

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 684**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04106422 .1**

96 Fecha de presentación: **08.12.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1525882**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2005**

54 Título: **Forma de administración que comprende un compuesto activo lábil a ácidos**

30 Prioridad:

08.12.1997 DE 19754324
20.05.1998 DE 19822549

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

NYCOMED GMBH (100.0%)
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE

72 Inventor/es:

DIETRICH, RANGO y
LINDER, RUDOLF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 684 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 administración que comprende un compuesto activo lábil a ácidos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y describe una nueva forma de administración que comprende un compuesto activo lábil a ácidos, en particular un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos. La nueva forma de administración es adecuada para la administración oral. Además, la invención también se refiere a un procedimiento para la producción de la forma de administración y a preparaciones que se pueden usar para la producción de la forma de administración.

Técnica anterior

10 Generalmente se sabe cómo revestir formas de administración oral, por ejemplo comprimidos o peletes, que contienen un compuesto activo lábil a ácidos, con un revestimiento entérico que se disuelve rápidamente en el medio alcalino del intestino después del tránsito gástrico. Un ejemplo de tales compuestos activos lábiles a ácidos son los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos (inhibidores de H^+/K^+ ATPasa), en particular los piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-bencimidazoles, tales como se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0.005.129, EP-A-0.166.287, EP-A-0.174.726 y EP-A-0.268.956. Teniendo en cuenta su acción inhibidora de H^+/K^+ ATPasa, son de gran importancia en la terapia de enfermedades que resultan de una mayor secreción de ácidos gástricos. Ejemplos de compuestos activos ya comercialmente disponibles de este grupo son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metil-sulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: rabeprazol).

Debido a su fuerte tendencia a descomponerse en un medio neutro y, en particular, ácido, formándose también productos de descomposición fuertemente coloreados, también es necesario en este caso para preparaciones orales proteger a los compuestos activos de la acción de ácidos y de la humedad, y de la destrucción por interacción indeseada con auxiliares farmacéuticos. En el caso de los piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-bencimidazoles, fuertemente lábiles a ácidos, es necesario además procesarlos en un núcleo de comprimido o en peletes en forma de sus sales alcalinas, por ejemplo como sales de sodio, o junto con sustancias alcalinas. Puesto que las sustancias posibles para revestimientos entéricos son aquellas que tienen grupos carboxilos libres, el problema resultante es que el revestimiento entérico, debido al medio alcalino en el interior, comienza a disolverse, o incluso se disuelve desde dentro hacia fuera, y los grupos carboxilos libres promueven la descomposición de los compuestos activos. Por lo tanto, es necesario proporcionar una capa intermedia aislante (subrevestimiento) entre el revestimiento entérico y el núcleo del comprimido o el pelete alcalino. En el documento EP-A-0244380 se propone revestir núcleos que contienen el compuesto activo junto con compuestos alcalinos, o como una sal alcalina, con al menos una capa de sustancias no ácidas, inertes, farmacéuticamente aceptables, que es soluble en agua o se desintegra rápidamente en agua, antes de que se aplique la capa entérica. La capa intermedia o capas intermedias actúan como zonas tamponantes del pH en las que los iones hidrógeno que se difunden desde el exterior hacia el interior pueden reaccionar con los iones hidroxilo que salen por difusión desde el núcleo alcalino. A fin de aumentar la capacidad tamponante de la capa intermedia, se propone incorporar sustancias tampón en la capa o capas intermedias. En la práctica, mediante este procedimiento es posible obtener preparaciones que son estables hasta cierto grado. Sin embargo, son necesarias capas intermedias relativamente gruesas, para evitar las decoloraciones poco atractivas que se producen incluso en el caso de sólo una ligera descomposición. Adicionalmente, se ha de hacer un esfuerzo considerable durante la preparación para evitar trazas de humedad.

En el documento EP-A-0519365 se propone una formulación para el compuesto activo pantoprazol sobre el principio del núcleo alcalino revestido con una capa intermedia soluble en agua y una capa entérica, formulación en la que se logra una estabilidad mejorada gracias al uso de polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinante para el núcleo alcalino.

En el documento EP-A-0342522 se describe una formulación para bencimidazoles sensibles a ácidos, en la que, entre el núcleo alcalino y el revestimiento entérico, se sitúa una capa intermedia que consiste en un material formador de película sólo ligeramente soluble en agua, tal como etilcelulosa o poli(acetato de vinilo), y un material inorgánico u orgánico de grano fino, ligeramente soluble en agua, suspendido en aquella, tal como, por ejemplo, óxido de magnesio, óxido de silicio o ésteres de ácidos grasos con sacarosa.

El documento EP-A-0277741 describe granos esféricos o gránulos que tienen un núcleo que está revestido con un polvo de pulverización que contiene hidroxipropilcelulosa poco sustituida y un compuesto de bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa. Estos granos se pueden revestir con un agente de revestimiento entérico.

Los documentos WO96/01623, WO96/01624 y WO96/01625 describen una forma de administración para inhibidores de H^+/K^+ ATPasa lábiles a ácidos en la que se comprimen peletes del compuesto activo junto con auxiliares para comprimidos para dar un comprimido. Los peletes consisten en núcleos que contienen el inhibidor de H^+/K^+ ATPasa lábil a ácidos junto con compuestos alcalinos o como una sal alcalina. Los núcleos de los peletes se revisten con una o más capas, teniendo al menos una capa propiedades entéricas. En este caso, la capa entérica debe estar

constituida mecánicamente de forma que, al comprimirla para dar comprimidos, la resistencia de los peletes a los ácidos no se vea afectada adversamente. Se menciona que la preparación de los núcleos de los peletes se puede ver afectada por el secado por pulverización.

5 El documento WO97/25030 describe el procesamiento de los peletes mencionados anteriormente, para dar un comprimido efervescente.

El documento WO98/52564 A1 describe composiciones de bencimidazol que comprenden un revestimiento resistente a la humedad y un revestimiento alrededor del revestimiento resistente a la humedad.

Como muestra la técnica anterior mencionada más arriba, la preparación de formas de administración oral para compuestos activos lábiles a ácidos requiere procedimientos técnicamente complicados.

10 Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva forma de administración oral para compuestos activos lábiles a ácidos en la que el compuesto activo lábil a ácidos no se tiene que proteger mediante revestimiento entérico, y que se puede preparar sin gran esfuerzo técnico.

15 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que este objeto se puede lograr mediante una forma de administración que comprende una pluralidad de unidades individuales de compuesto activo.

La invención se refiere a una forma de administración oral para un compuesto activo lábil a ácidos que es un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos, una sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base o un hidrato de una sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base, que comprende auxiliares farmacéuticos y una pluralidad de unidades de compuesto individuales, en la que en cada 20 unidad de compuesto activo individual el compuesto activo lábil a ácidos está rodeado por al menos un alcohol graso o por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroide, y en la que el compuesto activo individual tiene un tamaño de partículas menor que 200 μm .

Otros objetos se siguen de las reivindicaciones de la patente.

25 El tamaño de partículas de las unidades individuales es menor que 200 μm , preferiblemente menor que 100 μm . Preferiblemente, el tamaño de partículas está en el intervalo de 2 μm a 50 μm , de forma particularmente preferible en el intervalo de 4 μm a 20 μm .

Los compuestos activos lábiles a ácidos, en el sentido de la presente invención, son inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos.

30 Los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos (inhibidores de H^+/K^+ ATPasa), que se pueden mencionar en el sentido de la presente invención, son, en particular, piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles sustituidos, tales 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. Preferiblemente, se puede hacer mención aquí de 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (DCI: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (DCI: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]-metilsulfinil]-1H-bencimidazol (DCI: lansoprazol) y 2-[(4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (DCI: rabeprazol).

40 En los documentos DE-A-3531487, EP-A-0.434.999 o EP-A-0.234.485 se describen otros inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, por ejemplo fenilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles sustituidos, cicloheptapiridin-9-il-sulfinil-1H-bencimidazoles o piridin-2-ilmetilsulfinil-tienoimidazoles. Se puede hacer mención a título de ejemplo de 2-[2-(N-isobutil-N-metilamino)bencilsulfinil]-bencimidazol (DCI: leminoprazol) y 2-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilsulfinil)-1H-bencimidazol (DCI: nepaprazol).

45 Los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos son compuestos quirales. La expresión inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos también incluye los enantiómeros puros de los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, y sus mezclas en cualquier relación de mezclado, incluyendo los racematos. En el documento WO 92/08716, por ejemplo, se describen inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, enantioméricamente puros. A título de ejemplo se puede mencionar el esomeprazol.

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

Los inhibidores particularmente preferidos de la bomba de protones lábiles a ácidos que se pueden mencionar son pantoprazol sódico y pantoprazol sódico sesquihidratado (= pantoprazol sódico x 1,5 H_2O).

El esteroles es preferiblemente un fitosterol o un zoosterol. Los fitosteroles que se pueden mencionar a título de ejemplo son ergosterol, estigmasterol, sitosterol, brasicasterol y campesterol. Los zoosteroles que se pueden mencionar a título de ejemplo son colesterol y lanosterol. Si se desea, también puede haber mezclas de esteroides.

5 El polímero es preferiblemente un polímero que tiene grupos no ácidos. Los polímeros que se pueden mencionar a título de ejemplo son polividona (por ejemplo, Kollidon 17, 30 y 90, de BASF), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de etilo, y poli(acetato de vinilo). También se pueden mencionar además éteres de celulosa tales como, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa (Ethocel) e hidroxipropilmetilcelulosa, y ésteres de celulosa (por ejemplo acetato-ftalato de celulosa). Si se desea, también pueden estar presentes mezclas de polímeros.

10 El alcohol graso es preferiblemente un alcohol primario lineal, saturado o insaturado, que tiene 10-30 átomos de carbono. Los alcoholes grasos que se pueden mencionar a título de ejemplo son alcohol cetílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. Si se desea, también pueden estar presentes mezclas de alcoholes grasos.

La cantidad (en % en peso) de compuesto activo en la unidad individual de compuesto activo es ventajosamente 1-90%.

15 En el caso de unidades en las que esté presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada de al menos un alcohol graso, preferiblemente la cantidad de compuesto activo es 2-70%, y la cantidad de alcohol graso es 30-98%.

En el caso de unidades en las que esté presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada de al menos un alcohol graso y al menos un esteroles, preferiblemente la cantidad de compuesto activo es 2-70%, la cantidad de alcohol graso es 20-90% y la cantidad de esteroles es 8-50%.

20 En el caso de unidades en las que esté presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada de al menos un alcohol graso y al menos un polímero, preferiblemente la cantidad de compuesto activo es 10-60%, la cantidad de alcohol graso es 10-50% y la cantidad de polímero es 10-40%.

25 En el caso de unidades en las que esté presente al menos una partícula de compuesto activo, rodeada de al menos un alcohol graso, al menos un polímero y al menos un esteroles, preferiblemente la cantidad de ingrediente activo es 2-70%, la cantidad de alcohol graso es 20-85%, la cantidad de polímero es 2-25%, y la cantidad de esteroles es 10-50%.

Es posible para la persona experta en la técnica, teniendo en cuenta su conocimiento experto, seleccionar los esteroides y polímeros más adecuados dependiendo del compuesto activo.

30 Las unidades individuales de compuesto activo se pueden preparar, por ejemplo, mediante congelación por pulverización (solidificación por pulverización), o preferiblemente mediante secado por pulverización. Preferiblemente se usa secado por pulverización para la preparación de unidades individuales de compuesto activo en las que el compuesto activo se rodea de una mezcla de al menos un esteroles y al menos un polímero. El secado por pulverización tiene lugar a partir de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para el secado por pulverización son preferiblemente aquellos en los que el esteroles y el polímero son solubles, mientras que el compuesto activo es insoluble. Los disolventes adecuados también pueden ser mezclas de disolventes.

35 Si se emplea como compuesto activo un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos, en particular un piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazol sustituido, los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos clorados y acetato de etilo. Los hidrocarburos que se pueden mencionar son, en particular, alcanos lineales o ramificados, o, como alternativa, cicloalcanos. Ejemplos de alcanos lineales son pentano, hexano y heptano. Ejemplos de alcanos ramificados que se pueden mencionar son 2-metilpentano y 3-metilpentano. Los ejemplos de cicloalcanos que se pueden mencionar son ciclohexano y ciclopentano. Si se desea, también se pueden emplear mezclas de los hidrocarburos, tales como, por ejemplo, éter de petróleo. Como hidrocarburo clorado, se puede mencionar cloroformo y preferiblemente diclorometano.

40 Teniendo en cuenta su conocimiento experto en el campo del secado por pulverización, y, si es necesario, por medio de ensayos rutinarios, es posible para la persona experta en la técnica, dependiendo del compuesto activo empleado, seleccionar los esteroides, polímeros y disolventes más adecuados.

45 Para el secado por pulverización, el esteroles y el polímero se disuelven en el disolvente adecuado, y el compuesto activo se suspende en él. Si se desea, el compuesto activo también se puede suspender primero, y después se puede disolver el esteroles y el polímero. La suspensión obtenida se pulveriza entonces en una secadora por pulverización.

50 El secado por pulverización se lleva a cabo de una manera conocida per se. Una presentación detallada de esta técnica se encuentra en K. Masters, Spray Drying Handbook, 5ª edición 1991, y J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, The Spray Drying of Pharmaceuticals, Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1169 (1992). El principio del secado por pulverización consiste en romper una disolución o suspensión del producto a secar en gotitas finas, y secarlas usando una corriente caliente de gas. Los componentes sólidos que quedan tras la evaporación del disolvente se separan de la corriente de gas por medio de un ciclón y/o mediante una unidad filtrante, y se recogen.

55

Los gases secantes posibles son, en particular, aire y preferiblemente nitrógeno. La temperatura de entrada del gas depende del disolvente.

Otro objeto de la invención es una preparación que comprende un compuesto activo lábil a ácidos, al menos un esteroide y al menos un polímero, obtenible secando por pulverización una suspensión del compuesto activo lábil a ácidos en una disolución del esteroide y del polímero en un disolvente adecuado.

Preferiblemente se usa congelación por pulverización para la preparación de unidades individuales de compuesto activo en las que el compuesto activo está rodeado de al menos un alcohol graso o de una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroide.

Para la congelación por pulverización, el alcohol graso se funde y, si se desea, el polímero y/o el esteroide se disuelven en él para dar una disolución homogénea. El compuesto activo se suspende entonces en la disolución. La suspensión obtenida se pulveriza entonces en una secadora por pulverización.

La congelación por pulverización se lleva a cabo de una manera conocida per se. Una presentación detallada de esta técnica se encuentra, por ejemplo, en P.B. Deasy, Microencapsulation and Related Drug Process (1984).

Otro objeto de la invención es una preparación que comprende un compuesto activo lábil a ácidos, al menos un alcohol graso o una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o esteroide, obtenible congelando por pulverización una suspensión del compuesto activo lábil a ácidos en una disolución, si se desea, del polímero y/o esteroide en el alcohol graso.

El tamaño de partículas del compuesto activo usado en el proceso de secado por pulverización o de congelación por pulverización es ventajosamente menor que 100 μm , preferiblemente menor que 40 μm . Preferiblemente, el tamaño de partículas está en el intervalo de 1-20 μm , de forma particularmente preferible en el intervalo de 3-15 μm . Tal tamaño de partículas del compuesto activo se puede lograr, por ejemplo, moliendo el compuesto activo en un molino adecuado.

Las unidades individuales de compuesto activo, subsiguientemente denominadas también como preparaciones, pueden servir entonces como una base para la producción de las formas de administración oral según la invención. Los ejemplos de formas de administración oral según la invención en las que se pueden procesar las preparaciones son disoluciones, suspensiones, emulsiones, geles, comprimidos, comprimidos efervescentes, polvo en saquitos, comprimidos revestidos o cápsulas. La persona experta en la técnica está familiarizada, en base a su conocimiento experto, con los auxiliares que son adecuados para la forma de administración deseada. Para las formas de administración, sorprendentemente es posible suministrarlas con el revestimiento entérico, y, a pesar de esto, lograr una acción terapéutica en la administración oral.

Las formas de administración oral según la invención contienen el compuesto activo lábil a ácidos en una dosis habitual para el tratamiento del trastorno apropiado. Las formas de administración oral según la invención, que comprenden inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, son adecuadas para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades para cuyo tratamiento o prevención se emplean piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles. En particular, las formas de administración oral según la invención se pueden emplear en el tratamiento de enfermedades del estómago. De este modo, las formas de administración oral según la invención contienen entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 5 y 60 mg, de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos. Los ejemplos que se pueden mencionar son comprimidos o cápsulas que contienen 10, 20, 40 ó 50 mg de pantoprazol sódico sesquihidratado. La dosis diaria (por ejemplo, 40 mg de compuesto activo) se puede administrar, en este caso, en forma de una única administración o en varias administraciones, usando las formas de administración oral según la invención.

Las formas de administración oral según la invención, que comprenden compuestos lábiles a ácidos, también se pueden combinar con otros compuestos activos, tanto en una combinación fija como en una combinación libre. A este respecto, la combinación fija se refiere a una forma de administración en la que todos los compuestos activos se presentan en una única unidad de dosificación. A este respecto, la combinación libre se refiere a una forma de administración en la que los compuestos activos se presentan en unidades de dosificación separadas. En relación con las formas de administración oral que comprenden inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, se puede mencionar una combinación con compuestos antimicrobianamente activos o NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Se puede hacer mención particular de una combinación con compuestos antimicrobianamente activos que se pueden usar en el control de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

En la Solicitud de Patente Europea EP-A-282131 se enumeran ejemplos de ingredientes adecuados antimicrobianamente activos (activos frente a *Helicobacter pylori*). Estos ingredientes activos incluyen, por ejemplo, sales de bismuto (tales como subcitrato de bismuto o subsalicilato de bismuto), sulfonamidas, nitrofuranos (tales como nitrofurazona, nitrofurantoina o furazolidona), metronidazol, tinidazol, nimorazol, o antibióticos. Ejemplos de antibióticos que se pueden mencionar a este respecto son, dispuestos según clases particulares de ingrediente activo: aminoglicósidos, tales como gentamicina, neomicina, kanamicina, amikacina o estreptomina; macrólidos, tales como eritromicina, acitromicina, claritromicina, clindamicina o rifampicina; penicilinas, tales como penicilina G, penicilina V, ampicilina, mezlocilina o amoxicilina; polipéptidos, tales como bacitracina o polimixina; tetraciclinas,

tales como tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, minociclina o doxiciclina; carbapenems, tales como imipenem, loracarbef, meropenem o panipenem; cefalosporinas, tales como cefalexina, cefoxitina, cefuroxima axetil, cefotaxima, cefpodoxima proxetil, cefaclor, cefadroxilo o cefalotina; inhibidores de girasa, tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina o pefloxacina; u otros antibióticos diferentes, tales como cloranfenicol. Particularmente, merece la pena mencionar a este respecto también la combinación de una pluralidad de ingredientes antimicrobianamente activos, por ejemplo 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.

Particularmente, merece la pena mencionar a este respecto también la administración de un inhibidor de la bomba de protones junto con una pluralidad de ingredientes antimicrobianamente activos, por ejemplo con la combinación de una sal de bismuto y/o tetraciclina con metronidazol o con la combinación de amoxicilina o claritromicina o con metronidazol.

A continuación se describe a título de ejemplo la preparación de formas de administración según la invención. Los ejemplos a continuación ilustran la invención con más detalle, sin restringirla.

Producción de las preparaciones mediante secado por pulverización

Ejemplo 1 de referencia

Se disuelven 7,0 g de colesterol y 5,0 g de Ethocel en 100 ml de diclorometano. Se suspenden 5,0 g de pantoprazol sódico sesquihidratado en la disolución. La suspensión se seca por pulverización en una secadora por pulverización de laboratorio (Büchi Mini Spray Dryer B191). Las condiciones de pulverización son: nitrógeno gaseoso secante, temperatura de entrada 51°C; producción de la bomba 10%. Se obtiene un polvo blanco que fluye libremente.

Ejemplo 2 de referencia

Se disuelven 5,0 g de colesterol y 5,0 g de Kollidon 17 en 80 ml de diclorometano. Se suspenden 5,0 g de omeprazol magnésico en la disolución. La suspensión se seca por pulverización en una secadora por pulverización de laboratorio (Büchi Mini Spray Dryer B191). Las condiciones de pulverización son: gas nitrógeno secante, temperatura de entrada 51°C; producción de la bomba 10%. Se obtiene un polvo blanco que fluye libremente.

Ejemplo 3 de referencia

Se disolvieron 5,0 g de colesterol y 8,0 g de polividona 17 PF en 60 ml de diclorometano. Se suspendieron 5,0 g de pantoprazol sódico sesquihidratado en la disolución. La suspensión se secó por pulverización en una secadora por pulverización de laboratorio (Büchi Mini Spray Dryer B191). Las condiciones de pulverización son: gas nitrógeno secante, temperatura de entrada 52°C; producción de la bomba 12%. Se obtiene un polvo blanco que fluye libremente.

Ejemplo 4 de referencia

Se disolvieron 5,0 g de colesterol y 8,0 g de polividona 17 PF y 2,0 g de etilcelulosa en 60 ml de diclorometano. Se suspendieron 5,0 g de pantoprazol sódico sesquihidratado en la disolución. La suspensión se secó por pulverización en una secadora por pulverización de laboratorio (Büchi Mini Spray Dryer B191). Las condiciones de pulverización son: gas nitrógeno secante, temperatura de entrada 52°C; producción de la bomba 12%. Se obtiene un polvo blanco que fluye libremente.

Ejemplo 5 de referencia

Se disolvieron 5,0 g de β -sitosterol, 8,0 g de polividona 17 PF y 1,0 g de etilcelulosa en 60 ml de diclorometano. Se suspendieron 5,0 g de pantoprazol sódico sesquihidratado en la disolución. La suspensión se secó por pulverización en una secadora por pulverización de laboratorio (Büchi Mini Spray Dryer B191). Las condiciones de pulverización son: gas nitrógeno secante, temperatura de entrada 52°C; producción de la bomba 12%. Se obtiene un polvo blanco que fluye libremente.

Las preparaciones obtenidas según los Ejemplos 1 a 5 tienen un tamaño de partículas en el intervalo de 10-40 μm . Variando las condiciones de pulverización es posible, por ejemplo, obtener partículas más grandes o más pequeñas.

Producción de las preparaciones mediante congelación por pulverización

Ejemplo 6

Se calentaron 100 g de alcohol cetílico hasta 65°C. Se añadieron lentamente 50 g de pantoprazol sódico sesquihidratado. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una suspensión homogénea, y se pulverizó subsiguientemente a través de una boquilla en una secadora por pulverización.

Ejemplo 7

Se calentaron 80 g de alcohol estearílico y 10 g de etilcelulosa hasta 70°C, y se agitaron hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadieron 40 g de pantoprazol sódico sesquihidrato, y se agitó. La suspensión homogénea se congeló por pulverización en una secadora por pulverización.

Preparación de las formas de administración

5 Ejemplo A de Referencia (Gránulos)

Se mezclaron en seco 134,7 g de manitol, 30 g de Kollidon 30 y 20 g de goma de xantana. Esta mezcla se granula con agua en una granuladora de lecho fluidizado. Se obtienen gránulos que tienen un tamaño de partículas de 0,8-1,5 mm, que se mezclan con la preparación (15,3 g) obtenida según el Ejemplo 1. La mezcla así obtenida se introduce en saquitos, o se comprime para dar comprimidos -si se desea, junto con otros auxiliares para comprimidos-, de manera conocida por la persona experta en la técnica.

10 Ejemplo B de Referencia

Se mezcla una cantidad que corresponde a 22,6 mg de pantoprazol sódico sesquihidratado, de la formulación en polvo como se describe en el Ejemplo 5, con cantidades apropiadas de lactosa. Esta mezcla se aromatiza según el sabor individual, y se introduce en minibolsitas (saquitos), conteniendo cada una una dosis individual. Los contenidos de una minibolsita se dispersan en un vaso de agua, con agitación, para obtener una suspensión para la ingesta oral.

15 Ejemplo C de Referencia

Se mezcla una cantidad que corresponde a 45,2 mg de pantoprazol sódico sesquihidratado, de la formulación en polvo como se describe en el Ejemplo 1, con cantidades apropiadas de lactosa. Esta mezcla se combina con una mezcla de ácido cítrico y carbonato de sodio. Después de la adición de un lubricante adecuado (por ejemplo, estearilfumarato de sodio) y de un aromatizante apropiado, la mezcla se comprime directamente (sin granulación posterior) en comprimidos efervescentes. Un comprimido se echa en un vaso de agua para obtener una suspensión bebible después de la disgregación del comprimido.

20 Ejemplo D de Referencia

Se mezcla una cantidad que corresponde a 45,2 mg de pantoprazol sódico sesquihidratado, de la formulación en polvo como se describe en el Ejemplo 4, con cantidades apropiadas de lactosa (que fluye rápidamente), para la mejora de las propiedades de fluidez del polvo. Esta mezcla se introduce en cápsulas de gelatina duras de tamaño apropiado, junto con la medicación concomitante adecuada, como antibióticos (por ejemplo, amoxicilina para la erradicación de *Helicobacter pylori*) o NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), en formas de dosificación disponibles.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de administración oral para un compuesto activo lábil a ácidos, que es un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos, una sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base, o un hidrato de una sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base, que comprende auxiliares farmacéuticos y una pluralidad de unidades individuales de compuesto activo, en la que, en cada unidad individual de compuesto activo, el compuesto activo lábil a ácidos está rodeado de al menos un alcohol graso o de una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroles, y en la que las unidades individuales de compuesto activo tienen un tamaño de partículas menor que 200 μm .
- 10 2. Una forma de administración según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos es pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol.
3. Una forma de administración según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos es pantoprazol sódico sesquihidratado.
- 15 4. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que la sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base es una sal de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio.
5. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos es un enantiómero puro del inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos.
6. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, que es un comprimido, un comprimido efervescente, un polvo en un saquito, un comprimido revestido, o una cápsula.
- 20 7. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que las unidades individuales de compuesto activo tienen un tamaño de partículas menor que 100 μm .
8. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que las unidades individuales de compuesto activo tienen un tamaño de partículas en el intervalo de 4 a 20 μm .
9. Una forma de administración según la reivindicación 1, en la que el esteroles es colesterol, lanosterol, ergosterol, estigmasterol, sitosterol, brasicasterol, campesterol o mezclas de los mismos.
- 25 10. Una forma de administración según la reivindicación 1, en la que el polímero es polividona, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, éster de celulosa, o mezclas de los mismos.
11. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que el alcohol graso es alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol estearílico, o mezclas de los mismos.
- 30 12. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que el compuesto activo lábil a ácidos en las unidades individuales de compuesto activo está rodeado de al menos un alcohol graso.
13. Una forma de administración oral según la reivindicación 12, en la que la cantidad (en % en peso) de compuesto activo lábil a ácidos en la unidad individual de compuesto activo es de 2 a 70%, y la cantidad de alcohol graso es de 30 a 98%.
- 35 14. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que el compuesto activo lábil a ácidos en las unidades individuales de compuesto activo está rodeado de al menos un alcohol graso y al menos un esteroles.
15. Una forma de administración oral según la reivindicación 14, en la que la cantidad (en % en peso) de compuesto activo lábil a ácidos en la unidad individual de compuesto activo es de 2 a 70%, la cantidad de alcohol graso es de 20 a 90%, y la cantidad de esteroles es de 8 a 50%.
- 40 16. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que el compuesto activo lábil a ácidos en las unidades individuales de compuesto activo está rodeado de al menos un alcohol graso y al menos un polímero.
17. Una forma de administración oral según la reivindicación 16, en la que la cantidad (en % en peso) de compuesto activo lábil a ácidos en la unidad individual de compuesto activo es de 10 a 60%, la cantidad de alcohol graso es de 10 a 50%, y la cantidad de polímero es de 10 a 40%.
- 45 18. Una forma de administración oral según la reivindicación 1, en la que el compuesto activo lábil a ácidos en las unidades individuales de compuesto activo está rodeado de al menos un alcohol graso, al menos un polímero y al menos un esteroles.
19. Una forma de administración oral según la reivindicación 18, en la que la cantidad (en % en peso) de compuesto activo lábil a ácidos en la unidad individual de compuesto activo es de 2 a 70%, la cantidad de alcohol graso es de 20 a 85%, la cantidad de polímero es de 2 a 25%, y la cantidad de esteroles es de 10 a 50%.
- 50

- 5 20. Procedimiento para la producción de una forma de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado porque se mezclan preparaciones que comprenden unidades de compuesto activo lábiles a ácidos que comprenden un compuesto activo lábil a ácidos que es un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos, una sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base, o un hidrato de una sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos con una base, en el que el compuesto activo lábil a ácidos está rodeado de al menos un alcohol graso o de una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos un polímero y/o al menos un esteroide, con auxiliares farmacéuticos adecuados.