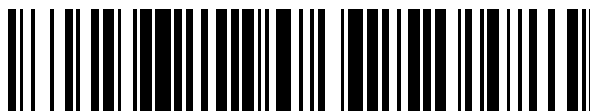


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 654**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01999360 .9**  
96 Fecha de presentación: **06.12.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1341528**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54 Título: **Tableta de desintegración rápida que comprende un ingrediente activo lábil en medio ácido**

30 Prioridad:  
**07.12.2000 EP 00126807**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2012**

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

72 Inventor/es:  
**DIETRICH, Rango;  
LINDER, Rudolf y  
NEY, Hartmut**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 380 654 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

Tableta de desintegración rápida que comprende un ingrediente activo lábil en medio ácido.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una tableta que se desintegra rápidamente que comprende un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido. La invención se refiere también a procesos para producir la tableta.

**Antecedentes de la técnica**

10 Se conoce generalmente el recubrimiento de formas de dosificación oral, v.g. tabletas o pelets, que comprenden un ingrediente activo lábil en medio ácido, con un recubrimiento entérico que, después de pasar a través del estómago, se disuelve rápidamente en el medio alcalino del intestino. Un ejemplo de tales ingredientes activos lábiles en medio ácido comprende los inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido (inhibidores de las  $H^+/K^+$ -ATPasas), en particular piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles como los descritos, por ejemplo, en EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 y EP-A-0 268 956. Debido a su efecto inhibidor de las  $H^+/K^+$ -ATPasas, los mismos son importantes en la terapia de trastornos originados por secreción incrementada de ácido gástrico. Ejemplos de ingredientes activos de este grupo que están ya disponibles en el comercio son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol (INN: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfonil]-1H-benzimidazol (INN: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfonil]-1H-benzimidazol (INN: rabeprazol).

20 Debido a su fuerte tendencia a descomponerse en un medio neutro y, en particular, ácido, con formación asimismo de productos de descomposición fuertemente coloreados, es asimismo necesario en este caso para las preparaciones orales proteger los ingredientes activos del efecto de los ácidos. Con los piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles muy lábiles en el medio ácido es adicionalmente necesario que los mismos se procesen en el núcleo de la tableta o en pelets en la forma de sus sales alcalinas, por ejemplo como sales de sodio, o junto con sustancias alcalinas. Dado que las sustancias adecuadas para recubrimientos entéricos son aquéllas que poseen grupos carboxilo libres, se presenta el problema de que el recubrimiento entérico, debido al medio alcalino en el interior, se disuelve parcial o incluso completamente desde el interior, y los grupos carboxilo libres promueven la descomposición del ingrediente activo. Por consiguiente es necesario proporcionar una capa intermedia de sellado (sub-recubrimiento) entre el recubrimiento entérico y el núcleo o pelet alcalino de la tableta. EP-A-0 244 380 propone que los núcleos que contienen el ingrediente activo junto con compuestos alcalinos o como sal alcalina se recubran con al menos una capa que es soluble en agua o se desintegra rápidamente en agua y está compuesta de sustancias no ácidas, inertes y farmacéuticamente aceptables, antes de la aplicación de la capa entérica. La capa intermedia o capas intermedias actúan como zonas amortiguadoras del pH en las cuales los iones hidrógeno que se difunden hacia dentro desde el exterior sean capaces de reaccionar con los iones hidroxilo que se difunden hacia fuera desde el núcleo alcalino. Con objeto de aumentar la capacidad amortiguadora de la capa intermedia, se propone incorporar sustancias tampón en la o las capas intermedias. Por este proceso es posible en la práctica obtener preparaciones razonablemente estables. Sin embargo, se requieren capas intermedias relativamente gruesas a fin de evitar las alteraciones antiestéticas que ocurren incluso con sólo una ligera descomposición. Adicionalmente, es preciso invertir un esfuerzo considerable a fin de evitar trazas de humedad durante la producción.

40 WO 96/1623, WO 96/01624 y WO 96/01625 describen una forma de dosificación para inhibidores de las  $H^+/K^+$ -ATPasas lábiles en medio ácido en la cual las unidades del ingrediente activo se comprimen juntas con excipientes de tableta para producir una tableta. Las unidades del ingrediente activo están constituidas por núcleos que contienen el inhibidor de las  $H^+/K^+$ -ATPasas lábil en medio ácido junto con compuestos alcalinos o como sal alcalina. Los núcleos de las unidades de ingrediente activo se recubren con una o más capas, y al menos una capa tiene propiedades entéricas. La capa entérica tiene que poseer en este caso características mecánicas tales que la resistencia a los ácidos de las unidades del ingrediente activo no se vea deteriorada por la compresión en tabletas. WO 97/25030 describe el procesamiento de las unidades de ingrediente activo arriba mencionadas para dar una tableta efervescente multiparticulada (unidad múltiple). En este caso, es necesario también que la capa entérica tenga características mecánicas tales que la resistencia a los ácidos de las unidades de ingrediente activo no se deteriore durante la compresión de las unidades de ingrediente activo con los otros ingredientes de la tableta efervescente.

55 EP 0 548 356 describe una forma de tableta multiparticulada que se desintegra rápidamente en la cual el ingrediente activo se encuentra en la forma de microcristales recubiertos o microgránulos recubiertos. Se dice que esta forma de tableta que se desintegra rápidamente ofrece la ventaja de que la misma puede ser ingerida por el paciente muy fácilmente y en cualquier momento, dado que puede tomarse sin agua. Adicionalmente, se dice que esta forma presenta ventajas para aquellos pacientes que tienen dificultades para tragar, tales como, por ejemplo, personas de edad avanzada y niños pequeños. Sería deseable proporcionar análogamente en dicha forma los ingredientes activos lábiles en medio ácido. Sin embargo, como demuestran los antecedentes de la técnica mencionados anteriormente, la producción de formas de dosificación tales como tabletas para ingredientes activos lábiles en medio ácido, en particular para inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido requiere procesos técnicamente

complicados debido a que es necesario, por ejemplo, evitar que la resistencia a los ácidos de las unidades de ingrediente activo se deteriore durante la compresión del ingrediente activo con los excipientes de la tableta.

### **Descripción de la invención**

5 Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que se desintegra rápidamente para la administración oral de ingredientes activos lábiles en medio ácido que puede producirse sin gran complejidad técnica, es estable y exhibe una susceptibilidad de control satisfactoria de suministro del ingrediente activo. Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación que se desintegra rápidamente en la cual es innecesario proteger un ingrediente activo lábil en medio ácido por un recubrimiento entérico.

10 Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que este objeto puede lograrse por una tableta que se desintegra rápidamente que comprende una pluralidad de unidades individuales de ingrediente activo junto con uno o más excipientes farmacéuticos, en donde el ingrediente activo lábil en medio ácido está presente en las unidades individuales de ingrediente activo en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos una parafina sólida y una o más sustancias del grupo de alcohol graso, triglicérido y éster de ácido graso, y donde están presentes excipientes farmacéuticos que, en la ingestión oral de la tableta, producen una desintegración rápida de la misma.

15 La invención se refiere por tanto a una tableta que se desintegra rápidamente para administración oral de un ingrediente activo lábil en medio ácido de acuerdo con la reivindicación 1.

20 La invención se refiere adicionalmente a una tableta que se desintegra rápidamente para administración oral de un ingrediente activo lábil en medio ácido que comprende una pluralidad de unidades individuales de ingrediente activo junto con uno o más excipientes farmacéuticos, donde el ingrediente activo lábil en medio ácido está presente en las unidades individuales de ingrediente activo i) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida, ii) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida o iii) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida, y donde están presentes excipientes que, en la ingestión oral de la tableta, producen una desintegración rápida de la tableta.

25 Materias objeto adicionales son evidentes por las reivindicaciones.

30 Las numerosas unidades individuales de ingrediente activo (a las que se hace referencia en lo sucesivo como preparaciones) para los propósitos de la invención comprenden numerosas unidades individuales en las cuales al menos una partícula de ingrediente activo, preferiblemente una pluralidad de partículas de ingrediente activo, está presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos una parafina sólida y una o más sustancias del grupo de alcohol graso, triglicérido y éster de ácido graso. Una pluralidad de partículas de ingrediente activo está presente preferiblemente i) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida, ii) en una matriz compuesta de una mezcla de al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida o iii) en una matriz compuesta de una mezcla de al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida. El ingrediente activo está presente preferiblemente en la matriz en una distribución esencialmente uniforme, en particular en la dispersión o solución homogénea. Las unidades de ingrediente activo son preferiblemente microesferas.

40 Las unidades de ingrediente activo de la invención se distinguen en particular por una elevada estabilidad, una liberación de ingrediente activo que puede controlarse por el tamaño de partícula y la composición de la matriz, características de flujo satisfactorias, buena compresibilidad y un suministro uniforme del ingrediente activo. Es particularmente digno de mención el hecho de que las unidades de ingrediente activo de la invención pueden procesarse ulteriormente en un gran número de formas de dosificación farmacéutica sin perder por ello una funcionalidad dada (tal como enmascaramiento del sabor, resistencia al jugo gástrico, ralentización de la liberación). Así, por ejemplo, durante la compresión de las unidades de ingrediente activo de la invención, no se observa pérdida alguna de funcionalidad aun cuando se produzca deformación de las unidades del ingrediente activo, lo cual ocurre en algunas circunstancias. En contraste con esto, con los pelets convencionales que tienen un recubrimiento funcional (tal como enmascaramiento del sabor, resistencia al jugo gástrico, ralentización de la liberación) se observa que durante el procesamiento ulterior en las formas de dosificación, por ejemplo durante la compresión en tabletas, se produce un cierto grado de deterioro del recubrimiento y por consiguiente de la funcionalidad. Esto puede conducir también a una liberación indeseable del ingrediente activo en algunos casos.

50 El tamaño de partícula de las unidades individuales es ventajosamente menor que o igual a 2 mm, preferiblemente 50-800  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferible 50-700  $\mu\text{m}$  y de modo muy particularmente preferible 50-600  $\mu\text{m}$ . Se prefieren microesferas con un tamaño de partícula de 50-500  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferible de 50-400  $\mu\text{m}$ . Son particularmente preferidas microesferas monomodales con un tamaño de partículas de 50-400  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferible 50-200  $\mu\text{m}$ .

55 Inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido (inhibidores de las  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPasas) en el sentido de la presente invención que deben mencionarse particularmente son piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles sustituidos como los descritos, 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. Los que pueden mencionarse como preferidos en este contexto son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil-sulfinil]-1 H-benzimidazol (INN: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: rabeprazol).

Inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido adicionales, por ejemplo fenilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles sustituidos, cicloheptapiridin-9-ilsulfinil-1H-benzimidazoles o piridin-2-ilmetilsulfinil-tienoimidazoles se describen en DE-A 35 31 487, EP-A-0 434 999 y EP-A-0 234 485. Ejemplos que pueden mencionarse son 2-[2-(N-isobutil-N-metilamino)benzilsulfinil]bencimidazol (INN: leminoprazol) y 2-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilsulfinil)-1H-benzimidazol (INN: nepaprazol).

Los inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido son compuestos quirales. La expresión "inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido" abarca también los enantiómeros puros de los inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido y sus mixturas en cualquier relación de mezcla. Enantiómeros puros que pueden mencionarse a modo de ejemplo son 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (INN: esomeprazol) y (-)-pantoprazol.

Los inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido están presentes además como tales o, preferiblemente, en la forma de sus sales con bases. Ejemplos de sales con bases que pueden mencionarse son sales de sodio, potasio, magnesio o calcio. Si los inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido se aíslan en forma cristalina, los mismos pueden contener cantidades variables de disolvente. El término inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido representa también por tanto de acuerdo con la invención todos los solvatos, en particular todos los hidratos, de los inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido y sus sales. Un hidrato de la sal de un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido de este tipo con una base se describe, por ejemplo, en WO 91/19710.

Inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido que pueden mencionarse como particularmente preferidos son pantoprazol-sesquihidrato de sodio (= pantoprazol-sodio x 1,5 H<sub>2</sub>O), (-)-pantoprazol-sesquihidrato de sodio, pantoprazol-dihidrato de magnesio, omeprazol-magnesio, omeprazol y esomeprazol.

El alcohol graso es preferiblemente un alcohol primario lineal, saturado o insaturado con 10-30 átomos de carbono. El mismo es preferiblemente un alcohol primario con 10 a 18 átomos de carbono en cadenas lineales. Ejemplos de alcoholes grasos que pueden mencionarse son alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol laurílico o alcohol estearílico, con preferencia para alcohol cetílico. Es posible también, en caso deseado, que estén presentes mixturas de alcoholes grasos.

El triglicérido es glicerol con sus tres grupos hidroxilo esterificados por ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos son preferiblemente ácidos carboxílicos monobásicos con 8 a 22 átomos de carbono, con preferencia ácidos carboxílicos existentes naturalmente. En este caso es posible que los ácidos carboxílicos sean diferentes o, preferiblemente, idénticos. Ejemplos que pueden mencionarse son triestearato, tripalmitato y, de modo particularmente preferible, trimiristato (estos triglicéridos están disponibles comercialmente bajo el nombre Dynasan 118, 116 y 114, respectivamente). Es asimismo posible, en caso deseado que estén presentes mixturas de triglicéridos.

El éster de ácido graso es el éster de un alcohol con un ácido graso. El alcohol es preferiblemente en este caso un alcohol primario lineal, saturado o insaturado con 10-30, preferiblemente con 12 a 18 átomos de carbono. El ácido graso es preferiblemente un ácido carboxílico monobásico con 8 a 22, en particular 12 a 18, átomos de carbono, preferiblemente un ácido carboxílico existente naturalmente. Los ésteres de ácidos grasos preferidos de acuerdo con la invención tienen un punto de fusión superior a 30°C. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos que pueden mencionarse son palmitato de cetilo, que está disponible comercialmente por ejemplo bajo el nombre Cutina® CP. En caso deseado, es también posible que estén presentes mixturas de ésteres de ácidos grasos.

La parafina sólida es preferiblemente paraffinum solidum (ceresina). Es asimismo posible utilizar alternativamente ozoquerita, por ejemplo. En caso deseado, también es posible utilizar mixturas.

En caso deseado, las mixturas en las unidades individuales de ingrediente activo pueden incluir uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente adecuados. Otros excipientes adecuados que pueden mencionarse a modo de ejemplo, son polímeros, esteroides y compuestos básicos.

Ejemplos de polímeros que pueden mencionarse son povidona (v.g. Kollidon® 17, 30 y 90 de BASF), copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo y poli(acetato de vinilo). Otros compuestos que pueden mencionarse son éteres de celulosa [tales como, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa (Ethocel®) e hidroxipropilmetilcelulosa], ésteres de celulosa [tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP50 y HP55) o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)], copolímero ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero ácido metacrílico/metacrilato de etilo (Eudragit® L). El polímero es preferiblemente povidona o etilcelulosa. En caso deseado, es posible que estén presentes también mixturas de

polímeros. Por adición de polímeros adecuados, es posible, por ejemplo, influir las propiedades farmacéuticas de las unidades individuales de ingrediente activo (v.g. suministro del ingrediente activo).

El esteroles es preferiblemente un fitosterol o un zoosterol. Ejemplos de fitosteroles que pueden mencionarse son ergosterol, estigmasterol, sitosterol, brassicasterol y campesterol. Ejemplos de zoosteroles que pueden mencionarse son colesterol y lanosterol. En caso deseado, es también posible que estén presentes mezclas de esteroides.

Ejemplos de compuestos básicos adecuados son sales básicas inorgánicas tales como carbonato de amonio y carbonato de sodio, aminas tales como meglumina, di-, trietilamina y TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o aminas grasas tales como estearilamina. La estearilamina puede mencionarse como preferida. La adición de compuestos básicos a las mezclas en las unidades individuales da como resultado preparaciones particularmente estables y previene posibles decoloraciones.

La proporción (en porcentaje en peso) de ingrediente activo en la unidad individual de ingrediente activo es ventajosamente 1-90%. La proporción de ingrediente activo es preferiblemente 2-70%, de modo particularmente preferible 5-40%, y en particular 10-20%. La proporción de alcohol graso en la unidad individual de ingrediente activo es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de modo particularmente preferible 20-60% y en particular 30-60%. La proporción de triglicérido en la unidad individual de ingrediente activo es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de modo particularmente preferible 20-60% y en particular 30-60%. La proporción de éster de ácido graso en la unidad individual de ingrediente activo es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de modo particularmente preferible 20-60% y en particular 30-60%. La proporción de parafina sólida es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-60% y en particular 30-60%. Si está presente, la proporción de polímero en la unidad individual de ingrediente activo es convenientemente 1-25%, preferiblemente 1-10%, de modo particularmente preferible 5-10%. Si está presente, la proporción de esteroles es convenientemente 1-10%, preferiblemente 1-5%. Si está presente, la proporción de compuesto básico es 0,05-5%, preferiblemente 0,1-1%.

Las unidades individuales de ingrediente activo preferidas de la invención están constituidas por 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de alcohol graso, 10-60% parafina sólida, 1-15% polímero y 0,1-2% de un compuesto básico. Unidades individuales de ingrediente activo adicionales particularmente preferidas de la invención están constituidas por 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de triglicérido, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-2% de un compuesto básico. Otras unidades individuales de ingrediente activo particularmente preferidas de la invención están constituidas por 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de éster de ácido graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-2% de un compuesto básico.

Unidades individuales de ingrediente activo particularmente preferidas de la invención están constituidas por 5-40% de ingrediente activo, 20-60% de alcohol graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-1% de un compuesto básico. Unidades individuales de ingrediente activo adicionales particularmente preferidas de la invención están constituidas por 5-40% de ingrediente activo, 20-60% de triglicérido, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-1% de un compuesto básico. Otras unidades individuales de ingrediente activo particularmente preferidas de la invención están constituidas por 5-40% de ingrediente activo, 20-60% de éster de ácido graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-1% de un compuesto básico.

Ejemplos de las unidades de ingrediente activo de la invención contienen 5-40% de pantoprazol-sodio sesquihidratado, 10-40% de alcohol cetílico, 5-60% de parafina sólida, 1-5% de polímero y 0,1-0,2% de un compuesto básico. Ejemplos adicionales de las unidades de ingrediente activo de la invención contienen 5-40% de pantoprazol-sodio sesquihidratado, 10-40% de tripalmitato de glicerilo, 5-60% de parafina sólida, 1-5% de polímero y 0,1-0,2% de un compuesto básico. Otros ejemplos de unidades de ingrediente activo de la invención contienen 5-40% de pantoprazol-sodio sesquihidratado, 10-40% de tripalmitato de glicerilo, 5-60% de parafina sólida, 1-5% de polímero y 0,1-0,2% de un compuesto básico. Otros ejemplos adicionales de unidades de ingrediente activo de la invención contienen 10-20% de pantoprazol-sodio sesquihidratado, 20-40% de triglicérido, 40-70% de parafina sólida, 1-5% de esteroles y 0,05-0,1% de un compuesto básico.

Las unidades individuales de ingrediente activo pueden producirse por ejemplo mediante secado por pulverización o, preferiblemente, mediante solidificación por pulverización, en particular también por prilling (perlado) por pulverización. La producción se efectúa de modo particularmente preferible por prilling, en particular por prilling mediante vibración.

Para la solidificación por pulverización o prilling, el alcohol graso, triglicérido y/o el éster de ácido graso se licúan convenientemente junto con la proteína sólida y, en caso deseado, otros excipientes para proporcionar una masa fundida clara. El ingrediente activo se disuelve o dispersa en esta solución, y la solución o dispersión resultante se pulveriza o, preferiblemente, se somete a prilling en un aparato adecuado. Preferiblemente se utiliza una dispersión del ingrediente activo en una masa fundida de los excipientes.

La solidificación por pulverización tiene lugar de una manera conocida per se. Una descripción detallada de esta técnica puede encontrarse en P.B. Deasy, Microencapsulation and Related Drug Processes (1984).

Las unidades individuales de ingrediente activo se producen de modo particularmente preferible por solidificación a partir de una fase líquida mediante generación de gotas por medio de toberas vibrantes y solidificación de las gotas que se forman, después que las mismas se han estabilizado, mediante secado o enfriamiento en un medio adecuado (preferiblemente gaseoso o líquido). El medio adecuado puede ser, por ejemplo, un gas enfriado tal como aire o nitrógeno. Procesos de este tipo y aparatos correspondientes se describen en DE 27 25 924, EP 0 467 221, WO 99/33555 y WO 00/24382. En este contexto, se prefiere particularmente que la fase líquida que fluye a la tobera se mantenga a una temperatura constante. La solidificación tiene lugar preferiblemente por enfriamiento instantáneo en un medio de enfriamiento adecuado. En el prilling, se prefiere además que la fase líquida que fluye a la tobera, la tobera vibrante y las gotas formadas por prilling se mantengan a una temperatura constante hasta que se ha estabilizado su forma esférica, y que la solidificación de las gotas después de su estabilización se lleve a cabo instantáneamente por enfriamiento con un medio de refrigeración gaseoso o líquido. Sistemas adecuados para prilling por medio de toberas vibrantes son comercializados, por ejemplo, por Brace GmbH, Alzenau, Alemania. Por medio de prilling utilizando toberas vibrantes es posible obtener las unidades individuales de ingrediente activo en forma de microesferas con un espectro monomodal estrecho de tamaños de partícula en el intervalo de tamaños de partícula de 50  $\mu\text{m}$  a 2 mm. El espectro monomodal estrecho de tamaños de partícula y la forma esférica uniforme de las microesferas obtenidas de este modo se espera que den como resultado una superficie uniformemente lisa, un suministro uniforme y definido del ingrediente activo y, en relación con el paso a través del estómago en el caso de formas de dosificación orales (debido a las partículas pequeñas), un comportamiento semejante al de una solución. Las microesferas de la invención se distinguen en particular por una alta estabilidad, una liberación de ingrediente activo que puede controlarse por el tamaño de partícula y la composición de la matriz, características satisfactorias de flujo, buena compresibilidad y un suministro uniforme de ingrediente activo. Es particularmente digno de mención que las microesferas pueden procesarse ulteriormente en un gran número de formas de dosificación farmacéuticas sin perder por ello una funcionalidad dada (tal como enmascaramiento del sabor, resistencia al jugo gástrico, ralentización de la liberación). Así, por ejemplo, durante la compresión de las microesferas de la invención para obtener la tableta de desintegración rápida de la invención se observa que no se produce pérdida alguna de funcionalidad, en particular de la resistencia a los ácidos. La compresión de los pelets con un recubrimiento entérico para formar tabletas puede ser, sin embargo, como se describe al principio, difícil debido a que existe siempre el riesgo de que la compresión vaya asociada a un deterioro del recubrimiento y por tanto de la funcionalidad, conduciendo así a una liberación o descomposición indeseable del ingrediente activo.

Las microesferas son preferiblemente microesferas monomodales con un intervalo de tamaños de partícula de 50-800  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 50-500  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferible 50-400  $\mu\text{m}$  y en particular 50-200  $\mu\text{m}$ . Las microesferas comprenden preferiblemente un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido.

El tamaño de partícula del ingrediente activo empleado en el secado por pulverización o la solidificación por pulverización, prilling o prilling con vibración es ventajosamente menor que o igual a 100  $\mu\text{m}$ , en particular menor que 40  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula está comprendido preferiblemente en el intervalo 1-20  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferible en el intervalo 3-15  $\mu\text{m}$ . Dicho tamaño de partícula puede conseguirse, por ejemplo por molienda del ingrediente activo en un molino adecuado.

Las unidades individuales de ingrediente activo (preparaciones) de la invención pueden procesarse luego adicionalmente junto con excipientes que llevan a cabo una desintegración rápida de la tableta durante la ingestión oral para dar la forma de dosificación de la invención. Excipientes adecuados son, en particular, aquellos excipientes que en la ingestión oral de la tableta producen una desintegración rápida de la misma. Los excipientes que en la ingestión oral de la tableta producen desintegración rápida de la tableta comprenden preferiblemente una o más sustancias seleccionadas del grupo de cargas y desintegrantes. Uno o más excipientes adicionales del grupo de lubricantes, aromas, sustancias saborizantes y sustancias tensioactivas están presentes preferiblemente en la forma de dosificación de desintegración rápida de la invención. Pueden estar presentes también aglomerantes en caso deseado. La forma de dosificación que se desintegra rápidamente comprende en particular con preferencia una mezcla de al menos una carga, un desintegrante y un lubricante. Cargas adecuadas de acuerdo con la invención son en particular cargas básicas tales como carbonato de calcio (v.g. MagGran® CC o Destab® 95) y carbonato de sodio, alcoholes-azúcar tales como manitol (v.g. Pearlitol® o Parteck® M), sorbitol (v.g. Karion®), xilitol o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo, celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa, levulosa, sacarosa y dextrosa. En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación que se desintegra rápidamente comprende una carga básica tal como carbonato de sodio o carbonato de calcio. En un desarrollo preferido adicional de la invención, la forma de dosificación que se desintegra rápidamente de la invención comprende como carga una mezcla de una carga básica (en particular carbonato de calcio) y un alcohol-azúcar (en particular sorbitol o manitol). Desintegrantes adecuados de acuerdo con la invención son, en particular, polivinilpirrolidona insoluble (PVP insoluble, crospovidona), carboxi-metil-almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, ácido alginico y almidones capaces de llevar a cabo la función de un desintegrante (v.g. Starch 1500). Lubricantes adecuados que pueden mencionarse son estearil-fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice altamente dispersa (Aerosil). Sustancias tensioactivas adecuadas que pueden mencionarse son laurilsulfato de sodio o Tween® 20, 60 u 80. Aglomerantes adecuados de acuerdo con la invención son polivinilpirrolidona (PVP, Polyvidon® K25, 90) o mezclas de PVP con poli(acetato de vinilo) (v.g. Kollidon® 64), gelatina, mucílago de almidón de maíz, almidones preinchados (Starch 1500), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

En otra realización de la invención, la tableta que se desintegra rápidamente contiene uno o más aditivos básicos (alcalinos), en particular aditivos que se saben tienen actividad antiácida en el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con exceso de excreción de ácido gástrico. Ejemplos de tales aditivos básicos que tienen actividad antiácida que pueden mencionarse en conexión con la invención son compuestos tampón alcalinos tales como fosfato trisódico, fosfato disódico, fosfatos tales como fosfato de aluminio, hidróxidos tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato-dihidróxido de aluminio y sodio; óxidos, tales como óxido de aluminio u óxido de magnesio, carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, aminoácidos alcalinos o sales alcalinas de aminoácidos tales como glicina sódica o sales adecuadas de ácidos grasos tales como oleato de potasio, oleato de amonio o sales de bismuto tales como nitrato de bismuto alcalino, galato de bismuto, o silicatos tales como silicato de aluminio y magnesio, trisilicato de magnesio, o magaldrato o meglumina (USP 24) o trometamol (Ph. Eur.) o hidrotalcita. En una realización preferida de la invención, el aditivo básico es una carga básica. Para tabletas de acuerdo con la invención que se desintegran rápidamente, que contienen uno o más aditivos básicos (alcalinos) con actividad antiácida, se observa, sorprendentemente, un comienzo de acción rápido y un acortamiento de la duración del tratamiento, en el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con exceso de excreción de ácido.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la tableta acabada) de carga en la tableta que se desintegra rápidamente es ventajosamente de 1 a 99% en peso. La proporción de carga es preferiblemente de 30 a 95% en peso, y la proporción es, de modo muy particularmente preferible, 60 a 85% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la tableta acabada) de desintegrante en la tableta que se desintegra rápidamente es usualmente de 1 a 30% en peso. La proporción de desintegrante es preferiblemente de 2 a 15% en peso. La proporción de desintegrante es de modo particularmente preferible de 5 a 10% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la tableta acabada) de lubricante en la tableta que se desintegra rápidamente es usualmente de 0,1 a 5% en peso. La proporción de lubricante es preferiblemente de 0,3 a 3% en peso. La proporción de lubricante es de modo particularmente preferible de 0,5 a 2% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la tableta acabada) de unidades individuales de ingrediente activo en la tableta que se desintegra rápidamente es usualmente de 1 a 90% en peso. La proporción de unidades individuales de ingrediente activo es preferiblemente hasta 70% en peso, en particular de 10 a 50% en peso. La proporción es de modo muy particularmente preferible de 15 a 25% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la tableta acabada) de aglomerante puede ser hasta 10% en peso, y puede ser preferiblemente hasta 5% en peso.

Preferiblemente, el aditivo básico está presente en una cantidad suficiente para causar un comienzo de acción rápido en el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con exceso de excreción de ácido gástrico. La proporción (en porcentaje en peso basado en la tableta acabada) de aditivo básico es preferiblemente de 0,5 a 80% en peso. Se prefiere particularmente que la cantidad de aditivo básico en la tableta que se desintegra rápidamente sea de 3 a 30% en peso.

Si se desea, una o más sustancias saborizantes (v.g. sabores o edulcorantes) pueden estar presentes adicionalmente en la tableta que se desintegra rápidamente. Esto hace posible, por ejemplo, conseguir una mejora del sabor de la tableta que se desintegra rápidamente. Estas sustancias se añaden en cantidades convencionales.

La tableta que se desintegra rápidamente se produce por procesos conocidos por el técnico experto. La tableta que se desintegra rápidamente se produce de modo preferible por

- i) mezcla en seco de carga y/o desintegrante;
- ii) producción de gránulos de carga y aglomerante y mezcla de los gránulos con un desintegrante o
- iii) granulación en seco (briqueteado o compactación) de uno o más componentes excipientes.

Las unidades individuales de ingrediente activo se añaden subsiguientemente a las mezclas obtenidas en i), ii) o iii) y a continuación, en caso deseado, se añaden sabores/sustancias saborizantes y finalmente también uno o más lubricantes. La mezcla obtenida de esta manera puede comprimirse en una prensa de tabletas en condiciones convencionales.

La desintegración rápida de la tableta significa de acuerdo con la invención desintegración de la tableta en aproximadamente 60 segundos o menos cuando la tableta se somete a un test de desintegración como se describe en la Farmacopea Europea (3ª edición, 1997), 2.9.1, tiempo de desintegración de tabletas y cápsulas.

Las tabletas de la invención que se desintegran rápidamente comprenden el ingrediente activo lábil en medio ácido en la dosis habitual para el tratamiento del trastorno particular. Los inhibidores de las bombas de protones de la invención lábiles en medio ácido pueden emplearse para el tratamiento y la prevención de todos los trastornos que se consideran tratables o que pueden prevenirse por el uso de piridin-2-ilmetil-sulfonil-1H-benzimidazoles. En particular, las tabletas de la invención que se desintegran rápidamente pueden emplearse para el tratamiento de trastornos gástricos. Tales tabletas que se desintegran rápidamente contienen entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 5 y 60

mg, de un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido. Ejemplos que pueden mencionarse son tabletas que contienen 10, 20, 40 ó 50 mg de pantoprazol. La dosis diaria (v.g. 40 mg de ingrediente activo) puede administrarse, por ejemplo, en la forma de una sola dosis o por medio de una pluralidad de dosis de las tabletas de la invención (v.g. 2 x 20 mg de ingrediente activo).

- 5 Las tabletas de la invención pueden combinarse con otros medicamentos, sea en combinaciones diferentes o en una combinación fija. Combinaciones dignas de mención en conexión con las formas de dosificación de la invención que comprenden inhibidores de las bombas de protones lábiles en medio ácido como ingredientes activos son las combinaciones con ingredientes activos antimicrobianos y combinaciones con NSAIDs (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos). Debe hacer mención particular de la combinación con agentes antimicrobianos como los que se emplean para controlar el microbio *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Ejemplos de ingredientes activos antimicrobianos adecuados (activos contra *Helicobacter pylori*) se describen en EP-A-0 282 131. Ejemplos de agentes antimicrobianos que son adecuados para controlar el microbio *Helicobacter pylori* y pueden mencionarse a modo de ejemplo son sales de bismuto [v.g. subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, citrato-dihidróxido de amonio-bismuto (III)-potasio, nitrato-óxido de bismuto, tris(tetraoxodialuminato) de dibismuto], pero especialmente antibióticos  $\beta$ -lactámicos, por ejemplo penicilinas (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, propicilina, azidocilina, di-cloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, amoxicilina, bacampicilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina o azlocilina), cefalosporinas (tales como cefadroxil, cefaclor, cefalexina, cefixima, cefuroxima, cefetamet, ceftibutén, cefpodoxima, cefotetán, cefazolina, cefoperazona, ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefamandol, cefepima, cefoxitina, cefodizima, cefsulodin, ceftriaxona, cefotiam o cefmenoxima) u otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos (v.g. aztreonam, loracarbef o meropenem); inhibidores enzimáticos, por ejemplo sulbactam; tetraciclinas, por ejemplo tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina o doxiciclina; aminoglucósidos, por ejemplo tobramicina, gentamicina, neomicina, estreptomina, amikacina, netilmicina, paromomicina o espectinomicina; anfenicoles, por ejemplo cloranfenicol o tianfenicol; lincomicinas 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 norfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacin, ácido pipemídico, enoxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, fleroxacin u ofloxacin; nitroimidazoles, por ejemplo metronidazol; u otros antibióticos, por ejemplo fosfomicina o ácido fusídico. Particularmente digna de mención en este contexto es la administración de un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido junto con la combinación de una pluralidad de ingredientes activos antimicrobianos, por ejemplo con la combinación de una sal de bismuto y/o tetraciclina con metronidazol o la combinación de amoxicilina o claritromicina con metronidazol y amoxicilina con claritromicina.

La producción de tabletas y preparaciones de la invención se describe a modo de ejemplo a continuación. Los ejemplos que siguen explican la invención en detalle sin limitarla.

### **Ejemplos**

#### **Producción de las unidades de ingrediente activo**

##### **Ejemplo 1**

50 g de parafina sólida, 34,9 g de alcohol cetílico y 0,1 g de estearilamina se convierten en una masa fundida clara. Se disuelven en la masa fundida clara 5,0 g de povidona. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 10,0 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido, y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

##### **Ejemplo 2**

55 g de parafina sólida, 30,9 g de alcohol cetílico y 0,1 g de estearilamina se convierten en una masa fundida clara. Se disuelven en la masa fundida clara 4,0 g de povidona. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 10,0 g de pantoprazol-magnesio y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido, y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

##### **Ejemplo 3**

50 45,0 g de parafina sólida, 33,8 g de alcohol cetílico, 1,0 g de  $\beta$ -sitosterol y 0,2 g de estearilamina se convierten en una masa fundida clara. Se disuelven en la masa fundida clara 1,0 g de povidona y 4,0 g de etilcelulosa. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 15,0 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido, y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

##### **Ejemplo 4**

55 52,0 g de parafina sólida, 30,3 g de alcohol cetílico y 0,2 g de estearilamina se convierten en una masa fundida clara. Se disuelven en la masa fundida clara 5,0 g de povidona. A una temperatura entre 56 y 60°C se añaden 12,5 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido, y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.



**Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)**

77,2 g de alcohol cetílico y 0,3 g de estearilamina se convierten en una masa fundida clara. Se disuelven en la masa fundida clara 10,0 g de povidona. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 12,5 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido, y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 6**

47 g de parafina sólida, 40 g de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116, de Hüls) y 3 g de sitosterol se convierten en una masa fundida clara a 100°C y se enfrían a 55-60°C. Se añaden 10 g de lansoprazol y se suspenden homogéneamente. La suspensión se pone en el recipiente de alimentación de una unidad de prilling (de Brace) y se somete a prilling a través de una tobera de 200 µm a aproximadamente 0,1 bar. Se transmite una vibración periódica con una frecuencia de aproximadamente 390 Hz a la cabeza de la tobera durante esta operación. Las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento con aire a una temperatura de -30°C.

**Ejemplo 7**

15 g de trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), 15 gramos de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116), 50 gramos de parafina sólida y 5 g de colesterol se convierten en una masa fundida clara a aproximadamente 100°C. La masa fundida clara se enfría a aproximadamente 55-65°C, se añaden 15 g de rabeprazol, se dispersa uniformemente el ingrediente activo, y la suspensión homogénea se somete a prilling como en el Ejemplo 6.

**Ejemplo 8**

10 g de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116), 20 g de trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), 52 g de parafina sólida y 3 g de sitosterol se convierten en una masa fundida clara a aproximadamente 100°C. La masa fundida clara se enfría a 55-65°C. Se añaden 15 g de omeprazol Mg y se suspenden homogéneamente. La suspensión se pone en el recipiente de alimentación de una unidad de prilling (de Brace) y se somete a prilling a través de una tobera de 200 µm a 90 mbar. Se transmite una vibración periódica con una frecuencia de aproximadamente 400 Hz a la cabeza de la tobera durante esta operación. Las gotas resultantes se solidifican con aire a una temperatura de -30°C en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 9**

18 g de triestearina, 60 g de parafina sólida y 5 g de colesterol se convierten en una masa fundida clara. La masa fundida clara se enfría a 56-60°C. Se introducen 10 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se dispersan homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido en una unidad de prilling (de Brace) con toberas vibrantes, y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 10**

18 g de palmitato de cetilo, 40 g de parafina sólida y 2 g de colesterol se convierten en una masa fundida clara. La masa fundida clara se enfría a 56-60°C. Se introducen 10 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se homogeneizan hasta que resulta una suspensión uniforme. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido en una unidad de prilling (de Brace) con toberas vibrantes, y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 11**

50 g de parafina sólida y 40 g de palmitato de cetilo (Cutina® CP) se convierten en una masa fundida clara a 100°C. La masa fundida clara se enfría a 50-60°C. Se introducen 10 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido en una unidad de prilling (de Brace) con toberas vibrantes (tobera de 200 µm), y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 12**

50 g de parafina sólida y 40 g de alcohol cetílico se convierten en una masa fundida clara a 100°C. La masa fundida clara se enfría a 50-60°C. Se introducen 10 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido en una unidad de prilling (de Brace) con toberas vibrantes (tobera de 200 µm), y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 13**

50 g de parafina sólida y 40 g de trimiristato de glicerilo se convierten en una masa fundida clara a 100°C. La masa fundida clara se enfría a 50-60°C. Se introducen 10 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido en una unidad de prilling (de Brace) con toberas vibrantes (tobera de 200 µm), y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 14**

- 5 47 g de parafina sólida y 40 g de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116, de Hüls) y 3 g de sitosterol se convierten en una masa fundida clara a 100°C y se enfrían a 50-60°C. Se añaden 10 g de lansoprazol y se suspenden homogéneamente. La suspensión se pone en el recipiente de alimentación de una unidad de prilling (de Brace) y se somete a prilling desde una tobera de 200 µm a aproximadamente 0,1 bar. Se transmite una vibración periódica con una frecuencia de aproximadamente 390 Hz a la cabeza de la tobera durante esta operación. Las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento con aire a una temperatura de -30°C.

**Ejemplo 15**

- 10 30 g de triestearina, 60 g de parafina sólida y 4 g de sitosterol y 0,07 g de estearilamina se convierten en una masa fundida clara. La masa fundida clara se enfría a 56-60°C. Se introducen 15 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se dispersan homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido en una unidad de prilling (de Brace) con toberas vibrantes, y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 16**

- 15 17,5 g de trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), 67,5 g de parafina sólida y 5 g de colesterol se convierten en una masa fundida clara a aproximadamente 100°C. La masa fundida clara se enfría a aproximadamente 55-65°C. Se añaden 10 g de pantoprazol, se dispersa uniformemente el ingrediente activo, y la suspensión homogénea se somete a prilling como en el ejemplo 6.

**Ejemplo 17**

- 20 56,7 g de alcohol cetílico, 3 g de copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 15 g de parafina sólida, 15 g de palmitato de cetilo y 0,1 g de estearato de sodio se convierten en una masa fundida clara. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 10,0 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido a 60°C y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 18**

- 25 46,7 g de alcohol cetosteárico, 4 g de copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 23 g de parafina sólida, 0,3 g de estearato de sodio y 1 g de sitosterol se convierten en una masa fundida clara. A una temperatura entre 60 y 65°C, se añaden 10,0 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido a 60-65°C y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 19**

- 30 39,9 g de alcohol cetílico, 3 g de copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 20 g de palmitato de cetilo, 2 g de colesterol, 17 g de parafina sólida y 0,1 g de estearato de sodio se convierten en una masa fundida clara. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 18,0 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido a 60°C y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

**Ejemplo 20**

- 35 47,9 g de alcohol cetosteárico, 2 g de copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 25 g de palmitato de cetilo, 1 g de sitosterol, 15 g de parafina sólida y 0,1 g de estearato de sodio se convierten en una base fundida clara. A una temperatura entre 56 y 60°C, se añaden 15,0 g de pantoprazol-sodio sesquihidratado y se suspenden homogéneamente. La suspensión se somete a prilling en el estado fundido a 60°C y las gotas así producidas se solidifican en una zona de enfriamiento.

- 40 Las preparaciones obtenidas como en los ejemplos 1-20 tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 50-700 µm. Es posible, por ejemplo, por variación de las condiciones del proceso, obtener partículas mayores.

**Producción de tabletas que se desintegran rápidamente**

**Ejemplo A**

1.	MagGran® CC	1008,0 mg
2.	Karion®	432,0 mg
3.	Crospovidona	136,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 1	400,0 mg
5.	Estearato de magnesio	24,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

Producción: Se mezclan 1.-4. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 5. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-4., seguido por mezcladura breve una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo B**

1.	Destab® 95 SE	1060,8 mg
2.	Pearlitol® 300 DC	387,2 mg
3.	Crospovidona	136,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 16	400,0 mg
5.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

5

Producción: Se mezclan 1.-4. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 5. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-4., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo C**

1.	Destab® 95 SE	1072,0 mg
2.	Pearlitol® 300 DC	432,0 mg
3.	Crospovidona	80,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 3	400,0 mg
5.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

10

Producción: Se mezclan 1.-4. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 5. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-4., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo D**

1.	MagGran® CC	1008,0 mg
2.	Karion®	432,0 mg
3.	Carboximetilcelulosa sódica	136,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 8	266,6 mg
5.	Estearato de magnesio	24,0 mg
	<b>Total</b>	<b>1866,6 mg</b>

15

Producción: Se mezclan 1.-4. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 5. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-4., seguido por mezcladura breve una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo E**

1.	Lactosa 1-hidratada	1136,0 mg
2.	Almidón de maíz	288,0 mg
3.	Polividon® K25	80,0 mg
4.	Carboximetilalmidón sódico	80,0 mg
5.	Preparación del ejemplo 2	400,0 mg
6.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

20

Producción: Se granulan 1. y 2. con una solución de 3. Se llevan a cabo el secado y tamizado. Se incorporan 4. y 5. por medio de un mezclador de caída libre durante varios minutos, y se incorpora luego rápidamente 6. por medio de un mezclador de caída libre. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo F**

1.	Lactosa 1-hidratada	1136,0 mg
2.	Almidón de maíz	288,0 mg
3.	Polividon® K25	80,0 mg
4.	Carboximetilalmidón sódico	80,0 mg
5.	Preparación del ejemplo 16	400,0 mg

6.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

Producción: Se granulan 1. y 2. con una solución de 3. Se llevan a cabo secado y tamizado. Se incorporan 4. y 5. por medio de un mezclador de caída libre durante varios minutos, y se incorpora luego rápidamente 6. por medio de un mezclador de caída libre. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

5 **Ejemplo G**

1.	Lactosa 1-hidratada	1192,0 mg
2.	Almidón de maíz	288,0 mg
3.	Polividona® K90	24,0 mg
4.	Crospovidona	80,0 mg
5.	Preparación del ejemplo 1	400,0 mg
6.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

Producción: Se granulan 1. y 2. con una solución de 3. Se llevan a cabo secado y tamizado. Se incorporan 4. y 5. por medio de un mezclador de caída libre durante varios minutos, y se incorpora luego rápidamente 6 por medio de un mezclador de caída libre. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

10 **Ejemplo H**

1.	MagGran® CC	1008,0 mg
2.	Karion®	432,0 mg
3.	Crospovidona	136,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 1	400,0 mg
5.	Celulosa microcristalina	400,0 mg
6.	Estearato de magnesio	24,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2400,0 mg</b>

Producción: Se mezclan 1.-5. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 6. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-5., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

15 **Ejemplo I**

1.	Destab® 95 SE	1060,8 mg
2.	Pearlitol® 300 DC	387,2 mg
3.	Crospovidona	136,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 16	400,0 mg
5.	Celulosa microcristalina	400,0 mg
6.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2400,0 mg</b>

Producción: Se mezclan 1.-5. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 6. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-5., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

20 **Ejemplo J**

1.	Destab® 95 SE	1072,0 mg
2.	Pearlitol® 300 DC	432,0 mg
3.	Crospovidona	80,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 3	400,0 mg
5.	Celulosa microcristalina	400,0 mg
6.	Estearato de magnesio	16,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2400,0 mg</b>

Producción: Se mezclan 1.-5. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 6. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-5., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo K**

1.	MagGran® CC	1008,0 mg
2.	Karion®	432,0 mg
3.	Carboximetilcelulosa sódica	136,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 8	266,6 mg
5.	Celulosa microcristalina	266,6 mg
6.	Estearato de magnesio	24,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2133,2 mg</b>

5 Producción: Se mezclan 1.-5. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 6. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-5., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo L**

1.	Carbonato de sodio anhidro	120,0 mg
2.	Celulosa microcristalina	1360,0 mg
3.	Carboximetilalmidón sódico	100,0 mg
4.	Preparación del ejemplo 18	400,0 mg
5.	Estearato de magnesio	20,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

10 Producción: Se mezclan 1.-4. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 5. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-4., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo M**

1.	Celulosa microcristalina	1480,0 mg
2.	Carboximetilalmidón sódico	100,0 mg
3.	Preparación del ejemplo 19	400,0 mg
4.	Estearato de magnesio	20,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

15 Producción: Se mezclan 1.-3. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 4. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-3., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo N**

1.	Celulosa microcristalina	1480,0 mg
2.	Preparación del ejemplo 20	400,0 mg
3.	Estearato de magnesio	20,0 mg
	<b>Total</b>	<b>1900,0 mg</b>

20 Producción: Se mezclan 1. y 2. en un mezclador de caída libre. Se añade luego 3. a través de un tamiz adecuado a la mixtura de 1.-2., seguido por breve mezcladura una vez más. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**Ejemplo O**

1.	Carbonato de magnesio anhidro	60,0 mg
2.	Celulosa microcristalina	1340,0 mg
3.	Carboximetilalmidón sódico	50,0 mg
4.	Polividon® K25	80,0 mg
5.	Preparación del ejemplo 17	400,0 mg
6.	Carboximetilalmidón sódico	50,0 mg
7.	Estearato de magnesio	20,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

## ES 2 380 654 T3

Producción: Se granulan 1., 2. y 3. con una solución de 4. Se llevan a cabo secado y tamizado. Se incorporan 5. y 6. por medio de un mezclador de caída libre durante varios minutos, y se incorpora luego 7. rápidamente por medio de un mezclador de caída libre. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

### Ejemplo P

1.	Celulosa microcristalina	1330,0 mg
3.	Carboximetilalmidón sódico	150,0 mg
4.	HPMC 2910	80,0 mg
5.	Preparación del ejemplo 1	400,0 mg
6.	Carboximetilalmidón sódico	50,0 mg
7.	Estearato de magnesio	20,0 mg
	<b>Total</b>	<b>2000,0 mg</b>

5

Producción: Se granulan 1. y 2. con una solución de 3. Se llevan a cabo secado y tamizado. Se incorporan 4. y 5. por medio de un mezclador de caída libre durante varios minutos, y se incorpora luego rápidamente 6. por medio de un mezclador de caída libre. La mixtura obtenida de este modo se comprime en una prensa de tabletas.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una tableta que se desintegra rápidamente para administración oral de un ingrediente activo lábil en medio ácido que comprende una pluralidad de unidades individuales de ingrediente activo junto con uno o más excipientes farmacéuticos, en donde las unidades individuales de ingrediente activo son microesferas y en donde el compuesto activo lábil en medio ácido se selecciona del grupo constituido por un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido, una sal de un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido con una base y un hidrato de una sal de un inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido con una base, y está presente en las unidades individuales de ingrediente activo en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos una parafina sólida y una o más sustancias del grupo de alcohol graso, triglicérido y éster de ácido graso, y donde están presentes excipientes que, en la ingestión oral de la tableta, producen la desintegración rápida de la tableta, excipientes que comprenden una mezcla de al menos una carga, un desintegrante y un lubricante y en donde la tableta se desintegra en aproximadamente 60 segundos o menos cuando se somete la tableta a un test de desintegración como se describe en la Farmacopea Europea (3ª edición, 1997), 2.9.1 tiempo de desintegración de tabletas y cápsulas, en donde el desintegrante se selecciona del grupo de polivinilpirrolidona insoluble, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico y almidones capaces de llevar a cabo la función de un desintegrante.
- 2.- Una tableta que se desintegra rápidamente para administración oral de un ingrediente activo lábil en medio ácido de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ingrediente activo lábil en medio ácido está presente en las unidades individuales de ingrediente activo i) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida, ii) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida o iii) en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida.
- 3.- Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la carga comprende una mezcla de un alcohol-azúcar y una carga básica, en particular carbonato de calcio.
- 4.- Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde están presentes adicionalmente uno o más excipientes del grupo de lubricantes, sabores, sustancias saborizantes y sustancias tensioactivas.
- 5.- Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde está presente pantoprazol, una sal de pantoprazol, un solvato de pantoprazol o una sal del mismo como inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido.
- 6.- Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de las bombas de protones lábil en medio ácido se selecciona del grupo constituido por pantoprazol, omeprazol, lansoprazol y rabeprazol.
- 7.- Una tableta de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el alcohol-azúcar se selecciona del grupo de manitol, sorbitol, xilitol y maltitol.
- 8.- Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el lubricante se selecciona del grupo de estearil-fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice altamente dispersa.