

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 844**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05820824 .0**

96 Fecha de presentación: **20.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1830816**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Forma de dosificación sólida que comprende inhibidor de la bomba de protones, y suspensión obtenida de ella**

30 Prioridad:  
**22.12.2004 US 638435 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2012**

73 Titular/es:  
**ASTRAZENECA AB (100.0%)**  
**151 85 Södertälje , SE**

72 Inventor/es:  
**PERSSON, EVA y**  
**TROFAST, EVA**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 389 844 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 sólida que comprende inhibidor de la bomba de protones, y suspensión obtenida de ella

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral rápidamente gelificante sólida, así como a suspensiones acuosas preparadas de ella, que comprenden como ingrediente activo un inhibidor de la bomba de protones sensible a ácidos distribuido en una multitud de peletes revestidos entéricos y un granulado que modifica la suspensión. Además, la invención se refiere a un procedimiento mejorado para su fabricación, y al uso de tal formulación en el tratamiento médico, incluyendo la prevención, de trastornos gastrointestinales en seres humanos.

Antecedentes de la invención y técnica anterior

10 Los compuestos inhibidores de la bomba de protones (en lo sucesivo también denominados "PPI") que tienen efecto sobre inhibidores de  $H^+K^+$ -ATPasa son, por ejemplo, compuestos conocidos con los nombres genéricos omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol y esomeprazol.

15 Estas sustancias activas son útiles para inhibir la secreción de ácido gástrico en mamíferos y en el hombre. En un sentido más general, se pueden usar para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos y en el hombre, incluyendo, por ejemplo, esofagitis de reflujo, gastritis, duodenitis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Además, se pueden usar para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los que es deseable el efecto inhibidor del ácido gástrico, por ejemplo en pacientes con terapia de NSAID, en pacientes con dispepsia no ulcerosa, en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomática, y en pacientes con gastrinomas. También se pueden usar en pacientes en situaciones de cuidado intensivo, en pacientes con  
20 hemorragia gastrointestinal superior aguda, pre- y post-operativamente para evitar la aspiración de ácido del ácido gástrico y para evitar y tratar la ulceración por estrés. Además, pueden ser útiles para la prevención y tratamiento de síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, asma, laringitis, síndrome de Berret, apnea del sueño, trastorno del sueño, psoriasis, así como son útiles para la prevención y tratamiento de infecciones por Helicobacter y enfermedades relacionadas con lo anterior.

25 Sin embargo, estos compuestos activos son susceptibles a la degradación/transformación en medios ácidos y neutros. La degradación es catalizada por compuestos ácidos, y se estabiliza en mezclas con compuestos alcalinos. La estabilidad de las sustancias activas también se ve afectada por la humedad, calor, contenido de disolventes orgánicos, y en cierto grado por la luz.

30 Las formas de dosificación orales siguen siendo un problema significativo para muchos pacientes, puesto que son incapaces o no desean tragar una forma de dosificación sólida. Este problema se produce principalmente en niños y en ancianos. Afecta al cumplimiento del paciente, y por lo tanto es un problema de terapia.

35 La necesidad de una forma de administración oral, que evite las dificultades de la deglución asociadas con comprimidos tradicionales, ha sido reconocida desde hace muchos años. Se han desarrollado jarabes, elixires, microcápsulas que contienen suspensiones, y otras formas nuevas de dosificación en comprimidos o cápsulas. Entre las formas alternativas para la administración oral de sustancias farmacológicamente activas se encuentra el uso de una disolución o una suspensión del ingrediente activo en un medio acuoso.

40 Además de que las suspensiones (o disoluciones) listas para el consumo tienen inconvenientes asociados con un volumen mayor de almacenamiento y a menudo un período de caducidad limitado, o la necesidad de un almacenamiento en el refrigerador, un problema particular que surge a veces con suspensiones acuosas es que algunas partículas sólidas tienen una gran tendencia a hundirse hasta el fondo de la vasija usada para la administración. Esto puede provocar que una parte de la dosis sea retenida en la vasija y que toda la dosis no entre en la vía de administración oral. Otro problema que se experimenta a menudo es que, cuando se usa una suspensión de partículas en un medio líquido para administración a través del tubo nasogástrico, las partículas pueden tender a agregarse o a aglomerarse, haciendo imposible de ese modo que pasen a través del tubo usado.  
45 Todavía otro problema es cuando el medio líquido tiene una viscosidad/viscoelasticidad demasiado elevada, lo que hace imposible administrarlo a través de un tubo nasogástrico a una presión factible.

50 Es un fuerte deseo, particularmente cuando se administran compuestos lábiles a ácidos como inhibidores de la bomba de protones, tales como, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol y lansoprazol, obtener una suspensión homogénea fácilmente tragable, fácil y rápidamente preparada, que comprenda el inhibidor de la bomba de protones en una forma que lo proteja del contacto con entornos ácidos (por ejemplo, los fluidos gástricos ácidos). Además, es deseable que la suspensión tenga propiedades viscoelásticas y una viscosidad adecuada para permitir que sea administrada vía un tubo gástrico, o que sea tragada. También, una formulación de suspensión líquida requiere una cierta viscosidad para que sea estable a lo largo del tiempo.

55 Con una preparación farmacéutica que se va a almacenar como una mezcla en polvo seco que comprende componentes insolubles en agua y que está destinada a ser administrada como una suspensión homogénea preparad extémpore, surgen otros retos/problemas.

- 5 Para algunas composiciones de la técnica anterior existe el problema de que se obtiene un nivel de viscosidad máximo sólo después de tiempos prolongados, es decir, la viscosidad no es constante durante los marcos de tiempo cortos desde que se obtiene la suspensión hasta que se administra habitualmente a un paciente. También puede haber problemas con la variación de un lote a otro lote con respecto al tiempo requerido para obtener un nivel de viscosidad máximo estable en la suspensión preparada a partir de una mezcla de polvo seco.
- Un problema habitual es la intolerancia a alimentos que contienen lactosa. De este modo, los medicamentos que contienen lactosa pueden plantear un problema para tales personas.
- Existen propuestas en la técnica referidas a composiciones que comprenden un inhibidor de la bomba de protones, y hay otras propuestas que se refieren a los métodos para dispersar y/o disolver rápidamente formulaciones.
- 10 El documento US 5.731.002 describe una composición farmacéutica oral estable que comprende un inhibidor de la bomba de protones en un gel similar a una pasta diseñado para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en animales.
- 15 El documento US 5.840.737 describe un método para tratar trastornos de ácido gástrico con composiciones que comprenden omeprazol o lansoprazol junto con bicarbonatos. Los problemas asociados con la administración de bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio o de potasio a, entre otros, seres humanos incluyen que cuando el carbonato se neutraliza en el estómago se puede producir eructación. Los pacientes con reflujo gastroesofágico pueden exacerbar o empeorar su enfermedad puesto que la eructación puede provocar el movimiento ascendente del ácido del estómago (Brunton, Agents for the control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. En: Goodman A G, et al. The pharmacologic basis of therapeutics, p. 907. (Nueva York, 1990.)). Además, existe la posibilidad de que la ingesta de bicarbonato de sodio pueda provocar alcalosis metabólica.
- 20 Además, hay solicitudes de patentes publicadas adicionales en la misma familia de patentes, tal como US 2002/0045646 A1, que describe unas composiciones en forma de dosificación revestida no entérica sólida que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y un tampón. Otras solicitudes en la familia, US 2003/118669, US 2003/144306, US 2003/191159, US 2003/215527, US 2004/048896 y US 2004/171646, describen por ejemplo
- 25 composiciones farmacéuticas orales líquidas que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y un agente tamponante, y un método para incrementar la absorción del inhibidor de la bomba de protones.
- Los documentos US 2004/0005362 A1 (Taneja) y US 2004/0082618 A1 (Taneja) describen una formulación farmacéutica que comprende un fármaco lábil a ácidos conjugado con un revestimiento entérico y un vehículo líquido de pH menor que 6,0. Otras solicitudes publicadas del mismo inventor describen, por ejemplo, un vehículo líquido de una viscosidad suficiente para suspender microgránulos que comprenden un PPI (documento US 2004/0081700 A1) o (documentos US 2004/0006109 A1 y US 2004/0081671 A1) principalmente en la misma disposición, en el que el pH del vehículo líquido es mayor que 6,5.
- 30 El documento WO 2004/004690 A1 (Taneja) describe una forma de dosificación líquida que tiene microgránulos revestidos entéricos que comprenden un fármaco lábil a ácidos y una suspensión líquida que tiene un pH menor que 6,0 y una viscosidad suficiente para suspender los microgránulos. En las formas de dosificación se pueden usar carbonatos o bicarbonatos.
- 35 El documento US 2004/0022854 A1 describe una forma de administración oral para compuestos activos lábiles a ácidos, en la que los auxiliares no son adecuados para la formación de capas entéricas (revestimiento entérico). Las unidades de los compuestos activos preparadas se pueden formular en saquitos, por ejemplo junto con lactosa, o se pueden formular junto con excipientes que contienen carbonato en una composición efervescente.
- 40 El documento EP 1.232.746 describe una composición de mezcla de polvo seco fácilmente suspendible que comprende un gelificante o espesante, que comprende al menos una goma de xantana que tiene una distribución específica de tamaños de partículas, una carga, un agente humectante o tensioactivo, y una sustancia farmacológicamente activa.
- 45 El documento US 4.886.669 describe un comprimido dispersable en agua que comprende un agente farmacéuticamente activo, al menos un disgregante y un material hinchable. Se señala que el comprimido se disgrega rápidamente en agua formando una suspensión homogénea de viscosidad elevada que se puede tragar fácilmente.
- 50 El documento US 5008117 se refiere a un método para preparar una formulación que se dispersa y se disuelve rápidamente de agentes espesantes o de suspensión y otros excipientes, en la que las microcápsulas de fármaco son fácilmente dispersables. No se mencionan inhibidores de protones.
- El documento EP 0491910 B1 describe una composición farmacéutica sólida para adición a agua para producir una suspensión de un fármaco. La composición comprende un agente espesante o de suspensión, un ácido, y un carbonato o bicarbonato.

5 El documento US 6.261.602 describe una composición granular útil como un vehículo farmacéutico que se puede usar para la preparación de composiciones farmacéuticas que son capaces de la suspensión rápida en agua o medios acuosos. Las composiciones se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende someter una mezcla de un agente espesante y un agente disgregante a granulación en húmedo con un medio acuoso como agente humectante, o a granulación seca para obtener un producto granular.

Breve descripción de la invención

10 La presente invención evita las desventajas explicadas anteriormente con las composiciones de la técnica anterior, y presenta una solución a los problemas mencionados previamente. Además proporciona un medio para obtener un vehículo farmacéutico, que es adecuado para la administración vía un tubo gástrico, debido a la buena viscosidad y propiedades viscoelásticas del vehículo obtenido (suspensión). Por ejemplo, en el sentido de que es, por ejemplo, suficientemente robusto para proporcionar aproximadamente la misma viscosidad incluso si la cantidad de agua usada varía en 50% a 150% de la cantidad prescrita.

15 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral rápidamente gelificante sólida que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de la bomba de protones sensible a ácidos distribuido en una multitud de peletes revestidos entéricos y un granulado que modifica la suspensión.

20 Además, ahora se ha encontrado sorprendentemente que es ventajoso usar un granulado compuesto especial para mezclar con una multitud de peletes revestidos entéricos que comprenden un inhibidor de la bomba de protones, granulado el cual, cuando se suspende en agua, creará rápida y reproduciblemente un vehículo acuoso que tiene un pH deseado, un nivel de viscosidad estable deseado y una viscoelasticidad satisfactoria. Este granulado se denomina también en lo sucesivo "granulado modificador de la suspensión". Además, este granulado debería estar libre de sales de bicarbonato y de carbonato. Según una realización de la invención, es posible obtener este granulado libre de lactosa, es decir, hacerlo tolerable para personas que tienen intolerancia a la lactosa.

25 Las formas de dosificación de la invención hacen posible la formación rápida de una suspensión estable viscosa. Antes de la administración, el granulado modificador de la suspensión seco sólido y el pelete revestido entérico se disuelven/suspenden en un líquido acuoso, tal como agua del grifo, proporcionando una formulación líquida viscosa para administración oral. Cuando la forma de dosificación de la invención se va a administrar al paciente, es importante que la preparación se disuelva/suspenda tan rápido como sea posible y al mismo tiempo proporcione una suspensión homogénea con respecto a la distribución de las partículas sólidas que contienen el ingrediente farmacológicamente activo. Por lo tanto, la formulación líquida final debería asegurar que prácticamente toda la dosis, incluso si la dosis está comprendida en una forma en partículas, suspendida, se suministra a la cavidad oral, es decir, la entrada de la vía de administración oral, de una manera segura, fiable y reproducible.

35 Cuando el ingrediente activo está comprendido en peletes revestidos entéricos, es necesario que el medio de suspensión tenga un pH que no provoque la disolución prematura de la capa de revestimiento entérica de los peletes que comprenden el ingrediente activo. También la administración a través de tubos nasogástricos es exigente con la formulación líquida final con respecto a temas tales como una viscosidad adecuada y estable, propiedades viscoelásticas y ausencia de tendencias a la aglomeración de las partículas suspendidas.

Una característica adicional es que la suspensión es adecuada para la administración con tubos delgados dirigidos al uso pediátrico. La expresión tubo gástrico incluye tubos nasogástricos así como otros tubos o jeringuillas dirigidos a alimentar una suspensión o dispersión en el estómago de un paciente.

40 Las propiedades viscoelásticas y de viscosidad se hacen especialmente importantes puesto que los tubos usados en el tratamiento pediátrico pueden tener un diámetro interno estrecho y ser de ese modo sensibles a líquidos que tienen propiedades inadecuadas, dando presiones de retorno negativas al administrarlos. Un ejemplo de tal tubo con diámetro interno estrecho es "tubo de alimentación de lactantes, FT 1606/105 (CH/FG 6 – 2,0 mm de diámetro externo, 1,4 mm de diámetro interno), Pennine Healthcare".

45 Las formas de dosificación de la invención se gelifican más rápidamente en agua a temperatura ambiente que las formulaciones de la técnica anterior, para producir una dispersión estable homogénea. De este modo, dan una viscosidad estable en un tiempo más corto que la técnica anterior, y además son robustas con respecto a las propiedades de viscosidad obtenidas.

50 De forma breve, las formas de dosificación de la invención comprenden dos componentes principales: un granulado modificador de la suspensión y una multitud de peletes revestidos entéricos que comprenden el ingrediente activo.

El granulado modificador de la suspensión comprende:

- un diluyente que se disuelve rápidamente
- un agente gelificante
- un agente regulador del pH ácido

- un aglutinante, y
- un disgregante opcional, y

además, el granulado está libre de sales de bicarbonato y/o sales de carbonato.

5 Según una característica, el granulado modificador de la suspensión descrito anteriormente está libre de lactosa. Esta ventaja adicional lo hace adecuado para personas que sufren intolerancia a la lactosa y se pueden tratar con realizaciones de la invención.

10 Una de las características de la invención es que el diluyente que se disuelve rápidamente se pone en contacto cercano/intimo con el agente gelificante. Esto no sólo da un tiempo de gelificación muy rápido en comparación con el agente gelificante per se, sino también muy rápidamente un gel estable. La selección de un diluyente preciso, que también pueda funcionar como edulcorante, es una realización de la invención.

15 Según una característica de la invención, la rápida desintegración y la rápida gelificación hasta un nivel de viscosidad estable y reproducible cuando el granulado modificador de la suspensión se suspende en agua se logra mediante un procedimiento de fabricación especial. Según esta característica, el procedimiento comprende que se mezclen el agente gelificante y el diluyente/edulcorante y se granulen juntos y después se sequen para obtener un contenido de humedad y/o de disolvente bajo.

La fabricación de los peletes revestidos entéricos se describe en la sección "Descripción detallada de la invención", pero en general se pueden fabricar según las directrices en el documento WO 9601624 A1, teniendo en consideración los deseos especiales de tamaño. Además, no hay necesidad de ningún "sobrerrevestimiento" sobre los peletes revestidos entéricos.

20 La presente invención proporciona formas de dosificación seguras y fiables para la administración de peletes revestidos entéricos que comprenden inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos tales como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol y lansoprazol, dispersos en un medio líquido acuoso, y también a través de tubos gástricos. Esto es especialmente adecuado y ventajoso en el tratamiento de ancianos y niños pequeños.

25 Las composiciones de la presente invención también permiten la incorporación de un amplio intervalo de niveles de dosificación y agentes adicionales como agentes que enmascaran/mejoran el sabor y agentes de tonicidad.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la viscosidad frente al tiempo para una realización de la invención (5 muestras).

La Figura 2 muestra la viscosidad frente al tiempo para una realización de la técnica anterior (Lanzo™, 4 muestras).

Descripción detallada de la invención

30 Una forma de dosificación farmacéutica oral que es una mezcla granulada sólida que gelifica rápidamente, adecuada para obtener una suspensión que comprende I) un inhibidor de la bomba de protones sensible a ácidos que es esomeprazol, una sal alcalina del mismo o una forma hidratada de uno cualquiera de ellos, como ingrediente activo, distribuido en una multitud de peletes revestidos entéricos, y II) un granulado, caracterizada porque el granulado es un granulado que modifica la suspensión que comprende un diluyente que se disuelve rápidamente seleccionado de glucosa y sacarosa e hidratos de cualquiera de ellos, un agente gelificante escogido entre gomas de xantana, un agente que regula el pH ácido, un aglutinante y un disgregante opcional y el granulado está libre de sales de bicarbonato y/o sales de carbonato, y en la que la relación entre el aglutinante y el agente gelificante en el granulado (II) es de 1:2 a 1:3, p/p.

40 Un aspecto de la presente invención es una forma de dosificación que es una mezcla de un componente (I) que es una multitud de peletes revestidos entéricos, y otro componente (II) que es un granulado que modifica la suspensión, dispensándose la mezcla en un recipiente como por ejemplo un saquito. La mezcla se disgrega y gelifica rápidamente cuando se suspende en un medio acuoso, tal como agua del grifo, formando así una suspensión homogénea estable y robusta que tiene una viscosidad reproducible y estable, una suspensión que se puede tragar fácilmente o se puede administrar por ejemplo a través de un tubo nasogástrico por el paciente. La formulación líquida lista para usar es un aspecto adicional de la presente invención, es decir, comprende tres componentes, los dos componentes mencionados anteriormente (I) y (II), y, además, el medio líquido (III).

45 La rápida gelificación, es decir, el tiempo de gelificación corto obtenido, de la presente invención se puede observar, entre otros, como un efecto sobre el tiempo necesario antes de que sustancialmente todos los peletes revestidos entéricos en la suspensión preparada queden en suspensión en el medio líquido y no se hundan hacia el fondo de la vasija (vaso, vaso de precipitados), usados para su preparación. El tiempo de gelificación requerido para las realizaciones de la invención en general es más corto que 3 minutos, y preferiblemente menor que 2 minutos, cuando se ensaya como se describe en el Ejemplo 5.

La forma de dosificación está libre de sales de bicarbonato y/o sales de carbonato. Una realización de la invención está libre además de lactosa. "Libre de" significa que tal compuesto no se añade en la formulación. Mediante esta expresión no se tienen en cuenta cantidades en trazas presentes en y que acompañan a otras materias primas usadas en la composición.

5 Peletes revestidos entéricos

Los peletes revestidos entéricos que comprenden el ingrediente activo se fabrican con la capa más externa que es la capa de revestimiento entérica. Tales peletes se pueden fabricar según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento WO 9601624 A1, teniendo en cuenta los deseos especiales de tamaño de los peletes. Además, no es necesario ningún "sobrerrevestimiento" sobre los peletes revestidos entéricos preparados.

Según un aspecto de la invención, el diámetro medio de los peletes revestidos entéricos es 0,2-1,8 mm de diámetro, preferiblemente 0,4-1,0 mm de diámetro, y más preferiblemente 0,5-0,8 mm de diámetro.

En otro aspecto de la invención, los peletes revestidos entéricos están en el intervalo de tamaños de 1,0-1,4 mm de diámetro.

15 Los peletes revestidos entéricos consisten en los siguientes componentes estructurales:

- un material central que comprende el ingrediente activo,
- una capa de separación o subrevestimiento opcional, y
- una capa de revestimiento entérica,

pero ninguna capa de revestimiento adicional sobre la capa de revestimiento entérica.

20 Material central

El material central se fabrica mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como extrusión-esferonización, técnicas de estratificación tales como estratificación de polvo o disolución/suspensión, secado por pulverización, formación de bolas, técnicas de congelación o técnicas de congelación por pulverización. El material central comprende el ingrediente activo, y también puede comprender semillas, aglutinantes, tensioactivos, cargas, agentes disgregantes, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, solos o en mezclas.

25 Ingrediente activo

Las formulaciones farmacéuticas de la invención comprenden un inhibidor de la bomba de protones sensible a ácidos que es esomeprazol, una sal alcalina del mismo o una forma hidratada de cualquiera de ellos, como ingrediente activo.

30 El ingrediente activo está comprendido opcionalmente junto con excipientes en pequeños peletes/perlas revestidos entéricos.

El compuesto para la preparación farmacéutica oral según la presente invención es el enantiómero (-) de omeprazol. Este último tiene el nombre genérico esomeprazol. Según una realización, el ingrediente activo es esomeprazol magnésico trihidratado.

35 Según otro aspecto de la invención, el compuesto/ingrediente activo es una forma hidratada cualquiera de los compuestos/ingredientes activos mencionados anteriormente.

En un aspecto de la invención, la cantidad de ingrediente activo en la preparación está en el intervalo de 1 mg – 100 mg, 2 mg - 80 mg o 5 mg - 50 mg.

Semillas

40 Las semillas, que se van a estratificar con la sustancia activa, pueden ser semillas solubles en agua que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos u otros materiales, solos o en mezclas, o semillas solubles en agua que comprenden diferentes sales inorgánicas, azúcares (excluyendo lactosa), confites y otros materiales, solos o en mezclas. Además, las semillas pueden comprender sustancia activa en forma de aglomerados, compactos, etc.

45 Aglutinantes

Los aglutinantes son por ejemplo celulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, polialcoholes vinílicos, azúcares (excluyendo lactosa), almidones y otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades cohesivas.

## Tensioactivos

Los tensioactivos se pueden usar en la forma de dosificación. Los tensioactivos adecuados se encuentran en los grupos de tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, Polisorbato 80, o tensioactivos iónicos tales como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio.

## 5 Cargas

Las cargas se pueden usar en la forma de dosificación. Los ejemplos de cargas incluyen, por ejemplo, manitol y fosfato dicálcico.

## Agentes disgregantes

10 El agente disgregante se puede usar en la forma de dosificación. Los ejemplos de agentes disgregantes que se pueden usar son, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, y carboximetilcelulosa sódica reticulada.

## Aditivos alcalinos

15 Según una realización de la invención, la sustancia activa también se puede mezclar con una sustancia (o sustancias) alcalina farmacéuticamente aceptable. Tales sustancias se pueden escoger, después de excluir sales de bicarbonato o sales de carbonato, pero sin restringirse a, entre sustancias tales como las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de ácido fosfórico, ácido cítrico u otros ácidos inorgánicos u orgánicos débiles adecuados; sustancias normalmente usadas en las preparaciones de antiácidos, tales como hidróxidos de aluminio, calcio y magnesio; óxido de magnesio; sustancias orgánicas tamponantes del pH, tales como trihidroximetilaminometano, aminas básicas o aminoácidos y sus sales u otras sustancias similares tamponantes del  
20 pH farmacéuticamente aceptables.

## Capa de separación o de subrevestimiento

25 La capa o capas de separación o subrevestimiento se pueden aplicar al material central mediante procedimientos de revestimiento o estratificado en equipos adecuados tales como una bandeja de revestimiento, una granuladora de revestimiento o en un aparato de lecho fluidizado usando agua y/o disolventes orgánicos para el procedimiento de revestimiento. Como alternativa, la capa o capas de separación se pueden aplicar al material central usando una técnica de revestimiento de polvo. Los materiales para separar capas son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polialcohol vinílico, poliacetato de vinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, usados solos o en mezclas. En la capa o capas de separación también se pueden incluir aditivos tales como  
30 plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes contra la pegajosidad y antiestáticos, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de titanio, sílice pirolicada, talco y otros aditivos.

35 La capa o capas de separación pueden servir como una barrera de difusión, y pueden actuar como una zona tamponante del pH. Las propiedades tamponantes del pH de la capa o capas de separación se pueden reforzar adicionalmente introduciendo en las sustancias de la capa o capas, después de excluir sales de bicarbonato o sales de carbonato, escogidas de un grupo de compuestos usados habitualmente en formulaciones de antiácidos, tales como, por ejemplo, óxido de magnesio, hidróxido, hidróxido de aluminio o de calcio o silicato; compuestos de aluminio/magnesio compuestos, tales como, por ejemplo,  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ , u otros compuestos tamponantes del pH farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de ácidos fosfórico, cítrico u otro ácido inorgánico u orgánico débil adecuado; otras bases orgánicas  
40 adecuadas, incluyendo aminoácidos básicos o aminas y sus sales. Para incrementar la pegajosidad de la capa o capas y fortalecer de ese modo la barrera de difusión, se pueden añadir talco u otros compuestos.

## Capa de revestimiento entérico

45 Se pueden aplicar una o más capas de revestimiento entérico sobre el material central o sobre el material central cubierto con la capa o capas de separación, usando una técnica de revestimiento adecuada. El material de la capa de revestimiento entérico se puede dispersar o disolver en agua o en disolventes orgánicos adecuados. Como polímeros de la capa de revestimiento entérico, se puede usar uno o más, separadamente o en combinación, de los siguientes: por ejemplo disoluciones o suspensiones de copolímeros de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, acetato-trimelitato de celulosa, carboximetilcelulosa, goma laca u otro polímero o polímeros adecuados  
50 de la capa de revestimiento entérico.

Las capas de revestimiento entérico contienen plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como flexibilidad y dureza de las capas de revestimiento entérico. Tales plastificantes son, por ejemplo, pero sin restringirse a, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbato u otros plastificantes.

Granulado modificador de la suspensión

El granulado modificador de la suspensión comprende:

- un diluyente que se disuelve rápidamente,
- un agente gelificante,
- 5 - un agente regulador del pH ácido,
- un aglutinante, y
- un disgregante opcional

y además está libre de sales de bicarbonato o sales de carbonato, especialmente componentes que pueden dar como resultado efervescencia.

- 10 Según una realización, el granulado modificador de la suspensión se fabrica mediante un procedimiento en el que se mezclan y se granulan juntos el diluyente que se disuelve rápidamente y el agente gelificante, y después se secan.

El contenido de humedad final en el granulado modificador de la suspensión, medido como pérdida al secar, es < 3% (p/p), preferiblemente < 1% (p/p). El contenido final de etanol es < 0,2% (p/p), preferiblemente menor que 0,12% (p/p).

- 15 Cuando el granulado modificador de la suspensión se suspende en agua del grifo, se obtiene una viscosidad estable y próxima a la máxima en un tiempo corto. Además, la suspensión obtenida está libre de grumos y es robusta, en el sentido de que sus propiedades de viscosidad son aproximadamente las mismas incluso si un paciente añade poca o mucho agua cuando se prepara la suspensión a partir del granulado. De este modo, es posible añadir una dosis del ingrediente activo y el granulado modificador de la suspensión es hasta una cantidad desde 50% a 150% de la cantidad prescrita de agua y todavía obtener las propiedades deseadas de la formulación.
- 20

El gel formado cuando se añade el granulado modificador de la suspensión a un medio acuoso, tal como agua, tiene una viscosidad de 3,0 a 6,0 log (mPas) =  $10^3$  a  $10^6$  mPas, preferiblemente 3,6 a 4,7 log (mPas) =  $10^{3,6}$  a  $10^{4,7}$  mPas.

- 25 Esta viscosidad se evalúa a 20°C a partir del corte en el eje de viscosidad de la recta cuando se representa gráficamente log (viscosidad) frente a log (velocidad rotacional (rpm)). La recta se obtiene mediante un ajuste lineal usando regresión lineal de mínimos cuadrados, y se determina la intersección de la recta ajustada. Se usa equipo adecuado para la determinación de la viscosidad, tal como un viscosímetro Physica DV-1 P, usando un husillo No. 2, 18,7 mm de diámetro, 6,9 mm de longitud, que se hace funcionar a una velocidad de giro de 3,0, 6,0, 30 y 100 rpm, y las medidas se realizan hasta que se obtiene un valor estable (alrededor de 1 minuto).

- 30 La rápida desintegración y la rápida gelificación hasta un nivel de viscosidad estable y reproducible cuando el granulado modificador de la suspensión se suspende en agua se logra, según un aspecto de la invención, cuando se usa un procedimiento de fabricación especial para preparar el granulado modificador de la suspensión.

Este procedimiento de fabricación incluye las siguientes etapas en el siguiente orden, no excluyendo la alternativa de que se pueden intercambiar las etapas I y II:

- 35 I) mezclar el agente gelificante con el agente regulador del pH, el diluyente que se disuelve rápidamente y el disgregante opcional
- II) disolver el aglutinante en etanol
- III) humedecer la mezcla obtenida en la etapa I (como alternativa, en la etapa II si se intercambia el orden) con la disolución obtenida en la etapa II (como alternativa, en la etapa I si se intercambia el orden)
- 40 IV) agitar la mezcla húmeda obtenida en la etapa III para hacer que casi cada partícula del agente gelificante esté en contacto próximo/intimo con el diluyente que se disuelve rápidamente mencionado anteriormente
- V) secar la mezcla húmeda agitada procedente de la etapa IV hasta que el contenido de humedad final en el granulado modificador de la suspensión, medido como pérdida en el secado, sea < 3% (p/p), preferiblemente < 1% (p/p)
- 45 VI) triturar o moler los gránulos secos obtenidos en la etapa V hasta que más del 95% (p/p) de los gránulos pasan un tamiz que tiene aberturas de 1,0 mm.

Una característica de la invención es poner el diluyente que se disuelve rápidamente en contacto próximo/intimo con el agente gelificante, dando de ese modo no sólo un tiempo de gelificación muy rápido en comparación con el agente gelificante per se, sino también muy rápidamente un gel estable. Una realización de la invención es la

selección de un diluyente que se desintegra rápidamente adecuado, que también puede funcionar como edulcorante.

5 La gelificación rápida del granulado seco modificador de la suspensión en general cuando se añade a agua, tal como agua del grifo, es visto como que el gelificante es generalmente suficiente, es decir, alcanzando el 75% del nivel máximo obtenible, ya en aproximadamente 10 minutos. El 90% o más de la viscosidad máxima se alcanza generalmente en los 15 minutos. Para una comparación, véase la Tabla en el Ejemplo 2.

10 Específicamente, cuando un granulado individual modificador de la suspensión según la invención se suspende en agua y se agita suavemente, da una suspensión que alcanza más del 75% de la viscosidad obtenible máxima en 13 minutos, preferiblemente más del 75% en 10 minutos, ensayada con 1 g de granulado modificador de la suspensión añadido a 5 ml de agua. Se alcanza más del 90% de la viscosidad obtenible máxima en 30 minutos, preferiblemente más del 90% en 25 minutos, ensayada con 1 g de granulado modificador de la suspensión añadido a 5 ml de agua.

Según una realización de la invención, el granulado modificador de la suspensión (y los peletes que comprenden PPI revestidos entéricos) no contienen lactosa.

Agente gelificante

15 El agente gelificante proporciona la formación de un gel adecuado para la administración a través de una sonda gástrica/tubo nasogástrico, es decir, se escoge para que tenga la viscoelasticidad apropiada así como la viscosidad apropiada del gel formado cuando se dispersa en un medio acuoso, tal como agua. Esta es una vía de administración deseada en terapia pediátrica o geriátrica.

El tiempo de disolución también influirá sobre la selección de los agentes gelificantes.

20 Los agentes de gelificación adecuados de la invención son calidades diferentes de gomas de xantana.

Los agentes gelificantes tales como carboximetilcelulosa sódica (CMC) y carrageenano no se podrían usar en la presente invención debido a la falta de propiedades viscoelásticas adecuadas, o debido a las propiedades inadecuadas para administrar la suspensión obtenida a través de una sonda gástrica.

De este modo, los agentes gelificantes en la invención se escogen entre gomas de xantana.

25 La concentración del agente gelificante es 0,6 a 12% p/p del granulado modificador de la suspensión. En una realización preferida, la concentración del agente gelificante está entre 1,8 y 4,8% p/p. Es adecuado tener tal intervalo amplio en la concentración del agente gelificante por razones prácticas para el paciente y todavía tener propiedades adecuadas del gel viscoelástico.

30 En una realización de la invención, la fabricación se lleva a cabo con el agente gelificante que tiene un tamaño medio de partículas mayor que 150 micrómetros.

Diluyente que se disuelve rápidamente

El diluyente tiene una función diluyente, pero también puede funcionar como edulcorante.

El diluyente se selecciona del grupo que consiste en glucosa y sacarosa, e hidratos de cualesquiera de ellos.

35 Con disolución rápida se quiere decir, según la presente invención, que el tiempo de disolución del diluyente está por debajo de 2 minutos cuando se disuelven 2 g de la sustancia en 10 ml de agua durante una agitación continua lenta a 14°C. Un diluyente específicamente que no satisface este requisito es manitol.

Como consecuencia del método de fabricación, el granulado modificador de la suspensión según la invención tiene distribuido al azar el diluyente que se disuelve rápidamente en y sobre las partículas de gránulos individuales obtenidas.

40 Agente que regula el pH ácido

El granulado modificador de la suspensión, cuando se suspende en agua, forma una suspensión que tiene un pH en el intervalo de 3,0 a 6,0, preferiblemente en el intervalo de 3,0 a 5,0, y más preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 4,5.

45 Esto se puede lograr añadiendo un agente regulador del pH ácido adecuado. Este agente puede consistir en un único compuesto químico ácido o una mezcla de compuestos escogidos entre compuestos ácidos y alcalinos, con la excepción de cualesquiera sales de carbonato. Se escoge cualquier mezcla de tales compuestos que influyen sobre el pH de tal manera que cuando la mezcla se disuelve/suspende en agua dará un pH en el intervalo (ácido) deseado según lo anterior.

Los ejemplos no limitantes de compuestos ácidos adecuados son: ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico. El ejemplo no limitante de una mezcla de compuestos escogidos entre compuestos ácidos y alcalinos es fosfato monosódico y fosfato disódico (en una relación apropiada para lograr un pH en el intervalo deseado).

Disgregante

- 5 El disgregante opcional usado en el granulado seco modificador de la suspensión puede ser un único disgregante, o una mezcla de los mismos.

El ejemplo no limitante de disgregantes adecuados incluyen: polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol®) y almidón pregelatinizado (Sta-Rx® 1500).

Aglutinante

- 10 Un aglutinante adecuado usado según la presente invención es un polímero que es soluble en agua y en etanol. Los adecuados son calidades selectas de hidroxipropilcelulosa. Cuando el aglutinante se escoge para que sea una hidroxipropilcelulosa (en lo siguiente también denominada HPC), tiene un contenido de hidroxipropilo en el intervalo de 50-90%, o más preferiblemente en el intervalo de 60-81%, y una viscosidad por debajo de 450 mPas (cps) ensayada a una concentración de 5%. Tales polímeros son, dados como ejemplo, Klucel® JF y Klucel® LF de Aqualon.
- 15

Las hidroxipropilcelulosa contempladas para uso en este aspecto de la invención, como aglutinante, no incluyen hidroxipropilcelulosa poco sustituida, también denominada L-HPC.

La relación entre el aglutinante y el agente gelificante en el granulado modificador de la suspensión de la invención es de 1:2 a 1:3, p/p.

- 20 Fuerzas de la forma de dosificación

Se obtienen diferentes fuerzas de producto llenando cantidades específicas de peletes de inhibidor de la bomba de protones revestidos entéricos y el granulado modificador de la suspensión de la invención en saquitos de tamaño unitario. Según una realización de la invención, los peletes revestidos entéricos que comprenden esomeprazol magnésico trihidratado se introducen junto con el granulado modificador de la suspensión en saquitos de tamaño unitario.

25

La relación p/p entre los dos componentes de la mezcla – es decir, entre los peletes revestidos entéricos que comprenden inhibidor de la bomba de protones por un lado y el granulado modificador de la suspensión (seco) por otro lado – puede variar entre 1:1000 y 100:1000, preferiblemente entre 4:1000 y 80:1000, y lo más preferible entre 8:1000 y 60:1000.

- 30 Cantidad de peletes revestidos entéricos en un saquito

Los peletes revestidos entéricos que comprenden PPI tienen un contenido de fármaco de 5% p/p de los peletes revestidos entéricos a 40% p/p de los peletes revestidos entéricos. Esto significa que la cantidad teórica más alta de peletes para una dosis se puede calcular considerando la situación cuando la concentración más baja de fármaco en los peletes está disponible para la dosis más elevada de fármaco (100 mg según la invención) dando un total de (100/0,05 =) 2000 mg peletes.

35

La cantidad más baja posible de los peletes se puede calcular, razonando análogamente para la situación opuesta, a partir de la concentración más elevada, y la dosis más baja (1 mg según la invención) da la cantidad mínima de peletes a o hasta (1/0,4 =) 2,5 mg peletes.

- 40 En una realización preferida de la invención, el contenido de fármaco de los peletes revestidos entéricos es 8-30% p/p.

La cantidad de peletes revestidos entéricos en un saquito según la invención está en el intervalo de 2,5-2000 mg, y en la realización preferida de la invención, la cantidad de peletes revestidos entéricos en un saquito está en el intervalo de 3-1250 mg.

- 45 En una realización alternativa de la invención, el contenido de fármaco de los peletes revestidos entéricos se adapta a la dosis de fármaco destinada a un saquito, según la siguiente tabla:

Tabla 1

Dosis destinada a un saquito	Contenido de fármaco adaptado en los peletes revestidos entéricos	Cantidad de peletes en un saquito
1 mg – 40 mg	8-12% p/p	8-500 mg
> 40 mg – 70 mg	15-25% p/p	160-467 mg
> 70 mg – 100 mg	25-40% p/p	280-400 mg

De este modo, en una realización de la invención, la dosis en un saquito es 1-40 mg, y el contenido de fármaco en los peletes revestidos entéricos es 8-12% (p/p).

- 5 En otra realización de la invención, la dosis en un saquito es > 40 mg – 70 mg, y el contenido de fármaco en los peletes revestidos entéricos es 15-25% (p/p).

En una realización adicional de la invención, la dosis en un saquito es > 70 mg – 100 mg, y el contenido de fármaco en los peletes revestidos entéricos es 25-40% (p/p).

Formulación líquida lista para uso

- 10 Antes del uso, el contenido del saquito se vacía en un volumen predefinido de líquido acuoso. Después de agitar, se forma una suspensión viscosa. Esta formulación líquida es otro aspecto de la invención, y comprende tres componentes principales que son peletes revestidos entéricos que comprenden inhibidor de la bomba de protones, granulador modificador de la suspensión (seco) y líquido acuoso.

- 15 La cantidad de líquido acuoso está destinada a ser 5 veces la cantidad de granulador modificador de la suspensión, pero se permite que el paciente varíe esta cantidad líquida d 50% hasta 150% de la cantidad prescrita. Esto significa que la cantidad de líquido acuoso en la formulación líquida lista para uso es de 2,5 veces hasta 7,5 veces la cantidad del granulador modificador de la suspensión.

En un aspecto de la invención, el líquido acuoso es agua.

- 20 La concentración del agente gelificante debería ser 0,1 a 2% p/p (un intervalo de veinte veces en la concentración) de la suspensión, preferiblemente entre 0,3 y 0,8% p/p. Es ventajoso tener tal intervalo amplio de concentración del agente gelificante por razones prácticas para el paciente, y todavía mantener propiedades relevantes del gel viscoelástico.

## Ejemplos

### Ejemplo 1a

- 25 Preparación del granulador modificador de la suspensión según la invención

Excipiente	Contenido (%)
Goma xantana 11K	2,5
Polivinilpirrolidona reticulada	2,5
Glucosa, libre de agua	93,8
Hidroxipropilcelulosa JF	1,0
Ácido cítrico anhidro	0,164
Color amarillo de dióxido de hierro	0,06

La hidroxipropilcelulosa se disuelve en etanol. Se añade la disolución a una mezcla seca de los excipientes que quedan, dando una masa húmeda, y granulándose la masa durante la adición de la disolución. La masa húmeda se seca y se tritura (máximo 5% de los gránulos > 1 mm).

Se disolvieron 3 g de este granulado modificador de la suspensión en 15 ml de agua, y la formulación líquida se agitó durante 60 s. El pH se midió con un electrodo de vidrio usando un peachímetro calibrado, y se encontró que fue 4,0.

**Ejemplo 1b (Comparativo)**

5 Granulado modificador de la suspensión según la técnica anterior

Como comparación se ha usado el producto comercial “Lanzo™ 30 mg, granulado” de Wyeth Lederle (lote 3ET032, fecha de caducidad julio de 2006 y 3ET010, fecha de caducidad marzo de 2006).

La composición de granulado de la suspensión (excluyendo los peletes revestidos entéricos) usada para este producto está de acuerdo con SWEDIS:

Excipiente	Contenido (%)
Manitol	45,8
Sacarosa	45,8
Goma de xantana	3,5
Polivinilpirrolidona, reticulada	3,5
Sulfosuccinato de dioctilo	0,015
Estearato de magnesio	0,5
Dióxido de silicio	0,1
Ácido cítrico anhidro	0,4
Color	0,05
Sabor	0,4

10 **Ejemplo 2. Medidas de la viscosidad**

**- condiciones experimentales:**

Realización según la invención: Se disolvieron 3 g de granulado modificador de la suspensión obtenido según el Ejemplo 1a en 15 ml de agua, y la formulación líquida se agitó durante 60 s.

15 Muestra de la técnica anterior (Lanzo™ 30 mg, granulado): Los peletes que comprenden lansoprazol se retiraron de los sólidos totales (5,7 g) del producto descrito en el Ejemplo 1b, y al polvo/granulado restante (5,4 g) se añadieron 30 ml de agua, con lo que después la formulación líquida se agitó durante 60 s.

Para ambas muestras, las medidas de la viscosidad comenzaron después de otro minuto.

Instrumento: Reologica Stresstech

Principio de medida: Oscilación con placa/plato P30 ranura 2 mm

20 Parámetros de medida: Frecuencia 0,1 Hz; esfuerzo 0,07146 Pa.

Tiempo para alcanzar una viscosidad en % de la viscosidad máxima (evaluado a partir de la Figura 1 y 2)		
Porcentaje de viscosidad máxima	> 75%	> 90%
Ej. 1a (invención) n = 5	medio = 9,7 min. min = 7,6 min. max = 12,6 min.	medio = 14,8 min. min = 9,5 min. max = 23,1 min.
Ej. 1b (técnica anterior) n = 4	medio = 16,8 min. min = 13,3 min. max = 21,2 min.	medio = 32,5 min. min = 29,0 min. max = 39,5 min.

## Discusión

5 En el caso de lansoprazol (Ej. 1b), aunque se añadió un diluyente que se disuelve rápidamente (sacarosa) a la formulación de granulado de suspensión, la formulación no formará un gel estable dentro del marco de tiempo más corto deseado, véase la Figura 2, a comparar con el que se obtiene con la presente invención (Ej. 1a), véase la Figura 1, y los resultados mostrados en la Tabla anterior.

10 El resultado de usar un diluyente que se disuelve lentamente será una composición con una gelificación más lenta y una viscosidad creciente continua en un período de tiempo razonable y adecuado. De este modo, la presente invención ha resuelto varios problemas a fin de obtener una composición libre de lactosa y libre de bicarbonato/carbonato que tiene un tiempo de gelificación rápido con una viscosidad/viscoelasticidad adecuada para tragarla o administrarla a través de un tubo, tal como viscosidad constante a lo largo del tiempo, y nada de grumos en la suspensión final a administrar.

**Ejemplo 3. Fabricación de peletes revestidos entéricos que comprenden esomeprazol-Mg trihidratado**

## Material central

Esomeprazol-Mg trihidratado	445 g
Semillas de esferas de azúcar	300 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	67 g
Polisorbato 80	9 g
Agua pura	2100 g
Capa de subrevestimiento	
Hidroxipropilcelulosa	90 g
Talco	340 g
Estearato de magnesio	22 g
Agua pura	3100 g
Capa de revestimiento entérico	
Copolímero de ácido metacrílico tipo C, dispersión al 30%	1270 g
Citrato de trietilo	38 g
Mono- y diglicéridos	19 g
Polisorbato 80	2 g
Agua pura	500 g

15 La estratificación de la suspensión se llevó a cabo en un aparato de lecho fluidizado usando una técnica de pulverización de la parte inferior. Se pulverizó esomeprazol sobre las semillas de esferas de azúcar de una suspensión acuosa que contiene el aglutinante y tensioactivo disueltos. El tamaño de las semillas de esferas de azúcar estaba en el intervalo de 0,25 a 0,35 mm.

20 El material central preparado se cubrió con la capa de subrevestimiento en un aparato de lecho fluidizado con una disolución de hidroxipropilcelulosa que contiene talco y estearato de magnesio. La capa de revestimiento entérico se pulverizó como una dispersión acuosa sobre los peletes cubiertos con capa de separación en un aparato de lecho fluidizado.

**Ejemplo 4. Ejemplos de relaciones de componentes para preparar la formulación líquida final de fuerza de dosis diferente**

	Fuerza (cantidad de fármaco activo, por ejemplo esomeprazol, por saquito)		
	2,5 mg	10 mg	40 mg
Cantidad de peletes revestidos entéricos*, (en saquito) (mg)	10,6	42,6	170
Cantidad de granulado modificador de la suspensión** (en el mismo saquito como antes) (g)	1	3	3
Volumen de agua (ml)	5	15	15
* Obtenidos según el Ejemplo 3.			
** Obtenido según el % en peso 1a.			

**Ejemplo 5. Ilustración del tiempo de gelificación rápido de la presente invención.**

- 5 El contenido de un saquito que contiene la formulación final, de 40 mg de fuerza de dosis según el Ej. 4, se vació en un vaso de precipitados que contiene la cantidad normalmente prescrita de 15 ml de agua.

Después, la muestra se agitó durante 15 segundos y seguidamente se mantuvo en reposo hasta 55 desde el comienzo. Después de eso, se agitó nuevamente durante 5 segundos para distribuir uniformemente los gránulos de fármaco activo en la suspensión.

- 10 Después, la suspensión se inspeccionó durante 30 segundos para determinar si sustancialmente todos los peletes revestidos entéricos se distribuyeron en la suspensión, o si se agruparon en el fondo del vaso de precipitados.

- 15 Si los peletes no se distribuyeron en el medio líquido sino que se agruparon en el fondo del vaso de precipitados, se repitió el procedimiento, es decir, esperando 25 segundos más y agitando 5 segundos, es decir, hasta 2 minutos, seguido de la inspección durante 30 segundos, hasta que sustancialmente todos los peletes permanecieron distribuidos en el medio líquido. Se registró el tiempo necesario para que los peletes permanezcan en el medio líquido.

Las muestras en la tabla a continuación se evaluaron de la manera descrita, con los siguientes resultados:

Muestra	Tiempo necesario para que los peletes permanezcan suspendidos
1) Saquito que contiene una fuerza de dosis de 40 mg, según Ej. 4	2 minutos
2) Saquito que contiene una fuerza de dosis de 40 mg, según Ej. 4	2 minutos
2) Saquito que contiene una fuerza de dosis de 10 mg, según Ej. 4	2 minutos
I) Saquito "Lanzo <sup>TM</sup> 30 mg"	5 minutos
II) Saquito "Lanzo <sup>TM</sup> 30 mg"	5 minutos

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica oral que es una mezcla de granulado que gelifica rápidamente sólida, adecuada para obtener una suspensión que comprende I) un inhibidor de la bomba de protones sensible a ácido que es esomeprazol, una sal alcalina del mismo o una forma hidratada de uno cualquiera de ellos como ingrediente activo distribuido en una multitud de peletes revestidos entéricos, y II) un granulado, caracterizada porque el granulado es un granulado modificador de la suspensión que comprende un diluyente que se disuelve rápidamente seleccionado de glucosa y sacarosa e hidratos de cualquiera de ellos, un agente gelificante escogido entre gomas de xantana, un agente regulador del pH ácido, un aglutinante y un disgregante opcional, y el granulado está libre de sales de bicarbonato y/o sales de carbonato, y en el que la relación entre el aglutinante y el agente gelificante en el granulado (II) es de 1:2 a 1:3, p/p.
2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, que está libre de lactosa.
3. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el diluyente que se disuelve rápidamente y el agente gelificante se mezclan y granulan juntos de manera que el diluyente que se disuelve rápidamente se distribuye aleatoriamente en y sobre las partículas de gránulos obtenidas.
4. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración del agente gelificante es 0,6% a 12% p/p del granulado modificador de la suspensión (II).
5. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración del agente gelificante es 1,8% a 4,8% p/p del granulado modificador de la suspensión (II).
6. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el granulado modificador de la suspensión (II), cuando se suspende en agua, forma una suspensión que tiene un pH en el intervalo de 3,0 a 6,0.
7. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el granulado modificador de la suspensión (II), cuando se suspende en agua, forma una suspensión que tiene un pH en el intervalo de 3,0 a 5,0.
8. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que los peletes revestidos entéricos consisten de los componentes estructurales: un material central que comprende el ingrediente activo, una capa de subrevestimiento, una capa de revestimiento entérico y ninguna capa de revestimiento adicional sobre el revestimiento entérico.
9. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que los peletes revestidos entéricos tienen un diámetro medio de 0,2-1,8 mm de diámetro.
10. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que los peletes revestidos entéricos tienen un diámetro medio de 0,4-1,0 mm de diámetro.
11. Un saquito que comprende la forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. Un saquito según la reivindicación 11, en el que la cantidad de ingrediente activo es 1 mg-100 mg.
13. Un saquito según la reivindicación 11, en el que la cantidad de ingrediente activo es 1 mg-40 mg.
14. Una formulación líquida lista para uso, que comprende un líquido acuoso y la forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
15. La formulación líquida según la reivindicación 14, en la que la cantidad de líquido acuoso es de 2,5 veces hasta 7,5 veces la cantidad del granulado modificador de la suspensión (II).
16. La formulación líquida según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, en la que el líquido acuoso es agua.
17. Un procedimiento para la preparación del granulado modificador de la suspensión (II) usado en la forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procedimiento comprende la etapa de mezclar el diluyente que se disuelve rápidamente y el agente gelificante y granularlos juntos y después secarlos, dando como resultado que el diluyente que se disuelve rápidamente se distribuye al azar en y sobre las partículas de gránulos individuales obtenidas.
18. Un procedimiento para la fabricación del granulado modificador de la suspensión (II) usado en la forma de dosificación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procedimiento incluye las siguientes etapas en el siguiente orden:
- I) mezclar el agente gelificante con el agente regulador del pH, el diluyente que se disuelve rápidamente, y el disgregante opcional
  - II) disolver el aglutinante en etanol

III) humedecer la mezcla obtenida en la etapa I con la disolución obtenida en la etapa II

IV) agitar la mezcla húmeda obtenida en la etapa III a fin de hacer que casi cada partícula del agente gelificante esté en contacto próximo/intimo con el diluyente que se disuelve rápidamente mencionado anteriormente

5 V) secar la mezcla húmeda agitada procedente de la etapa IV hasta que el contenido de humedad final en el granulado modificador de la suspensión (II), medido como pérdida en el secado, sea < 3% (p/p),

VI) triturar o moler los gránulos secos obtenidos en la etapa V hasta que más del 95% (p/p) de los gránulos pasan a través de un tamiz que tiene aberturas de 1,0 mm.

10 19. Un procedimiento para la fabricación para la fabricación del granulado modificador de la suspensión (II) usado en la forma de dosificación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procedimiento incluye las siguientes etapas en el siguiente orden:

I) disolver el aglutinante en etanol

II) mezclar el agente gelificante con el agente regulador del pH, el diluyente que se disuelve rápidamente, y el disgregante opcional

15 III) humedecer la mezcla obtenida en la etapa II con la disolución obtenida en la etapa I

IV) agitar la mezcla húmeda obtenida en la etapa III a fin de hacer que casi cada partícula del agente gelificante esté en contacto próximo/intimo con el diluyente que se disuelve rápidamente mencionado anteriormente

20 V) secar la mezcla húmeda agitada procedente de la etapa IV hasta que el contenido de humedad final en el granulado modificador de la suspensión (II), medido como pérdida en el secado, sea < 3% (p/p),

VI) triturar o moler los gránulos secos obtenidos en la etapa V hasta que más del 95% (p/p) de los gránulos pasan a través de un tamiz que tiene aberturas de 1,0 mm.

20 20. La forma de dosificación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

25

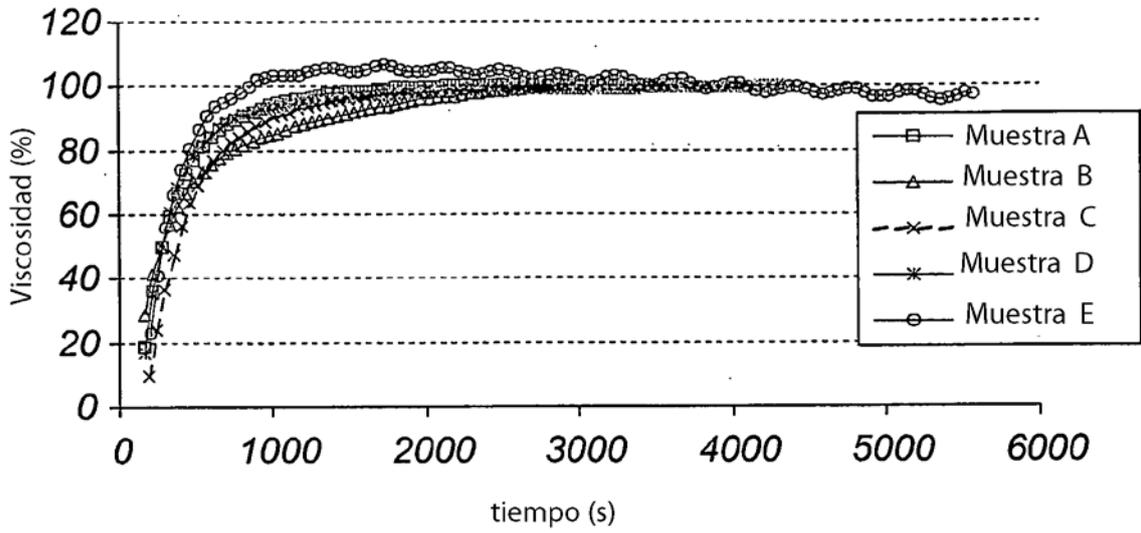


Figura 1

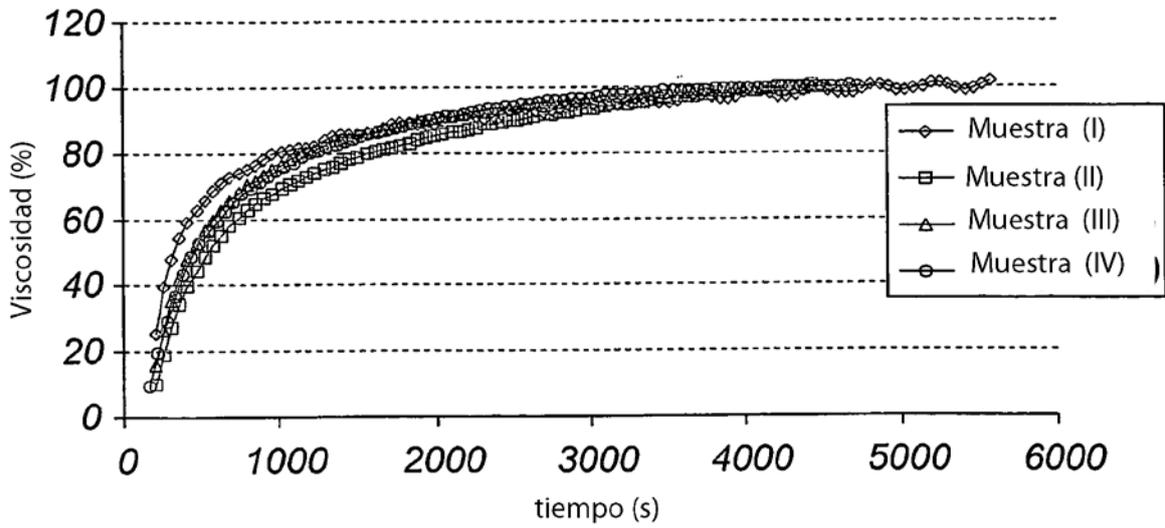


Figura 2