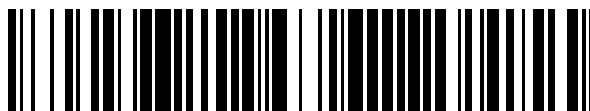


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 687**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04741526 .0**

96 Fecha de presentación: **07.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1624870**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Forma de dosificación que contiene (S)-pantoprazol como ingrediente activo**

30 Prioridad:

08.05.2003 EP 03010368

28.01.2004 EP 04001759

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:

**ANSTETT-KLEIN, ISABEL;
DIETRICH, RANGO;
HARTMANN, MANFRED;
NEY, HARTMUT;
SCHÄFER-PREUSS, SABINE y
SCHILLER, MARC**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 687 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 que contiene (S)-pantoprazol como ingrediente activo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y describe una forma de dosificación para administración oral de la sal magnésica de (S)-pantoprazol. Además, la invención se refiere a procedimientos para la producción de la forma de dosificación.

Técnica anterior

10 Generalmente se sabe cómo revestir formas de administración perorales, 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 de pasar a través del estómago. Los ejemplos 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-ilmetilsulfinil-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 inhibitoria de H^+/K^+ ATPasa, son de gran importancia en la terapia de enfermedades que resultan de una mayor secreción de

15 ácidos gástricos. Ejemplos de compuestos activos de este grupo que están comercialmente disponibles son 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]metil-sulfinil]-1H-bencimidazol (DCI: rabeprazol).

20 Debido a su fuerte tendencia a descomponerse en un medio neutro y, en particular, en un medio ácido, formándose también productos de descomposición fuertemente coloreados, también es necesario en este caso para las preparaciones orales proteger los compuestos activos de la acción de ácidos. En el caso de los piridin-2-ilmetilsulfinil-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

25 alcalinas. Puesto que las sustancias adecuadas para revestimientos entéricos son aquellas que tienen grupos carboxilo libres, el problema resultante es que el revestimiento entérico, debido al medio alcalino en el interior, se disuelve parcialmente o incluso se disuelve desde el interior, y los grupos carboxilo libres promueven la descomposición de los compuestos activos. Por lo tanto, puede ser 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

30 alcalinos, o como una sal alcalina, con al menos una capa de sustancias no ácidas, inertes, farmacéuticamente aceptables, que son solubles en agua o se descomponen 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

35 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

40 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 aglutinantes para el núcleo alcalino. Se describe que se usa como aglutinante polivinilpirrolidona de mayor peso molecular.

45 El documento EP-A-0342522 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 está compuesta de 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.

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

El documento EP-A-1.213.015 describe una composición farmacéutica oral con liberación retrasada de inhibidores de la bomba de protones.

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

5 Por primera vez, la solicitud de patente internacional WO92/08716 describe un procedimiento químico que permite que se separen piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles en sus antípodas ópticas. Los compuestos mencionados como se preparan de manera ejemplar incluyen, entre otros, los compuestos (+)- y (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (+)- y (-)-pantoprazol]. La solicitud de patente internacional WO92/08716 menciona que las antípodas ópticas de los piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles, es decir, los enantiómeros (+) y (-) o los enantiómeros (R) y (S), se usan como compuestos activos en medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Para el modo de aplicación y la dosis de los compuestos activos, se hace referencia, entre otras, a la patente europea 166287.

10 Las solicitudes de patentes internacionales WO94/24867 y WO94/25028 reivindican el uso de los compuestos (-)- y (+)-pantoprazol para tratar trastornos gástricos en seres humanos. Se afirma que cada estereoisómero tiene ventajas médicas en comparación con los otros estereoisómeros respectivos. Las descripciones también mencionan un número de diferentes sales posibles de los estereoisómeros, y se da preferencia particular a la sal sódica.

15 La solicitud de patente internacional WO97/41114 describe un procedimiento específico para la preparación de sales magnésicas de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles. A título de ejemplo, también se describe, entre otras, la preparación de la sal magnésica de pantoprazol. Según los datos de análisis indicados, la sal preparada es pantoprazol magnésico en forma anhidra.

20 La solicitud de patente internacional WO00/10995 describe el dihidrato de la sal magnésica de pantoprazol. Se describe que el dihidrato de la sal magnésica de pantoprazol tiene, entre otras, propiedades de estabilidad mejoradas en comparación con el propio pantoprazol o con pantoprazol sódico sesquihidratado.

La solicitud de patente internacional WO04/013126 se refiere a (-)-pantoprazol magnésico y sus hidratos, y a medicamentos que comprenden estos compuestos.

Descripción de la invención

25 Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación para la administración oral de la sal magnésica de (S)-pantoprazol, forma de dosificación la cual se puede producir sin gran complejidad técnica, que tiene en cuenta la labilidad a ácidos de pantoprazol, y que pone a la sal magnésica de pantoprazol a disposición efectiva para el cuerpo de tal manera que se logra un perfil de ingrediente activo óptimo, y de este modo un perfil de acción.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que las formas de dosificación orales de (S)-pantoprazol magnésico tienen perfiles de liberación del ingrediente activo inesperados, y tienen ventajas clínicas.

30 En un aspecto, la invención se refiere por lo tanto a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende (S)-pantoprazol magnésico junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado también que formas de dosificación orales para la sal magnésica de (S)-pantoprazol que comprenden polivinilpirrolidona de bajo peso molecular como excipiente muestran estabilidad y un perfil de liberación claramente mejorado para el ingrediente activo en comparación con las formas de dosificación orales para la sal magnésica de pantoprazol conocidas de la técnica.

Por lo tanto, la invención también se refiere a una forma de dosificación para la administración oral de la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol junto con polivinilpirrolidona de bajo peso molecular y uno o más excipientes farmacéuticos adicionales adecuados.

40 Una forma de dosificación significa, en particular, una forma de dosificación médica tal como un comprimido, un comprimido revestido, una forma de múltiples partículas tal como peletes, o peletes y microcomprimidos en una cápsula, o una forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades (tal como se describe en el documento WO 96/01623), diseñándose ventajosamente la forma de dosificación de manera que se libere la sal magnésica de pantoprazol o esté disponible de forma efectiva para el cuerpo, de tal manera que se logre un perfil de ingrediente activo óptimo, y de este modo un perfil de acción. Unidad, en relación con la forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades, se refiere a una unidad individual que contiene la sal magnésica de pantoprazol, unidad individual la cual puede ser una pequeña perla, partícula, gránulo o pelete; en relación con la invención, también citada como pelete. Las formas de dosificación adecuadas se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 519 365, EP-A-0 244 380, EP-A-1 213 015, EP-A-1 105 105, EP-A-1 037 634, EP-A-1 187 601 y EP-A-1 341 528.

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

subrevestimiento). En otra realización, la forma de dosificación según la invención comprende al menos una capa de revestimiento entérico, pero no contiene una capa intermedia.

Pantoprazol es la DCI (Denominación Común Internacional) para el compuesto 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol. La sal magnésica de pantoprazol es el compuesto químico bis[5-
5 [difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-benzimidazoluro] de magnesio. La sal magnésica de (S)-
pantoprazol [en lo sucesivo también denominado como (-)-pantoprazol] y sus hidratos, en relación con la invención,
se refiere al compuesto (-)-bis[[5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazoluro] de
magnesio, incluyendo sus hidratos. Aquí, se da énfasis particular a hidratos, que, tras secarlos a presión reducida a
10 50°C, tienen un contenido de agua de 4,0 a 6,7% (en peso), en particular de 4,0 a 5,5%. Se da preferencia particular
a la forma hidratada, que tiene un contenido de agua de 4,0 a 5,0%, en particular de 4,2 a 4,4%, que corresponde a
un dihidrato. La sal magnésica y sus hidratos tienen propiedades de estabilidad muy sorprendentes, haciéndolos un
candidato particularmente adecuado para uso en formas de dosificación sólidas u orales. En comparación con la sal
sódica de (-)-pantoprazol, tiene propiedades de estabilidad considerablemente mejoradas. De este modo, por
ejemplo, el dihidrato de (-)-pantoprazol magnésico, a 70°C, es completamente estable durante una semana y no
15 muestra virtualmente ninguna decoloración o descomposición, mientras que, durante el mismo período de tiempo y
en condiciones idénticas, el color del hidrato de (-)-pantoprazol sódico cambia a marrón, con formación de
cantidades considerables de productos de descomposición. Además, el dihidrato de (-)-pantoprazol magnésico es
una sal no higroscópica que tiene un contenido de agua definido, que corresponde al del dihidrato; este (-)-
pantoprazol sódico absorbe agua dependiendo de las condiciones de secado y de la humedad atmosférica, y,
20 correspondientemente, su contenido de agua varía de 2 a 12%. Esta absorción de agua es reversible, de manera
que es difícil ajustar un contenido exacto de agua. En comparación con el dihidrato de pantoprazol magnésico
racémico, el dihidrato de (-)-pantoprazol magnésico tiene, sorprendentemente, mejor humectabilidad, una velocidad
de disolución considerablemente mayor, y una mejor solubilidad a pH 7,4.

Los hidratos de (-)-pantoprazol magnésico se preparan de manera conocida per se haciendo reaccionar (-)-
25 pantoprazol con una base de magnesio, por ejemplo un alcóxido de magnesio, o a partir de una sal de (-)-
pantoprazol fácilmente soluble (por ejemplo (-)-pantoprazol sódico) usando una sal de magnesio en agua o en
mezclas de agua con disolventes orgánicos polares (por ejemplo alcoholes, preferiblemente metanol, etanol o
isopropanol, o cetonas, preferiblemente acetona).

Las sales magnésicas adecuadas para uso en el procedimiento son, por ejemplo, cloruro de magnesio, bromuro de
30 magnesio, fluoruro de magnesio, yoduro de magnesio, formiato de magnesio, acetato de magnesio, propionato de
magnesio, gluconato de magnesio o carbonato de magnesio. También es posible hacer reaccionar alcóxidos de
magnesio (por ejemplo metóxido de magnesio, etóxido de magnesio, (iso)propóxido de magnesio, butóxido de
magnesio, hexóxido de magnesio o fenóxido de magnesio) en medio acuoso con (-)-pantoprazol o (-)-pantoprazol
sódico.

Debido a una gran tendencia a descomponerse en un medio neutro, y en particular ácido, que también da como
35 resultado productos de descomposición muy coloreados, para composiciones orales se prefiere, por un lado,
mantener la sal magnésica de pantoprazol en un medio alcalino, y, por otro lado, protegerla de la exposición a
ácidos. Se sabe generalmente cómo revestir comprimidos o peletes que contienen un ingrediente activo lábil a
ácidos con un revestimiento entérico que, después de pasar a través del estómago, se disuelve rápidamente en el
40 medio alcalino en el intestino. En el caso de pantoprazol, que es muy lábil a ácidos, se prefiere procesarlo en un
núcleo de comprimido o en peletes en forma de sus sales alcalinas, y preferiblemente junto con sustancias alcalinas.
Puesto que las sustancias adecuadas para revestimientos entéricos contienen grupos carboxilo libres, surge un
problema cuando el revestimiento entérico se disuelve parcialmente o incluso completamente desde el interior
debido al medio alcalino en el interior, y los grupos carboxilo libres promueven la descomposición de los ingredientes
45 activos. Por lo tanto, se prefiere proporcionar una capa intermedia sellante (subrevestimiento) entre el revestimiento
entérico y un núcleo alcalino de comprimido o pelete. El documento EP-A 0244380 propone revestir núcleos, que
contienen el ingrediente activo junto con compuestos alcalinos o como sal alcalina con al menos una capa, que es
soluble en agua o se desintegra rápidamente en agua, de una sustancia farmacéuticamente aceptable inerte, no
ácida, antes de que se aplique la capa entérica.

La capa o capas intermedias actúan como zonas tamponantes del pH, en las que los iones hidrógeno, que se
50 difunden al interior desde el exterior, son capaces de reaccionar con los iones hidroxilo que se difunden hacia fuera
del núcleo alcalino. A fin de incrementar la capacidad tamponante de la capa intermedia, se propone incorporar una
sustancia tampón en la capa o capas intermedias. En la práctica, mediante este método, es posible obtener
composiciones más bien estables.

Por lo tanto, la invención también se refiere a una forma de dosificación oral en forma de pelete o de comprimido
55 para la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica
de (S)-pantoprazol junto con uno o más excipientes farmacéuticos adicionales en un núcleo de pelete o de
comprimido, al menos un subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior que es soluble en el
intestino delgado.

La invención se refiere además a una forma de dosificación oral en forma de pelete o de comprimido para la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol junto con uno o más excipientes farmacéuticos adicionales en un núcleo de pelete o de comprimido alcalino, al menos un subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior que es soluble en el intestino delgado.

En otra realización, la invención también se refiere a una forma de dosificación oral en forma de pelete o de comprimido para la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol junto con polivinilpirrolidona y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales en un núcleo de pelete o de comprimido alcalino, al menos un subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior que es soluble en el intestino delgado.

En otra realización, la invención también se refiere a una forma de dosificación oral en forma de pelete o de comprimido para la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol junto con PVP90 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales en un núcleo de pelete o de comprimido alcalino, al menos un subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior que es soluble en el intestino delgado.

En otra realización, la invención también se refiere a una forma de dosificación oral en forma de pelete o de comprimido para la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol junto con polivinilpirrolidona de bajo peso molecular y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales en un núcleo de pelete o de comprimido alcalino, al menos un subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior que es soluble en el intestino delgado.

En una realización de la invención, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades, conteniendo las unidades estratificadas de revestimiento entérico individuales sal magnésica de (S)-pantoprazol y opcionalmente otros excipientes.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados, que se pueden usar en la forma de dosificación según la invención, son excipientes farmacéuticos tales como cargas, aglutinantes, disgregantes o también lubricantes y agentes de liberación. Otros excipientes adecuados, que pueden estar presentes en la forma de dosificación de la invención, son, por ejemplo, sustancias saborizantes (tales como sabores y edulcorantes), sustancias tamponantes, conservantes, sustancias colorantes (tales como óxido de hierro amarillo o rojo), agentes humectantes, tensoactivos (tales como laurilsulfato de sodio) o también emulsionantes. Los sabores se añaden habitualmente en una proporción de 0,05 a 1% en peso. Otras sustancias saborizantes son, a título de ejemplo, ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, cilamato sódico o maltol, que se añade según el resultado deseado.

Los aglutinantes adecuados que se pueden usar para preparar el núcleo de comprimido o de pelete son polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, en los que se prefiere PVP.

En una realización preferida, la invención también se refiere a una forma de dosificación para administración oral de sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol junto con polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinante y uno o más excipientes farmacéuticos adicionales adecuados.

La polivinilpirrolidona (PVP) empleada como aglutinante según la invención puede tener un peso molecular en el intervalo de 2.000 - 1.500.000. En una realización, se puede mencionar como preferida PVP 90 (peso molecular medio de alrededor de 1.000.000 - 1.500.000), o PVP en el intervalo de 600000 a 700000. En otra realización de la invención, la PVP es una PVP soluble en agua con un peso molecular medio bajo, y se usa preferiblemente como aglutinante en la forma de dosificación. Peso molecular medio bajo, en relación con la invención, se refiere a PVP con un peso molecular medio por debajo de 300000, preferiblemente por debajo de 100000, particularmente de forma preferible por debajo de 70000, más particularmente de forma preferible por debajo de 60000, lo más particularmente preferido por debajo de 40000. Los ejemplos que se pueden mencionar son Kollidon 12 PF (peso molecular 2000-3000), Kollidon 17 PF (peso molecular 7000 -11000), Kollidon 25 (peso molecular 28000 - 34000) y Kollidon 30 (peso molecular 44000 - 54000), en los que se prefiere Kollidon 25.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma de dosificación acabada) de PVP como aglutinante (y, cuando sea apropiado, otros aglutinantes adicionales) puede ser preferiblemente según la invención de 0,5 a 15% en peso. La proporción de PVP es preferiblemente de 1 a 5% en peso, particularmente de forma preferible de 1,5 a 3,5% en peso.

Las cargas adecuadas en relación con la invención son manitol, lactosa, almidón, celulosa y fosfato de calcio, en el que se prefiere manitol. En una realización de la invención, el manitol es la única carga usada para las formas de dosificación orales según la invención.

Para una reacción básica del núcleo de pelete o de comprimido (= núcleo de comprimido o de pelete alcalino), se mezcla (cuando el incremento requerido en el pH no se logra simplemente usando una sal del ingrediente activo) con una base inorgánica. A este respecto, se puede hacer mención, por ejemplo, de las sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o de metales térreos, farmacológicamente adecuadas (tolerables) de ácidos débiles, y los hidróxidos y óxidos farmacológicamente adecuados de metales alcalino-térreos y térreos. A título de ejemplo, se puede mencionar carbonato de sodio como base a enfatizar.

Además de la carga y del aglutinante, en la fabricación de los núcleos de comprimidos se usan otras sustancias auxiliares, en particular lubricantes y agentes contra la pegajosidad, y disgregantes de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes y agentes contra la pegajosidad que se pueden mencionar son ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos, tales como estearato de calcio. Los disgregantes adecuados son, en particular, agentes químicamente inertes. Los disgregantes de comprimidos, que se pueden mencionar como preferidos, son polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosas sódicas reticuladas, glucolato de almidón y sodio, y almidón pregelatinizado.

En una realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención es un comprimido y comprende, como excipientes para el núcleo de comprimido, carbonato de sodio, manitol, crospovidona, polivinilpirrolidona y estearato de calcio.

En otra realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención está en forma de pelete a base de confite/cristales de siembra, y el núcleo de pelete comprende almidón como excipiente. Sorprendentemente, se ha encontrado que, al usar almidón como excipiente en el núcleo de pelete (basado en confite/cristales de siembra), la liberación del (S)-pantoprazol magnésico a partir del núcleo de pelete es mucho más rápida y elevada en comparación con los peletes sin almidón en el núcleo de pelete. Los tipos adecuados de almidón, que se pueden usar a este respecto, son tipos diferentes de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, preferiblemente almidón pregelatinizado, y en particular almidón de maíz pregelatinizado (Almidón 1500). En una realización preferida según la invención, la cantidad de almidón pregelatinizado presente en el núcleo de pelete está en el intervalo de 0,5-4% por peso (basado en el peso total del núcleo de pelete), particularmente de forma preferible en el intervalo de 1-3% por peso.

El núcleo de pelete puede contener excipientes adicionales, tales como los mencionados anteriormente y los mencionados en relación con núcleos de comprimido (por ejemplo, aglutinantes, estabilizantes, disgregantes, tensoactivos y agentes humectantes). A este respecto, los agentes humectantes se refieren preferiblemente a tensoactivos sintéticos (tales como polisorbato, spans, brij), sales de sulfato y de sulfonato de ácidos grasos (tales como dodecilsulfato de sodio), tensoactivos no iónicos (tales como poloxámero) y ésteres de ácidos grasos con glicerol. En una realización preferida, está presente SDS (dodecilsulfato de sodio). Los aglutinantes que pueden estar presentes son, por ejemplo, PVP, HPMC, hidroxipropilcelulosa (HPC) y gelatina. Los disgregantes que pueden estar presentes son polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosas sódicas reticuladas, y glucolato de almidón y sodio.

En otra realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención comprende como excipientes carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona y sacarosa [peletes]. La forma de dosificación oral es preferiblemente un pelete a base de confite.

Con respecto a la capa o capas intermedias a aplicar a un núcleo de pelete o núcleo de comprimido, se puede hacer referencia en particular a aquellas capas solubles en agua tales como se usan habitualmente antes de la aplicación de capas que son resistentes al jugo gástrico, o tales como se describen, por ejemplo, en el documento DE-OS 39 01 151. Los ejemplos que se pueden mencionar de polímeros de película, que se pueden usar para la capa intermedia, son hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, a los que también se pueden añadir, si se desea, plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol y/u otros aditivos (por ejemplo talco como agente contra la pegajosidad) y auxiliares (por ejemplo tampones, bases o pigmentos).

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

El experto sabe, en base a su conocimiento técnico, qué capas exteriores, que son resistentes al jugo gástrico, se pueden usar. Los ejemplos de polímeros adecuados para el revestimiento entérico son copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (Eudragit® L, S, o Eudragit® L30D), o derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa (CMEC, Duodcel®), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP50, HPSS), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPM-CAS) o acetato-ftalato de polivinilo, a los que también es posible añadir, si se desea, plastificante (tal como propilenglicol o citrato de trietilo) y/u otros aditivos y sustancias auxiliares (por ejemplo tampones, bases, tales como, preferiblemente, hidróxido de aluminio o pigmentos).

En una realización de la invención, la forma de dosificación oral según la invención comprende un revestimiento entérico basado en copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, o copolímero de ácido metacrílico/acrilato

de etilo. Se prefiere particularmente Eudragit® L30D (Eudragit® L30D está compuesto de copolímero de ácido metacrílico (tipo C) con peso molecular 250.000, dodecilsulfato de sodio y polisorbato 80).

Las capas se aplican de maneras convencionales usando equipo habitual para estos fines.

5 La forma de dosificación oral de la invención se puede fabricar, por ejemplo, mediante procedimientos conocidos por el trabajador experto para producir comprimidos y peletes (por ejemplo como se describe en los diversos documentos de patente que se refieren a formas de dosificación orales para inhibidores de la bomba de protones; a título de ejemplo, se puede mencionar el procedimiento mencionado en los documentos EP-A-0 519 365 o EP-A-0 244 380).

10 Los peletes se pueden obtener, según sea el caso, mediante aplicación de un aislamiento preliminar a peletes iniciadores de sacarosa y la aplicación subsiguiente de una suspensión al 10-20% del compuesto activo en agua con polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinante.

15 La capa de aislamiento también se puede aplicar, de forma análoga a los comprimidos, usando dispersiones correspondientes ya hechas (por ejemplo opadry) en un revestidor de lecho fluidizado. El revestimiento con una capa, que es resistente al jugo gástrico, se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo a aquel para comprimidos, usando tecnología de lecho fluidizado.

20 En una realización de la invención, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se fabrica produciendo una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol en una disolución acuosa de PVP, y pulverizando la suspensión sobre una mezcla de excipientes farmacéuticos para formar gránulos. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

25 En el caso de procesar adicionalmente los gránulos hasta comprimidos revestidos entéricos, los gránulos se pueden procesar junto con componentes disgregantes y lubricantes mediante procedimientos de producción familiares para el trabajador experto hasta comprimidos y junto con componentes formadores de película, plastificantes y agentes colorantes, obteniendo los comprimidos revestidos entéricos según la invención.

30 Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es un procedimiento para la producción de una forma de dosificación oral en forma de comprimidos o peletes que contiene la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende las siguientes etapas:

(a) producir una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol, opcionalmente junto con excipientes farmacéuticos adicionales en una disolución acuosa de PVP;

(b) proporcionar una mezcla de excipientes farmacéuticos, y

35 (c) granular la mezcla obtenida en (b) con la suspensión obtenida en (a).

En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

40 En caso de formas de dosificación de la invención en forma de comprimidos, los gránulos obtenidos en (c) se pueden prensar después de secar y mezclar con lubricantes y, cuando sea aplicable, con excipientes farmacéuticos adicionales hasta comprimidos en una máquina de compresión, y se pueden estratificar para formar comprimidos revestidos entéricos.

45 En caso de formas de dosificación de la invención en forma de múltiples partículas, los gránulos se pueden procesar en peletes mediante extrusión y esferonización. De ese modo, la sal magnésica de (S)-pantoprazol se puede suspender en la disolución de PVP (a) y después se puede mezclar con otros excipientes (c). La mezcla se puede procesar mediante extrusión/esferonización usando equipos de proceso adecuados. El tamaño de los peletes de núcleo obtenidos está aproximadamente entre 02 y 3 mm, y preferiblemente entre 025 y 2 mm. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

50 Los peletes de extrusión fabricados se pueden estratificar adicionalmente con ingredientes familiares para el trabajo de experto. Los peletes revestidos entéricos se pueden procesar después de secar mediante procedimientos de producción familiares para el trabajador experto, para dar peletes revestidos entéricos que se pueden introducir en cápsulas después de mezclar con agentes deslizantes, o se pueden comprimir en comprimidos tras mezclar con excipientes farmacéuticos adicionales.

55 Como alternativa, la suspensión obtenida de (a) se puede pulverizar sobre cristales de siembra (por ejemplo confites que comprenden azúcar, celulosa o HPMC). Los peletes obtenidos se pueden procesar después del secado mediante procedimientos de producción familiares para el trabajador experto para dar peletes revestidos entéricos que se pueden introducir en cápsulas tras mezclar con agentes de deslizamiento, o se pueden comprimir en comprimidos tras mezclar con excipientes farmacéuticos adicionales.

Particularmente preferidas, las formas de dosificación de la invención en forma de comprimidos se producen granulando una mezcla de manitol y PVP insoluble con una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol,

carbonato de sodio y dodecilsulfato de sodio en una disolución acuosa de PVP, secando los gránulos, mezclando con lubricante, y comprimiendo en comprimidos en una máquina para formar comprimidos, seguido de los procedimientos de revestimiento. En una realización, la PVP es de bajo peso molecular.

5 Particularmente preferidas, las formas de dosificación de la invención en forma de múltiples partículas a base de tecnología de confites se producen pulverizando una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol, carbonato de sodio y dodecilsulfato de sodio en una disolución acuosa de PVP en peletes iniciadores, secando los peletes, estratificándolos con un subrevestimiento y un revestimiento entérico, mezclándolos con agentes de deslizamiento cuando sea aplicable, e introduciéndolos en cápsulas. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

10 En otra realización que también es una forma de dosificación particularmente preferida de la invención basada en tecnología de confites, la forma de dosificación se produce pulverizando una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol, carbonato de sodio, almidón pregelatinizado y dodecilsulfato de sodio en una disolución acuosa de PVP en peletes iniciadores, secando los peletes, estratificándolos con subrevestimiento y revestimiento entérico, mezclándolos con agentes deslizantes cuando sea aplicable, e introduciéndolos en cápsulas. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

15 Particularmente preferidas, las formas de dosificación de la invención en forma de peletes de extrusión se producen granulando una mezcla de celulosa microcristalina, carbonato de sodio, glucolato de almidón y sodio, carboximetilcelulosa sódica, con una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol en una disolución acuosa de PVP, extruyendo la masa húmeda y redondeándola usando un esferonizador o un marumerizador. Los núcleos de pelete obtenidos se secan usando una secadora de lecho fluidizado, u otras técnicas de secado adecuadas. Después, los peletes se estratifican con un subrevestimiento y un revestimiento gastrorresistente, se mezclan con agentes deslizantes cuando sea aplicable, y se introducen en cápsulas. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

20 En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de la invención en forma de comprimidos se produce granulando una mezcla seca de la sal magnésica de (S)-pantoprazol y excipientes farmacéuticos con una disolución acuosa de PVP, secando los gránulos y mezclándolos con excipientes farmacéuticos adicionales cuando sea aplicable. Los gránulos se pueden comprimir en comprimidos en una máquina formadora de comprimidos tras mezclarlos con excipientes farmacéuticos adicionales. Preferiblemente, la granulación se produce usando una granuladora de lecho fluidizado en condiciones convenientes. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

25 Por lo tanto, el objeto de la invención es también un procedimiento para producir una forma de dosificación oral en forma de comprimidos o múltiples partículas que contiene la sal magnésica de (S)-pantoprazol, que comprende las siguientes etapas:

- 30 (a) producir una mezcla seca de la sal magnésica de (S)-pantoprazol y excipientes farmacéuticos, y
35 (b) granular la mezcla obtenida de (a) con una disolución acuosa de PVP.

En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

40 En caso de formas de dosificación de la invención en forma de peletes de extrusión, la mezcla mencionada anteriormente se puede procesar en peletes mediante extrusión o esferonización. De ese modo, la sal magnésica de (S)-pantoprazol se puede mezclar con otros excipientes (a) y se puede granular con una disolución acuosa de PVP (b). En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular. La mezcla se puede procesar mediante extrusión/esferonización usando equipos de procedimiento adecuados. El tamaño de los peletes de núcleo obtenidos está aproximadamente entre 0,2 y 3 mm, y preferiblemente entre 0,25 y 2 mm.

45 Particularmente preferidas, las formas de dosificación de la invención en forma de comprimidos se producen granulando una mezcla de la sal magnésica de (S)-pantoprazol, manitol y carbonato de sodio y PVP insoluble usando una disolución acuosa de PVP, secando los gránulos, mezclándolos con lubricantes, y comprimiéndolos en comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos, seguido de los procedimientos de revestimiento. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

50 Particularmente preferidas, las formas de dosificación de la invención en forma de peletes de extrusión se producen granulando una mezcla seca de celulosa microcristalina, carbonato de sodio, glucolato de almidón y sodio, carboximetilcelulosa sódica y la sal magnésica de (S)-pantoprazol con una disolución acuosa de PVP, extruyendo la masa húmeda y redondeándola usando un esferonizador o marumerizador. Los núcleos de pelete obtenidos se secan usando una secadora de lecho fluidizado u otras técnicas de secado adecuadas, seguido de los procedimientos de revestimiento mencionados anteriormente. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

La producción de formas de dosificación según la invención se describe a título de ejemplo más abajo. Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle sin restringirla. P.f. representa punto de fusión, min. representa minuto(s), h representa hora(s).

Ejemplo

5 A. Síntesis de hidrato de (-)-bis{[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-bencimidazoluro} de magnesio

10 A 20-25°C, se suspendieron 20,2 g (52,7 mmoles) de (-)-pantoprazol {[(-)-[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol]} en 200 ml de agua pura. Se añadió una disolución de (55,2 mmoles) hidróxido sódico en 10 ml de agua, y la mezcla se agitó a 20-30°C durante 30 min. Con adición de un auxiliar de la filtración (1 g Hyflo-Super-Cel), la disolución turbia se filtró. Entonces se añadieron gota a gota con agitación, durante un período de 30 min., 6,32 g (312 mmoles) de dicloruro de magnesio hexahidratado en 150 ml de agua. Después de 30 min. adicionales, el sólido precipitado se separó por filtración con succión usando un filtro Nutsche, se agitó con agua (2 x 50 ml) y se separó nuevamente por filtración con succión. El secado a presión reducida a 50-60°C da, con un rendimiento de 17,36 g (80%), un hidrato de (-)-bis{[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazoluro} de magnesio, que tiene un contenido de agua de 4,5-4,7%, como un polvo incoloro a beige (p.f. 158-161°C, con descomposición).

Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -114^\circ$ (c = 0,5, medido en metanol).

20 Para la recristalización, se disuelven 1,88 g del hidrato, a 55°C, en 6 ml de metanol, y se añaden con agitación 20 ml de agua. Cristaliza un sólido incoloro a beige. Esto da el compuesto del título de p.f. 160-163°C (con descomposición) que tiene un contenido de agua de 4,3-4,4%.

25 Como alternativa, el compuesto del título también se puede preparar a partir de mezclas de disolventes orgánicos-acuosos. Para este fin, se disuelve (-)-pantoprazol sódico, o (-)-pantoprazol junto con un equivalente de disolución acuosa de hidróxido sódico, por ejemplo 2N, en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona tibia. Se añaden gota a gota 0,5 a 0,55 equivalentes de una sal de magnesio (por ejemplo cloruro de magnesio hexahidratado), disuelta en agua, y la mezcla se enfría con agitación. El sólido precipitado se separa por filtración, se lava con la mezcla de disolventes en cuestión, y se seca a 50°C a presión reducida hasta que el peso permanece constante. Esto da el compuesto del título como un polvo incoloro a beige.

30 B. Dihidrato de (-)-bis{[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazoluro} de magnesio

30 B.1 (-)-Pantoprazol sódico

35 Se suspendieron 36 g de (-)-pantoprazol en 180 ml de isobutil metil cetona (MIBK) y 18 ml de 2-propanol, y se calentó hasta una temperatura interna de 45°C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 15 min. A 50°C, se añadieron lentamente gota a gota a esta suspensión 11 g de disolución acuosa al 30% (p/p) de hidróxido sódico. Se produce una disolución transparente a ligeramente turbia. Esta disolución se agitó un poco más, y después se filtró para dar una disolución transparente.

El filtrado transparente se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. Se produce la cristalización entre 45 y 30°C, que se puede acelerar sembrando con (-)-pantoprazol sódico. La suspensión resultante se agitó a una temperatura interna de <20°C durante otras 2 h. La suspensión se filtró entonces, y los cristales se lavaron con 40 ml de MIBK.

40 El secado se llevó a cabo en una cabina de secado a vacío a <50 mbares y 40-45°C. [También es posible obviar el secado y usar el producto húmedo (que tiene un contenido de MIBK de 10-20%) directamente para la etapa B). El producto cristalino blanco-beige obtenido tras el secado es higroscópico. El contenido de agua es de 2 a 12%. La absorción y liberación de agua es reversible. Rendimiento: 34 g = 90% teórico (basado en el producto anhidro). Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -95$ (c = 0,5, medido en metanol, teniendo la sal sódica un contenido de agua de 12%). P.f.: 145-165°C (descomposición, teniendo la sal sódica un contenido de agua de 2%); 102-109°C (descomposición, teniendo la sal sódica un contenido de agua de 12%).

45 B.2 (-)-Pantoprazol Mg

50 Se suspendieron 30 g de sal sódica de (-)-pantoprazol (calculado como sustancia anhidra) en 260 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 35-40°C, y se agitó a 35-40°C durante otros 10 minutos. Esto da una disolución transparente. La disolución transparente se enfrió hasta 22-27°C. Se disolvieron 14,3 g de cloruro de magnesio hexahidratado en 100 ml de agua, y la disolución se añadió lentamente gota a gota, a temperatura ambiente y con agitación, a la disolución de la sal sódica de (-)-pantoprazol. La suspensión resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante otras 4 h. La suspensión se filtró, a presión, a través de un filtro Nutsche, y el producto se lavó, poco a poco cada vez, con 300 ml de agua. El secado en una cabina de secado a vacío a <50

mbares y 40-45°C da 27,5 g (90%) del compuesto del título de p.f. 160-163°C. Contenido de agua 4,3-4,4%; Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -129$ (c = 0,5, medido en metanol).

C. Producción de formas de dosificación según la invención

Ejemplo C.1

5 Se obtuvieron peletes mediante revestimiento Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes iniciadores de sacarosa (0,425-0,55 mm)	500,0 g
b.) Carbonato de sodio	30,0 g
c.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	300,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	35,0 g
a. se pulveriza con una dispersión acuosa de b., c. y d. en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento)	

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

e.) Hidroxipropilmetilcelulosa	120,0 g
f.) Dióxido de titanio	2,0 g
g.) Óxido de hierro amarillo LB	0,2 g
h.) Propilenglicol	24,0 g
e. se disuelve en agua (A). f. y g. se suspenden en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan y, tras la adición de h., la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 500 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

10 III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

i.) Eudragit® L 30 D	230,0 g
j.) Citrato de trietilo	7,0 g
i. se suspende en agua y, tras la adición de j., la dispersión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. III se pulveriza sobre 500 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

15 Los peletes revestidos entéricos resultantes se podrían introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se podrían comprimir usando ingredientes adecuados formadores de comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos prevalente (véanse los ejemplos C6/7).

Ejemplo C.2

Se obtuvieron peletes mediante revestimiento Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes de celulosa (0,6-0,7 mm)	1000,0 g
b.) Carbonato de sodio	75,0 g

c.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	650,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	80,0 g

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

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

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

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

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

h.) Eudragit® L 30 D	365,0 g
i.) Citrato de trietilo	15,0 g
h. se suspende en agua y, tras la adición de i., la dispersión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. III se pulveriza sobre 1000 g de los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

5

Los peletes revestidos entéricos resultantes se podrían introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se podrían comprimir usando ingredientes adecuados formadores de comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos prevalente (véanse los ejemplos C6/7).

10 **Ejemplo C.3**

Se obtuvieron peletes mediante revestimiento Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes de celulosa (0,4-0,5 mm)	2000,0 g
b.) Carbonato de sodio	136,0 g
c.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	1420,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K25	117,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio (SDS)	16,4 g

15

Para producir material del núcleo, se lleva a cabo una estratificación de la suspensión en un aparato de lecho fluidizado u otro equipo adecuado como se describe en el ejemplo C1.

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	600,0 g
g.) Polivinilpirrolidona K25	8,0 g

h.) Dióxido de titanio	10,0 g
i.) Óxido de hierro amarillo LB	1,0 g

Los peletes cubiertos con capa intermedia se produjeron como se describe en el ejemplo C1.

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

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

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

10 Los peletes revestidos entéricos resultantes se podrían introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se podrían comprimir usando ingredientes adecuados formadores de comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos prevalente (véanse los ejemplos C6/7).

Ejemplo C.4

Peletes obtenidos mediante extrusión/esferonización:

I. Fabricación de peletes usando extrusión/ esferonización:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	250,0 g
b.) Celulosa microcristalina	150,0 g
c.) Glucolato de almidón y sodio	20,0 g
d.) Carbonato sódico	32,5 g
e.) Carboximetilcelulosa sódica	25,0 g
f.) Polivinilpirrolidona K 25	35,0 g

a.-c. se mezclan usando una mezcladora adecuada. d.-f. se disuelven en agua, y la disolución aglutinante resultante se añade a la mezcla de polvo. Después de añadir la disolución y mezclar, la masa se extruye usando una extrusora de tornillo. Después, los gránulos se redondean usando un esferonizador, y se secan en un aparato de lecho fluidizado.

15 II. Capa intermedia (subrevestimiento):

La aplicación de la capa intermedia se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito para los peletes de confite (ejemplo C1 a C3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico:

20 La aplicación de la capa resistente a jugo gástrico se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito para los peletes de confite (ejemplo C1 a C3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

Los peletes revestidos entéricos resultantes se podrían introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se podrían comprimir usando ingredientes adecuados formadores de comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos prevalente (véanse los ejemplos C6/7).

25 Ejemplo C.5

Peletes obtenidos mediante extrusión/esferonización:

I. Fabricación de peletes usando extrusión/esferonización:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	1300,0 g
b.) Celulosa microcristalina	700,0 g
c.) lactosa monohidratada	150,0 g
d.) Hidroxipropilmetilcelulosa	110,0 g
e.) Carbonato sódico	180,0 g
f.) Almidón pregelatinizado	125,0 g
g.) Polivinilpirrolidona K 25	200,0 g

Los peletes de extrusión se producen como se describe en el ejemplo C4.

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

- 5 La aplicación de la capa intermedia se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito para los peletes de confite (ejemplo C1 a C3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico:

La aplicación de la capa resistente a jugo gástrico se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito para los peletes de confite (ejemplo C1 a C3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

- 10 Los peletes revestidos entéricos resultantes se podrían introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se podrían comprimir usando ingredientes adecuados formadores de comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos prevalente (véanse los ejemplos C6/7).

Ejemplo C.6

- 15 Forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades obtenida a partir de peletes de confite:

I. Peletes activos:

a.) Peletes de celulosa (0,6-0,7 mm)	2500,0 g
b.) Carbonato sódico	180,0 g
c.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	1700,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K 25	250,0 g
e.) Dodecilsulfato sódico	18,0 g
f. se pulveriza con una dispersión acuosa de b., c., d. y e. en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

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

f. se disuelve en agua (A). g. y h. se suspenden en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 2500 g de los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho

fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

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

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

IV. Comprimidos:

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

5

Se mezclaron 2500 g de peletes revestidos entéricos con los excipientes formadores de comprimidos, y se comprimieron en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos de punzón equipada con punzones redondos de 11 mm. La cantidad de pantoprazol es aprox. 20 mg.

Ejemplo C.7

10 Forma de dosificación en comprimidos de múltiples unidades obtenida a partir de peletes de extrusión:

I. Fabricación de peletes usando extrusión/esferonización:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	433,0 g
b.) Celulosa microcristalina	240,0 g
c.) Lactosa monohidratada	55,0 g
d.) Hidroxipropilmetilcelulosa	35,0 g
e.) Carbonato sódico	60,0 g
f.) Dodecilsulfato sódico	5,5 g
g.) Almidón pregelatinizado	35,0 g
h.) Polivinilpirrolidona K 25	70,0 g

Los peletes de extrusión se producen como se describe en el ejemplo C5.

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

i.) Hidroxipropilmetilcelulosa	190,0 g
j.) Polivinilpirrolidona K 25	8,0 g
j.) Talco (micronizado)	32,0 g
k.) Estearato de magnesio	14,0 g

15

La aplicación de la capa intermedia se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito para los peletes de confite (ejemplo C1 a C3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

l.) Copolímero de ácido metacrílico	296,0 g
m.) Triacetato de glicerol	28,0 g

5 La aplicación de la capa resistente a jugo gástrico se lleva a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito para los peletes de confite (ejemplo C1 a C3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

IV. Comprimidos:

n.) Celulosa microcristalina	1200,0 g
o.) Polivinilpirrolidona reticulada	32,0 g
p.) Polietilenglicol 4000	38,0 g
q.) Estearato de magnesio	4,5 g

10 Los peletes de extrusión revestidos entéricos se comprimen con los excipientes formadores de comprimidos anteriores como se describe en el ejemplo C6 de una cantidad de aproximadamente 40 mg de pantoprazol.

Ejemplo C.8

Comprimidos:

I. Núcleo del comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato sódico	5,55 mg
c.) Manitol	52,66 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de calcio	3,00 mg

a. se mezcla en seco con una parte de b., una parte de c. y d., y se coloca en la vasija de una granuladora de lecho fluidizado; e. se disuelve en f. junto con la otra parte de b. y c. para formar el líquido de granulación. La disolución se pulveriza sobre la mezcla en condiciones convenientes. Después de secar y mezclar con g., la mezcla se prensa en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos giratoria equipada con punzones redondos de 7 mm. El peso del comprimido es aprox. 156,7 mg, que corresponde a 40 mg de pantoprazol (es decir, 43,04 mg de (S)-pantoprazol magnésico dihidratado).

15 II. Capa intermedia (subrevestimiento):

h.) Hidroxipropilmetilcelulosa	11,87 mg
i.) Polivinilpirrolidona K 25	0,24 mg
j.) Dióxido de titanio	0,21 mg

k.) Óxido de hierro amarillo LB	0,02 mg
l.) Propilenglicol	2,66 mg

h. se disuelve en agua (A). j. y k. se suspenden en una disolución de i. en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). Después de tamizar B, se combinan A y B. l. se añade a la suspensión. La suspensión se pulveriza sobre los núcleos de comprimido obtenidos en I usando una bandeja de revestimiento.

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

m.) Eudragit® L 30 D	7,27 mg
n.) Citrato de trietilo	0,73 mg

n. se suspende en agua, y se mezcla m. III se pulveriza sobre los comprimidos aislados obtenidos en II usando una bandeja de revestimiento.

Ejemplo C.9

5 Comprimidos:

I. Núcleo de comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato sódico	5,55 mg
c.) Manitol	51,94 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Dodecilsulfato sódico	0,72 mg
g.) Agua purificada	7,42 mg
h.) Estearato de calcio	3,00 mg

f. y una parte de b. se disuelven en agua, se añade una parte de c. y se suspende a. en la disolución. Se añade una disolución de e. en agua a la suspensión. La otra parte de b. y c. se mezcla con d., y la mezcla se coloca en la vasija de una granuladora de lecho fluidizado. La suspensión se pulveriza sobre la mezcla en condiciones convenientes. Después de secar y mezclar con h., la mezcla se prensa en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos giratoria equipada con punzones redondos de 7 mm. El peso del comprimido es aprox. 156,7 mg.

Los núcleos de comprimido se aíslan y se estratifican con un revestimiento entérico como se describe en el Ejemplo C8.

10 **Ejemplo C.10**

Comprimidos:

I. Núcleo de comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato sódico	5,55 mg
c.) Manitol	52,66 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 30	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de calcio	3,00 mg

Los núcleos de comprimido se producen como se describe en el ejemplo C8.

Los núcleos de comprimido se estratifican con un revestimiento aislante y un revestimiento entérico como se describe en el ejemplo C8.

5 **Ejemplo C.11**

Comprimidos:

I. Núcleo de comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato sódico	5,55 mg
c.) Manitol	52,66 mg
d.) Crospavidone	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 17	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de calcio	3,00 mg

Los núcleos de comprimido se producen como se describe en el ejemplo C8.

10 Los núcleos de comprimido se estratifican con un revestimiento aislante y un revestimiento entérico como se describe en el ejemplo C8.

Ejemplo C.12

Comprimidos:

I. Núcleo de comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato sódico	5,55 mg
c.) Manitol	52,66 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 12	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de calcio	3,00 mg

15

Los núcleos de comprimido se producen como se describe en el ejemplo C8.

Los núcleos de comprimido se estratifican con un revestimiento aislante y un revestimiento entérico como se describe en el ejemplo C8.

Ejemplo C.13

Comprimidos:

5 I. Núcleo de comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato sódico	5,55 mg
c.) Lactosa	55,00 mg
d.) Crospovidona	35,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de calcio	3,00 mg

Los núcleos de comprimido se producen como se describe en el ejemplo C8. Peso del comprimido aprox. 154 mg.

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

h.) Hidroxipropilmetilcelulosa	12,20 mg
i.) Dióxido de titanio	0,21 mg
j.) Óxido de hierro amarillo LB	0,02 mg
h. se disuelve en agua (A). i. y j. se suspenden en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre los núcleos de comprimidos obtenidos en I usando una bandeja de revestimiento.	

10 Los núcleos de comprimido aislados se estratifican con un revestimiento entérico como se describe en el ejemplo C8.

Ejemplo C.14

Comprimidos:

I. Núcleo de comprimido:

a.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b.) Fosfato trisódico	5,55 mg
c.) Manitol	55,00 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de magnesio	3,00 mg

15

Los núcleos de comprimido se producen como se describe en el ejemplo C8. Peso del comprimido aprox. 159 mg.

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

Los núcleos de comprimido se estratifican con un revestimiento aislante como se describe en el ejemplo C8.

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

m.) Copolímero de ácido metacrílico	6,5 mg
n.) Triacetato de glicerol	0,65 mg

La aplicación de la capa resistente a jugo gástrico se lleva a cabo como se describe en el ejemplo C8.

5 **Ejemplo C.15**

I. Núcleo de comprimido:

a) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	43,04 mg
b) Carbonato sódico	5,55 mg
c) Manitol	52,66 mg
d) Crospovidona	40,00 mg
e) PVP 90 (povidona)	5,00 mg
f) Estearato de calcio	3,00 mg

a) se mezcla con algo de b), c) y toda la cantidad de d). El resto de b) y c) se añade a una disolución acuosa transparente de e). Se obtienen gránulos con esta disolución en un lecho fluidizado. f) se añade a los gránulos secos, y los gránulos se prensan en una prensa de comprimidos adecuada.

II. Aislamiento preliminar (capa intermedia)

g) HPMC 2910, 3 cps	11,87 mg
h) PVP 25	0,24 mg
i) Dióxido de titanio	0,21 mg
j) Óxido de hierro amarillo 100 E 172	0,02 mg
k) Propilenglicol	2,66 mg
Peso total por núcleo preaislado	172 mg

g) se disuelve en agua, y se añade h) y también se disuelve (A). i) y j) se suspenden en agua usando un agitador adecuado (B). A y B se combinan. Tras añadir k), la suspensión se tamiza inmediatamente antes de un procesamiento posterior, durante lo cual los núcleos de comprimido obtenidos en I. se revisten hasta un grosor adecuado de la capa intermedia en un aparato de revestimiento adecuado.

10 III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico

l) Eudragit L 30 D	7,27 mg
m) Citrato de trietilo	0,73 mg
Peso total por comprimido revestido de película resistente jugo gástrico	180 mg

l) se diluye con agua y se añade m). La dispersión se tamiza antes del procesamiento.

Los comprimidos preaislados se pulverizan en aparatos de revestimiento adecuados usando la dispersión obtenida.

Ejemplo C.16

Peletes obtenidos mediante revestimiento Wurster (confites):

I. Peletes activos:

a.) Peletes iniciadores de sacarosa (0,71-0,85 mm)	4,0 kg
b.) Carbonato sódico	0,27 kg
c.) (S)-pantoprazol magnésico dihidratado	2,84 kg
d.) Polivinilpirrolidona K 25	0,23 kg
e.) Almidón pregelatinizado	0,22 kg
f.) Dodecilsulfato sódico	0,03 kg
a. se pulveriza con una dispersión acuosa de los otros ingredientes en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

5

II. Capa intermedia (subrevestimiento):

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	1,830 kg
h.) Dióxido de titanio	0,028 kg
i.) Óxido de hierro amarillo LB	0,003 kg
j.) Polivinilpirrolidona K25	0,021 kg
g. y j. se disuelven en agua (A). h. e i. se suspenden en agua usando una mezcladora de cizallamiento elevado (B). A y B se combinan, y la suspensión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre los peletes activos obtenidos en I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

III. Revestimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (revestimiento entérico):

k.) Eudragit® L 30 D	4,40 kg
l.) Citrato de trietilo	0,13 kg
m.) Talco	0,06 kg
k. se suspende en agua y, tras añadir l., la dispersión resultante se tamiza a través de un tamiz adecuado. La dispersión se pulveriza sobre los peletes aislados obtenidos en II en un aparato de lecho fluidizado Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo bandeja de revestimiento).	

10 Los peletes revestidos entéricos resultantes se mezclan con talco (m) y se podrían introducir en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2), o se podrían comprimir usando ingredientes adecuados formadores de comprimidos (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos prevalente.

Aplicabilidad industrial

15 Las formas de dosificación según la invención, que contienen la sal magnésica de (S)-pantoprazol, se pueden emplear para el tratamiento y prevención de todas las enfermedades que se consideran como tratables o evitables

mediante el uso de piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles. En particular, tales formas de dosificación según la invención se pueden emplear en el tratamiento de trastornos del estómago. Los ejemplos que se pueden mencionar en relación con la invención son el tratamiento o profilaxis de úlcera gástrica benigna, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlcera gástrica o duodenal asociada con NSAID en pacientes con un gran riesgo de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento continuo con NSAID o terapia de combinación con antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Tales formas de dosificación según la invención contienen entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 5 y 100 mg, particularmente preferible entre 5 y 80 mg del pantoprazol. Los ejemplos que se pueden mencionar son comprimidos o cápsulas que contienen la sal magnésica de (S)-pantoprazol en una cantidad que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ó 100 mg de pantoprazol (ácido libre). La administración de la dosis diaria (por ejemplo 40 mg de compuesto activo) se puede llevar a cabo, por ejemplo, en forma de una dosis individual o por medio de un número de dosis de las formas de administración según la invención (por ejemplo 2 veces 20 mg de compuesto activo).

Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica en un mamífero, tal como un ser humano, para la cual está indicado un inhibidor de la bomba de protones, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-pantoprazol magnésico en una forma de dosificación según la invención. En una realización, la afección clínica se selecciona del grupo de úlcera gástrica benigna, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlcera gástrica o duodenal asociada con NSAID en pacientes con un gran riesgo de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento continuo de NSAID y terapia de combinación con antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. En una realización preferida, la afección clínica es enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), en particular GERD I a III (según la clasificación de Savary/Miller, opcionalmente modificada según Siewert).

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

Los ejemplos de compuestos activos antimicrobianos adecuados (activos frente a *Helicobacter pylori*) se describen en el documento EP-A-0.282.131. Los ejemplos de agentes antimicrobianos adecuados para el control del microorganismo *Helicobacter pylori*, que se pueden mencionar, son, por ejemplo, sales de bismuto [por ejemplo subcitrate de bismuto, subsalicilato de bismuto, dihidróxido de citrato de amonio bismuto (III) potasio, óxido de nitrato de bismuto, tris(tetraoxodialuminato) de dibismuto], pero en particular antibióticos β -lactámicos, por ejemplo penicilinas (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, propicilina, azidocilina, dicloxacilina, fludoxacilina, oxacilina, amoxicilina, bacampicilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina o azlocilina), cefalosporinas (tales como cefadroxilo, cefaclor, cefalexina, cefixima, cefuroxima, cefetamet, cefadroxilo, ceftibuteno, cefpodoxima, cefotetán, cefazolina, cefoperazon, ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefamandol, cefepima, cefoxitin, cefodizima, cefsulodin, ceftriaxon, cefotiam o cefmenoxima) u otros antibióticos β -lactámicos (por ejemplo aztreonam, loracarbef o meropenem); inhibidores de enzimas, por ejemplo sulbactam; tetraciclinas, por ejemplo tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina o doxiciclina; aminoglucósidos, por ejemplo tobramicina, gentamicina, neomicina, estreptomina, amikacina, netilmicina, paromomicina o espectinomicina; anfenicoles, por ejemplo cloranfenicol o tianfenicol; lincomicinas y antibióticos macrólidos, por ejemplo clindamicina, lincomicina, eritromicina, claritromicina, espiramicina, roxitromicina o azitromicina, antibióticos polipeptídicos, por ejemplo colistina, polimixina B, teicoplanina o vancomicina; inhibidores de girasas, por ejemplo norfloxacin, cinoxacina, ciprofloxacina, ácido pipemídico, enoxacina, ácido nalidíxico, pefloxacina, fleroxacina u ofloxacina; nitroimidazoles, por ejemplo metronidazol; u otros antibióticos, por ejemplo fosfomicina o ácido fusídico. A este respecto, merece la pena mencionar particularmente la administración de la sal magnésica de pantoprazol con la combinación de una multiplicidad de compuestos activos antimicrobianos, por ejemplo con la combinación de una sal de bismuto y/o tetraciclinas con metronidazol, o la combinación de amoxicilina o claritromicina con metronidazol y amoxicilina con claritromicina.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida para la administración oral de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado en forma de comprimido o de pelete, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que es una forma de dosificación de liberación retrasada que comprende una capa entérica, que es soluble en condiciones neutras o alcalinas, y al menos una capa intermedia (capa de subrevestimiento).
- 10 3. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que es un medicamento administrable de forma oral en forma de pelete o de comprimido que es resistente al jugo gástrico, y en la que cada pelete o comprimido consiste en un núcleo en el que el compuesto activo o su sal fisiológicamente tolerada está en mezcla con aglutinante, carga y, opcionalmente, un elemento seleccionado del grupo que consiste en otro auxiliar de comprimidos y un compuesto inorgánico básico fisiológicamente tolerado, una capa intermedia soluble en agua, inerte, que rodea al núcleo, y una capa exterior que es resistente al jugo gástrico, en la que el compuesto activo es (S)-pantoprazol magnésico dihidratado, el aglutinante es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa, y, opcionalmente, la carga es manitol.
- 15 4. Forma de dosificación según la reivindicación 3, en forma de comprimido, en la que el aglutinante es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa, y la carga es manitol.
5. Forma de dosificación según la reivindicación 3, en forma de pelete, en la que el aglutinante es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 6. Forma de dosificación según la reivindicación 3, en la que el compuesto orgánico básico fisiológicamente tolerado es la sal de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de metal térreo, farmacológicamente tolerada, de un ácido débil, o el hidróxido u óxido farmacológicamente tolerado de un metal alcalino-térreo o térreo.
7. Forma de dosificación según la reivindicación 6, en la que el compuesto inorgánico básico, fisiológicamente tolerado, es carbonato de sodio.
- 25 8. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, que comprende como aglutinante polivinilpirrolidona de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio por debajo de 300000, y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados adicionales.
9. Forma de dosificación según la reivindicación 8, en la que la polivinilpirrolidona de bajo peso molecular tiene un peso molecular medio por debajo de 70000.
- 30 10. Forma de dosificación según la reivindicación 8, en la que la polivinilpirrolidona de bajo peso molecular tiene un peso molecular medio por debajo de 60000.
11. Forma de dosificación según la reivindicación 8, en la que la polivinilpirrolidona de bajo peso molecular tiene un peso molecular medio por debajo de 40000.
12. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que comprende la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado junto con polivinilpirrolidona en un núcleo de pelete o de comprimido alcalino.
- 35 13. Forma de dosificación según la reivindicación 12, que comprende al menos una capa de subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior, que es soluble en el intestino delgado.
14. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en forma de comprimido, que comprende como excipientes para el núcleo de comprimido carbonato de sodio, manitol, crospovidona, polivinilpirrolidona, y estearato de magnesio.
- 40 15. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en forma de comprimido, que comprende como excipientes para el núcleo de comprimido carbonato de sodio, manitol, crospovidona, polivinilpirrolidona, y estearato de calcio.
16. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en forma de pelete o de comprimido, para la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado junto con uno o más excipientes farmacéuticos adicionales en un núcleo de pelete o de comprimido alcalino, al menos una capa de subrevestimiento (capa intermedia) y una capa entérica exterior que es soluble en el intestino delgado.
- 45 17. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que contiene entre 5 y 100 mg de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado.
18. Forma de dosificación según la reivindicación 17, que contiene una cantidad de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ó 100 mg de (S)-pantoprazol (ácido libre).

19. Forma de dosificación según la reivindicación 18, que contiene una cantidad de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado que corresponde a 80 mg de (S)-pantoprazol (ácido libre).
- 5 20. Forma de dosificación según la reivindicación 1 en forma de pelete, que comprende un núcleo de pelete, una capa intermedia y un revestimiento entérico, en la que el núcleo de pelete está formado de peletes iniciadores, (S)-pantoprazol magnésico dihidratado, almidón y opcionalmente otros excipientes.
21. Forma de dosificación según la reivindicación 20, en la que el almidón es almidón pregelatinizado.
22. Forma de dosificación según la reivindicación 21, en la que están presentes como excipientes adicionales un aglutinante, un compuesto inorgánico básico fisiológicamente tolerado, y un agente humectante.
- 10 23. Forma de dosificación según la reivindicación 22, en la que están presentes PVP, dodecilsulfato de sodio y carbonato de sodio.
24. Forma de dosificación según la reivindicación 20 en forma de pelete, que comprende un núcleo de pelete, una capa intermedia y un revestimiento entérico, en la que el núcleo de pelete está formado de peletes iniciadores de sacarosa, (S)-pantoprazol magnésico dihidratado, carbonato de sodio, PVP 25, almidón pregelatinizado y dodecilsulfato de sodio, la capa intermedia está formada de HPMC, PVP 25, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo, y el revestimiento entérico está formado de Eudragit L 30 D y citrato de trietilo.
- 15 25. Forma de dosificación según la reivindicación 1 en forma de comprimido, que comprende un núcleo de comprimido, una capa intermedia y un revestimiento entérico, en la que el núcleo de comprimido comprende (S)-pantoprazol magnésico dihidratado, carbonato de sodio, manitol, crospovidona, PVP 90 (povidona) y estearato de calcio, la capa intermedia está formada de HPMC, PVP 25, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y propilenglicol, y el revestimiento entérico está formado de Eudragit L 30 D y citrato de trietilo.
- 20 26. Uso de la forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica en un mamífero, tal como un ser humano, para la cual está indicado un inhibidor de la bomba de protones.
27. Uso según la reivindicación 26, en el que la afección clínica se selecciona del grupo de úlcera gástrica benigna, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlcera gástrica o duodenal asociada con NSAID en pacientes con un gran riesgo de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento continuo con NSAID o terapia de combinación con antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- 25 28. Uso según la reivindicación 27, en el que la afección clínica es enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).
- 30 29. Uso según la reivindicación 28, en el que la afección clínica es GERD I a III (según la clasificación de Savary/Miller).
30. Uso según la reivindicación 28 ó 29, en el que la forma de dosificación es una forma de dosificación según la reivindicación 24.
- 35 31. Uso según la reivindicación 26, en el que la cantidad eficaz de (S)-pantoprazol magnésico dihidratado corresponde a 40 u 80 mg de pantoprazol (ácido libre).
32. Uso según la reivindicación 31, en el que el tratamiento es un tratamiento de una vez al día.
33. Método para la producción de una forma de dosificación según la reivindicación 1 en forma de pelete, pulverizando una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado, almidón, y opcionalmente otros excipientes en una disolución acuosa de PVP, sobre peletes iniciadores, secando los peletes, y estratificándolos con un subrevestimiento y un revestimiento entérico.
- 40 34. Método para la producción según la reivindicación 33, en el que el almidón es almidón pregelatinizado.
35. Método para la producción de una forma de dosificación según la reivindicación 33 en forma de pelete, pulverizando una suspensión de la sal magnésica de (S)-pantoprazol dihidratado, carbonato de sodio, almidón pregelatinizado, y dodecilsulfato de sodio en una disolución acuosa de PVP, sobre peletes iniciadores, secando los peletes, estratificándolos con un subrevestimiento y un revestimiento entérico, mezclando con agentes de deslizamiento cuando sea aplicable, e introduciendo en cápsulas.
- 45