueden mencionar como preferidos, son polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosas sódicas reticuladas, y glucolato de almidón sódico.
- 50
- 55 En una realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención son peletes de confite que comprenden carbonato de sodio, polivinilpirrolidona, laurilsulfato de sodio y almidón (parcialmente) pregelatinizado como excipientes para el núcleo de pelete, estratificados junto con el ingrediente activo en una esfera de semilla de azúcar. Preferiblemente, el ingrediente activo es pantoprazol magnésico dihidratado. Preferiblemente, la capa que contiene el ingrediente activo tiene un grosor entre 80 y 140 μm , en particular entre 90 y 135 μm , 95 y 130 μm , 100 y 125 μm .

Con respecto a la capa o capas intermedias a aplicar a un núcleo de pelete, se hace referencia en particular a

5 aquellas capas solubles en agua tales como se usan habitualmente antes de la aplicación de capas que son resistentes a jugos gástricos, o tales como se describen, por ejemplo, en el documento DE-OS 3.901.151. Los ejemplos que se pueden mencionar de polímeros de película, que se pueden usar para la capa intermedia, son hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, a los que también se pueden añadir, si se desea, plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol) y/u otros aditivos y auxiliares (por ejemplo, tampones, bases o pigmentos).

En una realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención comprende una capa o capas intermedias a base de hidroxipropilmetilcelulosa como polímero de película.

10 El experto sabe, en base a su conocimiento técnico, cuáles capas externas, que son resistentes a jugos gástricos, se pueden usar. Los ejemplos de polímeros adecuados para el revestimiento entérico con copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (por ejemplo Eudragite® L. S, o Eudragit® L30D o una mezcla de Eudragit® L30D y NE30D) o derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa (CMEC, Duodcel®), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP50, HPSS), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o acetato-ftalato de polivinilo, a los que también es posible añadir, si se desea, plastificante (tal como propilenglicol o citrato de trietilo) y/u otros aditivos y sustancias auxiliares (por ejemplo tensioactivos, agentes contra la pegajosidad, tampones, bases, tales como, preferiblemente, hidróxido de aluminio, o pigmentos).

En una realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención comprende un revestimiento entérico a base de copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo.

20 Las capas se aplican de forma convencional usando equipo habitual para estos fines.

La aplicación de los diferentes revestimientos sobre el núcleo de pelete se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante procedimientos conocidos para el trabajador experto para el revestimiento de peletes (por ejemplo como se describe en los diversos documentos de patentes que se refieren a formas de dosificación orales para inhibidores de la bomba de protones: a título de ejemplo se puede mencionar el procedimiento mencionado en el documento EP-A-0.519.365 o EP-A-0.244.380).

La capa de aislamiento o la capa de revestimiento entérico también se puede aplicar sobre los peletes usando dispersiones prefabricadas (por ejemplo Opadry, Acryl-eeze) en un aparato de revestimiento de lecho fluidizado, preferiblemente con modificación de Wurster.

30 Por lo tanto, el objeto particularmente preferido de la invención es un procedimiento de fabricación para producir una forma de dosificación oral en forma de peletes de confite que contienen la sal magnésica de pantoprazol, que comprende las siguientes etapas:

(a) estratificar una suspensión acuosa de almidón de maíz pregelatinizado que contiene el ingrediente activo opcionalmente junto con otros excipientes farmacéuticos sobre peletes de partida, y

35 (b) revestir los peletes activos obtenidos con una capa de aislamiento soluble en agua y una capa resistente gástrica dependiente del pH.

En una realización preferida del procedimiento anterior, se suspende almidón pregelatinizado e ingrediente activo en una disolución de Kollidon K25 (peso molecular 28.000-34.000) antes de pulverizar sobre peletes de siembra.

40 En una realización, la invención también se refiere a una forma de dosificación o producto farmacéutico que comprende peletes según la invención contenidos en un material de envasado primario. Los materiales de envasado primario adecuados, que se pueden mencionar, son sobres de hoja metalizada hechos de material de hoja metalizada adecuado. Los ejemplos que se pueden mencionar son sobres de hoja metalizada de cuatro costuras o sobres de hoja metalizada de tres costuras (que también se pueden denominar como paquete alargado sellado por todos los lados). A este respecto, también se hace referencia al documento EP 0.705.204. Los materiales de hoja metalizada adecuados que se pueden mencionar son hojas metalizadas compuestas de aluminio. Preferiblemente, una dosis individual de peletes está contenida en tal sobre de hoja metalizada. A fin de alcanzar un peso de llenado apropiado en relación con la provisión de una dosis individual del ingrediente activo, se pueden añadir peletes de placebo (es decir, peletes que no contienen el ingrediente activo) en una relación adecuada. Preferiblemente, se usan peletes de placebo que son de tamaño y color comparables a los peletes que contienen los ingredientes activos. Para este fin, se pueden proporcionar peletes de partida adecuados (por ejemplo, peletes de partida de sacarosa) con un revestimiento entérico, que contienen opcionalmente un revestimiento intermedio. Adicionalmente, los peletes se pueden mezclar con un agente deslizante o agente contra la pegajosidad adecuado, para evitar que se peguen antes de llenar el sobre de hoja metalizada. Los agentes deslizantes o agentes contra la pegajosidad adecuados, que se pueden mencionar, son talco, estearato de magnesio o almidón de maíz.

Descripción de las figurasFigura 1

La Figura 1 muestra la liberación de la sal magnésica de pantoprazol a partir de peletes de confite tras el revestimiento de aislamiento y el revestimiento entérico que contiene almidón pregelatinizado en el núcleo de pelete o que no contiene almidón pregelatinizado. Los peletes de los ejemplos B1-B7 y C1-C3 se produjeron todos mediante revestimiento de lecho fluidizado con modificación de Wurster.

La producción de peletes y formas de dosificación según la invención se describe más abajo a título de ejemplo. Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle sin restringirla.

Ejemplos

10 A. Síntesis de bis[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazoluro] de magnesio dihidratado

Se disolvieron 3,85 kg (8,9 moles) de pantoprazol sódico sesquihidratado [5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazoluro] de sodio sesquihidratado a 20-25°C en 38,5 l de agua pura en una vasija de agitación. Se añadió con agitación una disolución de 1,0 kg (4,90 moles) de dicloruro de magnesio hexahidratado en 8 l de agua pura, a 20-30°C durante 3 a 4 h. Tras agitar otras 18 h, el sólido precipitado se centrifugó, se lavó con 23 l de agua pura, se agitó a 20-30°C durante 1 a 2 h en 35 l de agua pura, se centrifugó nuevamente y se lavó nuevamente con 30-50 l de agua pura. El producto sólido se secó a 50°C a vacío (30-50 mbares) hasta que se logró un contenido residual de agua de < 4,8%. El producto se molió entonces.

El compuesto del título se obtiene como un polvo blanco a beige, que se emplea directamente para el procesamiento farmacéutico posterior.

Rendimiento: 3,40 kg (90% de teoría); contenido de agua 4,5-4,6%; punto de fusión 194-196°C con descomposición.

Análisis de CHN	C	H	N	S
Teoría	46,58	3,91	10,19	7,77
Encontrado	46,33	3,89	10,04	7,83

Como alternativa, el compuesto del título se puede producir usando mezclas de disolventes orgánicos con agua. Para esto, se disuelve pantoprazol sódico sesquihidratado en un disolvente orgánico a 50-60°C. Se añaden gota a gota 0,5 equivalentes en moles de la sal magnésica (por ejemplo cloruro de magnesio hexahidratado), disuelta en agua, y la disolución se deja enfriar con agitación. El sólido precipitado se separa por filtración, se lava con el disolvente orgánico correspondiente, y se seca a vacío a 50°C hasta peso constante. El compuesto del título se obtiene como un polvo incoloro. En la siguiente tabla 1 se dan ejemplos para diferentes disolventes.

Tabla 1:

Pantoprazol sódico sesquihidratado	Disolvente orgánico	Agua	Rendimiento del compuesto del título	Punto de fusión °C	Contenido de agua %
50 g	Isopropanol 300 ml	300 ml	45,4 g	196-197	4,4-4,5
50 g	Isopropanol 300 ml	120 ml	45,9 g	196-197	4,3
50 g	etanol 300 ml	300 ml	45,8 g	197-198	4,6
50 g	acetona 300 ml	300 ml	45,6 g	195-196	4,6-4,7

Como alternativa, el compuesto del título se puede producir haciendo reaccionar pantoprazol con una sal magnésica básica, tal como metilato de magnesio, por ejemplo de la siguiente manera: se disuelven 90 g de pantoprazol en 700 ml de 2-propanol a 60-70°C. Se añaden 13,4 g (0,5 moles) de metilato de magnesio sólido, la disolución se deja enfriar con agitación y se filtra. Tras añadir 36 ml de agua, el sólido cristalino formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío a 50°C hasta peso constante. El compuesto del título de punto de fusión 194-196°C (contenido de agua 4,8%) se obtiene como un sólido beige.

B. Producción de formas de dosificación según la invención

Ejemplo B.1

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

5

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,425-0,5 mm)	500,0 g
b.) Carbonato de sodio	30,0 g
c.) Almidón pregelatinizado	30,0 g
d.) Pantoprazol magnésico dihidratado	300,0 g
e.) Polivinilpirrolidona K25	35,0 g

a. se pulveriza con una suspensión acuosa de b., c., d. y e. en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

10

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	120,0 g
g.) Dióxido de titanio	20 g
h.) Óxido de hierro LB amarillo	0,2 g
i.) Propilenglicol	24,0 g

f. se disuelve en agua (A). Se suspenden g. y h. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan y, tras la adición de i., la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 500 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

15

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

j.) Eudragit® L 30 D	230,0 g
k.) Citrato de trietilo	7,0 g

Se suspendió j. en agua y, tras la adición de k., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. III se pulverizó sobre 500 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

20

Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco (0,75%) y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

25

Ejemplo B.2

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes de celulosa (0,6-0,7 mm)	1000,0 g
b.) Carbonato de sodio	75,0 g
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	650,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	80,0 g
e.) Almidón pregelatinizado	70,0 g

Se pulverizó a. con una suspensión acuosa de b., c., d. y e. en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

5 II. Capa intermedia (subrevestimiento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	250,0 g
g.) Dióxido de titanio	5,0 g
h.) Óxido de hierro LB amarillo	0,45 g

10 f. se disuelve en agua (A). Se suspenden g. y h. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 1000 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

i.) Eudragit® L 30 D	365,0 g
j.) Citrato de trietilo	15,0 g

15 Se suspendió i. en agua y, tras la adición de j., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. III se pulverizó sobre 1000 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

20 Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco (0,5%) y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

Ejemplo B.3

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

25

ES 2 376 466 T3

a.) Peletes de celulosa (0,4-0,5 mm)	2000,0 g
b.) Carbonato de sodio	120,0 g
c.) (S)-Pantoprazol magnésico dihidratado	1400,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	120,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio (SDS)	16,0 g
f.) Almidón pregelatinizado	110,0 g

Para producir material de núcleo, la estratificación de la suspensión se llevó a cabo en un aparato de lecho fluidizado u otro equipo adecuado como se describe en el ejemplo B1.

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

5

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	600,0 g
h.) Polivinilpirrolidona K 25	8,0 g
i.) Dióxido de titanio	10,0 g
j.) Óxido de hierro LB amarillo	1,0 g

Los peletes revestidos con una capa intermedia se producen como se describe en el ejemplo B1.

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

k.) Acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa	800,0 g
l.) Citrato de trietilo	250,0 g
m.) Etanol	7250,0 g

10

La capa de revestimiento entérico se aplica a los peletes aislados usando equipo de lecho fluidizado a partir de una disolución de agua/etanol.

15 Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco y se pueden llenar en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

Ejemplo B.4

Forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades hecha de peletes de confite:

I. Peletes activos:

20

ES 2 376 466 T3

a.) Peletes de celulosa (0,6-0,7 mm)	2500,0 g
b.) Carbonato de sodio	180,0 g
c.) Almidón pregelatinizado	160,0 g
d.) (S)-Pantoprazol magnésico dihidratado	1700,0 g
e.) Polivinilpirrolidona K25	250,0 g
f.) Dodecilsulfato de sodio	18,0

Se pulverizó a. con una dispersión acuosa de b., c., d., e. y f. en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

5

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	600,0 g
h.) Talco (micronizado)	100,0 g
i.) Estearato de magnesio	80,0 g

g. se disuelve en agua (A). Se suspenden h. e i. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 2500 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

10

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

j.) Copolímero de ácido metacrílico	925,0 g
k.) Polietilenglicol 400	28,0 g

Se suspendió j. en agua y, tras la adición de k., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. III se pulverizó sobre 2500 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

15

IV. Comprimidos:

l.) Celulosa microcristalina	3750,0 g
m.) Polivinilpirrolidona reticulada	100,0 g
n.) Estearato de magnesio	7,0 g

Se mezclaron 2500 g de peletes revestidos entéricos con los excipientes para formar comprimidos y se comprimieron en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos de un solo punzón, equipado con punzones redondos de 11 mm. La dosis de pantoprazol es aprox. 20 mg.

20

Ejemplo B.5

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,7-0,85 mm)	4,0 kg
b.) Carbonato de sodio	0,27 kg
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	2,84 kg
d.) Polivinilpirrolidona K25	0,23 kg
e.) Almidón pregelatinizado	0,22 kg
f.) Dodecilsulfato de sodio	0,03 kg

5 a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	1,830 kg
h.) Dióxido de titanio	0,028 kg
i.) Óxido de hierro LB amarillo	0,003 kg
j.) Polivinilpirrolidona K25	0,021 kg

10 g. y j. se disuelven en agua (A). Se suspenden h. e i. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

k.) Eudragit® L 30 D	4,40 kg
l.) Citrato de trietilo	0,13 kg
m.) Talco	0,06 kg

15 Se suspendió k. en agua y, tras la adición de l., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

20 Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco (m) y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

Ejemplo B.6

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

25 I. Peletes activos:

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,7-0,85 mm)	500,0 g
b.) Carbonato de sodio	32,0 g
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	275,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	27,5 g
e.) Almidón pregelatinizado	30,0 g
f.) Dodecilsulfato de sodio	4,5 g

a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

5

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	108,0 g
h.) Dióxido de titanio	1,7 g
i.) Óxido de hierro LB amarillo	0,2 g
j.) Polivinilpirrolidona K25	1,3 g

g. y j. se disuelven en agua (A). Se suspenden h. e i. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 360,0 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

10

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

k.) Eudragit® L 30 D	436,0 g
l.) Citrato de trietilo	13,1 g

15

Se suspendió k. en agua y, tras la adición de l., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre 400,0 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

20

Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco, y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

Ejemplo B.7

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,7-0,85 mm)	2000,0 g
b.) Carbonato de sodio	116,0 g
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	1000,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	100,0 g
e.) Almidón pregelatinizado	110,0 g
f.) Dodecilsulfato de sodio	16,4 g

a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

5

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	902,8 g
h.) Dióxido de titanio	13,9 g
i.) Óxido de hierro LB amarillo	1,6 g
j.) Polivinilpirrolidona K25	10,4 g

g. y j. se disuelven en agua (A). Se suspenden h. e i. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 3000 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

10

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

k.) Eudragit® L 30 D	2024,0 g
l.) Citrato de trietilo	61,0 g

Se suspendió k. en agua y, tras la adición de l., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre 3700 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

15

Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco, y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

20

Ejemplo B.8

Se mezclan peletes según el ejemplo B.5 que contienen 40 mg de pantoprazol con peletes de placebo obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,85-1,00 mm)	4,000 kg
b.) Eudragit® L 30 D	11,582 kg
c.) Dióxido de titanio	0,006 kg
d.) Óxido de hierro LB amarillo	0,002 kg
e.) Citrato de trietilo	0,346 kg

5 Se suspendieron c. y d. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado, y se añadieron a la suspensión tamizada de b. Se suministra e. a la dispersión resultante mientras se agita. La dispersión se pulveriza sobre los peletes de partida de sacarosa en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otro equipo adecuado (por ejemplo bandeja de revestimiento). El tamaño de partículas resultante y el color de los peletes de placebo revestidos entéricos son comparables a los peletes de pantoprazol obtenidos en el ejemplo B.5.

10 Los peletes de placebo revestidos entéricos resultantes se mezclan con peletes obtenidos en el ejemplo B.5 que contienen 40 mg de pantoprazol a una relación de 2:1 para alcanzar un peso de llenado de aprox. 500 mg. Adicionalmente, se añade 0,5% de talco a las multipartículas. La mezcla se introduce en un sobre de papel de aluminio tubular de tres costuras, que tiene una longitud de alrededor de 70 mm y una anchura de 23 mm.

Ejemplo B.9

Los peletes según el Ejemplo B.5 que contienen 40 mg de pantoprazol se mezclan con peletes de placebo obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Capa intermedia (subrevestimiento):

15

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,85-1,00 mm)	4,000 kg
b.) Hidroxipropilmetilcelulosa	0,963 kg
c.) Dióxido de titanio	0,015 kg
d.) Óxido de hierro LB amarillo	0,002 kg
e.) Polivinilpirrolidona K25	0,011 kg

20 b. y e. se disuelven en agua (A). Se suspenden c. y d. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre los peletes de partida de sacarosa usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

II. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

f.) Eudragit L 30 D	2,478 kg
g.) Citrato de trietilo	0,074 kg

25 Se suspendió f. en agua y, tras la adición de g., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre los peletes aislados obtenidos en I en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

30 Los peletes de placebo revestidos entéricos resultantes se mezclan con peletes obtenidos en el ejemplo B.5 que contienen 40 mg de pantoprazol a una relación de 2:1 para alcanzar un peso de llenado de aprox. 500 mg. Adicionalmente, se añade 0,5% de talco a las multipartículas. La mezcla se introduce en un sobre de papel de aluminio tubular de tres costuras, que tiene una longitud de alrededor de 70 mm y una anchura de 23 mm.

Ejemplo B.10

5 Los peletes de placebo obtenidos en el ejemplo B.8 se mezclan con los peletes de pantoprazol obtenidos en el ejemplo B.5 que contienen 80 mg de pantoprazol a una relación de 1:2 para alcanzar un peso de llenado de aprox. 500 mg. Como lubricante, se añade 0,5% de talco a las multipartículas. La mezcla se introduce en un sobre de papel de aluminio tubular de tres costuras, que tiene una longitud de alrededor de 70 mm y una anchura de 23 mm.

C. Ensayos comparativos con formas de dosificación en las que no se usó almidón pregelatinizado como auxiliar de la disgregación:

Ejemplo C.1

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

10 I. Peletes activos:

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,7-0,85 mm)	2000,0 g
b.) Carbonato de sodio	128,3 g
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	1350,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	120,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio	18,3 g

a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

15 II. Capa intermedia (subrevestimiento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	88,0 g
g.) Dióxido de titanio	2,0 g
h.) Óxido de hierro LB amarillo	0,2 g
i.) Polivinilpirrolidona K25	37,0 g

20 f. e i. se disuelven en agua (A). Se suspenden g. y h. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 400 g de peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

j.) Eudragit® L 30 D	218,0 g
k.) Citrato de trietilo	6,5 g

25 Se suspendió j. en agua y, tras la adición de k., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre 400,0 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

30 Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco, y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal

para comprimidos.

Ejemplo C.2

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

5

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,5-0,6 mm)	2000,0 g
b.) Carbonato de sodio	128,3 g
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	1350,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	130,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio	18,3 g

a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

10

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	8722 g
g.) Dióxido de titanio	13,7 g
h.) Óxido de hierro LB amarillo	1,5 g
i.) Polivinilpirrolidona K25	10,2 g

f. e i. se disuelven en agua (A). Se suspenden g. y h. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 3000 g de peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

15

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

j.) Eudragit® L 30 D	1730,0 g
k.) Citrato de trietilo	54,0 g

20

Se suspendió j. en agua y, tras la adición de k., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre 3130 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

25

Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco, y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

Ejemplo C.3

Peletes obtenidos mediante revestimiento de Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes de partida de sacarosa (0,7-0,85 mm)	2000,0 g
b.) Carbonato de sodio	115,5 g
c.) Pantoprazol magnésico dihidratado	1215,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	117,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio	18,3 g

a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, bandeja de revestimiento).

5 II. Capa intermedia (subrevestimiento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	88,0 g
g.) Dióxido de titanio	2,0 g
h.) Óxido de hierro LB amarillo	0,2 g
i.) Polivinilpirrolidona K25	37,0 g

10 f. e i. se disuelven en agua (A). Se suspenden g. y h. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 400 g de peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

III. Revestimiento con una capa que es resistente a jugos gástricos (revestimiento entérico):

j.) Eudragit® L 30 D	218,0 g
k.) Citrato de trietilo	6,5 g

15 Se suspendió j. en agua y, tras la adición de k., la dispersión resultante se tamizó a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulverizó sobre 400,0 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

20 Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco, y se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se pueden prensar en comprimidos usando ingredientes adecuados para comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa normal para comprimidos.

Liberación de ingrediente activo:

25 La liberación del ingrediente activo se determinó como se describe en la Farmacopea US (USP XXV; aparato 2; 2 horas HCl 0,1 N, y 1 hora tampón de fosfato pH 6,8; 100 rpm). La Figura 1 muestra la liberación de fármaco después de 1 hora en tampón de fosfato pH 6,8. Como se puede observar, los ejemplos según la invención (ejemplo B6 y B7) muestran una liberación más rápida del fármaco activo.

D. Administración de formas de dosificación según la invención

Ejemplo D.1

30 El sobre obtenido en el ejemplo B.8, B.9 o B.10 se abrió, y el contenido se introdujo en un barril de jeringuilla. Se añadió zumo de manzana al barril de la jeringuilla para suspender los peletes. La suspensión resultante se

administró a un paciente a través de un tubo nasogástrico con un tamaño Charriere 14.

Ejemplo D.2

La mezcla de múltiples partículas obtenida en el ejemplo B.8, B.9 o B.10 se mezcló en una bebida, por ejemplo zumo de manzana, para el consumo por un paciente.

5 Ejemplo D.3

El sobre obtenido en el ejemplo B.8, B.9 o B.10 se vació, y las múltiples partículas se rociaron en un producto alimentario, por ejemplo salsa de manzana, para consumo por un paciente.

Aplicabilidad industrial

10 El procedimiento de fabricación según la invención – pulverizando una suspensión de almidón pregelatinizado junto con otros excipientes adecuados sobre peletes de siembra en un aparato de lecho fluidizado – se puede usar para la producción económica y factible de peletes de confite que contienen una sal magnésica de pantoprazol como ingrediente activo. Tales formas de dosificación se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que están consideradas como tratables o evitables mediante el uso del ingrediente activo particular.

15 Las formas de dosificación según la invención, que contienen la sal magnésica de pantoprazol, se pueden emplear para el tratamiento y prevención de todas las enfermedades que se consideran como tratables o evitables mediante el uso de piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles. En particular, tales formas de dosificación según la invención se pueden emplear en el tratamiento de trastornos del estómago. Los ejemplos que se pueden mencionar en relación con la invención son el tratamiento o profilaxis de úlcera gástrica benigna, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlcera
20 gástrica o duodenal asociada con NSAID en pacientes con un gran riesgo de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento continuo con NSAID o terapia de combinación con antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Tales formas de dosificación según la invención contienen entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 5 y 100 mg, particularmente preferible entre 5 y 80 mg del pantoprazol. Los ejemplos que se pueden mencionar son comprimidos, cápsulas o bolsitas de hoja metalizada que contienen la sal magnésica de pantoprazol
25 en una cantidad que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ó 100 mg de pantoprazol (ácido libre). La administración de la dosis diaria (por ejemplo 40 mg de compuesto activo) se puede llevar a cabo, por ejemplo, en forma de una dosis individual o por medio de un número de dosis de las formas de administración según la invención (por ejemplo 2 veces 20 mg de compuesto activo). En relación con el producto farmacéutico que contiene los peletes según la invención, los peletes se pueden suspender en un vehículo adecuado antes de la administración. Los vehículos
30 adecuados que se pueden mencionar son vehículos fisiológicamente aceptables, que tienen preferiblemente un pH por debajo de 7, preferiblemente por debajo de 6, en particular preferiblemente por debajo de 5,5, a fin de evitar la disolución del revestimiento entérico. Los vehículos fisiológicamente aceptables son, por ejemplo, zumos de frutas tales como zumo de manzana o zumo de naranja, o disoluciones tampón. Otros vehículos adecuados son productos alimentarios tales como salsa de manzana. En una realización según la invención, también se puede administrar a
35 través de un tubo nasogástrico una suspensión de los peletes según la invención en un líquido adecuado (tal como zumo de manzana). Para este fin, la suspensión se proporciona en una jeringuilla y se administra subsiguientemente a través del tubo nasogástrico. Esta forma de administración es particularmente adecuada para pacientes pediátricos o pacientes que tienen dificultades para tragar formulaciones orales sólidas.

40 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica en un mamífero, tal como un ser humano, para la cual está indicado un inhibidor de la bomba de protones, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de pantoprazol magnésico en una forma de dosificación según la invención. En una realización, la afección clínica se selecciona del grupo de úlcera gástrica benigna, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlcera gástrica o duodenal asociada con NSAID en pacientes con un
45 gran riesgo de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento continuo de NSAID y terapia de combinación con antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Las formas de dosificación según la invención se pueden combinar con otros medicamentos, en diversas combinaciones o en una combinación fija. En relación con las formas de administración según la invención, que contienen sal magnésica de pantoprazol como compuestos activos, merece la pena mencionar particularmente
50 combinaciones con compuestos activos antimicrobianos y combinaciones con NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Particularmente, se puede emplear la combinación con agentes antimicrobianos, tales como se emplean para el control del microorganismo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Los ejemplos de compuestos activos antimicrobianos adecuados (activos frente a *Helicobacter pylori*) se describen en el documento EP-A-0.282.131. Los ejemplos de agentes antimicrobianos adecuados para el control del
55 microorganismo *Helicobacter pylori*, que se pueden mencionar, son, por ejemplo, sales de bismuto [por ejemplo subcitrate de bismuto, subsalicilato de bismuto, dihidróxido de citrato de amonio bismuto (III) potasio, óxido de nitrato

de bismuto, tris(tetraoxodialuminato) de dibismuto], pero en particular antibióticos β -lactámicos, por ejemplo penicilinas (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, propicilina, azidocilina, dicloxacilina, fludoxacilina, oxacilina, amoxicilina, bacampicilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina o azlocilina), cefalosporinas (tales como cefadroxilo, cefaclor, cefalexina, cefixima, cefuroxima, cefetamet, cefadroxilo, ceftibuteno, cefpodoxima, cefotetán, cefazolina, cefoperazon, ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefamandol, cefepima, ceftaxidim, cefodizima, cefsulodin, ceftriaxon, cefotiam o cefmenoxima) u otros antibióticos β -lactámicos (por ejemplo aztreonam, loracarbef o meropenem); inhibidores de enzimas, por ejemplo sulbactem; tetraciclinas, por ejemplo tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina o doxiciclina; aminoglucósidos, por ejemplo tobramicina, gentamicina, neomicina, estreptomina, ampicilina, netilmicina, paromomicina o espectinomina; anfenicoles, por ejemplo cloranfenicol o tianfenicol; lincominas y antibióticos macrólidos, por ejemplo clindamicina, lincomicina, eritromicina, claritromicina, espiramicina, roxitromicina o azitromicina, antibióticos polipeptídicos, por ejemplo colistina, polimixina B, teicoplanina o vancomicina; inhibidores de girasas, por ejemplo norfloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, ácido pipemídico, enoxacina, ácido nalidíxico, pefloxacina, fleroxacina u ofloxacina; nitroimidazoles, por ejemplo metronidazol; u otros antibióticos, por ejemplo fosfomicina o ácido fusídico. A este respecto, merece la pena mencionar particularmente la administración de la sal magnésica de pantoprazol con la combinación de una multiplicidad de compuestos activos antimicrobianos, por ejemplo con la combinación de una sal de bismuto y/o tetraciclinas con metronidazol, o la combinación de amoxicilina o claritromicina con metronidazol y amoxicilina con claritromicina.

REIVINDICACIONES

1. Pelete que comprende un pelete de partida estratificado con una capa que comprende un ingrediente activo, un agente disgregante y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que la capa se forma pulverizando una suspensión del agente disgregante que contiene el ingrediente activo y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente activos sobre el pelete de partida, en el que el agente disgregante es almidón de maíz pregelatinizado, y dicho ingrediente activo es una sal magnésica de pantoprazol.
2. Pelete según la reivindicación 1, en el que el pelete de partida se basa en materiales seleccionados del grupo de celulosa, sacarosa, almidón e hidroxipropilmetilcelulosa.
3. Pelete según la reivindicación 1, en el que el tamaño de partículas de los peletes de partida está en el intervalo de 0,25 a 1,4 mm, preferiblemente entre 0,4 y 1,3 mm, y muy particularmente preferido en el intervalo de 0,6 a 1,0 mm.
4. Pelete según la reivindicación 1, en el que el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.
5. Pelete según la reivindicación 1, en el que la cantidad (en porcentaje en peso basado en el núcleo de pelete activo sin revestimientos opcionales adicionales) de almidón de maíz pregelatinizado está en el intervalo de 0,5 a 5%, en el intervalo de 1,0 a 4,0%, o en el intervalo de 2,0 a 3,5%.
6. Pelete según la reivindicación 1, en el que la sal magnésica de pantoprazol se selecciona del grupo de (-)-pantoprazol magnésico, pantoprazol magnésico, (-)-pantoprazol magnésico dihidratado, y pantoprazol magnésico dihidratado.
7. Pelete según la reivindicación 1, en el que la polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa está presente como aglutinante.
8. Pelete según la reivindicación 1, en el que está presente un compuesto inorgánico básico, fisiológicamente tolerado.
9. Pelete según la reivindicación 8, en el que el compuesto inorgánico básico, fisiológicamente tolerado, es la sal farmacológicamente tolerada de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de metal térreo de un ácido débil, o hidróxido u óxido farmacológicamente tolerado de un metal alcalino-térreo o térreo.
10. Pelete según la reivindicación 9, en el que el compuesto inorgánico básico, fisiológicamente tolerado, es carbonato de sodio.
11. Forma de dosificación oral que comprende una sal magnésica de pantoprazol junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende peletes según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
12. Forma de dosificación oral según la reivindicación 11, forma de dosificación la cual se selecciona de cápsulas o comprimidos o peletes introducidos de forma suelta en materiales de envasado primario.
13. Forma de dosificación según la reivindicación 11, la cual es una forma de dosificación sólida en forma de peletes de confite.
14. Forma de dosificación según la reivindicación 11, que es una forma de dosificación de liberación retrasada que comprende una capa entérica, que es soluble en condiciones neutras o alcalinas, y al menos una capa intermedia (capa de subrevestimiento).
15. Forma de dosificación según la reivindicación 11, en la que el pantoprazol magnésico dihidratado o (-)-pantoprazol magnésico dihidratado está presente como ingrediente activo.
16. Forma de dosificación según la reivindicación 15 en forma de pelete, que comprende un núcleo de pelete, una capa intermedia y un revestimiento entérico, en la que el núcleo de pelete se forma a partir de peletes de partida de sacarosa, ingrediente activo, almidón y opcionalmente otros excipientes.
17. Forma de dosificación según la reivindicación 16, en la que el almidón es almidón pregelatinizado.
18. Forma de dosificación según la reivindicación 17, en la que el almidón pregelatinizado es almidón de maíz (parcialmente) pregelatinizado.
19. Forma de dosificación según la reivindicación 11, que comprende un núcleo de pelete, una capa intermedia y un revestimiento entérico, en la que el núcleo de pelete se forma a partir de peletes de partida de sacarosa, pantoprazol magnésico dihidratado o (-)-pantoprazol magnésico dihidratado, carbonato de sodio, PVP 25, almidón pregelatinizado y dodecilsulfato de sodio, la capa intermedia está formada por HPMC, PVP 25, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo, y el revestimiento entérico está formado por Eudragit L 30 D y citrato de trietilo.

20. Forma de dosificación según la reivindicación 19, en la que los peletes de partida de sacarosa se revisten con una capa de pantoprazol magnésico dihidratado o (-)-pantoprazol magnésico dihidratado, carbonato de sodio, PVP 25, almidón pregelatinizado y dodecilsulfato de sodio.
- 5 21. Forma de dosificación según la reivindicación 11, que contiene entre 5 y 100 mg de la sal magnésica de pantoprazol.
22. Forma de dosificación según la reivindicación 21, que contiene una cantidad de la sal magnésica de pantoprazol, que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ó 100 mg de pantoprazol (ácido libre).
23. Forma de dosificación según la reivindicación 21, que contiene una cantidad de la sal magnésica de pantoprazol, que corresponde a 40 mg de pantoprazol (ácido libre).
- 10 24. Procedimiento para fabricar un pelete según la reivindicación 1 pulverizando una suspensión del agente disgregante que contiene el ingrediente activo y opcionalmente otros excipientes sobre peletes de partida y secando los peletes, en el que el agente disgregante es almidón de maíz pregelatinizado.
25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el almidón pregelatinizado es almidón de maíz pregelatinizado.
- 15 26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 y 25, en el que la suspensión es una suspensión acuosa del agente disgregante y el ingrediente activo.
- 20 27. Procedimiento para fabricar una forma de dosificación según la reivindicación 11 pulverizando una suspensión acuosa de almidón pregelatinizado, que contiene adicionalmente sal magnésica de pantoprazol, carbonato de sodio, dodecilsulfato de sodio y PVP como aglutinante, sobre peletes de partida, secando los peletes, revistiéndolos con un subrevestimiento y un revestimiento entérico, mezclando con agentes deslizantes cuando sea aplicable, e introduciendo en cápsulas.
28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el revestimiento entérico se añade después del secado repetido tras revestir con el subrevestimiento.
29. Procedimiento según la reivindicación 28, que se lleva a cabo en un aparato de lecho fluidizado.
- 25 30. Procedimiento para fabricar una forma de dosificación según la reivindicación 11 pulverizando una suspensión acuosa de almidón pregelatinizado, que contiene adicionalmente sal magnésica de pantoprazol, carbonato de sodio, dodecilsulfato de sodio y PVP como aglutinante, sobre peletes de partida, secando los peletes, revistiéndolos con un subrevestimiento y un revestimiento entérico, mezclando con peletes de placebo y agentes deslizantes cuando sea aplicable, e introduciendo en sobres de hoja metalizada.
- 30 31. Forma de dosificación según la reivindicación 20, en la que la capa tiene un grosor entre 80 y 140 μm , 90 y 135 μm , 95 y 130 μm , 100 y 125 μm .

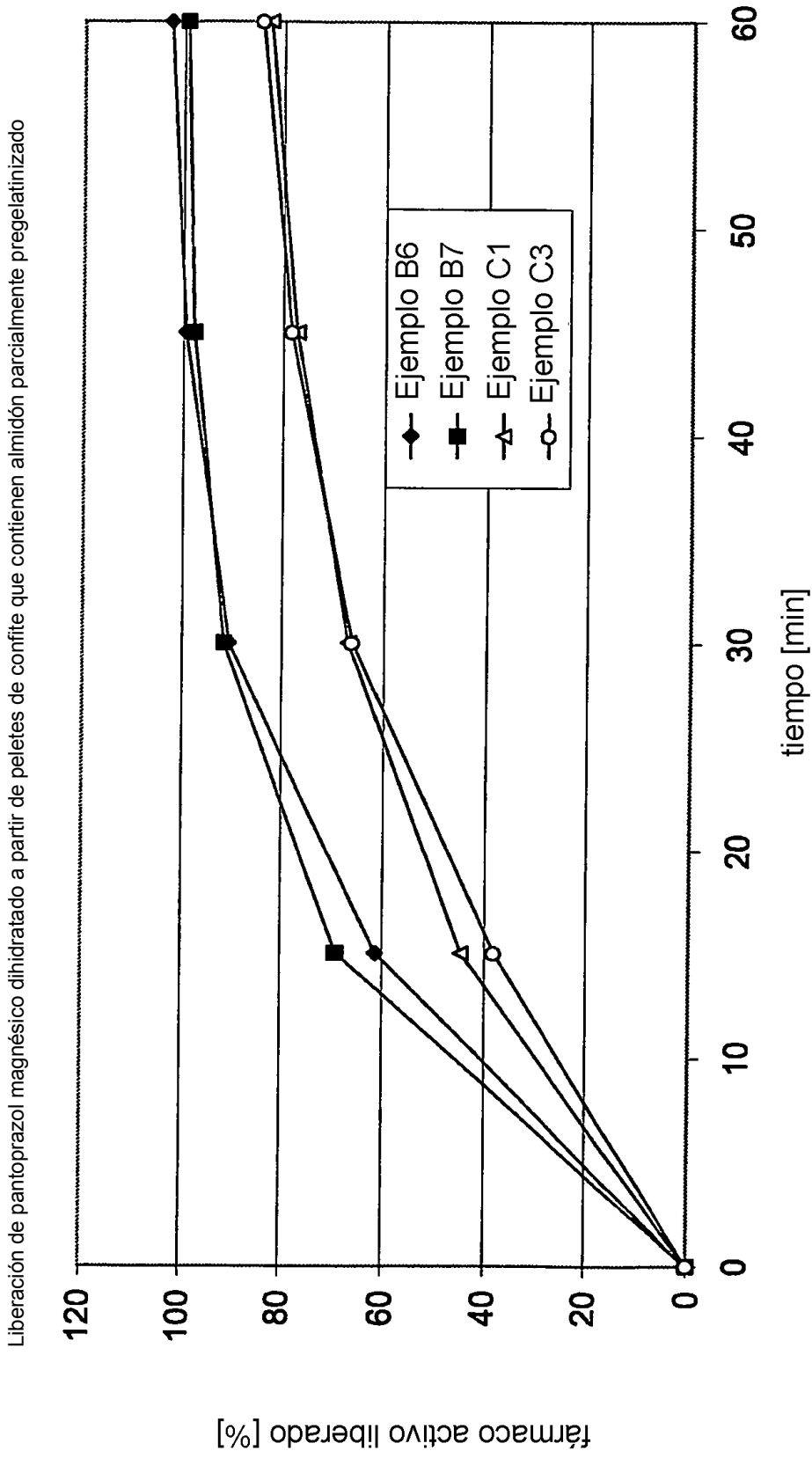


Figura 1