(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 396 197**

(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) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2004** **E 10175417 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012** **EP 2316454**

(54) Título: **Forma farmaceútica que contiene pantoprazol como ingrediente activo**

(30) Prioridad:

08.05.2003 EP 03010328
28.01.2004 EP 04001754

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2013

(73) Titular/es:

NYCOMED GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 396 197 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 farmacéutica que contiene pantoprazol como ingrediente activo

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una forma farmacéutica para administración oral de la sal de magnesio de pantoprazol. La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para producir la forma farmacéutica.

Técnica anterior

Se sabe en general recubrir formas de administración peroral, por ejemplo comprimidos o grageas que contienen un compuesto activo lábil a los ácidos, con un recubrimiento entérico que, después de pase por el estómago, se disuelve rápidamente en el medio alcalino del intestino. Ejemplos de tales compuestos activos lábiles a los ácidos son los inhibidores de bomba de protones lábiles a los ácidos (inhibidores de ATPasa H^+/K^+), en particular piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles, tal como se desvelan, por ejemplo, en las patentes europeas EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 y EP-A-0 268 956. Debido a su acción inhibidora de ATPasa H^+/K^+, estos son importantes en el tratamiento de enfermedades, que se debe a secreción de ácido gástrico aumentada. Ejemplos de compuestos activos de este grupo que están comercialmente disponibles son: 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (DCI: omeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil-sulfinil]-1H-benzimidazol (DCI: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (DCI: lansoprazol) y 2-{[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]-metilsulfinil}-1H-benzimidazol (DCI: rabeprazol).

Debido a su fuerte tendencia a descomponerse en un entorno neutro y, en particular en un entorno ácido, donde también se forman productos de descomposición fuertemente coloreados, para preparaciones orales también es necesario en este caso proteger los compuestos activos de la acción de los ácidos. En el caso de los piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles fuertemente lábiles a los ácidos, es por otra parte necesario tratarlos en el núcleo del comprimido o en grageas en forma de sus sales alcalinas, por ejemplo como sales de sodio o junto con sustancias alcalinas. Como las sustancias adecuadas para recubrimientos entéricos son las que tienen grupos carboxilo libres, el problema da como resultado que el recubrimiento entérico se disuelva parcialmente o incluso se disuelva desde el interior debido al medio alcalino en el interior y los grupos carboxilo libres activan la descomposición de los compuestos activos. Puede ser necesario, por lo tanto, proporcionar una capa intermedia aislante (subrecubrimiento) entre el recubrimiento entérico y el núcleo del comprimido o gragea alcalino. En la patente europea EP-A-0 244 380 se propone recubrir núcleos que contienen el compuesto activo junto con compuestos alcalinos o como una sal alcalina con al menos una capa de sustancias farmacéuticamente aceptables inertes, no ácidas, que son solubles en agua o se descomponen rápidamente en agua, antes de que se aplique la capa entérica. La capa intermedia o las capas intermedias actúan como zonas de amortiguación del pH en que los iones hidrógeno que se difunden desde fuera pueden reaccionar con los iones hidroxilo que se difunden desde el núcleo alcalino. Para aumentar la capacidad amortiguadora de la capa intermedia, se propone incorporar sustancias tampón a la capa o las capas intermedias. En la práctica, es posible por este procedimiento obtener preparaciones un tanto estables. Sin embargo, se requieren capas intermedias relativamente densas para evitar decoloraciones antiestéticas que ocurren incluso en el caso de sólo una ligera descomposición. Por otra parte, se tiene que realizar un esfuerzo considerable en la preparación para evitar trazas de humedad.

En la patente europea EP-A-0 519 365, se propone una formulación sobre el principio del núcleo alcalino recubierto con una capa intermedia soluble en agua y un recubrimiento entérico para el compuesto activo pantoprazol, en que se consigue estabilidad mejorada por el uso de polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinantes para el núcleo alcalino. Se desvela que se usa como aglutinante una polivinilpirolindona de mayor peso molecular.

La patente europea EP-A-0 342 522 desvela una formulación para benzimidazoles sensibles a los ácidos en que, entre el núcleo alcalino y el recubrimiento entérico, se sitúa una capa intermedia que consta de material formador de película ligeramente soluble en agua, tal como etilcelulosa y poli(acetato de vinilo) y un material inorgánico u orgánico finamente granular ligeramente soluble en agua suspendido en la misma, tal como, por ejemplo, óxido de magnesio, óxido de silicio o ésteres de ácidos grasos de sacarosa.

La patente europea EP-A-0 277 741 describe gránulos esféricos que tienen un núcleo que está recubierto con aerosol en polvo, que contiene hidroxipropilcelulosa poco sustituida y un compuesto de benzimidazol con actividad anti-úlcera. Estos gránulos se pueden recubrir con un agente de recubrimiento entérico.

La patente europea EP-A-1 213 015 desvela una composición farmacéutica oral con liberación retardada de inhibidores de bomba de protones.

Como muestra la técnica previa anterior, la producción de formas de administración peroral para compuestos activos lábiles a los ácidos requiere procedimientos técnicamente complicados.

La Solicitud de Patente Internacional WO 97/41114 describe un procedimiento específico para la preparación de sales de magnesio de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles. Entre otras cosas, también se describe la preparación de la sal de magnesio de pantoprazol como ejemplo. Según los datos de análisis indicados, la sal preparada es pantoprazol magnésico en forma anhidra.

La Solicitud de Patente Internacional WO 00/10995 describe el dihidrato de la sal de magnesio de pantoprazol. Se desvela que el dihidrato de la sal de magnesio de pantoprazol presenta, entre otras, propiedades de estabilidad mejorada como en comparación con el propio pantoprazol o con pantoprazol sódico sesquihidratado.

Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica para administración oral de sal de pantoprazol magnésico, cuya forma farmacéutica se puede producir sin gran complejidad técnica, que tiene en cuenta la labilidad del ácido de pantoprazol y que hace disponible la sal de pantoprazol magnésico de manera eficaz para el cuerpo de tal manera que se consigue un perfil de ingredientes activos óptimos y así el perfil de acción.

Se encuentra que las formas farmacéuticas orales de pantoprazol magnésico, disponibles como formas de liberación retardada in vitro presentan tiempos de disolución prolongados cuando se compara con las formas farmacéuticas correspondientes que contienen pantoprazol sódico. Desde un punto de vista farmacocinético se puede esperar así que las formas farmacéuticas orales de pantoprazol magnésico puedan presentar desventajas clínicas, por ejemplo comienzo retardado de la acción cuando se compara con formas farmacéuticas orales de pantoprazol sódico. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que las formas farmacéuticas orales de pantoprazol magnésico presentan perfiles de liberación inesperados de ingrediente activo y ventajas clínicas.

En un aspecto la invención se refiere, por lo tanto, a una forma farmacéutica oral que comprende pantoprazol magnésico junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Sorprendentemente, también se ha encontrado ahora que las formas farmacéuticas orales para sal de pantoprazol magnésico que comprenden polivinilpirrolidona de bajo peso molecular como excipiente, muestran estabilidad y un perfil de liberación mejorado de manera distinta para el ingrediente activo cuando se compara con formas farmacéuticas orales para sal de pantoprazol magnésico conocidas de la técnica.

La invención, por lo tanto, también se refiere a una forma farmacéutica para administración oral de sal de pantoprazol magnésico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de pantoprazol magnésico junto con polivinilpirrolidona de bajo peso molecular y otro u otros más excipientes farmacéuticos adecuados.

Una forma farmacéutica significa, en particular, una forma farmacéutica medicinal tal como un comprimido, un comprimido recubierto, una forma de componente multiparticulado tal como grageas o grageas y microcomprimidos en una cápsula o una forma farmacéutica comprimida en múltiples unidades (tal como se desvela en la patente internacional WO 96/01623), designándose la forma farmacéutica ventajosamente a fin de que se libere la sal de pantoprazol magnésico o se haga disponible de manera eficaz para el cuerpo, de tal manera que se consiga un perfil de ingrediente activo óptimo y así un perfil de acción. Unidad junto con la forma farmacéutica comprimida en múltiples unidades se refiere a una unidad individual que contiene la sal de pantoprazol magnésico, unidad individual que puede ser una pequeña perla, partícula, gránulo o gragea, en relación con la invención, también referido como gragea. Las formas farmacéuticas adecuadas se desvelan, por ejemplo, en las patentes europeas EP-A-0 519 365, EP-A-0 244 380, EP-A-1 213 015, EP-A-1 105105, EP-A-1 037 634, EP-A-1 187 601 y EP-A-1 341 528.

La forma farmacéutica oral de la invención es preferiblemente una forma farmacéutica con liberación modificada del ingrediente activo, en particular con liberación retardada de ingrediente activo. Se prefiere en particular una forma farmacéutica recubierta entérica, que comprende al menos una capa de recubrimiento 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 preferida además la forma farmacéutica según la invención además de la capa de recubrimiento entérico contiene una o más capas intermedias (capas de subrecubrimiento). En otra realización, la forma farmacéutica según la invención comprende al menos una capa de recubrimiento 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)metilsulfinil]-1H-benzimidazol. La sal de magnesio de pantoprazol es el compuesto químico bis[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazolida] magnésica. En relación con la invención la sal de pantoprazol magnésico también puede estar presente en forma hidratada (por ejemplo monohidratada, sesquihidratada o dihidratada). Un hidrato preferido particular en relación con la invención es el dihidrato de la sal de magnesio de pantoprazol con el nombre químico bis[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1Hbenzimidazolida] magnésica dihidratada. La síntesis de la sal de magnesio de pantoprazol se describe por ejemplo en la Solicitud de Patente Internacional WO 97/41114 y la síntesis del dihidrato de la sal de magnesio de pantoprazol se desvela en la Solicitud de Patente Internacional WO 00/10995.

Debido a una gran tendencia a descomponerse en un entorno neutro y en particular ácido, que también da como resultado productos de descomposición muy coloreados, para composiciones orales, se prefiere por una parte mantener la sal de magnesio de pantoprazol en un entorno alcalino y, por otra parte, protegerla de la exposición a ácidos. En general se sabe recubrir comprimidos o grageas, que contienen un ingrediente activo lábil a los ácidos con un recubrimiento entérico que, después de pase por el estómago, se disuelve rápidamente en el medio alcalino en el intestino. En el caso de pantoprazol, que es muy lábil a los ácidos, se prefiere tratarlo en el núcleo del comprimido o en grageas en forma de sus sales alcalinas y preferiblemente junto con sustancias alcalinas. Como las sustancias adecuadas para recubrimientos entéricos contienen grupos carboxilo libres, surge un problema cuando el recubrimiento entérico se disuelve parcialmente o incluso totalmente desde el interior debido al medio alcalino en el interior y los grupos carboxilo libres fomentan la descomposición de los ingredientes activos. Se prefiere por lo tanto proporcionar una capa intermedia (subrecubrimiento) sellada entre el recubrimiento entérico y un núcleo de comprimido o gragea alcalino. La patente europea EP-A 0244380 propone recubrir núcleos, que contienen el ingrediente activo junto con compuestos alcalinos o como sal alcalina con al menos una capa, que es soluble en agua o se disgrega rápidamente en agua, de sustancia farmacéuticamente aceptable inerte, no ácida, antes de que se aplique la capa entérica.

La capa intermedia o las capas intermedias actúan como zonas amortiguadoras del pH en que los iones hidrógeno, que difunden desde el exterior, pueden reaccionar con los iones hidroxilo que difunden fuera del núcleo alcalino. Para aumentar la capacidad tampón de la capa intermedia, se propone incorporar sustancia tampón a la capa o las capas intermedias. Es posible en la práctica por este método obtener composiciones más bien estables.

La invención, por lo tanto, también se refiere a una forma farmacéutica oral en forma de gragea o comprimido para sal de magnesio de pantoprazol que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de magnesio de pantoprazol junto con otro u otros excipientes farmacéuticos más en un núcleo de gragea o comprimido, al menos un subrecubrimiento (capa intermedia) y una capa entérica externa que es soluble en el intestino delgado.

La invención se refiere además a una forma farmacéutica oral en forma de gragea o comprimido para sal de magnesio de pantoprazol que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de magnesio de pantoprazol junto con otro u otros excipientes farmacéuticos más en un núcleo de gragea o comprimido alcalino, al menos un subrecubrimiento (capa intermedia) y una capa entérica externa que es soluble en el intestino delgado.

En otra realización, la invención también se refiere a una forma farmacéutica oral en forma de gragea o comprimido para sal de magnesio de pantoprazol que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de magnesio de pantoprazol junto con polivinilpirrolidona y opcionalmente otro u otros excipientes farmacéuticos más en un núcleo de gragea o comprimido alcalino, al menos un subrecubrimiento (capa intermedia) y una capa entérica externa que es soluble en el intestino delgado.

En otra realización, la invención también se refiere a una forma farmacéutica oral en forma de gragea o comprimido para sal de magnesio de pantoprazol que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de magnesio de pantoprazol junto con PVP90 y opcionalmente otro u otros excipientes farmacéuticos más en un núcleo de gragea o comprimido alcalino, al menos un subrecubrimiento (capa intermedia) y una capa entérica externa que es soluble en el intestino delgado.

En otra realización, la invención también se refiere a una forma farmacéutica oral en forma de gragea o comprimido para sal de magnesio de pantoprazol que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de magnesio de pantoprazol junto con polivinilpirrolidona de bajo peso molecular y opcionalmente otro u otros excipientes farmacéuticos más en un núcleo de gragea o comprimido alcalino, al menos un subrecubrimiento (capa intermedia) y una capa entérica externa que es soluble en el intestino delgado.

En una realización de la invención, la forma farmacéutica oral es una forma farmacéutica comprimida de múltiples unidades, con unidades estratificadas de recubrimiento entérico individuales que contienen sal de pantoprazol magnésico y opcionalmente otros excipientes.

Excipientes farmacéuticos adecuados adicionales, que se pueden usar en la forma farmacéutica según la invención son excipientes farmacéuticos tales como cargas, aglutinantes (adicional), disgregantes o si no lubricantes y agentes de liberación. Otros excipientes adecuados, que se pueden presentar en la forma farmacéutica de la invención son, por ejemplo, sustancias aromatizantes (tales como sabores y edulcorantes), sustancias tampón, conservantes, sustancias colorantes (tales como amarillo o rojo de óxido de hierro), agentes humectantes, tensioactivos (tales como laurilsulfato de sodio) o si no emulsionantes. Normalmente se añaden sabores en una proporción de desde 0,05 a 1% en peso. Otras sustancias aromatizantes como ejemplo son: ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, ciclamato sódico o maltol, que se añaden según el resultado deseado.

Aglutinantes adecuados que se pueden usar para preparar el núcleo de comprimido o gragea son: polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropimetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, según lo cual se prefiere PVP.

En una realización preferida la invención también se refiere a una forma farmacéutica para administración oral de sal de pantoprazol magnésico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de pantoprazol magnésico junto con polivinilpirrolidona (PVP) como un aglutinante y otro u otros excipientes farmacéuticos adecuados más.

La polivinilpirrolidona (PVP) empleada como aglutinante según la invención puede ser de peso molecular en el intervalo de 2.000 - 1.500.000. En una realización según la invención PVP 90 (peso molecular medio aproximadamente 1.000.000 - 1.500.000) o PVP en el intervalo de desde 600.000 a 700.000 se puede mencionar como preferida. En otra realización de la invención la PVP es una PVP soluble en agua con un bajo peso molecular medio y se usa preferiblemente como aglutinante en la forma farmacéutica. Bajo peso molecular medio en relación con la invención se refiere a PVP con un peso molecular medio por debajo de 300.000, preferiblemente por debajo de 100.000, en particular preferiblemente por debajo de 70.000, más en particular preferiblemente por debajo de 60.000, lo más preferido en particular por debajo de 40.000. Ejemplos, que se pueden mencionar, son Kollidon 12 PF (peso molecular 2.000-3.000), Kollidon 17 PF (peso molecular 7.000-11.000), Kollidon 25 (peso molecular 28.000-34.000) y Kollidon 30 (peso molecular 44.000-54.000), según lo cual se prefiere Kollidon 25.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada) de PVP como aglutinante (y, en el caso de que sea apropiado, otros aglutinantes adicionales) puede ser preferiblemente según la invención desde 0,5 a 15% en peso. La proporción de PVP es preferiblemente de 1 a 5 % en peso, en particular preferiblemente 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, según lo cual se prefiere manitol. En una realización de la invención manitol es la única carga usada para las formas farmacéuticas orales según la invención.

Para una reacción básica del núcleo de la gragea o del comprimido (= núcleo del comprimido o gragea alcalino) se mezcla (donde no se consiga el aumento requerido en el pH simplemente usando una sal de ingrediente activo) con una base inorgánica. Se puede hacer mención con respecto a esto, por ejemplo, a las sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de metales de tierras raras (tolerables) farmacológicamente adecuadas de ácidos débiles y los hidróxidos y óxidos farmacológicamente adecuados de metales alcalino-térreos o de metales de tierras raras. Se puede mencionar el carbonato de sodio como una base que se tiene que enfatizar como ejemplo.

Además de carga y aglutinante, se usan otras sustancias auxiliares, en particular lubricantes y agentes antiadherentes y disgregantes de comprimidos, en la fabricación de núcleos de comprimidos. Ejemplos de lubricantes y agentes antiadherentes, que se pueden mencionar, son ácidos grasos superiores y sus sales de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, tales como estearato de calcio. Disgregantes adecuados son, en particular, agentes químicamente inertes. Disgregantes de comprimidos, que se pueden mencionar como preferidos, son: polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosas sódicas reticuladas, glicolato sódico de almidón y almidón pregelatinizado.

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

En otra realización de la invención la forma farmacéutica oral según la invención está en forma de gragea sobre la base de nonpareilles/semillas y el núcleo de la gragea comprende almidón como excipiente. Se ha encontrado sorprendentemente que usando almidón como excipiente en el núcleo de la gragea (basado en nonpareilles/semillas) la liberación del pantoprazol magnésico del núcleo de la gragea es más rápida y aumenta cuando se compara con grageas sin almidón en el núcleo de la gragea. Tipos adecuados de almidón, que se pueden usar con respecto a esto son diferentes tipos 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 la gragea está en el intervalo de 0,5 - 4% en peso (basado en el peso total del núcleo de la gragea), en particular preferiblemente en el intervalo de 1 - 3% en peso.

El núcleo de la gragea puede contener excipientes adicionales tales como los mencionados anteriormente y los mencionados en relación con núcleos de comprimidos (por ejemplo, aglutinantes, estabilizantes, disgregantes, tensioactivos y agentes humectantes). Agentes humectantes con respecto a esto se refiere preferiblemente a un tensioactivo sintético (tal como polisorbato, spans, brij), sales de sulfato y sulfonato de ácidos grasos (tales como dodecilsulfato de sodio), tensioactivos no iónicos (tales como poloxámero) y glicerol ésteres de ácidos grasos. En una realización preferida, está presente SDS (dodecilsulfato de sodio). Los aglutinantes, que se pueden presentar son, por ejemplo, PVP, HPMC, hidroxipropilcelulosa (HPC) y gelatina. Los disgregantes, que se pueden presentar son: polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosas sódicas reticuladas y glicolato de almidón sódico.

En otra realización de la invención, la forma farmacéutica oral según la invención comprende como excipientes carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona y sacarosa [Grageas]. La forma farmacéutica oral es preferiblemente una gragea sobre la base de nonpareilles.

Con respecto a la capa o las capas intermedias que se tienen que aplicar a un núcleo de gragea o un núcleo de comprimido, se puede hacer referencia en particular a las capas solubles en agua tal como se usan normalmente antes de la aplicación de las capas que son resistentes al jugo gástrico o tal como se describen por ejemplo en la patente alemana DE-OS 39 01 151. 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 antiadherente) y coadyuvantes (por ejemplo, tampones, bases o pigmentos).

En una realización de la invención, la forma farmacéutica oral según la invención comprende capa o capas intermedias basadas en hidroxipropilmetilcelulosa como polímero de película.

El experto sabe, sobre la base de su conocimiento técnico, qué capas externas, que sean resistentes al jugo gástrico, se pueden usar. Ejemplos de polímeros adecuados para el recubrimiento 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: carboximetiletilcelulosa (CMEC, Duodcel®), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP50, HPSS), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPM-CAS) o poli(acetato – ftalato de vinilo), al 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 farmacéutica oral según la invención comprende un recubrimiento entérico basado en copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo. Se prefiere en particular Eudragit® L30D (Eudragit® L30D consta de copolímero de ácido metacrílico (tipo C) con peso molecular 250.000, dodecilsulfato de sodio y polisorbato 80).

Se aplican las capas de maneras convencionales usando equipo habitual para estos fines.

La forma farmacéutica oral de la invención se puede fabricar, por ejemplo, por procedimientos conocidos para el trabajador cualificado para producir comprimidos y grageas (por ejemplo, como se desvela en los diversos documentos de patente relativos a formas farmacéuticas orales para inhibidores de la bomba de protones; el procedimiento mencionado en las patentes europeas EP-A-0 519 365 o EP-A-0 244 380 se puede mencionar como ejemplo).

Se pueden obtener grageas ya que el caso puede ser por aplicación de un aislamiento preliminar para grageas iniciadoras de sacarosa y posterior aplicación de una suspensión al 10-20% del compuesto activo en agua con polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinante.

La capa de aislamiento también se puede aplicar, análogamente para comprimidos, usando las dispersiones prefabricadas correspondientes (por ejemplo, opadry) en una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado. El recubrimiento con una capa, que es resistente al jugo gástrico, se realiza por un procedimiento análogo al de comprimidos, usando tecnología de lecho fluidizado.

En una realización de la invención, la forma farmacéutica según la invención se fabrica produciendo una suspensión de la sal de magnesio de 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.

En el caso de tratamiento adicional de los gránulos para comprimidos recubiertos entéricos, los gránulos se pueden tratar junto con componentes disgregantes y lubricantes por procedimientos de producción familiares para el trabajador cualificado para comprimidos y junto con componentes formadores de películas, plastificantes y agentes colorantes obteniendo los comprimidos recubiertos entéricos según la invención.

El objeto adicional de la invención es, por lo tanto, un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica oral en forma de comprimidos *o* grageas que contienen la sal de magnesio de pantoprazol que comprende las siguientes etapas:

(a) producción de una suspensión de la sal de magnesio de pantoprazol opcionalmente junto con excipientes farmacéuticos adicionales en una disolución acuosa de PVP;

(b) proporcionar una mezcla de excipientes farmacéuticos y

(c) granulación de la mezcla obtenida de (b) con la suspensión obtenida de (a).

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

En el caso de formas farmacéuticas de la invención en forma de comprimidos los gránulos obtenidos de (c) se

pueden prensar después de secado y mezcla con lubricantes y en el caso de que sea aplicable con excipientes farmacéuticos adicionales a comprimidos en una máquina de comprimidos y estratificar para formar comprimidos recubiertos entéricos.

En el caso de formas farmacéuticas de la invención en forma de componentes multiparticulados los gránulos se pueden tratar a grageas por extrusión y esferonización, De ese modo, la sal de magnesio de pantoprazol se puede suspender en la disolución de PVP (a) y mezclar después con otros excipientes (c). La mezcla se puede tratar por extrusión/esferonización usando equipos de tratamiento adecuados. El tamaño de las grageas de núcleo obtenidas está aproximadamente entre 02 y 3 mm y preferiblemente entre 0,25 y 2 mm. En una realización preferida la PVP es PVP de bajo peso molecular.

Las grageas de extrusión fabricadas se pueden estratificar además con ingredientes familiares para el trabajador cualificado. Las grageas recubiertas entéricas se pueden tratar después de secado por procedimientos de producción familiares para el trabajador cualificado para proporcionar grageas recubiertas entéricas que pueden rellenar cápsulas después de mezcla con antiapelmazantes o se pueden prensar en comprimidos después de mezcla con excipientes farmacéuticos adicionales.

Alternativamente, la suspensión obtenida de (a) se puede pulverizar sobre semillas (por ejemplo, nonpareilles que comprenden azúcar, celulosa o HPMC). Las grageas obtenidas se pueden tratar después de secado por procedimientos de producción familiares para el trabajador cualificado para proporcionar grageas recubiertas entéricas que pueden rellenar cápsulas después de mezcla con antiapelmazantes o prensar a comprimidos después de mezcla con excipientes farmacéuticos adicionales.

Las formas farmacéuticas preferidas en particular de la invención en forma de comprimidos se producen por granulación de una mezcla de manitol y PVP insoluble con una suspensión de la sal de magnesio de pantoprazol, carbonato de sodio y dodecilsulfato sódico en una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos, mezcla con lubricante y prensado a comprimidos en una máquina de comprimidos, seguido por los procedimientos de recubrimiento. En una realización, la PVP es de bajo peso molecular.

Las formas farmacéuticas preferidas en particular de la invención en forma de componentes multiparticulados basados en tecnología de nonpareilles se producen por pulverización de una suspensión de la sal de magnesio de pantoprazol, carbonato de sodio y dodecilsulfato de sodio en una disolución acuosa de PVP en grageas iniciadoras, secado de las grageas, estratificándolas con subrecubrimiento y recubrimiento entérico, mezcla con antiapelmazantes en el caso de que sea aplicable y rellenando cápsulas. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

En otra realización que es también una forma farmacéutica preferida en particular de la invención basada en tecnología de nonpareilles la forma farmacéutica se produce por pulverización de una suspensión de la sal de magnesio de pantoprazol, carbonato de sodio, almidón pregelatinizado y dodecilsulfato de sodio en una disolución acuosa de PVP en grageas iniciadoras, secado de las grageas, estratificándolas con subrecubrimiento y recubrimiento entérico, mezcla con antiapelmazantes en el caso de que sea aplicable y rellenado de cápsulas. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

Las formas farmacéuticas preferidas en particular de la invención en forma de grageas de extrusión se producen por granulación de una mezcla de celulosa microcristalina, carbonato de sodio, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica con una suspensión de la sal de magnesio de pantoprazol en una disolución acuosa de PVP, extruyendo la masa húmeda y redondeándola usando un esferonizador o marumerizer. Los núcleos de grageas obtenidos se secan usando un secador de lecho fluidizado u otras técnicas de secado adecuadas. Después de eso, las grageas se estratifican con subrecubrimiento y recubrimiento resistente gástrico, se mezclan con antiapelmazantes en el caso de que sea aplicable y se rellenan cápsulas. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de la invención en forma de comprimidos se produce por granulación de una mezcla seca de la sal de magnesio de pantoprazol y excipientes farmacéuticos con una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos y mezcla de los mismos con excipientes farmacéuticos adicionales en el caso de que sea aplicable. Los gránulos se pueden comprimir en comprimidos en una máquina de comprimidos después de mezcla con excipientes farmacéuticos adicionales. Preferiblemente, la granulación trascurre usando un granulador de lecho fluido en condiciones convenientes. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

Es objeto de la invención, por lo tanto, también un procedimiento para producir una forma farmacéutica oral en forma de comprimidos o componentes multiparticulados que contiene la sal de magnesio de pantoprazol que comprende las siguientes etapas:

(a) producción de una mezcla seca de la sal de magnesio de pantoprazol y excipientes farmacéuticos y

(b) granulación de la mezcla obtenida de (a) con una disolución acuosa de PVP.

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

En el caso de formas farmacéuticas de la invención en forma de grageas de extrusión la mezcla mencionada se puede tratar en grageas por extrusión y esferonización. De ese modo, la sal de magnesio de pantoprazol se puede mezclar con otros excipientes (a) y granular con una disolución acuosa de PVP (b). En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular. La mezcla se puede tratar por extrusión/esferonización usando equipos de tratamiento adecuados. El tamaño de las grageas de núcleo obtenidas es aproximadamente entre 0,2 y 3 mm y preferiblemente entre 0,25 y 2 mm.

Las formas farmacéuticas preferidas en particular de la invención en forma de comprimidos se producen por granulación de una mezcla de la sal de magnesio de pantoprazol, manitol y carbonato de sodio y PVP insoluble usando una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos, mezcla con lubricantes y prensado en comprimidos en una máquina de comprimidos, seguido por los procedimientos de recubrimiento. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

Las formas farmacéuticas preferidas en particular de la invención en forma de grageas de extrusión se producen por granulación de una mezcla seca de celulosa microcristalina, carbonato de sodio, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica y la sal de magnesio de pantoprazol con una disolución acuosa de PVP, extruyendo la masa húmeda y redondeándola usando un esferonizador o marumerizer. Los núcleos de grageas obtenidos se secan usando un secador de lecho fluido u otras técnicas de secado adecuadas, seguido por los procedimientos de recubrimiento ya mencionados. En una realización preferida, la PVP es PVP de bajo peso molecular.

Descripción de las figuras

Figura 1

La Figura 1 muestra la liberación de la sal de magnesio de pantoprazol de núcleos de comprimidos que contienen diferentes tipos de PVP con diferentes pesos moleculares. Los gránulos del ejemplo B9 se produjeron por granulación de los mismos usando una suspensión de la sal de magnesio de pantoprazol en una disolución acuosa de PVP. Los gránulos de los ejemplos B8, B10, B11, B12 y el ejemplo de referencia C1 se produjeron por granulación de una mezcla seca de la sal de magnesio de pantoprazol y excipientes farmacéuticos usando una disolución acuosa de PVP.

Figura 2

La Figura 2 muestra la diferencia en liberación de la sal de magnesio de pantoprazol de un comprimido comparado con la liberación de la sal de sodio de pantoprazol de un comprimido con composición comparable.

La producción de formas farmacéuticas según la invención se describe como ejemplo más adelante. Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle sin restringirla.

Ejemplos

A. Síntesis de bis[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazolida] magnésica dihidratada

Se disuelven 3,85 kg (8,9 mol) de pantoprazol Na sesquihidratado [[5-[difluorometoxi]-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil] metil]sulfinil]-1H-benzimidazolida] sódica sesquihidratada] a 20-25°C en 38,5 l de agua purificada en un recipiente con agitación. Se añade una disolución de 1,0 kg (4,90 mol) de dicloruro de magnesio hexahidratado en 8 l de agua purificada con agitación a 20-30°C durante 3 a 4 h. Después de agitar durante unas 18 h más, se centrifugó el sólido precipitado, se lavó con 23 l de agua purificada, se agitó a 20-30°C durante 1 a 2 h en 35 l de agua purificada, se centrifugó de nuevo y se lavó de nuevo con 30-50 l de agua purificada. Se secó el producto sólido a 50°C a vacío (3-5 kPa (30-50 mbar)) hasta que se consiguió un contenido en agua residual de < 4,8%. Se molió después el producto.

Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco a beige, que se emplea directamente para tratamiento farmacéutico adicional.

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

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

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

Tabla 1:

pantoprazol Na sesquihidratado	disolvente orgánico	agua	rendimiento del compuesto del título	punto de fusión °C	contenido en agua %
50 g	isopropanol 300 ml	300 ml	45,4 g	196 - 197	4,4 - 4,5
50 g	isopropanol 300 ml	120 ml	45,9 g	196 - 197	4,3
50 g	etanol 300 ml	300 ml	45,8 g	197 - 198	4,6
50 g	acetona 300 ml	300 ml	45,6 g	195 - 196	4,6, - 4,7

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

B. Producción de formas farmacéuticas según la invención

Ejemplo B.1

Grageas hechas por recubrimiento de Wurster (Nonpareilles):
I. Grageas activas:

a.) Grageas de iniciador de sacarosa (0,425-0,5 mm)	500,0 g
b.) Carbonato de sodio	30,0 g
c.) Pantoprazol-Mg dihidratado	300,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K 25	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 molde de recubrimiento).	

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

e.) Hidroxipropilmetilcelulosa	120,0 g
f.) Dióxido de titanio	2,0 g
g.) Amarillo de óxido de hierro LB	0,2 g
h.) Propilenglicol	24,0 g
e. se disuelve en agua (A). f. y g. se suspenden en agua usando un mezclador de alto cizallamiento (B). A y B se combinan y después de adición de h. se tamiza la suspensión resultante por un tamiz adecuado. Se pulveriza la suspensión sobre 500 g de las grageas activas obtenidas bajo I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

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

i.) Eudragit® L 30 D	230,0 g
j.) Citrato de trietilo	7,0 g
i. se suspende en agua y después de adición de j. se tamiza la dispersión resultante por un tamiz adecuado. III se pulveriza sobre 500 g de las grageas aisladas obtenidas bajo II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

Con las grageas recubiertas entéricas resultantes se pudieron rellenar cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2) o comprimido usando ingredientes de formación de comprimidos adecuados (por ejemplo, celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos común (véanse los ejemplos B6/7).

Ejemplo B.2

Grageas hechas por recubrimiento de Wurster (Nonpareilles):

I. Grageas activas:

a.) Grageas de celulosa (0,6-0,7 mm)	1.000,0 g
b.) Carbonato de sodio	75,0 g
c.) Pantoprazol-Mg dihidratado	650,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K 25	80,0 g
a. se pulveriza con una dispersión acuosa de b., c. y d. en un procedimiento de lecho fluidizado (equipo de Wurster) u otros equipos adecuados (por ejemplo, molde de recubrimiento).	

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

e.) Hidroxipropilmetilcelulosa	250,0 g
f.) Dióxido de titanio	5,0 g
g.) Amarillo de óxido de hierro LB	0,45 g
e. se disuelve en agua (A). f. y g. se suspenden en agua usando un mezclador de alto cizallamiento (B). A y B se combinan y la suspensión resultante se tamiza por un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 1.000 g de las grageas activas obtenidas bajo I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo, molde de recubrimiento).	

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

h.) Eudragit® L 30 D	365,0 g
i.) Citrato de trietilo	15,0 g
h. se suspende en agua y después de adición de i. se tamiza la dispersión resultante por un tamiz adecuado. III se pulveriza sobre 1.000 g de las grageas aisladas obtenidas bajo II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

Con las grageas recubiertas entéricas resultantes se pudieron rellenar cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2) o se comprimen usando ingredientes de formación de comprimidos adecuados (por ejemplo celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos común (véanse los ejemplos B6/7).

Ejemplo B.3

Grageas hechas por recubrimiento de Wurster (Nonpareilles):

I. Grageas activas:

a.) Grageas de celulosa (0,4-0,5 mm)	2.000,0 g
b.) Carbonato de sodio	136,0 g
c.) Pantoprazol-Mg dihidratado	1.420,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K 25	117,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio (SDS)	16,4 g

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

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	600,0 g
g.) Polivinilpirrolidona K 25	8,0 g
h.) Dióxido de titanio	10,0 g
i.) Amarillo de óxido de hierro LB	1,0 g

Las grageas cubiertas con capa intermedia se producen como se describe en el ejemplo B1.

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

j.) Acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa	800,0 g
k.) Citrato de trietilo	250,0 g
l.) Etanol	7.250,0 g

La capa de recubrimiento entérico se aplica a las grageas aisladas usando equipo de lecho fluidizado de una disolución de agua/etanol.

Se pudieron rellenar con las grageas recubiertas entéricas resultantes cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2) o se comprimieron usando ingredientes de formación de comprimidos adecuados (por ejemplo, celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos común (véanse los ejemplos B6/7).

Ejemplo B.4

Grageas hechas por extrusión/esferonización:

I. Fabricación de grageas usando extrusión/esferonización:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	250,0 g
b.) Celulosa microcristalina	150,0 g
c.) Glicolato sódico de almidón	20,0 g
d.) Carbonato de sodio	32,5 g
e.) Carboximetilcelulosa sódica	25,0 g
f.) Polivinilpirrolidona K 25	35,0 g
a.-c. se mezclan usando un mezclador adecuado. d.-f. se disuelven en agua y la disolución de aglutinante resultante se añade a la mezcla en polvo. Después de adición de la disolución y mezcla se extruye la masa usando una extrusora de tornillo. Después los gránulos se redondean usando un esferonizador y se secan en un aparato de lecho fluidizado.	

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

La aplicación de la capa intermedia se realiza por un procedimiento análogo al descrito para las grageas nonpareilles

(ejemplo B1 a B3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

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

La aplicación de la capa resistente a los jugos gástricos se realiza por un procedimiento análogo al descrito para las grageas nonpareilles (ejemplo B1 a B3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

Con las grageas recubiertas entéricas resultantes se pudieron rellenar cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2) o se comprimieron usando ingredientes de formación de comprimidos adecuados (por ejemplo, celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos común (véanse los ejemplos B6/7).

Ejemplo B.5

Grageas hechas por extrusión/esferonización:

I. Fabricación de grageas usando extrusión/esferonización:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	1.300,0 g
b.) Celulosa microcristalina	700,0 g
c.) Lactosa monohidratada	150,0 g
d.) Hidroxipropilmetilcelulosa	110,0 g
e.) Carbonato de sodio	180,0 g
f.) Almidón pregelatinizado	125,0 g
g.) Polivinilpirrolidona K 25	200,0 g

Las grageas de extrusión se producen como se describe en el ejemplo B4.

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

La aplicación de la capa intermedia se realiza por un procedimiento análogo al descrito para las grageas nonpareilles (ejemplo B1 a B3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

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

La aplicación de la capa resistente a los jugos gástricos se realiza por un procedimiento análogo al descrito para las grageas nonpareilles (ejemplo B1 a B3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

Con las grageas recubiertas entéricas resultantes se pudieron rellenar cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2) o se comprimieron usando ingredientes de formación de comprimidos adecuados (por ejemplo, celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de comprimidos común (véanse los ejemplos B6/7).

Ejemplo B.6

Forma farmacéutica comprimida unitaria múltiple hecha de Grageas Nonpareilles:

I. Grageas activas:

a.) Grageas de celulosa (0,6-0,7 mm)	2.500,0 g
b.) Carbonato de sodio	180,0 g
c.) Pantoprazol-Mg dihidratado	1.700,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K 25	250,0 g
e.) Dodecilsulfato de sodio	18,0 g
a. 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 molde de recubrimiento).	

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulosa	600,0 g
g.) Talco (micronizado)	100,0 g
h.) Estearato de magnesio	80,0 g
f. se disuelve en agua (A). g. y h. se suspenden en agua usando un mezclador de alto cizallamiento (B). A y B se combinan y la suspensión resultante se tamiza por un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre 2.500 g de las grageas activas obtenidas bajo I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

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

i.) Copolímero de ácido metacrílico	925,0 g
j.) Polietilenglicol 400	28,0 g
i. se suspende en agua y después de adición de j. se tamiza la dispersión resultante por un tamiz adecuado. III se pulveriza sobre 2.500 g de las grageas aisladas obtenidas bajo II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

IV. Comprimidos:

k.) Celulosa microcristalina	3.750,0 g
l.) Polivinilpirrolidona reticulada	100,0 g
m.) Estearato de magnesio	7,0 g
Se mezclan 2.500 g de grageas recubiertas entéricas con los excipientes para formación de comprimidos y se comprimen en comprimidos usando una máquina de comprimidos de un solo sacabocados provista de sacabocados redondos de 11 mm. La cantidad de pantoprazol es aprox. 20 mg.	

Ejemplo B.7

Forma farmacéutica comprimida unitaria múltiple hecha de Grageas por Extrusión:

I. Fabricación de grageas usando extrusión/esferonización:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	433,0 g
b.) Celulosa microcristalina	240,0 g
c.) Lactosa monohidratada	55,0 g
d.) Hidroxipropilmetilcelulosa	35,0 g
e.) Carbonato de sodio	60,0 g
f.) Dodecilsulfato de sodio	5,5 g
g.) Almidón pregelatinizado	35,0 g
h.) Polivinilpirrolidona K 25	70,0 g

Las grageas de extrusión se producen como se describe en el ejemplo B5.

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

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

La aplicación de la capa intermedia se realiza por un procedimiento análogo al descrito para las grageas nonpareilles

(ejemplo B1 a B3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

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

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

La aplicación de la capa resistente a los jugos gástricos se realiza por un procedimiento análogo al descrito para las grageas nonpareilles (ejemplo B1 a B3) usando lecho fluidizado u otro equipo adecuado.

IV. Comprimidos:

n.) Celulosa microcristalina	1.200,0 g
o.) Polivinilpirrolidona reticulada	32,0 g
p.) Polietilenglicol 4000	38,0 g
q.) Estearato de magnesio	4,5 g

Las grageas de extrusión recubiertas entéricas son comprimidas con los excipientes de formación de comprimidos anteriores como se describe en el ejemplo B6 de una cantidad de aproximadamente 40 mg de pantoprazol.

Ejemplo B.8

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato de sodio	5,55 mg
c.) Manitol	52,66 mg
d.) Crospovidona	40,0 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Agua purificada	7,42 mg
g.) Estearato de calcio	3,00 mg
a. se mezcla seco con una parte de b., una parte de c. y d. y se pone en el recipiente de un granulador de lecho fluido; 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 secado y mezcla con g. la mezcla se prensa en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria provista de sacabocados redondos de 7 mm. El peso de comprimido es aprox., 156,7 mg, que corresponde a 40 mg de pantoprazol (es decir 43,04 mg de pantoprazol-Mg dihidratado).	

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

h.) Hidroxipropilmetilcelulosa	11,87 mg
i.) Polivinilpirrolidona K 25	0,24 mg
j.) Dióxido de titanio	0,21 mg
k.) Amarillo de óxido de hierro 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 un mezclador de alto cizallamiento (B). Después de tamizar B, A y B se combinan l. se añade a la suspensión. La suspensión se pulveriza sobre los núcleos de comprimidos obtenidos bajo I usando un molde de recubrimiento.	

III. Recubrimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (Recubrimiento 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 asilados obtenidos bajo II usando un molde de recubrimiento.	

Ejemplo B.9

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04 mg
b.) Carbonato de sodio	5,55 mg
c.) Manitol	51,94 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Dodecilsulfato de sodio	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, una parte de c. se añade y a. se suspende en la disolución. Una disolución de e. en agua se añade a la suspensión. La otra parte de b. y c. se mezcla con d. y la mezcla se pone en el recipiente de un granulador de lecho fluido. La suspensión se pulveriza sobre la mezcla en condiciones convenientes. Después de secado y mezcla con h. se comprime la mezcla en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria provista de sacabocados redondos de 7 mm. El peso del comprimido es aprox., 156,7 mg.	

Los núcleos de comprimidos se asilan y se estratifican con un recubrimiento entérico como se describe en el Ejemplo B8.

Ejemplo B.10

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04	mg
b.) Carbonato de sodio	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 comprimidos se producen como se describe en el ejemplo B8.

Los núcleos de comprimidos se estratifican con un recubrimiento aislante y un recubrimiento entérico como se describe en el ejemplo B8.

Ejemplo B.11

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04	mg
b.) Carbonato de sodio	5,55	mg
c.) Manitol	52,66	mg
d.) Crospovidona	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 comprimidos se producen como se describe en el ejemplo B8.

Los núcleos de comprimidos se estratifican con un recubrimiento aislante y un recubrimiento entérico como se describe en el ejemplo B8.

Ejemplo B.12

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04	mg
b.) Carbonato de sodio	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

Los núcleos de comprimidos se producen como se describe en el ejemplo B8.

Los núcleos de comprimidos se estratifican con un recubrimiento aislante y un recubrimiento entérico como se describe en el ejemplo B8.

Ejemplo B.13

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04	mg
b.) Carbonato de sodio	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 comprimidos se producen como se describe en el ejemplo B8. Peso de comprimido aprox., 154 mg.

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

h.) Hidroxipropilmetilcelulosa	12,20 mg
i.) Dióxido de titanio	0,21 mg
j.) Amarillo de óxido de hierro LB	0,02 mg
h. se disuelve en agua (A). i. y j. se suspenden en agua usando un mezclador de alto cizallamiento (B). A y B se combinan y la suspensión resultante se tamiza por un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre los núcleos de comprimidos obtenidos bajo I usando un molde de recubrimiento.	

Los núcleos de comprimidos aislados se estratifican con un recubrimiento entérico como se describe en el ejemplo B8.

Ejemplo B.14

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg 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

Los núcleos de comprimidos se producen como se describe en el ejemplo B8. Peso de comprimido aprox., 159 mg.

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

Los núcleos de comprimidos se estratifican con un recubrimiento aislante como se describe en el ejemplo B8.

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

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

La aplicación de la capa resistente a los jugos gástricos se realiza como se describe en el ejemplo B8.

Ejemplo B.15

I. Núcleo de comprimido

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04	mg
b.) Carbonato de sodio	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
Se mezcla a) con algo de b), c) y la cantidad completa de d). Los restos de b) y c) se añaden a una disolución acuosa clara de e). Se obtienen gránulos con esta disolución en un lecho fluidizado. f) se añade a los gránulos secos y se prensan los gránulos en una prensa de comprimidos adecuada.		

II. Aislamiento preliminar (capa intermedia)

g) HPMC 2910, 0,3 kg/m.s (3 cps)	11,87 mg
h) PVP 25	0,24 mg
i) Dióxido de titanio	0,21 mg
j) Amarillo de óxido de hierro 100 E 172	0,02 mg
k) Propilenglicol	2,66 mg
Peso total por núcleo preaislado	172 mg
Se disuelve g) en agua y se añade h) y también (A) disuelto. Se suspenden i) y j) en agua usando un agitador adecuado (B). A y B se combinan. Después de adición de k), se tamiza la suspensión inmediatamente después de tratamiento adicional, durante lo cual los núcleos de comprimido obtenidos en I. se recubren a un espesor adecuado de la capa intermedia en un aparato de recubrimiento adecuado.	

III. Recubrimiento 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 película – comprimido recubierto resistente a jugo gástrico	180 mg
l) se diluye con agua y se añade m). Se tamiza la dispersión antes de tratamiento.	

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

Ejemplo B.16

Grageas hechas por recubrimiento de Wurster (Nonpareilles):

I. Grageas activas:

a.) Grageas de iniciador de sacarosa (0,71-0,85 mm)	4,0 kg
b.) Carbonato de sodio	0,27 kg
c.) Pantoprazol-Mg dihidratado	2,84 kg
d.) Polivinilpirrolidona K 25	0,23 kg
e.) Almidón pregelatinizado	0,22 kg
f.) Dodecilsulfato de sodio	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 molde de recubrimiento).	

II. Capa intermedia (subrecubrimiento):

g.) Hidroxipropilmetilcelulosa	1.830 kg
h.) Dióxido de titanio	0,028 kg
i.) Amarillo de óxido de hierro LB	0,003 kg
j.) Polivinilpirrolidona K 25	0,021 kg
g. y j. se disuelven en agua (A). h. e i. se suspenden en agua usando un mezclador de alto cizallamiento (B). A y B se combinan y la suspensión resultante se tamiza por un tamiz adecuado. La suspensión se pulveriza sobre las grageas activas obtenidas bajo I usando un procedimiento de lecho fluidizado (Wurster) u otros procedimientos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

III. Recubrimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico (Recubrimiento 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 después de adición de l. se tamiza la dispersión resultante por un tamiz adecuado. La dispersión se pulveriza sobre las grageas aisladas obtenidas bajo II en un aparato de lecho fluidizado de Wurster u otros equipos adecuados (por ejemplo molde de recubrimiento).	

Se mezclan las grageas recubiertas entéricas resultantes con talco (m) y se pudieron llenar cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado (por ejemplo tamaño 2) o se comprimieron usando ingredientes de formación de formación de comprimidos adecuados (por ejemplo, celulosa microcristalina o lactosa monohidratada) en una prensa de formación de comprimidos común.

C. Investigaciones físicas y ensayos comparativos con formas farmacéuticas en que se usó PVP de alto peso molecular como aglutinante

Ejemplo C.1

Comprimidos:

I. Núcleo de Comprimido:

a.) Pantoprazol-Mg dihidratado	43,04	mg
b.) Carbonato de sodio	5,55	mg
c.) Manitol	52,66	mg
d.) Crospovidona	40,00	mg
e.) Polivinilpirrolidona K 90	5,00	mg
f.) Agua purificada	7,42	mg
g.) Estearato de magnesio	3,00	mg

Los núcleos de comprimidos se producen como se describe en el ejemplo B8.

Los núcleos de comprimidos se estratifican con un recubrimiento aislante y un recubrimiento entérico como se describe en el ejemplo B8.

Ejemplo C.2

I. Núcleo del comprimido

a.) Pantoprazol-Na sesquihidratado	45,10	mg
b.) Carbonato de sodio	10,00	mg
c.) Manitol	42,70	mg
d.) Crospovidona	50,00	mg
e.) PVP 90 (povidona)	4,00	mg
f.) Estearato de calcio	3,20	mg
a) se mezcla con algo de b), c) y d). Los restos de b) y c) se añaden a una disolución acuosa clara de e). Se obtienen gránulos con esta disolución en un lecho fluidizado. Los restos de d) y f) se añaden a los gránulos secos y los gránulos se prensan en una prensa de comprimidos adecuada.		

II. Aislamiento preliminar (capa intermedia)

g) HPMC 2910, 0,3 kg/m.s (3 cps)	19,00	mg
h) PVP 25	0,38	mg
i) Dióxido de titanio	0,34	mg
j) Amarillo de óxido de hierro 100 E 172	0,03	mg
k) Propilenglicol	4,25	mg
Peso total por núcleo preaislado	188	mg
g) se disuelve en agua y se añade h) y también (A) disuelto. i) y j) se suspenden en agua usando un agitador adecuado (B). A y B se combinan. Después de adición de k), la suspensión se tamiza inmediatamente después de tratamiento adicional, durante lo cual los núcleos de comprimidos obtenidos bajo I. se recubren a un espesor adecuado de la capa intermedia en un aparato de recubrimiento adecuado.		

III. Recubrimiento con una capa que es resistente al jugo gástrico

l) Eudragit L 30 D	14,56 mg
m) Citrato de trietilo	1,45 mg
Peso total por comprimido recubierto de película resistente al jugo gástrico	204 mg
l) se diluye con agua y se añade m). La dispersión se tamiza antes de tratamiento.	

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

La liberación de la sal de magnesio de pantopazol se determinó para núcleos de comprimidos correspondiendo al ejemplo B8, B9, B10, B11 y B12 comparado con un núcleo del comprimido que corresponde al ejemplo C1.

Disgregación de los núcleos de comprimidos: la disgregación de los núcleos de comprimidos se determinó como se describe en la Farmacopea Europea.

Liberación de ingrediente activo: la liberación de ingrediente activo se determinó como se describe en la Farmacopea de EE.UU. (USP XXV; aparato 2; tampón de fosfato pH 6,8; (10,5 rad/s (100 rpm)).

La liberación de las formulaciones según el ejemplo B15 y C2 se determinó después de 2 horas en ácido clorhídrico 0,1 N y 1 hora en tampón de fosfato pH 6,8; (10,5 rad/s (100 rpm)). En la Figura 2 sólo se muestra la liberación de fármaco en tampón de fosfato.

Resultado: Los resultados de la disgregación se muestran en la Tabla 1, los perfiles de disolución se muestran en la Figura 1.

Tabla 1

Ejemplo	PVP usada como aglutinante	Disgregación [min]
B8	PVP 25	7
B9	PVP 25	6,5
B10	PVP 30	10,5
B11	PVP 17	9
B12	PVP 12	7,5
C1	PVP 90	10,5

Sorprendentemente, la disolución de la sal de magnesio de pantoprazol de núcleos de comprimidos en que se usa PVP de bajo peso molecular como aglutinante es más rápida que de núcleos de comprimidos en que se usa PVP de alto peso molecular aunque la disgregación para todos los núcleos de comprimidos esté por debajo de 15 minutos.

D. Investigaciones físicas y ensayos comparativos con formas farmacéuticas que contienen pantoprazol sódico sesquihidratado y pantoprazol magnésico dihidratado

La Figura 2 muestra la diferencia en liberación de la sal de magnesio de pantoprazol de un comprimido comparado con la liberación de la sal de sodio de pantoprazol de un comprimido con composición comparable. La forma farmacéutica con la sal de sodio de pantoprazol como ingrediente activo (ejemplo C.2) muestra después de un breve tiempo de retardo una liberación inmediata y completa del ingrediente activo. Sorprendentemente, la forma farmacéutica que contiene la sal de magnesio de pantoprazol no presenta un tiempo de retardo en la liberación de compuesto activo y muestra una liberación constante de ingrediente activo durante todo el periodo.

E. Resultados de Estudio Clínico

Se ha estudiado la curación del paciente que padece de GERD (enfermedad de reflujo gastroesofágico, por sus siglas en inglés) I a III (según clasificación Savary/Miller modificada por Siewert) después de tratamiento con pantoprazol magnésico dihidratado 40 mg o. d. (forma farmacéutica según la invención) en comparación con una correspondiente forma farmacéutica de pantoprazol sódico sesquihidratado de 40 mg o.d. Sorprendentemente, se ha encontrado que la formulación de pantoprazol magnésico dihidratado es superior a la formulación de pantoprazol sódico sesquihidratado en la curación de GERD I a III, según lo cual la seguridad es comparable para las dos formas farmacéuticas.

Aplicabilidad industrial

Las formas farmacéuticas según la invención que contienen la sal de magnesio de pantoprazol se pueden emplear para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades, que se consideran como tratables o evitables por el uso de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles. En particular, tales formas farmacéuticas según la invención se pueden emplear en el tratamiento de trastornos del estómago. Ejemplos que se pueden mencionar en relación con la invención son el tratamiento o la 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 los AINE en pacientes con un riesgo aumentado de complicación gastroduodenal que requiere tratamiento de AINE continuado o tratamiento asociado con antibióticos en la erradicación de Helicobacter pylori. Tales formas farmacéuticas según la invención contienen entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 5 y 100 mg, en particular preferible entre 5 y 80 mg del pantoprazol. Ejemplos que se pueden mencionar son comprimidos o cápsulas que contienen la sal de pantoprazol magnésico en una cantidad que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ó 100 mg de pantoprazol (sin ácido). La administración de la dosis diaria (por ejemplo 40 mg de compuesto activo) se puede realizar, por ejemplo, en forma de una dosis individual o por medio de una serie de dosis de las formas de administración según la invención (por ejemplo 2 veces 20 mg de compuesto activo).

La invención, por lo tanto, también se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico en un mamífero, tal como un ser humano, para el que se indica un inhibidor de bomba de protones, que comprende administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de pantoprazol magnésico en una forma farmacéutica según la invención. En una realización, el estado clínico 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 los AINE en pacientes con un riesgo aumentado de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento de AINE continuado y tratamiento asociado con antibióticos en la erradicación de Helicobacter pylori. En una realización preferida, el estado clínico es enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), en particular GERD I a III (según clasificación Savary/Miller, opcionalmente modificada según Siewert).

Las formas farmacéuticas según la invención se pueden combinar con otros medicamentos, en diversas combinaciones o en una combinación fijada. En relación con las formas de administración según la invención, que contienen sal de magnesio de pantoprazol como compuestos activos, las combinaciones con compuestos activos antimicrobianos y combinaciones con los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) son, en particular, dignas de mención. Se puede mencionar en particular, la combinación con agentes antimicrobianos, tal como se emplea para el control del microorganismo Helicobacter pylori (H. pylori).

Ejemplos de compuestos activos antimicrobianos adecuados (activos contra Helicobacter pylori) se describen en la patente europea EP-A-0 282131. Ejemplos de agentes antimicrobianos adecuados para el control de los microorganismos Helicobacter pylori que se pueden mencionar son, por ejemplo, sales de bismuto [por ejemplo subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, citrato-dihidróxido de amonio, bismuto (III) y potasio, nitrato-óxido de bismuto, tris(tetraoxodialuminato)] de dibismuto, pero en particular antibióticos de β-lactama, por ejemplo penicilinas (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, propicilina, azidocilina, dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, amoxicilina, bacampicilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina o azlocilina), cefalosporinas (tales como cefadroxil, cefaclor, cefalexina, cefixima, cefuroxima, cefetamet, cefadroxil, ceftibuten, cefpodoxima, cefotetan, cefazolina, cefoperazona, ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefamandol, cefepima, cefoxitina, cefodizima, cefsulodin, ceftriaxona, cefotiam o cefmenoxima) u otros antibióticos deβ -lactama (por ejemplo, aztreonam, loracarbef o meropenem); inhibidores de enzimas, por ejemplo sulbactam; tetraciclinas, por ejemplo tetraciclina, oxitetraciclina,

minociclina o doxiciclina; aminoglicósidos, por ejemplo tobramicina, gentamicina, neomicina, estreptomicina, 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 girasa, por ejemplo norfloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, ácido pipemídico, enoxacina, ácido nalidíxico, pefloxacina, fleroxacina u ofloxacina; nitroimidazoles, por ejemplo metronidazol u otros antibióticos, por ejemplo fosfomicina o ácido fusídico. En particular cabe mencionar con respecto a esto la administración de la sal de magnesio 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 farmacéutica sólida en forma de comprimido o gragea, que es resistente al jugo gástrico para administración oral de pantoprazol magnésico dihidratado, en que cada gragea o comprimido consiste en un núcleo en que una cantidad terapéuticamente eficaz del pantoprazol magnésico dihidratado está mezclado con aglutinante, carga y, opcionalmente, un miembro seleccionado del grupo que consiste en otro auxiliar de comprimido y un compuesto inorgánico fisiológicamente tolerado, básico, una capa intermedia soluble en agua, inerte, rodeando al núcleo y una capa externa, que es resistente al jugo gástrico, en la que el aglutinante es polivinilpirrolidona de bajo peso molecular con un peso molecular promedio por debajo de 300.000 y/o hidroxipropilmetilcelulosa y, opcionalmente, la carga es manitol.

2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, que es una forma farmacéutica de liberación retardada que comprende una capa entérica, que es soluble en condiciones neutras o alcalinas y al menos una capa intermedia (capa de subrecubrimiento).

3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la sal de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de metal de tierras raras, farmacológicamente tolerada, de un ácido débil o hidróxido u óxido farmacológicamente tolerado de un metal alcalino o de metal de tierras raras es el compuesto inorgánico fisiológicamente tolerado, básico.

4. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, que comprende el pantoprazol magnésico dihidratado junto con polivinilpirrolidona de bajo peso molecular en un núcleo de gragea o comprimido alcalino.

5. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de comprimido, que comprende como excipientes para el núcleo del comprimido: carbonato de sodio, manitol, crospovidona, polivinilpirrolidona de bajo peso molecular y estearato de magnesio o de calcio.

6. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma de gragea, que comprende un núcleo de la gragea, una capa intermedia y un recubrimiento entérico, en la que el núcleo de la gragea está compuesto de grageas iniciadoras, pantoprazol magnésico dihidratado, almidón y opcionalmente otros excipientes.

7. Forma farmacéutica según la reivindicación 6 en forma de gragea, que comprende un núcleo de la gragea, una capa intermedia y un recubrimiento entérico, en la que el núcleo de la gragea está compuesto de grageas iniciadoras de sacarosa, pantoprazol magnésico dihidratado, carbonato de sodio, PVP 25, almidón pregelatinizado y dodecilsulfato de sodio, la capa intermedia está compuesta de HPMC, PVP 25, dióxido de titanio y amarillo de óxido de hierro y el recubrimiento entérico está compuesto de Eudragit L 30 D y citrato de trietilo.

8. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene entre 5 y 100 mg de pantoprazol magnésico dihidratado.

9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, que contiene una cantidad de pantoprazol magnésico dihidratado, que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ó 100 mg de pantoprazol (ácido libre).

10. Forma farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene una cantidad de pantoprazol magnésico dihidratado, que corresponde a 40 u 80 mg de pantoprazol (ácido libre).

11. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico en un mamífero, en el que el estado clínico 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 los AINE en pacientes con un riesgo aumentado de complicación gastroduodenal que requieren tratamiento de AINE continuado y tratamiento asociado con antibióticos en la erradicación de Helicobacter pylori.

12. Forma farmacéutica para uso según la reivindicación 11, en la que el mamífero es un ser humano.

13. Forma farmacéutica para uso según la reivindicación 11 ó 12, en la que el estado clínico es enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).

14. Forma farmacéutica para uso según la reivindicación 13, en la que el estado clínico es GERD I a III (según Clasificación de Savary/Miller).

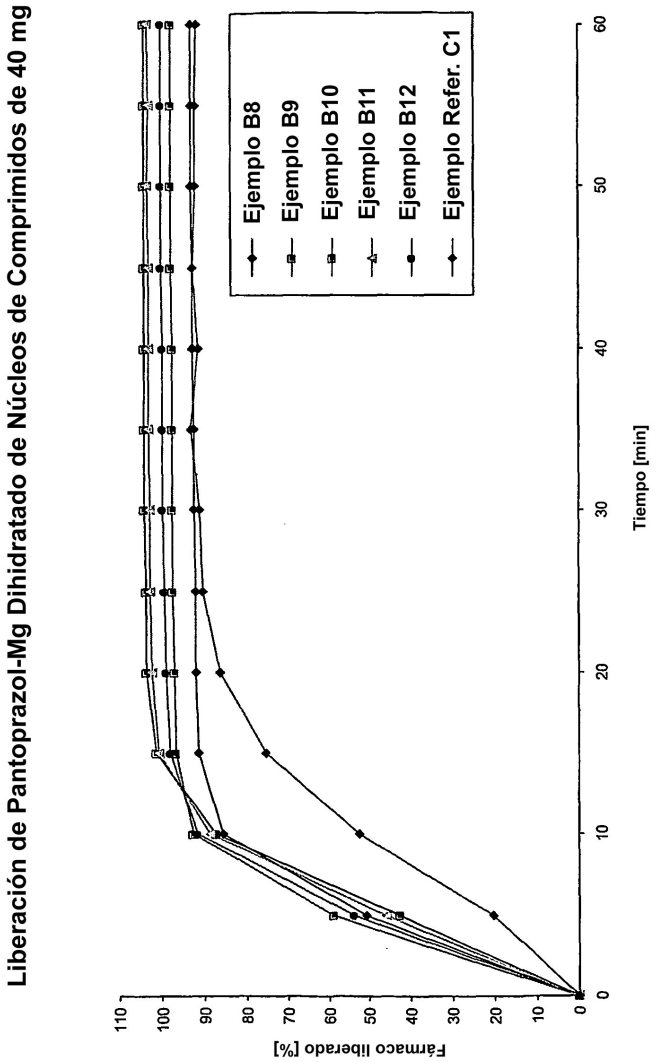
Liberación de Pantoprazol-Mg Dihidratado de Núcleos de Comprimidos de 40 mg
Fármaco liberado [%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo [min]
Ejemplo B8
Ejemplo B9
Ejemplo B10
Ejemplo B11
Ejemplo B12
Ejemplo Refer. C1

Figura 1

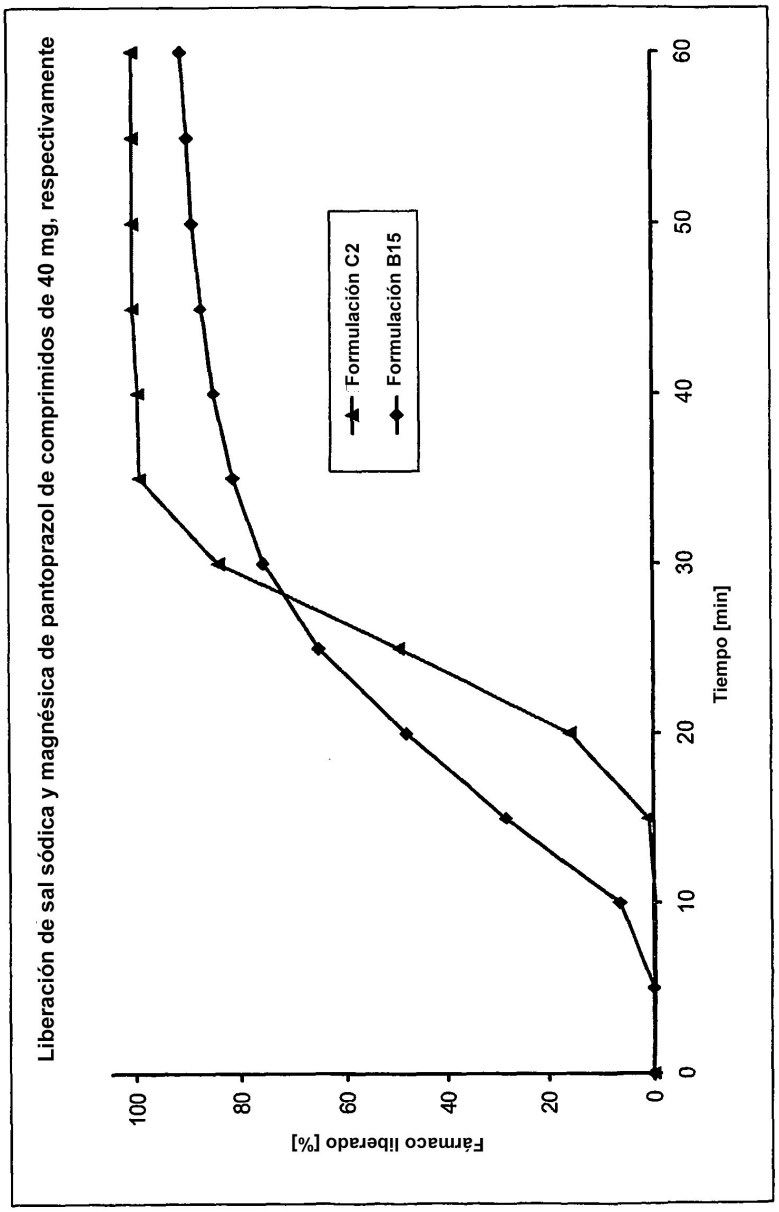
Liberación de sal sódica y magnésica de pantoprazol de comprimidos de 40 mg, respectivamente
Fármaco liberado [%]
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo [min]
Formulación C2
Formulación B15

Figura 2