

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 865**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2007 E 07728399 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2012754**

54 Título: **Formulación farmacéutica oral de liberación rápida para esomeprazol**

30 Prioridad:

24.04.2006 CH 6732006

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

09.10.2013

73 Titular/es:

**MEPHA SCHWEIZ AG (100.0%)
Dornacherstrasse 114, Postfach 445
4147 Aesch , CH**

72 Inventor/es:

**REHER, MARKUS;
LÜTOLF, WALTER y
SPITZ, MARCO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 424 865 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

Formulación farmacéutica oral de liberación rápida para esomeprazol

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica en forma de dosificación, de liberación rápida, oral, sólida, que comprende del 10% al 40% en peso de esomeprazol y del 5% al 50% en peso de carragenina.

10 En la publicación de la patente EP 5 129 se describen los 2-(piridilmetilsulfonil)-1-H-bencimidazoles sustituidos, conocidos como prazoles, por ejemplo, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol, hoy en día obtenibles comercialmente, y sus propiedades como inhibidores eficientes de la bomba de protones. Esomeprazol es la designación para el enantiómero S de omeprazol, S-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol. Los piridilmetilsulfonil-bencimidazoles son activos como inhibidores de la secreción de ácido gástrico y son útiles como medicamentos antiulcerosos y para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el exceso de producción de ácido gástrico en mamíferos y, en particular, en seres humanos.

15 En la solicitud de patente PCT WO03/009846 se da a conocer un comprimido masticable que comprende de 10 a 20 mg de omeprazol y carragenina. Sin embargo, en este documento no se mencionan las cantidades/porcentajes de carragenina.

20 Es conocido que los piridilmetilsulfonil-bencimidazoles son relativamente inestables en presencia de humedad, pero también en presencia de disolventes orgánicos. Son particularmente inestables en condiciones ácidas. Una posible opción para la preparación de derivados con mayor estabilidad es la formación de sales alcalinas, por ejemplo, sales de sodio o de magnesio, por ejemplo, tal como se describe para el omeprazol en la publicación de la patente EP 124 495.

25 Para la aplicación oral de esomeprazol, una forma de dosificación farmacéutica se selecciona preferentemente de manera que se asegure que el ingrediente activo puede pasar el ambiente ácido del estómago sin daños. Dichas formas de dosificación son conocidas y, por ejemplo, son formulaciones farmacéuticas con liberación lenta del ingrediente activo también en medio ácido, o formulaciones recubiertas con una capa estable de ácido que se disuelve en condiciones neutras o ligeramente alcalinas y que libera el ingrediente activo en el intestino.

30 Según el documento WO 94/27988, generalmente el esomeprazol se forma como un sólido amorfo en forma de un jarabe o un aceite viscoso durante la síntesis o en la liberación a partir de sus sales alcalinas. Las sales alcalinas de omeprazol racémico y del enantiómero S, por ejemplo sales de sodio y de magnesio, están presentes en forma cristalina y tienen una mayor estabilidad por esta razón. Particularmente adecuada es la sal de magnesio de esomeprazol dihidratada o la sal de magnesio de esomeprazol trihidratada. Tal como se describe en el documento WO 98/028294, también es posible preparar formas cristalinas estables del propio esomeprazol.

35 Se han evaluado posibilidades para hacer disponible formas de dosificación farmacéuticamente aceptables orales y estables que liberan rápidamente el ingrediente activo a partir de esomeprazol cristalino o amorfo o sales alcalinas de esomeprazol, con precisión de dosis suficiente, en condiciones económicas, y con una estabilidad química y física optimizada del ingrediente activo y los aditivos.

40 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que las formas de dosificación orales sólidas que comprenden esomeprazol, carragenina y, si se desea, un excipiente, por ejemplo manitol y/o celulosa microcristalina, liberan el ingrediente activo inesperadamente rápido.

45 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, gránulos, comprimidos, minicomprimidos o cápsulas, que comprenden esomeprazol y carragenina, y además a dichas formas de dosificación orales sólidas que contienen excipientes adicionales. Además, la presente invención comprende las formas de dosificación sólidas orales mencionadas anteriormente, por ejemplo, gránulos o minicomprimidos, recubiertas con un polímero que se disuelve solamente a un valor de pH de 5 o superior, opcionalmente por encima de una capa de recubrimiento intermedia de estabilización. La presente invención comprende asimismo gránulos o minicomprimidos prensados a comprimidos en los que los comprimidos están recubiertos con un polímero que se disuelve solamente a un valor de pH de 5 o superior. La presente invención comprende, además, cápsulas, que contienen dichos gránulos recubiertos o minicomprimidos que se disuelven solamente a un valor de pH de 5 o superior, o cápsulas en sí mismas que están recubiertas con un polímero que se disuelve solamente a un valor de pH de 5 o superior. Además, la presente invención se refiere a la utilización de las composiciones farmacéuticas orales mencionadas anteriormente para utilizarlas como medicamento, tal como se define en la reivindicación 14.

50 Son particularmente útiles las formas de dosificación de la presente invención para esomeprazol en forma de sal alcalina, por ejemplo, sal de magnesio o de sodio. Preferentemente, se utiliza esomeprazol en forma cristalina o amorfa, o como una sal de magnesio dihidratada o trihidratada. Muy preferentemente, se utiliza la sal de magnesio dihidratada de esomeprazol.

65

La carragenina es un polisacárido con alta capacidad de absorción de agua, fabricado a partir de algas rojas. La κ-carragenina se compone de unidades básicas repetitivas de una disacárida formada a partir de galactosa-4-sulfato y anhidrogalactosa. Diversas variantes de carragenina están disponibles en el mercado, y, por ejemplo, son ofrecidas por la empresas Degussa, Alemania, FMC Biopolymers, Pensilvania, EE.UU., y CPCelco, Dinamarca, con varios nombres comerciales diferentes. La carragenina se utiliza a menudo en composiciones farmacéuticas debido a sus propiedades físicas como agente aglutinante y espesante. En la composición, según la presente invención, la carragenina no sólo es activa como aglutinante, que permite o facilita la fabricación de los gránulos, sino que sorprendentemente también es activa como disgregante, que permite una liberación rápida y uniforme del ingrediente activo.

Por ejemplo, los excipientes son excipientes sólidos en polvo con bajo contenido de agua. Ejemplos de excipientes adecuados son alcoholes de azúcar, por ejemplo, manitol, xilitol o sorbitol, azúcares, por ejemplo, manosa, lactosa, fructosa, glucosa, sucrosa o sacarosa, celulosa y derivados de celulosa, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa (hiprolosa), hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), mezclas y compuestos, respectivamente, de derivados de celulosa con otros excipientes (por ejemplo, dióxido de silicio, xantano, goma guar, carboximetilcelulosa sódica), almidones naturales o modificados, por ejemplo, almidón de maíz o almidón de patata, dióxido de silicio y silicatos, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, silicato de calcio, y fosfatos, tales como fosfato de calcio y de magnesio.

Los excipientes adecuados para la estabilización de esomeprazol lábil a ácidos, en particular, son tampones con un valor de pH de 6 o superior, preferentemente entre pH 8 y 11, por ejemplo, mezclas de tampones que comprenden fosfato de sodio, hidrógenofosfato de sodio, dihidrógenofosfato de sodio, carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, o combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente.

Otros excipientes estabilizantes son compuestos orgánicos alcalinos que contienen nitrógeno, por ejemplo aminoácidos alcalinos, tales como los aminoácidos alcalinos naturales lisina o arginina, bases orgánicas simples tales como etilendiamina, etanolamina, propanolamina, etilenamina o etanolamina adicionalmente sustituidas en el átomo de nitrógeno, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilenamina o colina, aminoazúcares, por ejemplo, meglumina, procaína (éster dietilaminoetil del ácido 4-aminobenzoico), cloroprocaína o procainamida, y mezclas de los compuestos mencionados anteriormente.

Excipientes adicionales considerados son los diluyentes, por ejemplo, carbonato de calcio, sulfato de calcio, aceite vegetal hidrogenado, caolín, carbonato de magnesio, talco, hidrógenofosfato de calcio, o cloruro de sodio, otros excipientes orgánicos que son adecuados como agentes aglutinantes y espesantes además de la carragenina, por ejemplo, goma guar, gelatina, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, tragacanto, alginato, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, o xantano, disgregantes, que ayudan o refuerzan la propiedad correspondiente de la carragenina, por ejemplo, croscarmelosa, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), dióxido de silicio coloidal, glicolato de almidón sódico o carboximetil almidón sódico, agentes fluidificantes, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, almidón, fosfato de calcio tribásico, o talco, y lubricantes, por ejemplo, estearato de calcio, estearato de cinc, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido fumárico, monoestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, aceite mineral, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, aceite de ricino solidificado, o aceite de ricino hidrogenado.

A diferencia de la formulación descrita en el documento WO 1996/37195, no se utiliza dióxido de titanio, según la presente invención.

Las formas de dosificación farmacéuticas, según la presente invención, por ejemplo, son gránulos, es decir, glóbulos, glóbulos aplanados, o correspondientes formas ovales y elípticas con un diámetro de 0,3 a 2,0 mm, preferentemente de 0,5 a 1,0 mm, idealmente glóbulos esféricos. Los glóbulos tienen una relación de aspecto de 1 a 2, preferentemente de 1,0 a 1,5, particularmente preferente de 1,0 a 1,2. Dichos gránulos se obtienen mediante la mezcla de los materiales de partida seguido de la adición de disolventes adecuados, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, o propilenglicol. La masa húmeda obtenida de este modo se extruye con un aparato adecuado, los productos extruidos son esferonizados con un aparato adecuado (un esferonizador), y, a continuación, se secan.

Una condición previa para la formación de gránulos es una composición adecuada de los excipientes que forman una masa junto con el ingrediente activo, que muestra la viscosidad, adhesividad, elasticidad y plasticidad requeridas para combinar en formas sólidas bajo una ligera presión, cuyas formas muestran la estabilidad física requerida con el fin de ser procesadas posteriormente, por ejemplo, llenadas en cápsulas, recubiertas, y/o prensadas en comprimidos.

Otras formas de dosificación farmacéuticas, según la presente invención, son los minicomprimidos, es decir, discos esféricos, elípticos u ovalados con superficies curvadas o cuerpos cilíndricos con un diámetro entre 0,5 y 4,0 mm, preferentemente entre 1,0 y 3,0 mm. Dichos minicomprimidos, por ejemplo, se obtienen por compresión directa de una mezcla del ingrediente activo y la carragenina con excipientes adecuados adicionales opcionales en una prensa de comprimidos. En principio, existe la opción de que la mezcla se compacte antes de ser prensada en minicomprimidos, o también se granulan, es decir, se añade un disolvente que se elimina posteriormente por

secado.

Los excipientes se seleccionan de manera que los minicomprimidos mostrarán la estabilidad física requerida después del prensado, por ejemplo, con el fin de ser recubiertos y llenados en cápsulas.

Composiciones farmacéuticas particularmente adecuadas en forma de gránulos son aquellas que comprenden, además del ingrediente activo y carragenina, un alcohol de azúcar, por ejemplo manitol, o celulosa microcristalina como excipientes. Composiciones farmacéuticas particularmente adecuadas en forma de minicomprimidos son aquellas que comprenden, además del ingrediente activo y carragenina, fosfato dicálcico y estearato de magnesio como excipientes. Las composiciones comprenden del 10-40% del ingrediente activo y del 5-50% de carragenina, en particular del 25-35% del ingrediente activo y del 9-20% de carragenina, en las que el ingrediente activo preferente es esomeprazol como un compuesto amorfo o como la sal de magnesio alcalina dihidratada cristalina. Particularmente preferentes son gránulos con una composición aproximadamente del 30% de esomeprazol, aproximadamente el 10% de carragenina, manitol, y/o celulosa microcristalina, y opcionalmente otros excipientes, por ejemplo, compuestos de tampón. Del mismo modo, son particularmente preferentes los minicomprimidos con una composición aproximadamente del 30% de esomeprazol, aproximadamente el 10% de carragenina, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y opcionalmente otros excipientes.

Los gránulos o minicomprimidos, según la presente invención, se pueden recubrir o se introducen directamente en cápsulas. Las cápsulas consideradas son cápsulas de gelatina blanda, de gelatina dura, de HPMC, de polisacárido o de almidón como cápsulas conectadas, soldadas o pegadas, de diferente tamaño, color y contenido de agua.

Si se desea, los gránulos, minicomprimidos, comprimidos, o cápsulas de la presente invención se recubren con un polímero que se disuelve solamente a un valor de pH de 5 o superior, si se desea, después del recubrimiento con una capa intermedia de estabilización.

Dichos recubrimientos de polímero, que se disuelven solamente a un valor de pH de 5 o superior, por ejemplo, son etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros de ácido metacrílico.

También es posible aplicar una capa intermedia antes del recubrimiento con el material de recubrimiento estable hasta pH 5, que inhibe o disminuye la interacción del ingrediente activo y/o compuestos de tampón añadidos o compuestos orgánicos alcalinos con el recubrimiento. Capas intermedias de estabilización adecuadas, por ejemplo, son hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o alcohol polivinílico.

Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que las composiciones farmacéuticas, según la presente invención, no sólo muestran una estabilidad física y química suficiente, sino también liberan rápidamente el ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero no representan una limitación de la materia objeto de la presente invención.

Ejemplo 1:

Sustancia		Cantidad por unidad	Cantidad por lote de 10000 unidades
Esomeprazol magnésico dihidratado	30%	44,25 mg	442,5 g
Manitol	40%	59,00 mg	590,0 g
Celulosa microcristalina	20%	29,50 mg	295,0 g
Carragenina*	10%	14,75 mg	147,5 g
Agua		71,09 mg	710,9 g

* Gelcarin® GP 812 NF de FMC Biopolymers

Fabricación: se mezcla esomeprazol magnésico dihidratado con manitol, celulosa microcristalina, y carragenina (de tipo Gelcarin® GP 812 NF de FMC) en las cantidades indicadas anteriormente durante 10 minutos en un mezclador de la empresa Colette. Se añade agua a continuación, con agitación, a una velocidad constante durante un período de 10 minutos adicionales. Se prensa la masa húmeda a través de un disco perforado con perforaciones de 1,0 mm de diámetro en un extrusor de la empresa Probst. El llamado extruido se esferoniza a continuación en un esferonizador de la empresa Caleva durante 4 minutos con una velocidad de rotación del disco de 1050 rpm. Los gránulos obtenidos se secan en un secador de lecho fluidizado de la empresa Aeromatik durante 160 minutos y una temperatura del aire de suministro de 65°C.

Ejemplo comparativo A:

Esomeprazol magnésico dihidratado	30%
Manitol	40%
Celulosa microcristalina	20%
Crospovidona	8%
Hipromelosa 3 mPas	2%

5 Los gránulos se preparan de la misma manera que en el ejemplo 1. En lugar de carragenina se añaden un disgregante (crospovidona) y un aglutinante (hipromelosa).

Ejemplo comparativo B:

Esomeprazol magnésico dihidratado	30%
Manitol	40%
Celulosa microcristalina	20%
Carboximetil almidón sódico	8%
Hipromelosa 3 mPas	2%

10 Los gránulos se preparan de la misma manera que en el ejemplo 1. En lugar de carragenina se añaden un disgregante (carboximetil almidón sódico) y un aglutinante (hipromelosa).

Medición de la liberación del ingrediente activo

15 Los gránulos fabricados según el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos A y B, respectivamente, se agitaron a pH 8,6 y 100 rpm a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, según el método de mezclado por palas, y se determinó la cantidad de ingrediente activo disuelto después de períodos de tiempo predeterminados mediante la medición de la absorción espectrofotométrica a 300 nm (Perkin Elmer Lambda 15) y mediante la comparación con una solución de referencia.

20 Tabla 1: Comparación de carragenina con otros disgregantes en gránulos

Tiempo	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo A	Ejemplo comparativo B
	Carragenina	Crospovidona	Carboximetil almidón sódico
10 min	52,9%	27,9%	32,3%
20 min	77,8%	41,9%	49,8%
30 min	90,8%	51,7%	61,9%

Los resultados de la medición demuestran que el ingrediente activo se libera mucho más rápidamente de los gránulos del ejemplo 1 que de los gránulos preparados según los ejemplos comparativos A y B.

25 Ejemplo 2:

Esomeprazol magnésico dihidratado	28,2%
Sorbitol	37,4%
Hidroxipropilcelulosa	18,7%
Carragenina	9,3%
Hidrógenocarbonato sódico	4,5%
Hidróxido de sodio	1,9%

Los gránulos se preparan de la misma manera que en el ejemplo 1. Además, la formulación comprende una mezcla de hidrógenocarbonato sódico e hidróxido de sodio como tampón. El tampón se disuelve en agua.

30

Ejemplo 3:

Esomeprazol magnésico dihidratado	28,2%
Manitol	27,5%
Celulosa microcristalina	18,7%
Carragenina	19,2%
Hidrógenocarbonato sódico	4,5%
Hidróxido de sodio	1,9%

Los gránulos se preparan de la misma manera que en el ejemplo 1. En comparación con el ejemplo 2 la cantidad de carragenina se duplicó a expensas de manitol.

35

Ejemplos 4 a 8

Fabricación del ejemplo 4: se mezcla esomeprazol magnésico dihidratado con fosfato dicálcico, carragenina y estearato magnésico en las cantidades indicadas a continuación durante 10 minutos en un mezclador de la empresa Colette. La mezcla se prensa en minicomprimidos en un aparato de formación de comprimidos concéntrico de la empresa Korsch con un diámetro de disco de 2,5 mm. Los minicomprimidos de los ejemplos 5 a 8 se prepararon de manera análoga.

Las cantidades en mg por unidad (en los ejemplos de trabajo se convierten a 10.000 unidades)

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Esomeprazol magnésico dihidratado	44,25 mg	44,25 mg	44,25 mg	43,38 mg	43,38 mg
Fosfato dicálcico	50,00 mg	35,00 mg	50,00 mg	28,62 mg	-
Citrato trisódico	-	-	26,88 mg	-	-
Carragenina	53,75 mg 35,8%	68,75 mg 45,8%	26,88 mg 17,9%	15,00 mg 10,7%	15,00 mg 10,7%
Celulosa microcristalina granulada alcalina	--	--	--	50,00 mg	78,62 mg
Estearato magnésico	2,00 mg	2,00 mg	2,00 mg	3,00 mg	3,00 mg
Total	150,00 mg	150,00 mg	150,00 mg	140,00 mg	140,00 mg

Ejemplos comparativos C a E

Las cantidades en mg por unidad (en los ejemplos de trabajo se convierten a 10.000 unidades)

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Esomeprazol magnésico dihidratado	44,25 mg	44,25 mg	44,25 mg
Fosfato dicálcico	119,48 mg	88,48 mg	55,30 mg
Silicato de calcio	-	30,97 mg	64,15 mg
Estearato magnésico	2,21 mg	2,21 mg	2,21 mg
Total	165,90 mg	165,90 mg	165,90 mg

Fabricación del ejemplo comparativo C: se mezcla esomeprazol magnésico dihidratado con fosfato dicálcico y estearato de magnesio en las cantidades indicadas durante 10 minutos en un mezclador de la empresa Colette. La mezcla se prensa en minicomprimidos en un aparato de formación de comprimidos concéntrico de la empresa Korsch con un diámetro de disco de 2,5 mm. Los minicomprimidos de los ejemplos comparativos D y E se prepararon de manera análoga.

Medición de la liberación del ingrediente activo

Los gránulos fabricados según los ejemplos 4 a 8 y los ejemplos comparativos C a E, respectivamente, se agitaron a pH 8,6 y 100 rpm a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, según el método de mezclado por palas, y se determinó la cantidad de ingrediente activo disuelto después de períodos de tiempo predeterminados mediante la medición de la absorción espectrofotométrica a 300 nm (Perkin Elmer Lambda 15) y mediante la comparación con una solución de referencia.

Tabla 2: disolución de los minicomprimidos de los ejemplos 4 a 8

Tiempo	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
5 min	94,5%	94,2%	96,4%	103,4%	88,9%
10 min	98,8%	99,1%	100,0%	105,4%	96,1%
20 min	99,9%	100,2%	100,8%	105,1%	96,1%
30 min	100,4%	100,6%	101,2%	105,0%	96,0%

Los resultados de la medición demuestran que el ingrediente activo se libera extremadamente rápido de los minicomprimidos con carragenina. La cantidad de carragenina no tiene ningún efecto sustancial sobre la disolución en el intervalo examinado de 10-45%. En todos los casos, la liberación es más del 95% después de 10 minutos.

Tabla 3: Disolución de los minicomprimidos de los ejemplos comparativos C a E sin carragenina

Tiempo	Ejemplo comparativo C	Ejemplo comparativo D	Ejemplo comparativo E
5 min	15,6%	16,0%	18,0%
10 min	29,6%	32,1%	35,6%
15 min	43,3%	46,7%	51,1%
20 min	53,0%	57,3%	61,9%
30 min	65,6%	72,1%	76,1%
40 min	71,1%	79,4%	81,6%
50 min	77,8%	87,2%	87,1%
60 min	78,7%	88,5%	87,6%

5 Los resultados de la medición demuestran que el ingrediente activo se libera comparativamente lento de los minicomprimidos sin carragenina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica en forma de dosificación, de liberación rápida, oral, sólida, que comprende del 10% al 40% en peso de esomeprazol y del 5% al 50% en peso de carragenina.
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho esomeprazol es esomeprazol en forma amorfa.
- 10 3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho esomeprazol es la sal magnésica dihidratada de esomeprazol.
4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho esomeprazol es la sal magnésica trihidratada de esomeprazol.
- 15 5. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dichas formas de dosificación se seleccionan del grupo que comprende un gránulo, un comprimido, un minicomprimido y una cápsula.
- 20 6. Composición farmacéutica, según la reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma de dosificación es un gránulo.
7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma de dosificación es un minicomprimido.
- 25 8. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende, como mínimo, un excipiente.
9. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende, como excipiente, una mezcla tampón con un valor de pH superior a 6,0.
- 30 10. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende del 25% al 35% en peso de dicho esomeprazol y del 9% al 20% en peso de carragenina.
- 35 11. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, recubierta con un polímero, que se disuelve solamente a un valor de pH igual a 5,0 o superior.
- 40 12. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de cápsula, o comprimido, recubierto con un polímero, que se disuelve solamente a un valor de pH igual a 5,0 o superior, que comprende, como mínimo, un gránulo, o minicomprimido, tal como se define en la reivindicación 5.
13. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que comprende una capa intermedia de estabilización por debajo de dicho recubrimiento de polímero, que se disuelve solamente a un valor de pH igual a 5,0, o superior.
- 45 14. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como medicamento antiulceroso, o para su uso como medicamento para la prevención, o el tratamiento, de una enfermedad relacionada con el exceso de producción de ácido gástrico, en mamíferos, en particular, en seres humanos.