

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de elaboración de pellets entéricos que contienen un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica, útiles para preparar composiciones farmacéuticas multiparticuladas de uso oral, CARACTERIZADO PORQUE comprende las etapas de:
 - I) recubrir núcleos de celulosa pura, que tienen un rango de tamaño de partículas comprendido entre 150 a 500 micras, con una suspensión hidroalcohólica que contiene el inhibidor de la bomba protónica, un aminoácido dibásico y polivinilpirrolidona;
 - II) aislar los núcleos de celulosa pura recubiertos obtenidos en la Etapa I;
 - III) aplicar un recubrimiento entérico a las partículas obtenidas en la Etapa II anterior; y
 - IV) secar las partículas obtenidas en Etapa III anterior y separar por tamaño, donde el aminoácido se encuentra presente en una cantidad menor o igual al 10% en peso en relación al peso del inhibidor de bomba protónica presente, y donde los pellets obtenidos en la etapa IV a partir de núcleos de celulosa pura con un diámetro promedio de entre 150 y 300 micras, presentan un diámetro promedio comprendido entre 350 y 590 micras, y los pellets obtenidos en la etapa IV a partir de núcleos de celulosa pura con un diámetro promedio de entre 300 y 500 micras, presentan un diámetro promedio comprendido entre 500 y 710 micras.
2. EL procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la suspensión de recubrimiento de la etapa I) para recubrir los núcleos de celulosa se prepara mediante:
 - i) la disolución del aminoácido dibásico en agua;

- ii) la incorporación de etanol a la solución anterior (i) hasta una relación etanol-agua comprendida entre 80:20 y 95:5; y del inhibidor de la bomba protónica hasta disolución completa del inhibidor de la bomba protónica;
 - iii) el agregado de talco a la solución obtenida en ii) para formar una suspensión, y posteriormente agregado de polivinilpirrolidona, preferentemente polivinilpirrolidona K30, bajo agitación entre 8500 y 10500 r.p.m, preferentemente a 9500 r.p.m.;
 - iv) el filtrado de la suspensión obtenida en iii), preferentemente por malla de 250 micras y manteniendo la suspensión bajo agitación;
 - v) la aplicación de la suspensión anterior (iv) sobre núcleos de celulosa pura, con diámetro promedio de 150 a 300 micras, preferentemente mediante recubrimiento por un sistema WURSTER, y preferentemente manteniendo durante todo el proceso la temperatura a 38-42°C; y
 - vi) preferentemente, el tamizado por malla 500 micras, para eliminar aglomerados de mayor tamaño.
3. EL procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADO porque los pellets que se obtienen presentan un contenido del inhibidor de la bomba protónica superior al 10.5% en peso respecto del peso total de los pellets, preferentemente superior al 12% y muy preferentemente superior al 14%.
4. EL procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, CARACTERIZADO porque en la Etapa I)iii) comprende la inhibición de la recristalización del aminoácido dibásico por el agregado de la cantidad suficiente de polivinilpirrolidona, inferior o igual al 4%, preferentemente de polivinilpirrolidona K 30.
5. EL procedimiento según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque la Etapa II comprende:
- i) recubrir los núcleos de la Etapa I con una suspensión hidroalcohólica que contiene en peso desde 5% hasta 7.2% de hidroxipropilmetilcelulosa, de 0.5

hasta 1% de polietilenglicol 400, de 0.1 hasta 0.14 % de polisorbato 80, de 2.5 hasta 3.6 % de dióxido de titanio, de 15.0 hasta 17% de agua y desde 76.9 hasta 71% de isopropanol, en lecho fluido, a temperatura de 38-45°C; y

ii) preferentemente, separar mediante tamiz en malla menor o igual a 710 micras, y descartar los aglomerados del proceso de mayor tamaño.

6. EL procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque la etapa III comprende:

i) recubrir las partículas obtenidas en la Etapa II con una suspensión hidroalcohólica que contiene en peso 6% hasta 8% de copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato, de 1.5% hasta 2.50% de trietil citrato y hasta 1% de dióxido de titanio en una mezcla formada por alcohol isopropílico y agua en un rango entre 90:10 y 95:5; en lecho fluido a temperatura comprendida entre 30-38°C; y

ii) preferentemente, descartar por tamiz de malla menor o igual a 1000 micras, y muy preferentemente de 710 micras, los aglomerados formados y de mayor tamaño.

7. EL procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el recubrimiento entérico de la Etapa III se realiza exclusivamente en medio acuoso según la siguiente secuencia:

i) recubrir las partículas obtenidas en la Etapa II con una suspensión acuosa que contiene en peso 11% hasta 13% de copolímero de ácido metacrílico y etil metacrilato, hasta 3% de trietilcitrato, hasta 1% de monoestearato de glicerilo, hasta 0,2% de polisorbato 80 y hasta 1,0% de dióxido de titanio en agua, en lecho fluido manteniendo la temperatura entre 25-35°C durante todo el proceso;

ii) preferentemente, descartar por tamiz de malla de 590 micras los aglomerados formados con mayor tamaño.

8. EL procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque la etapa IV comprende:

- i) secar los pellets obtenidos en la etapa III hasta humedad inferior al 1% en el mismo lecho fluido a 40 °C; y
 - ii) preferentemente, seleccionar las partículas comprendidas entre 350-710 micras por torre de tamices.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque los núcleos de celulosa pura tienen un rango de tamaño de partículas comprendido entre 150 a 300 micras.
 10. El procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque cuando, en la etapa IV, se obtienen pellets que presentan un tamaño comprendido entre 350 y 590 micras partiendo de núcleos de celulosa pura con un diámetro comprendido entre 150 y 300 micras, solamente entre un 5 % y 7% de dichos pellets excede el diámetro promedio de 500 micras.
 11. El procedimiento según cualquiera las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el inhibidor de la bomba protónica de naturaleza benzimidazólica es omeprazol o esomeprazol.
 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el aminoácido dibásico es seleccionado entre el grupo formado por lisina, histidina y l-arginina, y es preferentemente l-arginina.
 13. Una composición farmacéutica multiparticulada bajo la forma de comprimidos de desintegración oral, CARACTERIZADA porque comprende de 20 a 35% en peso respecto del peso total de la composición de pellets entéricos, con un diámetro promedio comprendido entre 350 y 500 micras y un contenido de un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica superior al 10.5% en peso respecto del peso total de los pellets entéricos, preferentemente superior al 12%, obtenidos de acuerdo al procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con excipientes de uso farmacéutico.
 14. Composición según la reivindicación 13, CARACTERIZADA porque el tiempo de desintegración de los comprimidos en la cavidad bucal es inferior a 30 segundos y preferentemente inferior a 15 segundos.

15. Una composición farmacéutica multiparticulada bajo la forma de polvo para suspensión de uso oral, CARACTERIZADA porque comprende entre 2 y 4% en peso respecto del peso total de la composición de pellets entéricos, con un tamaño comprendido entre 350 y 500 micras y con un contenido en peso del inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica superior al 10.5% en peso respecto del peso total de los pellets entéricos, preferentemente superior al 12%, obtenidos de acuerdo al procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; junto con entre un 10 y un 30%, preferentemente un 20% de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa como agentes viscosantes, entre un 2 y un 6%, preferentemente un 4.0% de ácido cítrico, y por lo menos un saborizante, preferentemente sucralosa.
16. Una composición farmacéutica multiparticulada bajo la forma de cápsulas de uso oral CARACTERIZADA porque pellets entéricos con un contenido superior al 10.5% en peso respecto del peso total de los pellets entéricos, preferentemente superior al 12%, de un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica, con tamaño promedio comprendido entre 350 y 500 micras, y obtenidos de acuerdo al procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, son incorporados en cápsulas de gelatina de tamaño inferior al N° 2, y preferentemente de tamaño N° 5, donde las cápsulas por su pequeño tamaño facilitan su ingestión.
17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica comprende 10, 20 ó 40 mg de inhibidor de la bomba protónica.
18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 o la reivindicación 17, CARACTERIZADA porque se presenta bajo la forma de composición monodosis o multidosis.
19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, CARACTERIZADA porque los pellets del inhibidor de la bomba protónica están asociados en la misma composición con microcápsulas entéricas de diclofenac.
20. Composición según la reivindicación 19, CARACTERIZADA porque el contenido de inhibidor de la bomba protónica en la composición está

comprendido entre 10 y 40 mg y el contenido de diclofenac está comprendido entre 25 y 100 mg.

21. Composición según una de las reivindicaciones 19 ó 20, CARACTERIZADA porque el inhibidor de la bomba protónica es omeprazol o esomeprazol.