

(12) Memoria de publicación

5

(21) Legajo: 10 2008 045 339.0

(22) Fecha de presentación: 01.09.2008

(43) Día de publicación: 04.03.2010

(51) Clase Int. 8: A61K9/16 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K47/16 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

10

15

(71) Solicitante:

STADA Arzneimittel AG, 61118 Bad Vilbel, DE

(74) Representantes:

Stolmár Scheele & Partner, 80331 München

(72) Autores de la invención:

Rillmann, Thomas, Dr., 76756 Beilheim, DE;

Schönborn, Jessica, 61118 Bad Vilbel, DE;

Schumann, Christof, 35767 Breitscheid, DE

Se presentó la solicitud de verificación conforme § 44 Ley de Patentes.

Los siguientes datos se extrajeron de la documentación presentada por el solicitante.

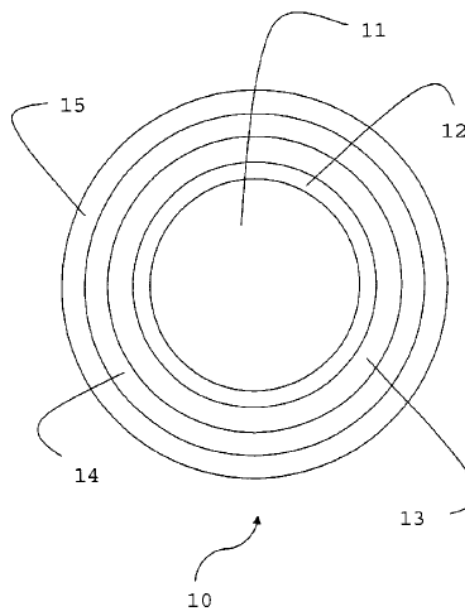
20

(54) Denominación: Pellet de uso farmacéutico

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un pellet de uso farmacéutico (10), en particular para la preparación de una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales, que comprende un inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido como principio activo. A fin de proveer un pellet de uso farmacéutico (10) que se caracteriza por una estabilidad relativamente alta del principio activo, se propone un pellet de uso farmacéutico (10) que comprende

- un núcleo (11);
- una capa I (12), que contiene una sustancia de reacción alcalina;
- una capa de principio activo (13), que se ha dispuesto sobre la capa I y que contiene un inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido, estando la capa I (12) dispuesta entre el núcleo (11) y la capa de principio activo (13);
- una capa II (14), que se ha dispuesto sobre la capa de principio activo (13) y que contiene una sustancia de reacción alcalina;
- una capa resistente a los jugos gástricos (15).

25



## Descripción

5     **[001]**   La presente invención se refiere a un pellet de uso farmacéutico, en particular para la preparación de una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales, que comprende un inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido como principio activo.

10    **[002]**   Los pellets de uso farmacéutico también se denominan en el estado de la técnica unidades individuales y se usan en particular para la preparación de formas de presentación medicamentosas compuestas de varias unidades individuales, para las que en el estado de la técnica también la denominación "formas de presentación unidad múltiple". Los pellets de uso farmacéutico que contienen un inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido son conocidos en el estado de la técnica.

15    **[003]**   Los inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábiles en medio ácido son principios activos que se usan sobre todo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con ácido gástrico. Estos inhiben la secreción de ácido gástrico en mamíferos y en el ser humano mediante la regulación de la secreción de ácido gástrico en el último paso de la vía de secreción ácida. De manera correspondiente pueden usarse inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábiles en medio ácido para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con ácido gástrico, por ejemplo en la esofagitis de reflujo, la gastritis, la duodenitis, en úlceras gástricas y del duodeno. Además, los inhibidores de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábiles en medio ácido también pueden usarse  
20    para el tratamiento de otras enfermedades gastrointestinales en las que una inhibición del ácido gástrico tiene un efecto positivo, como por ejemplo en pacientes que están sometidos a una terapia con AINE, en pacientes con dispepsia sin úlceras concomitantes, en pacientes con reflujo gastroesofágico y en pacientes con gastrinomas.

25    **[004]**   Los inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa sensibles al medio ácido también pueden usarse en pacientes en cuidados intensivos así como antes y después de intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemorragias agudas en el tracto gastrointestinal superior para impedir la aspiración de ácido gástrico y para la prevención y el tratamiento de la formación de úlceras por estrés. Además los inhibidores de referencia pueden usarse para el tratamiento de psoriasis así como para el tratamiento de infecciones con *Helicobacter*  
30    y las enfermedades relacionadas con ello así como para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inflamatorias.

35    **[005]**   Los inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa conocidos hasta ahora son sensibles a la degradación y/o transformación en medios ácidos y neutrales. Por lo demás, la estabilidad de estos principios activos también es influenciada por la humedad, el calor, disolventes orgánicos y en cierta medida también por la luz.

40    **[006]**   En vista a formas de presentación medicamentosas orales sólidas se conoce que para mejorar la estabilidad de los inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábiles en medio ácido se los protege del contacto con el ácido gástrico ácido, a fin de poder transferirlos en "forma intacta" a la parte del tracto gastrointestinal en el que el valor de pH es aproximadamente neutral y puede producirse la resorción del principio activo. Para ello los pellets de principio activo se recubren con una capa resistente a los jugos gástricos.

45    **[007]**   En los documentos EP 247 983 A2 y WO 96/01623 A1 se revela una forma de presentación medicamentosa de unidad múltiple que contiene omeprazol como principio activo. La forma de presentación medicamentosa comprende pellets que contienen un núcleo así como una capa de principio activo dispuesta sobre el núcleo. Sobre la capa de principio activo de los pellets se ha dispuesto una capa separadora inerte que está recubierta con una capa resistente a los jugos gástricos. La capa separadora inerte debe provocar una separación espacial entre la capa resistente a los jugos gástricos que es ácida y  
50    la capa de principio activo.

55    **[008]**   Aún persiste la necesidad de disponer de pellets de uso farmacéutico sobre la base de inhibidores de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábiles en medio ácido que presentan una estabilidad relativamente alta del principio activo.

60    **[009]**   Objeto de la presente invención es por lo tanto poner a disposición un pellet de uso farmacéutico, en particular para la preparación de una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales que comprende un inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido como principio activo y que se caracteriza por una estabilidad relativamente elevada respecto del principio activo.

**[0010]**   Este objeto se cumple mediante un pellet de uso farmacéutico, en particular para la preparación de una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales, que comprende  
- un núcleo;

- una capa I, que contiene una sustancia de reacción alcalina;
- una capa de principio activo, que se ha dispuesto sobre la capa I y que contiene un inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido, estando la capa I dispuesta entre el núcleo y la capa de principio activo;
- una capa II, que se ha dispuesto sobre la capa de principio activo y que contiene una sustancia de reacción alcalina;
- una capa resistente a los jugos gástricos.

**[0011]** De manera sorprendente se determinó que el pellet para uso farmacéutico de acuerdo con la invención, en el que la capa de principio activo está cubierta tanto de uno lado como también del otro con una capa que contiene una sustancia de reacción alcalina, se caracteriza respecto del inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido por presentar una estabilidad relativamente alta del principio activo.

**[0012]** Bajo el concepto “estabilidad” se entiende en este contexto la definición elaborada por el Grupo de Trabajo para técnica de procedimientos farmacéuticos (APV), según la cual “estabilidad significa la calidad del medicamento según las especificaciones hasta el final del plazo de vigencia fijado por el fabricante. La calidad del medicamento es determinada allí por el contenido del principio activo y la pureza, que determina las propiedades perceptibles sensorialmente, las propiedades físico-químicas y microbiológicas, aunque el contenido de principio activo hasta el final del período de vigencia no debe ser menor que el 90 % del valor declarado.

**[0013]** Se entiende por “inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido” en el marco de la presente invención compuestos activables con ácido que inhiben la formación de ácido gástrico mediante la inhibición de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa en las células de revestimiento del estómago. Los inhibidores de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábiles en medio ácido son resorbidas en el intestino delgado y llegan a través del sistema circulatorio sanguíneo a los canales de secreción de las células de recubrimiento del estómago. Los inhibidores de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábiles en medio ácido son precursores del principio activo (profármacos) que recién se transforman en sulfenamida activa en el lugar en el que desarrollan el efecto, la que se enlaza con grupos sulfhidrido de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa y así bloquea irreversiblemente la ATPasa en su función como bomba de protones. El bloqueo depende de la dosis y actúa tanto sobre la secreción basal de ácido gástrico como también sobre la secreción de ácido gástrico estimulada.

**[0014]** En el presente documento se entiende por la expresión “sustancia de reacción alcalina” una sustancia que provee un valor de pH mayor que 7, cuando se la suspende en agua o se la disuelve. No es decisiva la forma de medición del valor de pH. Pero se prefiere la tecnología ISFET conocida en la literatura (a 25 °C) mediante el uso de un electrodo ISFET.

**[0015]** En el sentido de la presente invención se puede haber previsto que entre el núcleo y la capa I se hayan dispuesto una o varias capas intermedias. A modo de ejemplo se puede haber previsto que entre el núcleo y la capa I se ha dispuesto una capa intermedia que contiene otro principio activo o un medio que mejora la adhesión de la capa I al núcleo, mejorando así la estabilidad mecánica del pellet de uso farmacéutico de la invención. Pero para proveer a pesar de ello un pellet de uso farmacéutico con una estructura sencilla que pueda prepararse según una técnica de procedimiento simple y con ello a bajo costo, se ha previsto de acuerdo con una realización preferida del pellet de la invención que la capa I se haya dispuesto sobre el núcleo.

**[0016]** La capa resistente a los jugos gástricos contenida en el pellet de uso farmacéutico de la invención recubre la capa de principio activo y la capa II dispuesta sobre esta, para garantizar una protección efectiva del inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido ante los jugos gástricos. En ese caso, la capa resistente a los jugos gástricos puede haberse dispuesto directamente sobre la capa II como también sobre una capa intermedia, que se dispuso entre la capa II y la capa resistente a los jugos gástricos. De manera correspondiente, entre la capa II y la capa resistente a los jugos gástricos pueden haberse dispuesto una o varias capas intermedias. A modo de ejemplo, entre la capa II y la capa resistente a los jugos gástricos puede haberse dispuesto una capa intermedia que contiene otro principio activo o una capa intermedia que mejora la adherencia de la capa resistente a los jugos gástricos a la capa II, garantizando así una estabilidad mecánica mejorada del pellet de uso farmacéutico de la invención. Pero para asegurar una estructura sencilla y simultáneamente una preparación según una técnica de procedimiento sencilla y con ello de bajo costo del pellet de la invención, se ha previsto según otra realización preferida del pellet de la invención que la capa resistente a los jugos gástricos se haya dispuesto sobre la capa II.

**[0017]** El pellet de la invención además puede haberse provisto de una o varias capas de recubrimiento. La aplicación de una capa de recubrimiento sobre un pellet con recubrimiento resistente a jugos gástricos puede efectuarse según cualquier procedimiento deseado del cual el especialista conozca que sean apropiados para la finalidad adecuada para la invención. A modo de ejemplo, la capa de recubrimiento puede realizarse mediante dispositivos como cubas giratorias, granuladores de recubrimiento o equipos de

lecho fluidizado mediante el uso de soluciones o dispersiones de material de recubrimiento en agua y/o disolventes orgánicos. Los materiales preferentes según la invención para la capa de recubrimiento se seleccionaron entre materiales farmacéuticamente inocuos, como por ejemplo azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, aceto de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio etc., que pueden emplearse solos como también en combinación de dos o más mezclados.

**[0018]** La capa de recubrimiento también puede contener aditivos como preferentemente plastificantes, colorantes, pigmentos, agentes de relleno, antiadherentes y/o antiestáticos. La capa de recubrimiento preferentemente se conformó de manera tal que impida una posible aglomeración de pellets con recubrimiento resistente a los jugos gástricos y además protege la capa resistente a los jugos gástricos de un desprendimiento al comprimir los pellets en comprimidos y con ello facilita el proceso de preparación de comprimidos. El espesor máximo de la capa o bien de las capas de recubrimiento por lo general está limitada por las condiciones de procesamiento. Para el caso que el pellet de acuerdo con la invención se haya provisto de una capa de o bien de capas de recubrimiento, el espesor de la misma es de 10 µm a 200 µm, preferentemente de 20 µm a 100 µm.

**[0019]** El espesor de capas de pellets de uso farmacéutico puede determinarse por ejemplo mediante un microscopio óptico. Para ello se puede medir por ejemplo el diámetro de una particular antes y después de la aplicación de una capa. Como alternativa también se puede partir un pellet por el medio y luego medirse directamente el espesor de la capa. Por lo general, es claramente visible la línea que delimita las distintas capas.

**[0020]** A los efectos de asegurar una estructura sencilla del pellet de la invención y simultáneamente una preparación mediante un procedimiento técnico simple y con ello de bajo costo, el pellet de acuerdo con la invención no presenta capa de recubrimiento. De modo correspondiente se ha previsto según una realización especialmente preferida del pellet de la invención que la capa resistente a los jugos gástricos es la capa exterior del pellet.

**[0021]** El pellet para uso farmacéutico de acuerdo con la invención comprende un núcleo. De acuerdo con una realización preferida del pellet de la invención se ha previsto que el núcleo sea inerte. En ese caso, el núcleo en principio puede estar conformado por cualquier material inerte del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. A modo de ejemplo, el material puede haberse seleccionado de materiales no hidrosolubles, como ser de óxidos metálicos, vidrio, celulosa, polímeros orgánicos, ceras y similares solos o en combinación de dos o más de los antes mencionados en una mezcla, o de materiales hidrosolubles, como de sales inorgánicas, azúcares, nonpareils y similares solos o en combinación de dos o más de los antes mencionados en una mezcla.

**[0022]** A los efectos de asegurar una estabilidad mecánica relativamente elevada del pellet de uso farmacéutico de la invención, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferida que el núcleo comprenda celulosa microcristalina o esté compuesto de celulosa microcristalina o que el núcleo sea una esfera de vidrio.

**[0023]** Alternativamente a un núcleo inerte, se puede haber previsto de acuerdo con otra realización preferida del pellet de la invención que el núcleo mismo contenga una sustancia de reacción alcalina, por lo que la capa I se convierte en parte integrante del núcleo y por lo tanto ya no es necesario una aplicación separada de una capa I sobre el núcleo.

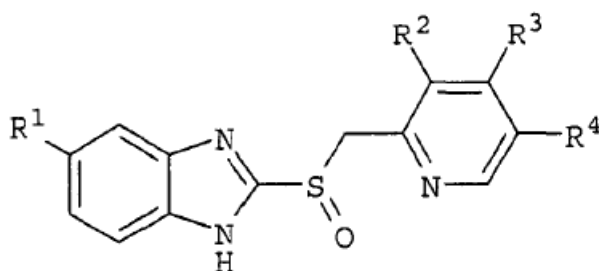
**[0024]** El tamaño del núcleo no es importante para la presente invención, pero preferentemente oscila entre 0,1 µm y 2 µm.

**[0025]** El pellet para uso farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa I. La capa I puede aplicarse mediante cualquier proceso de recubrimiento del que sepa el especialista que es apropiado para la finalidad de la invención. La aplicación de la capa I puede efectuarse por ejemplo mediante Dispositivos como por ejemplo cubas giratorias, granuladores de recubrimiento o equipos de lecho fluidizado mediante el empleo de una solución o una suspensión del material que conforma la capa I. En forma alternativa, la capa I también puede ser aplicada mediante un procedimiento de recubrimiento con polvo en el que por ejemplo se humedecen núcleos con una solución de un ligante y los componentes la capa I se aplican en forma de polvo sobre los núcleos humedecidos con la solución.

**[0026]** La capa I contenida en el pellet de uso farmacéutico de la invención contiene una sustancia de reacción alcalina. La sustancia de reacción alcalina en principio puede ser cualquier sustancia de reacción alcalina de la cual el especialista sepa que es apropiada para la finalidad de la invención. Según la invención se prefiere las sustancias seleccionadas del grupo que se compone de meglumina; sales de

sodio, de potasio, de magnesio y de aluminio de ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido cítrico y otros ácidos orgánicos e inorgánicos suaves aceptables para uso farmacéutico; hidróxido de aluminio / hidrocarbonato de sodio-coprecipitado, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio; las sustancias compuestas  $\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 6\text{MgO}$   $\text{CO}_2\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgO}$   $\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 2\text{SiO}_2$   $\text{nH}_2\text{O}$ ; sustancias tampón de pH orgánicas, en particular trihidroximetilaminometano; y los aminoácidos básicos o de una mezcla de dos o más de los antes mencionados.

- 10 **[0027]** De manera correspondiente, se ha previsto en una realización preferente del pellet de la invención que la sustancia de reacción alcalina de la capa I es un aminoácido seleccionado del grupo que se compone de arginina, lisina e histidina, siendo el aminoácido arginina especialmente preferente. Pudo determinarse que los aminoácidos arginina, lisina e histidina, en particular arginina, ejercen en la capa I un efecto estabilizador especialmente pronunciado sobre el inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido en la capa de principio activo.
- 15 **[0028]** El espesor de la capa I contenida en el pellet de uso farmacéutico de la invención básicamente puede variar en un amplio intervalo. Según la invención se prefiere que la capa I presente un espesor de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , más preferentemente un espesor de 5 a 150  $\mu\text{m}$ .
- 20 **[0029]** A efectos de mejorar aún más la estabilización del inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido en la capa de principio activo, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferente que la proporción de la capa I de la sustancia de reacción alcalina sea de 10 % en peso a 80 % en peso, preferentemente de 30 % en peso a 60 % en peso.
- 25 **[0030]** Para asegurar una resistencia suficiente de la capa I en el pellet de uso farmacéutico de la invención, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferida de la invención que la capa I contenga un ligante. El ligante en principio puede ser cualquier ligante del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. Según la invención se prefiere que el ligante se haya seleccionado del grupo que se compone de celulosa, como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, azúcar y almidón o de una
- 30 mezcla de dos o más de los antes mencionados.
- [0031]** Según una realización especialmente preferida del pellet de la invención se ha previsto que la capa I contenga hidroxipropilmetilcelulosa como ligante.
- 35 **[0032]** Además del ligante, la capa I puede contener como otros componentes por ejemplo agentes tensioactivos, agentes de relleno, agentes de estallido u otros componentes farmacéuticamente inocuos solos o en combinación.
- 40 **[0033]** El pellet para uso farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa de principio activo, que se ha dispuesto sobre la capa I y que contiene un inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido. La capa de principio activo puede aplicarse mediante cualquier proceso de recubrimiento del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. La aplicación de la capa de principio activo puede efectuarse por ejemplo en dispositivos como por ejemplo cubas giratorias, granuladores de recubrimiento o equipos de lecho fluidizado mediante el uso de una solución o una suspensión del material
- 45 que conforma la capa de principio activo. En forma alternativa con lo anterior, la capa I también puede ser aplicada mediante un procedimiento de recubrimiento con polvo en el que por ejemplo se humedecen núcleos con una solución de un ligante y los componentes la capa I se aplican en forma de polvo sobre los núcleos humedecidos con la solución.
- 50 **[0034]** La capa de principio activo del pellet de la invención comprende un inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido. De acuerdo con una realización preferente de la invención, el inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido es un compuesto benzimidazol de la fórmula general (A)



(A)

en la que R<sup>1</sup> es un resto hidrógeno, metoxi o difluorometoxi, R<sup>2</sup> es un resto hidrógeno, metilo o metoxi, R<sup>3</sup> es un resto metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi y R<sup>4</sup> es un resto hidrógeno, metilo o metoxi, una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, un enantiómero individual del mismo o una sal aceptable para uso farmacéutico del enantiómero individual. Los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en ese caso adoptan los significados antes mencionados en cada caso independientemente entre sí.

**[0035]** De acuerdo con otra realización preferida del pellet de la invención, el inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido es Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Pariprazol o Laminoprazol, una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, un enantiómero individual del mismo o una sal aceptable para uso farmacéutico del enantiómero individual.

**[0036]** En caso que en el pellet de la invención el inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido esté presente en forma de una sal aceptable para uso farmacéutico, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferente de la invención que la sal aceptable para uso farmacéutico del inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido, sea una sal alcalina.

**[0037]** Una sal alcalino especialmente preferente en el marco de la presente invención es la sal de Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> o K<sup>+</sup> del inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido, siendo de máxima preferencia la sal de Mg<sup>2+</sup>.

**[0038]** En caso que el pellet de acuerdo con la invención contenga Esomeprazol en la capa de principio activo como inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferida de la invención que el Esomeprazol esté presente en forma de la sal de magnesio Esomeprazol Mg que en el estado de la técnica también se denomina como "Esomeprazol magnesio".

**[0039]** A fin de mejorar aún más la estabilidad del inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido en la capa de principio activo, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferida del pellet de uso farmacéutico de la invención que la capa de principio activo contenga una sustancia de reacción alcalina. La sustancia de reacción alcalina de la capa de principio activo en principio puede ser cualquier sustancia de reacción alcalina de la cual el especialista sepa que es apropiada para la finalidad de la invención. Según la invención se prefiere que la sustancia sea seleccionado del grupo que se compone de meglumina; sales de sodio, potasio, magnesio y aluminio de ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido cítrico y otros ácidos orgánicos e inorgánicos suaves aceptables para uso farmacéutico; hidróxido de aluminio/hidrocarbonato de sodio-coprecipitado, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio; las sustancias compuestas Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-6MgOCO<sub>2</sub>-12H<sub>2</sub>O, Mg<sub>6</sub>Al<sub>2</sub>(OH)<sub>16</sub>CO<sub>3</sub>-4H<sub>2</sub>O, MgO Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-2SiO<sub>2</sub> nH<sub>2</sub>O; sustancias tampón de pH orgánicas, en particular trihidroximetilaminometano; y los aminoácidos básicos o de una mezcla de dos o más de los antes mencionados.

**[0040]** Si la capa de principio activo contiene una sustancia de reacción alcalina, esta preferentemente se seleccionó del grupo de los aminoácidos arginina, lisina e histidina, siendo especialmente preferente la arginina. Los aminoácidos básicos mencionados y en particular arginina producen en mezcla con el inhibidor de H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa lábil en medio ácido una clara mejoría de la estabilidad del mismo.

**[0041]** Para asegurar una resistencia suficiente de la capa de principio activo, se ha previsto según otra realización preferente de la invención que la capa de principio activo comprenda un ligante. El ligante en principio puede ser cualquier ligante del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. Según la invención se prefiere que el ligante sea seleccionado del grupo que se compone de celulosa, como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, azúcar y almidón o de una mezcla de dos o más de los antes mencionados.

**[0042]** Según una realización especialmente preferida del pellet de la invención se ha previsto que la capa de principio activo contenga hidroxipropilmetilcelulosa como ligante.

5 **[0043]** Además del ligante, la capa de principio activo puede contener como componentes adicionales por ejemplo agentes tensioactivos, agentes de relleno, agentes de estallido u otros componentes farmacéuticamente inocuos solos o en combinación.

10 **[0044]** La proporción de la capa de principio activo en el inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido en principio puede variar en intervalos amplios. Según la invención se prefiere que la proporción de la capa de principio activo en el inhibidor sea de 30 a 95 % en peso, preferentemente de 70 % en peso a 95 % en peso.

15 **[0045]** Si la capa de principio activo contiene una sustancia de reacción alcalina, su proporción en la capa de principio activo preferentemente es de 2 % en peso a 20 % en peso, más preferentemente de 5 % en peso a 15 % en peso.

**[0046]** Si la capa de principio activo contiene un ligante, la proporción del ligante en la capa de principio activo preferentemente es de 1 a 20 % en peso, más preferentemente de 3 a 10 % en peso.

20 **[0047]** El espesor de la capa de principio activo en principio puede variar en un intervalo amplio y además depende de la concentración de principio activo deseada dentro de la capa de principio activo y la cantidad de principio activo de la forma de presentación medicamentosa prevista. Según la invención se prefiere que la capa de principio activo presente un espesor de 5  $\mu m$  a 300  $\mu m$ , más preferentemente un espesor de 50  $\mu m$  a 150  $\mu m$ .

25 **[0048]** El pellet para uso farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa II que se ha dispuesto sobre la capa de principio activo, por lo que la capa de principio activo se encuentra entre la capa I y la capa II. La capa II puede aplicarse mediante cualquier proceso de recubrimiento del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. La aplicación de la capa II puede efectuarse por ejemplo en dispositivos como por ejemplo cubas giratorias, granuladores de recubrimiento o  
30 equipos de lecho fluidizado mediante el uso de una solución o una suspensión del material que conforma la capa II de principio activo. En forma alternativa con lo anterior, la capa II también puede ser aplicada mediante un procedimiento de recubrimiento con polvo en el que por ejemplo se humedecen un núcleo con una capa I y una capa de principio activo con una solución de un ligante y los componentes de la capa II en  
35 forma de polvo sobre la capa de principio activo humedecida con la solución.

**[0049]** La capa II contenida en el pellet de la invención comprende una sustancia de reacción alcalina. Esta sustancia en principio puede ser cualquier sustancia de reacción alcalina de la cual el especialista sepa que es apropiada para la finalidad de la invención. Según la invención se prefiere que la sustancia  
40 sea seleccionado del grupo que se compone de meglumina; sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido cítrico u otros ácidos orgánicos e inorgánicos suaves aceptables para uso farmacéutico; hidróxido de aluminio / hidrocbonato de sodio-coprecipitado, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio; las sustancias compuestas  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ,  $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ ,  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot nH_2O$ ; sustancias tampón de pH  
45 orgánicas, en particular trihidroximetilaminometano; y los aminoácidos básicos o de una mezcla de dos o más de los antes mencionados.

**[0050]** De modo especialmente preferente según la invención, la sustancia de reacción alcalina contenida en la capa II es un aminoácido seleccionado del grupo que se compone de arginina, lisina e histidina,  
50 siendo de máxima preferencia la arginina. En particular, los aminoácidos básicos arginina, lisina e histidina y de ellos en particular la arginina produce una marcada estabilización del principio activo lábil en medio ácido.

**[0051]** A los efectos de asegurar una resistencia satisfactoria de la capa II, se ha previsto de acuerdo con otra realización preferida de la invención que la capa II comprenda un ligante. El ligante en principio puede ser cualquier ligante del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. Según la invención se prefiere que el ligante sea seleccionado del grupo que se compone de celulosa, como por  
55 ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, azúcar y almidón o de una mezcla de dos o más de los antes mencionados.

60 **[0052]** Según una realización especialmente preferida del pellet de la invención se ha previsto que la capa II contenga hidroxipropilmetilcelulosa como ligante.

**[0053]** Además del ligante, la capa II puede contener como componentes adicionales por ejemplo agentes tensioactivos, agentes de relleno, agentes de estallido u otros componentes farmacéuticamente inocuos solos o en combinación.

5

**[0054]** El espesor de la capa II en principio puede variar en amplios intervalos. Aunque según la invención se prefiere que la capa II presente un espesor de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente un espesor de 5  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ .

10 **[0055]** La proporción de la capa II en la sustancia de reacción alcalina preferentemente es de 10 % en peso a 80 % en peso, preferentemente de 30 % en peso a 60 % en peso.

15 **[0056]** El pellet de la invención comprende una capa resistente a los jugos gástricos que se puede haber aplicado por medio de un proceso de recubrimiento cualquiera. Para la preparación del recubrimiento entérico, el material para la capa resistente a los jugos gástricos puede estar disuelto o dispersado ya sea en agua y/o en un disolvente orgánico. El material para la capa entérica en principio puede ser cualquier material del cual el especialista sepa que es apropiado para la finalidad de la invención. El material para la capa resistente a los jugos gástricos preferentemente es seleccionado del grupo que se compone de copolímero de ácido metacrílico, ftalato acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, acetato trimelilato de celulosa, carboximetilcelulosa y goma laca.

20 **[0057]** Es especialmente preferente de acuerdo con la invención que el material para la capa resistente a los jugos gástricos comprende un copolímero de ácido metacrílico o se compone de uno tal. En este contexto son de máxima preferencia los copolímeros de ácido metacrílico-alquiléster de ácido metacrílico. Tales copolímeros se comercializan por ejemplo con las denominaciones comerciales EUDRAGIT®L o EUDRAGIT®S.

30 **[0058]** La capa resistente a los jugos gástricos del pellet de la invención puede contener plastificantes aceptables para uso farmacéutico, para que la capa presente las propiedades mecánicas deseadas como flexibilidad y dureza. Ejemplos de plastificantes preferentes según la invención son triacetina, monoestearato de glicerol (GMS), éster de ácido cítrico, éster de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, fumarato de sodio estearilo, alcohol cetílico, polietilenglicol y polisorbato. La cantidad de plastificantes se optimiza para cada formulación en relación al material seleccionado para la capa resistente a los jugos gástricos, el plastificante seleccionado y la cantidad aplicada de material. La capa resistente a los jugos gástricos por lo demás también puede contener aditivos como p. ej., adyuvantes de dispersión, colorantes, pigmentos antiadherentes y/o antiespumantes. Para aumentar el espesor de la capa del recubrimiento entérico y para reducir la difusión de ácidos gástricos en el pellet, además también se pueden haber adicionado otras sustancias a la capa entérica.

40 **[0059]** La capa resistente a los jugos gástricos del pellet de la invención preferentemente presenta un espesor de al menos 10  $\mu\text{m}$ , más preferentemente un espesor de al menos 10  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , especialmente preferente un espesor de 40  $\mu\text{m}$  a 160  $\mu\text{m}$ . El espesor máximo de la capa resistente a los jugos gástricos aplicada está limitada en primera línea por las condiciones de procesamiento.

45 **[0060]** Un pellet típico puesto a disposición por la presente invención que es adecuado en particular para la preparación de una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales comprende:

- 50 - un núcleo, en particular un núcleo inerte;
- sobre el núcleo una capa I, que contiene una sustancia de reacción alcalina, preferentemente arginina;
- sobre la capa I una capa de principio activo, que contiene un inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido, preferentemente Esomeprazol Mg, y preferentemente una sustancia de reacción alcalina, preferentemente arginina;
- 55 - sobre la capa de principio activo una capa II, que contiene una sustancia de reacción alcalina, preferentemente arginina; y
- sobre la capa II, una capa resistente a los jugos gástricos.

60 **[0061]** La presente invención se refiere además a una mezcla, en particular para la preparación de la capa de principio activo de un pellet de acuerdo con la invención, que contiene un líquido, un inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido así como arginina. La mezcla de acuerdo con la invención es un intermedio útil para la preparación de la capa de principio activo del pellet de uso farmacéutico de la invención. El inhibidor de  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa lábil en medio ácido es caracterizada en la mezcla por una estabilidad relativamente elevada, por lo que el principio activo por medio de esta mezcla puede procesarse mayormente sin transformación de la misma.

- [0062]** El líquido de la mezcla de acuerdo con la invención en principio puede ser cualquier líquido inorgánico u orgánico que conozca el especialista como apropiado para la finalidad para la invención. Preferentemente se usa agua como líquido inorgánico, como líquido orgánico se usa metanol, etanol, propanol o isopropanol. Por lo demás también es preferente usar mezclas de agua con líquidos orgánicos, en particular mezclas de agua con metanol o etanol.
- [0063]** De acuerdo con una realización especialmente preferida de la mezcla de acuerdo con la invención se ha previsto que el líquido comprenda metanol. En ese caso se puede haber previsto que una determinada proporción del líquido sea metanol, como también que la totalidad del líquido sea metanol.
- [0064]** En particular en vistas a la preparación de la capa de principio activo del pellet de uso farmacéutico de la invención se ha previsto según otra realización preferida de la mezcla de acuerdo con la invención que la mezcla contenga hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente en una cantidad tal que la celulosa modificada funcione como ligante después de la aplicación y del secado de la mezcla.
- [0065]** De acuerdo con otra realización preferida de la mezcla de acuerdo con la invención, la relación molar del inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido respecto de la arginina es mayor que 1, preferentemente de 10 a 2 y especialmente preferente de 6 a 3. En estos intervalos de relación molares se asegura una estabilidad suficientemente elevada del principio activo en la mezcla de acuerdo con la invención así como el procesamiento ulterior sin dificultades de la misma en el marco de la preparación del pellet de la invención.
- [0066]** Según otra realización preferida de la mezcla de acuerdo con la invención se ha previsto que la proporción de la mezcla en el inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido es de 1 % en peso a 60 % en peso, preferentemente de 20 a 50 % en peso. De esa manera se garantiza una buena procesabilidad de la mezcla de acuerdo con la invención.
- [0067]** Conforme otras realizaciones ulteriores preferentes de la mezcla de acuerdo con la invención se ha previsto que el inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido, la arginina y/o la hidroxipropilmetilcelulosa esté contenida disuelta en el líquido. Los componentes contenidos disueltos en el líquido están disponibles en una distribución especialmente fina en la capa de principio activo preparada con este líquido. Se controla preferentemente por medio de la selección del líquido o bien de la mezcla de líquidos si la arginina y/o la celulosa modificada está/n contenidas disueltas en el líquido.
- [0068]** Una mezcla típica puesta a disposición por la invención, en particular para la preparación de la capa de principio activo de un pellet de acuerdo con la invención, comprende un líquido, en particular metanol, un inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido, en particular Esomeprazol Mg, así como arginina, donde la relación molar del inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido respecto de arginina es mayor que 1 y preferentemente de 8 a 2, especialmente preferente de 5 a 3.
- [0069]** La presente invención se refiere además a un procedimiento, en particular a un procedimiento para la preparación del pellet de la invención, que comprende:  
- aplicación de la mezcla de acuerdo con la invención sobre un soporte sólido.
- [0070]** De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se previó que el soporte comprenda un núcleo así como una capa I que contiene una sustancia de reacción alcalina.
- [0071]** De acuerdo con otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se previó que se realiza la aplicación de la mezcla sobre el soporte al rociar la mezcla de acuerdo con la invención en una capa fluidizada de soportes.
- [0072]** Otro procedimiento puesto a disposición por la invención que es adecuado en particular para la preparación del pellet de la invención, comprende:  
- puesta a disposición de un núcleo;  
- aplicación de una capa I sobre el núcleo, donde la capa I contiene una sustancia de reacción alcalina, preferentemente arginina;  
- aplicación de una capa de principio activo sobre la capa I, donde la capa de principio activo contiene un inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido, preferentemente Esomeprazol Mg, así como preferentemente una sustancia de reacción alcalina, en particular arginina;  
- aplicación de una capa II sobre la capa de principio activo, donde la capa II contiene una sustancia de reacción alcalina, preferentemente arginina; y  
- aplicación de una capa resistente a los jugos gástricos sobre la capa II.

[0073] La presente invención se refiere además a una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales que comprende una pluralidad de pellets de acuerdo con la invención.

5 [0074] De acuerdo con una realización preferida de la forma de presentación medicamentosa de la invención está previsto que la forma de presentación medicamentosa es un comprimido o una cápsula.

10 [0075] Los pellets de acuerdo con la invención preferentemente se procesan para obtener cápsulas, por ejemplo al colocar pellets en cápsulas de gelatina dura o al comprimirlos junto con una sustancia soporte adecuado para obtener una la forma de presentación medicamentosa de unidad múltiple. Las formas de presentación medicamentosas pueden también ser tabletas efervescentes y también pueden contener combinaciones del inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido con otros principios activos, como por ejemplo sustancias antibacterianas como AINES o antiácidos.

15 [0076] Los ejemplos indicados a continuación cumplen la función de explicar la invención en relación con el dibujo. Se ilustra:

[0077] Figura 1: vista esquemática de sección transversal de un pellet de acuerdo con la invención según una realización preferida.

20

#### Ejemplo 1: recubrimiento de núcleos internos con una capa I

25 [0078] Se rociaron 500 g de nonpareils en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 52 °C, con una temperatura de salida de aire de 30 °C y un caudal volumétrico de 70 m<sup>3</sup>/h con una solución de recubrimiento que se compone de 50 g de lisina, 50 g de hidroxipropilcelulosa (HPC), 25 g de polivinilpirrolidona (PVP) y 750 g de agua, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I con la siguiente composición.

30

#### Composición del lote:

|             |          |
|-------------|----------|
| Nonpareils: | 500,00 g |
| Lisina:     | 20,00 g  |
| HPC:        | 20,00 g  |
| PVP:        | 10,00 g  |
| 35 Total:   | 550,00 g |

#### Ejemplo 2: recubrimiento de núcleos internos con una capa I

40 [0079] Se rociaron 800 g de pellets de vidrio en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 41 °C, con una temperatura de salida de aire de 30 °C y un caudal volumétrico de 100 m<sup>3</sup>/h con una solución de recubrimiento que se compone de 50 g de meglumina, 50 g de etilcelulosa, 25 g de polivinilpirrolidona y 800 g de etanol, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I con la siguiente

45

#### Composición del lote:

|                    |          |
|--------------------|----------|
| Pellets de vidrio: | 800,00 g |
| Meglumina:         | 40,00 g  |
| 50 Etilcelulosa:   | 40,00 g  |
| PVP:               | 20,00 g  |
| Total:             | 900,00 g |

55

#### Ejemplo 3: recubrimiento de núcleos internos con una capa I

[0080] Se rociaron 600 g de nonpareils en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 45 °C, con una temperatura de salida de aire de 32 °C y un caudal volumétrico de 100 m<sup>3</sup>/h con una solución de recubrimiento que se compone de 50 g de arginina, 25 g de etilcelulosa, 25 g de polivinilpirrolidona y 600 g de etanol, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I con la siguiente composición.

60

#### Composición del lote:

|   |               |          |
|---|---------------|----------|
|   | Nonpareils:   | 600,00 g |
|   | Arginina:     | 40,00 g  |
|   | Etilcelulosa: | 20,00 g  |
|   | PVP:          | 20,00 g  |
| 5 | Total:        | 680,00 g |

Ejemplo 4: recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I con una capa de principio activo

- 10 **[0081]** Se rociaron 500 g de núcleos recubiertos con una capa I de los ejemplos 1 a 3 en cada caso en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 50 °C, con una temperatura de salida de aire de 28 °C a 32 °C y un caudal volumétrico de 70 m³/h a 110 m³/h con una suspensión de recubrimiento que se compone de 550 g de Esomeprazol-Mg, 275 g de arginina, 55 g de HPC y 825 g de agua, hasta que se obtuvo un lote de
- 15 núcleos recubiertos con una capa I y una capa de principio activo de la siguiente composición.

Composición del lote:

|    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
|    | Núcleos con capa I: | 500,00 g  |
|    | Esomeprazol-Mg:     | 500,00 g  |
| 20 | Arginina:           | 250,00 g  |
|    | HPC:                | 50,00 g   |
|    | Total:              | 1300,00 g |

- 25 Ejemplo 5: recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I con una capa de principio activo

- [0082]** Se rociaron 700 g de núcleos recubiertos con una capa I de los ejemplos 1 a 3 en cada caso en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 42 °C a 48 °C, con una temperatura de salida de aire de 28 °C a 34 °C y un caudal volumétrico de 80 m³/h a 110 m³/h con una solución de recubrimiento que se compone de 882 g de Esomeprazol-Mg, 176,4 g de lisina, 176,4 g de PVP y 3000 g de etanol, hasta que se obtuvo un lote de
- 30 núcleos recubiertos con una capa I y una capa de principio activo de la siguiente composición.

Composición del lote:

|    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
| 35 | Núcleos con capa I: | 700,00 g  |
|    | Esomeprazol-Mg:     | 840,00 g  |
|    | Lisina:             | 168,00 g  |
|    | PVP:                | 168,00 g  |
| 40 | Total:              | 1876,00 g |

Ejemplo 6: recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I con una capa de principio activo

- 45 **[0083]** Se rociaron 600 g de núcleos recubiertos con una capa I de los ejemplos 1 a 3 en cada caso en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 41 °C a 48 °C, con una temperatura de salida de aire de 26 °C a 34 °C y un caudal volumétrico de 70 m³/h a 110 m³/h con una solución de recubrimiento que se compone de 945 g de Esomeprazol-Mg, 495 g de arginina, 247,5 g de etilcelulosa, 123,75 g de PVP y 3500 g de etanol, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I y una capa de principio activo de la siguiente
- 50 composición.

Composición del lote:

|    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
| 55 | Núcleos con capa I: | 600,00 g  |
|    | Esomeprazol-Mg:     | 900,00 g  |
|    | Arginina:           | 471,43 g  |
|    | Etilcelulosa:       | 235,71 g  |
|    | PVP:                | 117,86 g  |
| 60 | Total:              | 2325,00 g |

Ejemplo 7: Recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I y una capa de principio activo según el ejemplo 4 con una capa II

5 **[0084]** Se rociaron 1300 g con una capa I y núcleos recubiertos con una capa de principio activo según el ejemplo 4 en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 52 °C a 56 °C, con una temperatura de salida de aire de 30 °C a 38 °C y un caudal volumétrico de 80 m<sup>3</sup>/h a 110 m<sup>3</sup>/h con una solución de recubrimiento que se compone de 143 g de lisina, 143 g de HPC, 71,5 g de PVP y 900 g de agua, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II de la siguiente composición.

Composición del lote:

15 Núcleos con capa I y capa de principio activo según el ejemplo 4: 1300,00 g  
Lisina: 130,00 g  
HPC: 130,00 g  
PVP: 65,00 g  
20 Total: 1625,00 g

Ejemplo 8: Recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I y una capa de principio activo según el ejemplo 5 con una capa II

25 **[0085]** Se rociaron 1600 g con una capa I y núcleos recubiertos con una capa de principio activo según el ejemplo 5 en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-3) con una temperatura de ingreso de aire de 40 °C a 46 °C, con una temperatura de salida de aire de 28 °C a 33 °C y un caudal volumétrico de 80 m<sup>3</sup>/h a 110 m<sup>3</sup>/h con una solución de recubrimiento que se compone de 440 g de meglumina, 440 g de etilcelulosa, 220 g de PVP y 2000 g de etanol, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II de la siguiente composición.

Composición del lote:

35 Núcleos con capa I y capa de principio activo según el ejemplo 5: 1600,00 g  
Meglumina: 400,00 g  
Etilcelulosa: 400,00 g  
PVP: 200,00 g  
40 Total: 2600,00 g

Ejemplo 9: Recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I y una capa de principio activo según el ejemplo 6 con una capa II

45 **[0086]** Se rociaron 6500 g de núcleos recubiertos con una capa I y núcleos recubiertos con una capa de principio activo según el ejemplo 6 en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-5) con una temperatura de ingreso de aire de 41 °C a 45 °C, con una temperatura de salida de aire de 32 °C a 36 °C y un caudal volumétrico de 260 m<sup>3</sup>/h a 310 m<sup>3</sup>/h con una solución de recubrimiento que se compone de 1365 g de arginina, 682,5 g de etilcelulosa, 682,5 g de PVP y 6500 g de etanol, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II de la siguiente composición.

Composición del lote:

55 Núcleos con capa I y capa de principio activo según el ejemplo 6: 6500,00 g  
Meglumina: 1300,00 g  
Etilcelulosa: 650,00 g  
PVP: 650,00 g  
60 Total: 9100,00 g

Ejemplo 10: Recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II según el ejemplo 7 con una capa resistente a los jugos gástricos

**[0087]** Se rociaron 812,5 g de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una

capa II según el ejemplo 7 en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurstel, tipo GPCG-3/5) con una temperatura de ingreso de aire de 23 °C a 33 °C, con una temperatura de salida de aire de 25 °C a 28 °C y un caudal volumétrico de 80 m³/h a 110 m³/h con una dispersión de recubrimiento que se compone de 1625 g de Eudragit® L30D 55, 270,83 g de Eudragit® NE30D, 487,5 g de talco, 101,56 g de sebacato de dibutilo y 500 g de agua, hasta que se obtuvo un lote de núcleos (pellets) recubiertos con una capa I, una capa de principio activo, una capa II y una capa resistente a los jugos gástricos de la siguiente composición.

#### Composición del lote de pellets:

|    |                                                                            |           |
|----|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 10 | Núcleos con capa I, capa de principio activo y capa II según el ejemplo 7: | 812,50 g  |
|    | Eudragit® L30D 55:                                                         | 487,50 g  |
|    | Eudragit® NE30D:                                                           | 81,25 g   |
| 15 | Talco:                                                                     | 487,50 g  |
|    | Sebacato de dibutilo:                                                      | 101,56 g  |
|    | total:                                                                     | 1970,31 g |

Ejemplo 11: Recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II según el ejemplo 8 con una capa resistente a los jugos gástricos

**[0088]** Se rociaron 1000 g de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II según el ejemplo 8 en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurstel, tipo GPCG-3/5) con una temperatura de ingreso de aire de 28 °C a 35 °C, con una temperatura de salida de aire de 26 °C a 32 °C y un caudal volumétrico de 80 m³/h a 110 m³/h con una dispersión de recubrimiento que se compone de 2333,33 g de Eudragit® L30D 55, 1000 g de Eudragit® NE30D, 350 g de talco, 100 g de citrato de trietilo y 500 g de agua, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos (pellets) con una capa I, una capa de principio activo, una capa II y una capa resistente a los jugos gástricos de la siguiente composición.

#### Composición del lote de pellets:

|    |                                                                            |           |
|----|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
|    | Núcleos con capa I, capa de principio activo y capa II según el ejemplo 8: | 1000,00 g |
| 35 | Eudragit® L30D 55:                                                         | 700,00 g  |
|    | Eudragit® NE30D:                                                           | 300,00 g  |
|    | Talco:                                                                     | 350,00 g  |
|    | Citrato de trietilo:                                                       | 100,00 g  |
|    | total:                                                                     | 2350,00 g |

Ejemplo 12: Recubrimiento de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II según el ejemplo 9 con una capa resistente a los jugos gástricos

**[0089]** Se rociaron 4550 g de núcleos recubiertos con una capa I, una capa de principio activo y una capa II según el ejemplo 9 en un dispositivo de lecho fluidizado de la empresa Glatt (nombre de la marca: Wurster®, tipo GPCG-5) con una temperatura de ingreso de aire de 28 °C a 35 °C, con una temperatura de salida de aire de 25 °C a 32 °C y un caudal volumétrico de 280 m³/h a 360 m³/h con una dispersión de recubrimiento que se compone de 10616,67 g de Eudragit® L30D 55, 3185 g de talco, 318,5 g de sebacato de dibutilo, 318,5 g de propilenglicol y 1500 g de agua, hasta que se obtuvo un lote de núcleos recubiertos (pellets) con una capa I, una capa de principio activo, una capa II y una capa resistente a los jugos gástricos de la siguiente composición.

#### Composición del lote de pellets:

|    |                                                                            |            |
|----|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 55 | Núcleos con capa I, capa de principio activo y capa II según el ejemplo 9: | 4550,00 g  |
|    | Eudragit® L30D 55:                                                         | 3185,00 g  |
|    | Talco:                                                                     | 3185,00 g  |
|    | Sebacato de dibutilo:                                                      | 318,50 g   |
| 60 | Propilenglicol:                                                            | 318,50 g   |
|    | Total:                                                                     | 11238,50 g |

Ejemplo 13: Procesamiento de los pellets de uso farmacéutico de la invención según el ejemplo 10 para obtener cápsulas

- 5     **[0090]** Se mezclaron 1500 g de pellets según el ejemplo 10 con 1500 g de lactosa, 30 g de talco y 30 g de Aerosil para obtener una formulación para cápsulas. La formulación para cápsulas se envasó en cápsulas, donde cada cápsula contiene 315,25 mg de pellets.

Ejemplo 14: Procesamiento de los pellets de uso farmacéutico de la invención según el ejemplo 11 para obtener cápsulas

10

**[0091]** Se mezclaron 2000 g de pellets según el ejemplo 11 con 2000 g de Avicel PH200 (celulosa microcristalina), 40 g de talco y 40 g de Aerosil para obtener una formulación para cápsulas. La formulación para cápsulas se envasó en cápsulas, donde cada cápsula contiene 341,14 mg de pellets.

15

Ejemplo 15: Procesamiento de los pellets de uso farmacéutico de la invención según el ejemplo 12 para obtener cápsulas

- 20     **[0092]** Se mezclaron 5000 g de pellets según el ejemplo 12 con 2000 g de lactosa, 2000 g de Avicel PH200 y 90 g de Aerosil para obtener una formulación para cápsulas. La formulación para cápsulas se envasó en cápsulas, donde cada cápsula contiene 313,53 mg de pellets.

Ejemplo 16: Procesamiento de los pellets de uso farmacéutico de la invención según el ejemplo 10 para obtener comprimidos

- 25     **[0093]** Se mezclaron 1500 g de pellets según el ejemplo 10 con 1000 g de Cellactosa, 1000 g de celulosa microcristalina, 35 g de estearato de magnesio y 35 g de Aerosil para obtener una formulación para comprimidos. La formulación se prensó para obtener comprimidos, donde cada comprimido contiene 315,25 mg de pellets.

30

Ejemplo 17: Procesamiento de los pellets de uso farmacéutico de la invención según el ejemplo 11 para obtener comprimidos

- 35     **[0094]** Se mezclaron 2000 g de pellets según el ejemplo 11 con 2000 g de Cellactosa, 1800 g de celulosa microcristalina, 200 g de polietilenglicol 6000, 60 g de estearato de magnesio y 60 g de Aerosil para obtener una formulación para comprimidos. La formulación se prensó para obtener comprimidos, donde cada comprimido contiene 341,14 mg de pellets.

Ejemplo 18: Procesamiento de los pellets de uso farmacéutico de la invención según el ejemplo 12 para obtener comprimidos

40

**[0095]** Se mezclaron 5000 g de pellets según el ejemplo 12 con 5000 g de Avicel PH200, 4000 g de Cellactosa, 280 g de PVP, 140 g de estearato de magnesio y 140 g de Aerosil para obtener una formulación para comprimidos. La formulación se prensó para obtener comprimidos, donde cada comprimido contiene 313,53 mg de pellets.

45

**[0096]** En la figura 1 se ilustró un pellet para uso farmacéutico de acuerdo con la invención identificado en total con el número de referencia **10** de acuerdo con una realización preferida en una vista esquemática de sección transversal.

50

**[0097]** El pellet **10** comprende un núcleo **11**, que está recubierto con una capa separadora **12** como capa I. La capa separadora **12** está cubierta con una capa de principio activo **13**, la capa de principio activo **13** con una capa separadora **14** como capa II y la capa separadora **14** está cubierta con una capa resistente a los jugos gástricos **15**.

55

## CITAS INCLUIDAS EN LA DESCRIPCIÓN

- Esta lista de los documentos indicados por el solicitante fue realizada en forma automática y se incluyó solamente a los fines de una mejor información del lector. Esta lista no forma parte de la solicitud de patente o de modelo industrial. El Registro Alemán de Marcas y Patentes no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.*
- 5

### Bibliografía citada de la patente

- 10 - EP 247983 A2 **[0007]**  
-WO 96/01623 A1 **[0007]**

## Reivindicaciones

1. Pellet de uso farmacéutico (10) que comprende  
- un núcleo (11);  
- una capa I (12), que contiene una sustancia de reacción alcalina;  
- una capa de principio activo (13), que se ha dispuesto sobre la capa I y que contiene un inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido, estando la capa I (12) dispuesta entre el núcleo (11) y la capa de principio activo (13);  
- una capa II (14), que se ha dispuesto sobre la capa de principio activo (13) y que contiene una sustancia de reacción alcalina;  
- una capa resistente a los jugos gástricos (15).

2. Pellet de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la capa I (12) se ha dispuesto sobre el núcleo (11).

3. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa resistente a los jugos gástricos (15) se ha dispuesto sobre la capa II (14).

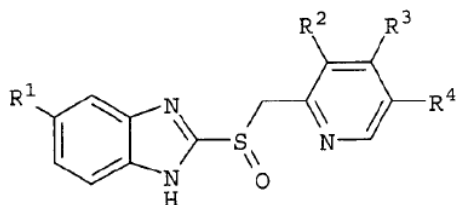
4. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa resistente a los jugos gástricos (15) es la capa exterior del pellet (10).

5. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el núcleo (11) es inerte.

6. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sustancia de reacción alcalina de la capa I (12) es arginina.

7. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa I (12) contiene hidroxipropilmetilcelulosa como ligante.

8. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido es un compuesto benzimidazol de la fórmula general (A),



(A)

en la que R<sup>1</sup> es un resto hidrógeno, metoxi o difluorometoxi, R<sup>2</sup> un resto hidrógeno, metilo o metoxi, R<sup>3</sup> es un resto metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi y R<sup>4</sup> es un resto hidrógeno, metilo o metoxi, una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, un enantiómero de este o una sal aceptable para uso farmacéutico del enantiómero.

9. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido es Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Pariprazol o Laminoprazol, una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, un enantiómero de este o una sal aceptable para uso farmacéutico del enantiómero.

10. Pellet de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque la sal aceptable para uso farmacéutico es una sal alcalina.

11. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa de principio activo (13) contiene Esomeprazol Mg como inhibidor de  $H^+,K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido.

12. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa de principio activo (13) contiene una sustancia de reacción alcalina.

13. Pellet de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la sustancia de reacción alcalina es arginina.

5 14. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa de principio activo (13) contiene hidroxipropilmetilcelulosa como ligante.

15. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sustancia de reacción alcalina de la capa II (14) es arginina.

10 16. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa II (14) contiene hidroxipropilmetilcelulosa como ligante.

15 17. Pellet de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa resistente a los jugos gástricos (15) comprende un copolímero de ácido metacrílico.

18. Mezcla que contiene un líquido, un inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido así como arginina.

20 19. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el líquido comprende metanol.

20. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, caracterizado porque la mezcla además contiene hidroxipropilmetilcelulosa.

25 21. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque la relación molar del inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido respecto de arginina es mayor que 1.

22. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 21, caracterizado porque la proporción de la mezcla en el inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido es de 1 % en peso a 60 % en peso.

30 23. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 22, caracterizado porque el inhibidor de  $H^+, K^+$ -ATPasa lábil en medio ácido está contenido disuelto en el líquido.

35 24. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque la arginina está contenida disuelta en el líquido.

25. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 a 24, caracterizado porque la hidroxipropilmetilcelulosa está contenida disuelta en el líquido.

40 26. Procedimiento que comprende la  
- aplicación de una mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 25 sobre un soporte sólido.

45 27. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque el soporte comprende un núcleo (11) así como una capa I (12), que contiene una sustancia de reacción alcalina.

28. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26 o 27, caracterizado porque se realiza la aplicación de la mezcla sobre el soporte, mediante el rociado de la mezcla en una capa fluidizada de soportes.

50 29. Una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales que comprende una pluralidad de pellets (10) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17.

55 30. Una forma de presentación medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado porque la forma de presentación medicamentosa es un comprimido o una cápsula.

A continuación hay una hoja de dibujos

60

**Dibujos adjuntos**

