



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 333**

51 Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00117629 .6**

96 Fecha de presentación : **07.06.1995**

97 Número de publicación de la solicitud: **1078628**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2001**

54 Título: **Forma de dosificación en tabletas constituida por unidades múltiples.**

30 Prioridad: **08.07.1994 SE 9402433**
08.07.1994 SE 9402432

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Bergstrand, Pontus John Arvid y**
Lövgren, Kurt Ingmar

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 316 333 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación en tabletas constituida por unidades múltiples.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas preparaciones farmacéuticas conformadas en una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales. La nueva forma de dosificación en tabletas está destinada a uso oral. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para la fabricación de dichas preparaciones y al uso de tales preparaciones en medicina.

Antecedentes de la invención

El compuesto conocido bajo el nombre genérico omeprazol, 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-benzimidazol, se describe entre otros lugares en el documento EP-A1-0 005 129. Ciertas sales de omeprazol, con inclusión de sales alcalinas de omeprazol, se describen en los documentos EP-A1-0 124 495 y WO 95/01977. Nuevas sales de los enantiómeros individuales de omeprazol se describen en el documento WO 94/27988.

El omeprazol o uno de sus enantiómeros o sales alcalinas individuales del mismo, denominados a continuación abreviadamente como omeprazol, son útiles para inhibir la secreción de ácido gástrico en los mamíferos y el hombre. En un sentido más general, dichas sustancias pueden utilizarse para prevención y tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en los mamíferos y el hombre, con inclusión, v.g., de esofagitis por reflujo, gastritis, duodenitis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Adicionalmente, el omeprazol puede utilizarse para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los cuales es deseable un efecto inhibidor del ácido gástrico, v.g. en los pacientes sometidos a terapia con NSAID, en pacientes con dispepsia no ulcerosa, en pacientes con enfermedad sintomática de reflujo gastro-esofágica, y en pacientes con gastrinomas. El omeprazol puede utilizarse también en pacientes que se encuentran en situaciones de cuidados intensivos, en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda, pre- y postoperatorivamente para prevenir la aspiración del ácido gástrico y para prevenir y tratar la ulceración por estrés. Adicionalmente, el omeprazol puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis así como en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter* y enfermedades relacionadas con éstas.

El omeprazol es, sin embargo, susceptible de degradación/transformación en medios ácidos y neutros. La semi-vida de degradación del omeprazol en soluciones acuosas a valores de pH menores que tres es menor que diez minutos. La degradación del omeprazol es catalizada por compuestos ácidos y se estabiliza en mezclas con compuestos alcalinos. La estabilidad del omeprazol se ve afectada también por la humedad, el calor, los disolventes orgánicos y en cierto grado por la luz.

Con respecto a las propiedades de estabilidad del omeprazol, es evidente que el omeprazol en una forma de dosificación oral sólida tiene que protegerse contra el contacto con el jugo ácido gástrico y la sustancia activa tiene que transferirse en forma intacta a aquella parte del tracto gastrointestinal en la que el pH está próximo a la neutralidad y en la que puede producirse una absorción rápida del omeprazol.

Una forma de dosificación farmacéutica oral de omeprazol se protege óptimamente contra el contacto con el jugo ácido gástrico por una capa de revestimiento entérico. En el documento US-A 4.786.505 se describe una preparación de omeprazol con revestimiento entérico de este tipo. Dicha preparación de omeprazol contiene un núcleo alcalino que comprende omeprazol, una capa de separación y una capa de revestimiento entérico. A fin de mejorar adicionalmente la estabilidad durante el almacenamiento, la formulación preparada puede envasarse opcionalmente con un desecante.

Las cápsulas de gelatina dura que contienen una formulación de pelets de omeprazol con revestimiento entérico comercializada por la Solicitante actualmente, no son adecuadas para envases burbuja ("blister packages") de apertura por apriete (que se abren apretando y sacando el artículo a su través). Por ello, se ha registrado demanda para el desarrollo de nuevas preparaciones unitarias múltiples de omeprazol con capa de revestimiento entérico con estabilidad química satisfactoria y estabilidad mecánica mejorada que hagan posible producir envases que funcionen satisfactoriamente y sean cómodos para el paciente. Adicionalmente, existe demanda para formulaciones de omeprazol que tengan una aceptación mejorada por parte del paciente, tales como tabletas divisibles y/o dispersables.

Puede obtenerse una estabilidad mecánica mejorada con una tableta provista de una capa de revestimiento entérico, por ejemplo como se describe en el documento WO 95/01783. Sin embargo, únicamente una tableta constituida por unidades múltiples con una capa de revestimiento entérico puede hacerse divisible y dispersable. Una ventaja adicional de una forma de dosificación constituida por unidades múltiples es que la misma se dispersa en una multitud de pequeñas unidades en el estómago después de su administración.

La técnica anterior da a conocer muchos tipos diferentes de formas de dosificación constituidas por unidades múltiples. Usualmente, este tipo de formulación se requiere para formulaciones de liberación controlada, tales como formulaciones de liberación prolongada. Típicamente, la formulación constituida por unidades múltiples puede ser una tableta que se desintegra en el estómago para poner a disposición una multitud de unidades revestidas, o pelets introducidos en una cápsula. (Véanse, por ejemplo, los documentos EP 0 080 341 y US-A 4.786.505).

Un ejemplo para obtener una forma de dosificación con liberación controlada que libere la sustancia activa por difusión a través de una membrana se describe en el documento US-A 4.927.640, es decir, un sistema constituido por unidades múltiples que contiene pequeños núcleos inertes revestidos con sustancia activa y una membrana polímera que controla la liberación. Las propiedades mecánicas de tales unidades múltiples formuladas en tabletas se consignan en Pharmaceutical Research, 10 (1993), p. S-274. Otros ejemplos de formas de dosificación con liberación controlada se describen, por ejemplo, en Aulton M.E. (Churchill Livingstone), *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design* (1988), p. 316-321.

Aun cuando la memoria descriptiva del documento US-A 4.786.505 bajo el subtítulo Forma de Dosificación Final menciona que los pelets fabricados pueden formularse en tabletas, no se da ejemplo alguno que describa ninguna composición de una formulación de tabletas de este tipo o una técnica para fabricar dicha formulación. En la práctica, se presentan problemas cuando los pelets con capa de revestimiento entérico que contienen como sustancia activa bencimidazoles sensibles en medio ácido se comprimen en tabletas. Si la capa de revestimiento entérico no resiste la compresión de los pelets en una tableta, la sustancia activa sensible se destruirá por penetración del jugo ácido gástrico, es decir que la resistencia al ácido de la capa de revestimiento entérico de los pelets no será suficiente en la tableta después de la compresión. Los problemas descritos anteriormente se ilustran perfectamente en los Ejemplos de Referencia siguientes.

Adicionalmente, tabletas de liberación controlada de partículas con revestimiento entérico se describen en *Drugs Made In Germany*, 37, N° 2 (1994), p. 53. La doctrina contenida en esta referencia es que una combinación de un copolímero de ácido metacrílico (L30D-55) y un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (NE30D) es adecuada como polímeros de revestimiento para partículas con revestimiento entérico comprimidas en tabletas. El Ejemplo de Referencia III muestra que esta recomendación no es aplicable cuando se formulan formas de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de la sustancia sensible en medio ácido omeprazol. La resistencia en medio ácido de los pelets comprimidos en una tableta es demasiado baja. La referencia citada *Drugs Made In Germany* establece también que el uso del copolímero L30D-55 sin la adición del copolímero NE30D como material para capas de revestimiento entérico dará como resultado pelets revestidos que no pueden resistir las fuerzas de compresión utilizadas durante el proceso de fabricación de las tabletas. Con referencia a esta afirmación, se ha encontrado sorprendentemente que pelets recubiertos con L30D-55 de acuerdo con esta invención, véanse los Ejemplos siguientes, pueden comprimirse en tabletas que cumplen los requerimientos pertinentes, con inclusión de una resistencia aceptable de la tableta en medio ácido.

La Solicitante no conoce ningún ejemplo práctico en la técnica anterior de una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprenda un compuesto de bencimidazol sensible en medio ácido, tal como omeprazol.

Descripción de la invención

La Solicitante ha encontrado ahora sorprendentemente que tabletas de acuerdo con la presente invención que comprenden unidades estratificadas con revestimiento entérico que contienen una sustancia sensible en medio ácido en la forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de los mismos puede fabricarse por compresión de dichas unidades en tabletas sin afectar significativamente a las propiedades de la capa de revestimiento entérico. Como se ha explicado anteriormente, si la capa de revestimiento entérico se deteriora durante la compresión de las unidades estratificadas con revestimiento entérico, la resistencia en medio ácido de dicha capa de revestimiento entérico en la tableta fabricada no será suficiente, y las tabletas fabricadas no cumplirán los requerimientos estándar de los artículos con revestimiento entérico, tales como v.g. los definidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), incorporados a la presente en su totalidad por referencia. En lo que sigue, la expresión “omeprazol” se utiliza alternativamente con la expresión más completa “omeprazol, uno de sus enantiómeros individuales, una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales” para definir la sustancia activa.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, en la cual la sustancia activa se encuentra en forma de unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico comprimidas en una tableta. La o las capas de revestimiento entérico que recubren las unidades individuales de sustancia activa tiene(n) propiedades tales que la compresión de las unidades en una tableta no afecta significativamente a la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico. La sustancia activa está protegida contra la degradación y disolución en medios ácidos y tiene una estabilidad satisfactoria durante el almacenamiento a largo plazo. La capa de revestimiento entérico que recubre las unidades individuales se desintegra/disuelve rápidamente en medios aproximadamente neutros o alcalinos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales que es adecuada para envases burbuja de apertura por apriete y que tiene también una mejor aceptación por parte de los pacientes.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, que es divisible y fácil de manejar. La forma de dosificación en tabletas

constituidas por unidades múltiples puede dispersarse en un líquido acuoso y puede administrarse a los pacientes con trastornos de la deglución y en pediatría. Una suspensión de este tipo de unidades de omeprazol dispersadas de tamaño apropiado puede utilizarse para administración oral y también para introducción a través de un tubo naso-gástrico.

5 Descripción detallada de la invención

La nueva forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales se caracteriza de la manera siguiente. Las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico que contienen omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, y opcionalmente sustancias alcalinas, se mezclan con excipientes de tabletas y se comprimen en formas de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples. Con la expresión “unidades individuales” se quieren dar a entender pequeñas bolitas, partículas, gránulos o pelets, a todos los cuales se hace referencia en lo siguiente como pelets.

El proceso de compactación (compresión) para formular la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples no debe afectar significativamente a la resistencia en medio ácido de los pelets estratificados con revestimiento entérico. Dicho de otro modo, las propiedades mecánicas, tales como flexibilidad y dureza, así como el espesor, de la o las capas de revestimiento entérico deben garantizar que se cumplen los requerimientos sobre artículos con revestimiento entérico incluidos en la Farmacopea de los Estados Unidos y que la resistencia en medio ácido no disminuye más de 10% durante la compresión de los pelets en tabletas.

La flexibilidad/dureza de las capas de revestimiento entérico pueden caracterizarse por ejemplo como dureza Vickers, medida con un aparato de ensayos de indentación para micro-dureza Shimadzu, tipo HMV 2000.

La resistencia en medio ácido se define como la cantidad de sustancia activa en las tabletas o los pelets después de ser expuesta a un fluido gástrico simulado, USP, o a HCl (aq) 0,1 M con relación a la de tabletas o pelets no expuestos, respectivamente. El ensayo se realiza de la manera siguiente. Las tabletas o pelets se exponen a fluido gástrico simulado a una temperatura de 37°C. Las tabletas se desintegran y liberan al medio los pelets estratificados con revestimiento entérico. Después de dos horas, se retiran los pelets estratificados con revestimiento entérico y se analizan respecto a contenido de omeprazol utilizando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Los valores presentados de resistencia en medio ácido son las medias aritméticas de al menos tres determinaciones individuales.

Material de núcleo

El material de núcleo para los pelets estratificados individualmente con revestimiento entérico puede estar constituido de acuerdo con diferentes principios. Gérmenes estratificados con la sustancia activa en forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, mezclados opcionalmente con compuestos de reacción alcalina, pueden utilizarse como el material de núcleo para el procesamiento ulterior.

Los gérmenes a estratificar con la sustancia activa pueden ser gérmenes insolubles en agua que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o en mezclas, o gérmenes solubles en agua que comprenden diferentes sales inorgánicas, azúcares, “non-pareils” (pequeños gránulos) y otros materiales, solos o en mezclas. Adicionalmente, los gérmenes pueden comprender sustancia activa en forma de cristales, aglomerados, comprimidos, etc. El tamaño de los gérmenes no es esencial para la presente invención, pero puede variar entre aproximadamente 0,1 y 2 mm. Los gérmenes estratificados de sustancia activa se producen sea por estratificación en polvo o estratificación en solución/suspensión utilizando por ejemplo equipo de granulación o revestimiento por pulverización/estratificación.

Antes de la estratificación de los gérmenes, la sustancia activa puede mezclarse con componentes adicionales. Tales componentes pueden ser ligantes, agentes tensioactivos, cargas, agentes desintegradores, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, solos o en mezclas. Los ligantes son por ejemplo celulosas tales como hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa y carboximetil-celulosa sódica, polivinil-pirrolidona, azúcares, almidones y otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades cohesivas. Los agentes tensioactivos adecuados se encuentran en los grupos de los agentes tensioactivos no iónicos o iónicos farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo lauril-sulfato de sodio.

Como alternativa, el omeprazol mezclado opcionalmente con compuestos alcalinos y mezclado adicionalmente con constituyentes adecuados puede formularse en el material de núcleo. Dichos materiales de núcleo pueden producirse por extrusión/esferonización, formación de bolas o compresión, con utilización de diferentes equipos de proceso. El tamaño de los materiales de núcleo formulados está comprendido aproximadamente entre 0,1 y 4 mm, y preferiblemente entre 0,1 y 2 mm. Los materiales de núcleo fabricados pueden estratificarse adicionalmente con ingredientes adicionales que comprenden sustancia activa y/o utilizarse para procesamiento ulterior.

La sustancia activa se mezcla con constituyentes farmacéuticos para obtener propiedades de manipulación y procesamiento preferidas y una concentración adecuada de la sustancia activa en la mezcla final. Pueden utilizarse constituyentes farmacéuticos tales como cargas, ligantes, lubricantes, agentes desintegradores, agentes tensioactivos y otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

La sustancia activa puede mezclarse también con una sustancia (o sustancias) alcalinas farmacéuticamente aceptables. Tales sustancias pueden seleccionarse, pero sin carácter limitante, entre sustancias tales como las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido cítrico u otros ácidos inorgánicos u orgánicos débiles adecuados; coprecipitado de hidróxido de aluminio/bicarbonato de sodio; sustancias utilizadas normalmente en preparaciones anti-ácidas tales como hidróxidos de aluminio, calcio y magnesio; óxido de magnesio o sustancias compuestas, tales como $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ o compuestos similares; sustancias orgánicas amortiguadoras del pH, tales como trihidroximetilaminometano, aminoácidos básicos y sus sales u otras sustancias amortiguadoras del pH similares, farmacéuticamente aceptables.

Como alternativa, el material de núcleo mencionado anteriormente se puede preparar por utilización de técnicas de secado por pulverización o congelación por pulverización.

La sustancia activa se encuentra en la forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales. El omeprazol tiene un centro asimétrico en el átomo de azufre, es decir, existe como dos isómeros ópticos (enantiómeros). Tanto los enantiómeros puros como mezclas racémicas (50% de cada enantiómero) y mezclas desiguales de los dos enantiómeros son adecuados para la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Una forma adecuada de omeprazol para preparación de la nueva forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de acuerdo con la presente invención puede ser la sal de magnesio de omeprazol con un grado específico de cristalinidad y otras propiedades físicas expuestas en el documento WO 95/01977, incorporados a la presente en su totalidad por referencia. Dicho producto de omeprazol magnésico tiene un grado de cristalinidad que es mayor que 70% y preferiblemente mayor que 75%, como se determina por difracción de rayos X en polvo. Otras formas adecuadas de la sustancia activa son las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los enantiómeros individuales de omeprazol, especialmente en su forma cristalina descrita en el documento WO 94/27988, incorporadas a la presente en su totalidad por referencia.

Capa(s) de revestimiento entérico

Antes de la aplicación de la o las capas de revestimiento entérico sobre el material de núcleo en forma de pelets individuales, dichos pelets pueden recubrirse opcionalmente con una o más capas de separación que comprenden excipientes farmacéuticos que incluyen opcionalmente compuestos alcalinos tales como por ejemplo compuestos amortiguadores del pH. Esta(s) capa(s) de separación separa(n) el material de núcleo de la o las capas externas que es/son capas de revestimiento entérico.

La o las capas de separación pueden aplicarse al material de núcleo por procedimientos de revestimiento o estratificación en equipos adecuados tales como una bandeja de revestimiento, un granulador de revestimiento o un aparato de lecho fluidizado utilizando agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de revestimiento. Como alternativa, la o las capas de separación pueden aplicarse al material de núcleo utilizando la técnica de revestimiento en polvo. Los materiales para las capas de separación son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), hidroxipropil-celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, utilizados aisladamente o en mezclas. Aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes anti-adherencia y agentes anti-estáticos, tales como por ejemplo estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos pueden incluirse también en la o las capas de separación.

Cuando la o las capas opcionales de separación se aplica(n) al material de núcleo, puede(n) constituir un espesor variable. El espesor máximo de la o las capas de separación opcionales está limitado normalmente sólo por las condiciones de procesamiento. La o las capas de separación pueden servir como barrera de difusión y pueden actuar como zona de amortiguación del pH. Las propiedades amortiguadoras del pH de la o las capas de separación pueden reforzarse adicionalmente introduciendo en la o las capas sustancias seleccionadas de un grupo de compuestos utilizados habitualmente en formulaciones anti-ácidas tales como, por ejemplo, óxido, hidróxido o carbonato de magnesio, hidróxido, carbonato o silicato de aluminio o calcio; compuestos mixtos de aluminio y magnesio tales como, por ejemplo, $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, coprecipitado hidróxido de aluminio/bicarbonato de sodio o compuestos similares; u otros compuestos amortiguadores del pH farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de los ácidos fosfórico, carbónico, cítrico u otros ácidos inorgánicos u orgánicos débiles adecuados; o bases orgánicas adecuadas, con inclusión de aminoácidos básicos y sus sales. Pueden añadirse talco u otros compuestos para aumentar el espesor de la o las capas y reforzar de este modo la barrera de difusión. La o las capas de separación aplicadas opcionalmente no es/son esencial(es) para la invención. No obstante, la o las capas de separación pueden mejorar la estabilidad química de la sustancia activa y/o las propiedades físicas de la nueva forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples.

Una o más capas de revestimiento entérico se aplican sobre el material de núcleo o sobre el material de núcleo recubierto con la o las capas de separación utilizando una técnica de revestimiento adecuada. La capa de revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico. El material de la capa de revestimiento entérico puede estar dispersado o disuelto en agua o en disolventes orgánicos adecuados. Como polímeros de la(s) capa(s) de revestimiento entérico pueden utilizarse una solución o una dispersión de copolímeros de ácido metacrílico.

Las capas de revestimiento entérico contienen plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como flexibilidad y dureza de las capas de revestimiento entérico. Tales plastificantes

son, por ejemplo, pero sin carácter limitante, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

La cantidad de plastificante se optimiza para cada fórmula de capa de revestimiento entérico, con relación al polímero o polímeros de la capa de revestimiento entérico seleccionado(s), plastificante(s) seleccionado(s) y la cantidad aplicada de dicho o dichos polímeros, de tal manera que las propiedades mecánicas, es decir flexibilidad y dureza de la o las capas de revestimiento entérico, ilustradas por ejemplo como dureza Vickers, se ajusten a fin de que la resistencia en medio ácido de los pelets recubiertos con la o las capas de revestimiento entérico no disminuya significativamente durante la compresión de los pelets en tabletas. La cantidad de plastificante es 15-50% en peso del o de los polímeros de la capa de revestimiento entérico, y más preferentemente 20-50%. Aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros, v.g. poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), agentes anti-adherencia y anti-espumantes pueden incluirse también en la o las capas de revestimiento entérico. Pueden añadirse otros compuestos para aumentar el espesor de la película y para disminuir la difusión de los jugos ácidos gástricos en el material sensible en medio ácido.

Para proteger una sustancia sensible en medio ácido en la forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales y obtener una resistencia aceptable en medio ácido de la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de acuerdo con la invención, la o las capas de revestimiento entérico alcanza(n) un espesor de más de 20 μm . El espesor máximo de la o las capas de revestimiento entérico aplicadas está limitado normalmente sólo por las condiciones de procesamiento.

Capa de sobre-revestimiento

Los pelets recubiertos con la o las capas de revestimiento entérico se recubren adicionalmente con una o más capas de sobre-revestimiento. La o las capas de sobre-revestimiento puede(n) aplicarse a los pelets estratificados con revestimiento entérico por procedimientos de revestimiento o estratificación en equipos adecuados tales como una bandeja de revestimiento, un granulador de revestimiento o un aparato de lecho fluidizado utilizando agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de revestimiento o estratificación. Los materiales para las capas de sobre-revestimiento se eligen entre compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), hidroxipropil-celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, utilizados aisladamente o en mezclas. Aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes anti-adherencia y anti-estáticos, tales como por ejemplo estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos pueden incluirse también en la o las capas de sobre-revestimiento. Dicha capa de sobre-revestimiento puede prevenir adicionalmente la aglomeración potencial de los pelets estratificados con revestimiento entérico, proteger adicionalmente la capa de revestimiento entérico contra el agrietamiento durante el proceso de compactación, y mejorar el proceso de fabricación de tabletas. El espesor máximo de la o las capas de sobre-revestimiento aplicadas está limitado normalmente sólo por las condiciones de procesamiento.

Tabletas

Los pelets estratificados con revestimiento entérico se mezclan con excipientes de tabletas y se comprimen en una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de acuerdo con la presente invención. Los pelets estratificados con revestimiento entérico con o sin una capa de sobre-revestimiento se mezclan con excipientes de tabletas tales como cargas, ligantes, desintegradores, lubricantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables y se comprimen en tabletas. La tableta comprimida se recubre opcionalmente con uno o más agentes formadores de película para obtener una superficie lisa de la tableta y mejorar adicionalmente la estabilidad de la tableta durante el envasado y el transporte. Una capa de revestimiento de tabletas de este tipo puede comprender adicionalmente aditivos tales como agentes anti-adherencia, colorantes y pigmentos u otros aditivos para obtener una tableta de aspecto satisfactorio.

La cantidad de pelets estratificados con revestimiento entérico constituye menos del 60% en peso del peso total de la tableta. Seleccionando pelets estratificados con revestimiento entérico pequeños en la formulación de acuerdo con la presente invención, el número de pelets en cada tableta puede mantenerse alto, lo cual hace a su vez que la tableta sea divisible, reteniéndose la exactitud de dosificación. Las propiedades mecánicas, es decir la flexibilidad y la dureza de la capa de revestimiento entérico son esenciales para la resistencia en medio ácido de la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples. La flexibilidad/dureza de la superficie de la capa de revestimiento entérico puede caracterizarse como un parámetro preliminar del proceso en la forma de dureza Vickers, medida sobre el o los pelets estratificados con revestimiento entérico antes de la compresión de dichos pelets en tabletas. La dureza Vickers puede medirse con un aparato de ensayos de indentación de microdureza Shimadzu, tipo HMV 2000 (Máquinas de Ensayo de Microdureza para Dureza Vickers y Knoop, JIS B 7734-1984 y JIS Z 2251-1980). La capacidad de la o las capas de revestimiento entérico para resistir la compresión en tabletas es función, por supuesto, tanto de la cantidad de capa de revestimiento aplicada como de las propiedades mecánicas de dicho material de revestimiento. Para obtener pelets estratificados con revestimiento entérico que se comporten satisfactoriamente con una cantidad razonable de material de la capa de revestimiento entérico, pelets que puedan comprimirse en tabletas sin afectar significativamente la resistencia en medio ácido, se prefiere una superficie de la capa de revestimiento entérico con una dureza Vickers menor que 8. En el caso de que los pelets estén recubiertos con una capa de sobre-revestimiento, la dureza Vickers de la capa de revestimiento entérico tiene que caracterizarse antes de aplicar la capa de sobre-revestimiento. Una capa de sobre-revestimiento más dura (dureza Vickers mayor que 8) puede aplicarse encima de una capa de revestimiento entérico flexible y más blanda (dureza Vickers menor que 8) reteniéndose la resistencia en medio ácido durante la compactación.

ES 2 316 333 T3

Así pues, la formulación de acuerdo con la invención consiste en un material de núcleo que contiene sustancia activa en la forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, mezclado opcionalmente con uno o más compuestos alcalinos, y excipientes. La adición de un material alcalino puede no ser necesaria, pero una sustancia de este tipo puede aumentar adicionalmente la estabilidad de la sustancia activa. El material de núcleo se recubre opcionalmente con una o más capas de separación que contienen opcionalmente una o más sustancias alcalinas. Los pelets, recubiertos opcionalmente con una o más capas de separación, se recubren luego con una o más capas de revestimiento entérico que hacen los pelets insolubles en medios ácidos, pero que se desintegran/disuelven en medios aproximadamente neutros a alcalinos tales como, por ejemplo, los líquidos presentes en la parte proximal del intestino delgado, el sitio en el que se desea la disolución. Los pelets estratificados con revestimiento entérico pueden recubrirse adicionalmente con una capa de sobre-revestimiento antes de ser formulados en la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples.

Proceso

El proceso para la fabricación de la forma de dosificación representa un aspecto adicional de la invención. Los procesos farmacéuticos pueden ser preferiblemente por completo de base acuosa y existen diferentes descripciones dadas en los ejemplos que se acompañan más adelante.

Uso de la preparación

La preparación de acuerdo con la invención es especialmente ventajosa para la reducción de la secreción de ácido gástrico. Una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de este tipo se administra de una a varias veces al día. La dosis típica diaria de la sustancia activa varía y dependerá de diversos factores tales como los requerimientos individuales de los pacientes, el modo de administración y la enfermedad. En general, la dosis diaria estará comprendida en el intervalo de 1-400 mg de sustancia activa, es decir omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una de sus sales alcalinas.

La preparación de acuerdo con la presente invención es adecuada también para dispersión en un líquido acuoso con valor de pH neutro o ligeramente ácido antes de ser administrada por vía oral o introducida a través de un tubo nasogástrico.

Formas de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de omeprazol de acuerdo con la presente invención han sido ensayadas en humanos.

La invención se ilustra de modo más detallado por los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1

(Referencia)

	<u>Material de núcleo</u>	
45	Omeprazol magnésico	600 g
	Manitol	1000 g
50	Celulosa microcristalina	300 g
	Hidroxipropil-celulosa	100 g
	Lauril-sulfato de sodio	6 g
55	Agua purificada	802 g
60	<u>Capa de separación</u>	
	Material de núcleo	400 g
	Hidroxipropil-metilcelulosa	48 g
65	Agua purificada	960 g

ES 2 316 333 T3

Capa de revestimiento entérico

	Pelets recubiertos con la capa de separación	200 g
5	Copolímero de ácido metacrílico	100 g
	Citrato de trietilo	30 g
	Mono- y diglicéridos	5 g
10	Polisorbato 80	0,5 g
	Agua purificada	309 g

Tabletas

	Pelets estratificados con revestimiento entérico	200 g
20	Celulosa microcristalina	299 g
	Estearil-fumarato de sodio	1,2 g

Se disuelve el lauril-sulfato de sodio en agua purificada para formar el líquido de granulación. Se mezclan en seco omeprazol magnésico, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil-celulosa. Se añade el líquido de granulación a la mezcla en polvo y la masa se mezcla en fase húmeda.

La masa húmeda se fuerza a través de un extrusor equipado con tamices, de calibre de abertura 0,5 mm. El material extruido se esferoniza sobre una placa de fricción en un aparato de esferonización. El material de núcleo se seca en un secador de lecho fluido y se clasifica. El material de núcleo preparado se recubre con la capa de separación en un aparato de lecho fluido con una solución de hidroxipropil-metilcelulosa/agua.

La capa de revestimiento entérico se aplica a los pelets recubiertos con la capa de separación a partir de una dispersión acuosa de copolímero de ácido metacrílico plastificado con citrato de trietilo a la cual se ha añadido una dispersión de mono- y diglicéridos/polisorbato. Los pelets se secan en un aparato de lecho fluido. Se mide la dureza Vickers de los pelets estratificados con revestimiento entérico preparados, obteniéndose un valor de 2.

Los pelets estratificados con revestimiento entérico, la celulosa microcristalina y el estearil-fumarato de sodio se mezclan y comprimen en tabletas con un peso de tableta correspondiente a 20 mg de omeprazol, utilizando una máquina de fabricación de tabletas de troquelado simple, equipada con troqueles redondos de 10 mm. Se producen tabletas con una dureza de 110-120 N (aparato de ensayos de dureza Schleuniger).

Ejemplo 2

(Referencia)

Material de núcleo

55	Omeprazol magnésico	15,0 kg
	Gérmenes esféricos de azúcar	15,0 kg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 kg
60	Agua purificada	40 kg

ES 2 316 333 T3

Capa de separación

	Material de núcleo	15,00 kg
5	Hidroxipropil-celulosa	1,50 kg
	Talco	2,57 kg
	Estearato de magnesio	0,21 kg
10	Agua purificada	30 kg

Capa de revestimiento entérico

15	Pelets recubiertos con la capa de separación	18,00 kg
	Copolímero de ácido metacrílico	9,00 kg
20	Citrato de trietilo	2,70 kg
	Mono- y diglicéridos	0,45 kg
	Polisorbato 80	0,04 kg
25	Agua purificada	19 kg

Tabletas

30	Pelets estratificados con revestimiento entérico	6,00 kg
	Celulosa microcristalina	13,95 kg
35	Estearil-fumarato de sodio	0,05 kg

La estratificación de la suspensión se realiza en un aparato de lecho fluido utilizando la técnica de pulverización de fondo. El omeprazol magnésico se pulveriza sobre los gérmenes esféricos de azúcar a partir de una suspensión acuosa que contiene el ligante disuelto. El tamaño de los gérmenes esféricos de azúcar está comprendido en el intervalo de 0,25 a 0,35 mm.

El material de núcleo preparado se recubre con la capa de separación en un aparato de lecho fluido con una solución de hidroxipropil-celulosa que contiene talco y estearato de magnesio. La capa de revestimiento entérico constituida por copolímero de ácido metacrílico, mono- y diglicéridos, citrato de trietilo y polisorbato se pulveriza como una dispersión sobre los pelets recubiertos con la capa de separación en un aparato de lecho fluido. Se mide la dureza Vickers de los pelets estratificados con revestimiento entérico preparados, obteniéndose un valor de 2.

Los pelets estratificados con revestimiento entérico se clasifican por tamizado. Los pelets estratificados con revestimiento entérico, celulosa microcristalina y estearil-fumarato de sodio se mezclan y comprimen en tabletas utilizando una máquina de fabricación de tabletas rotativa equipada con 36 pares de troqueles redondos de 8 mm. La cantidad de omeprazol en cada tableta es aproximadamente 10 mg, la velocidad de fabricación de tabletas es 110.000 tabletas por hora y se utiliza una fuerza del troquel superior de 10 kN. La dureza de las tabletas medida en un aparato de ensayos de dureza Schleuniger es 55-65 N.

Ejemplo 3

Capa de sobre-revestimiento

60	Pelets estratificados con revestimiento entérico (fabricación y composición como en el Ejemplo 2)	400 g
65	Hidroxipropil-metilcelulosa	120 g
	Agua purificada	2280 g

ES 2 316 333 T3

Tabletas

Pelets estratificados con sobre-revestimiento	100 g
Celulosa microcristalina	233 g

En un aparato de lecho fluido, se pulveriza una solución de hidroxipropil-metilcelulosa sobre los pelets estratificados con revestimiento entérico. La dureza Vickers medida sobre los pelets estratificados con revestimiento entérico antes de la aplicación de la capa de sobre-revestimiento es 2, y la dureza Vickers medida sobre los pelets estratificados con el sobre-revestimiento es 11. Los pelets recubiertos con la capa de sobre-revestimiento y la celulosa microcristalina se mezclan y se comprimen en tabletas como en el Ejemplo 1. La dureza de las tabletas medidas en un aparato de ensayo de dureza de tabletas Schleuniger es 170-190 N.

Ejemplo 4

Capa de revestimiento entérico

Pelets recubiertos con la capa de separación	500 g
Acetato-ftalato de celulosa	375 g
Ftalato de dietilo	150 g
Acetona	2000 g
Etanol	2000 g

Capa de sobre-revestimiento

Pelets estratificados con revestimiento entérico	500 g
Povidona	10 g
Agua purificada	200 g

Tabletas

Pelets estratificados con sobre-revestimiento	100 g
Celulosa microcristalina	300 g
Crospovidona	8 g
Estearil-fumarato de sodio	1 g

Los pelets recubiertos con la capa de separación se producen como en el Ejemplo 2. La capa de revestimiento entérico se aplica en un lecho fluido a partir de una solución acetona/etanol. Los pelets estratificados con el sobre-revestimiento y los excipientes de tabletas se mezclan y se comprimen en tabletas como se describe en el Ejemplo 1.

Los resultados de los ensayos de resistencia en medio ácido de los pelets estratificados con revestimiento entérico y las tabletas comprimidas se exponen a continuación en la Tabla I.

TABLA I

Ejemplo N°	Resistencia en medio ácido, pelets (%)	Resistencia en medio ácido, tabletas (%)
3	96	95

ES 2 316 333 T3

Comentarios

Sorprendentemente, la resistencia en medio ácido de las tabletas muestra que la capa de revestimiento entérico de acuerdo con la presente invención resiste suficientemente la compresión.

Ejemplo de Referencia I

Tabletas

Pelets de omeprazol estratificados con revesti-	
miento entérico	180 g
Celulosa microcristalina	219 g
Estearil-fumarato de sodio	1 g

Se mezclan pelets de omeprazol procedentes de cápsulas Losec® de 40 mg con celulosa microcristalina y estearil-fumarato de sodio y se comprimen en tabletas utilizando una máquina de fabricación de tabletas de un solo troquel. Se mide la dureza Vickers sobre los pelets estratificados con revestimiento entérico, obteniéndose un valor de 22. El estampador de las tabletas es redondo, con un diámetro de 10 mm. La fuerza del troquel se ajusta a 3,7 kN.

Ejemplo de Referencia II

Tabletas

Pelets de Lansoprazol estratificados con revesti-	
miento entérico (contenido de cápsulas Lanzo® de	
30 mg)	276 g
Celulosa microcristalina	644 g

Los pelets de Lansoprazol se mezclan con celulosa microcristalina y se transforman en tabletas en una máquina de fabricación de tabletas de un solo troquel. Se mide la dureza Vickers sobre los pelets estratificados con revestimiento entérico, obteniéndose un valor de 18. El estampador de las tabletas es redondo con un diámetro de 12 mm. La fuerza del troquel se ajusta a 3,6 kN.

Ejemplo de Referencia III

Material de núcleo

Omeprazol magnésico	15,0 kg
Gérmenes esféricos de azúcar	15,0 kg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 kg
Agua purificada	40 kg

ES 2 316 333 T3

Capa de separación

	Material de núcleo	15,0 kg
5	Hidroxipropil-celulosa	1,5 kg
	Talco	2,57 kg
	Estearato de magnesio	0,21 kg
10	Agua purificada	30 kg

Capa de revestimiento entérico

	Pelets recubiertos con la capa de separación	200 g
--	--	-------

El material de la capa de revestimiento entérico se utiliza como se describe en Drugs Made In Germany 37, N° 2 (1994), p. 53, Tabla 1, Formulación n° 9. La cantidad de polímero de revestimiento tal como se calcula en la referencia anterior es 40% (peso/peso).

Capa de sobre-revestimiento

	Pelets estratificados con revestimiento entérico	291 g
	Hidroxipropil-metilcelulosa	4 g
30	Estearato de magnesio	0,2 g
	Agua purificada	80 g

Tabletas

	Pelets estratificados con sobre-revestimiento	75 g
40	Celulosa microcristalina	174 g
	Estearil-fumarato de sodio	0,6 g

La estratificación de la suspensión se realiza en un aparato de lecho fluido. Se pulveriza el omeprazol magnésico sobre los gérmenes esféricos de azúcar a partir de una suspensión acuosa que contiene el ligante disuelto. La capa de separación, la capa de revestimiento entérico y la capa de sobre-revestimiento se pulverizan sobre los pelets en un aparato de lecho fluido. La capa de sobre-revestimiento se aplica para prevenir la adherencia de los pelets antes de la fabricación de las tabletas. Los pelets estratificados con el sobre-revestimiento y los excipientes de tabletas se transforman en tabletas como en el Ejemplo 1. La fuerza del troquel superior se ajusta a 5 kN.

Los resultados de los ensayos de resistencia en medio ácido de los pelets estratificados con revestimiento entérico y las tabletas comprimidas se exponen a continuación en la Tabla II.

TABLA II

Ejemplo de Referencia N°	Resistencia en medio ácido, pelets (%)	Resistencia en medio ácido, tabletas (%)
I	97	6
II	98	25
III	98	82

Comentarios

Como se puede ver por los datos presentados, la capa de revestimiento entérico de los productos estudiados, con inclusión de los dos productos comercializados (Ejemplos de Referencia I y II) no posee las propiedades mecánicas requeridas para resistir la compresión en tabletas.

Preparación de la sustancia activa

El omeprazol magnésico utilizado en algunos de los ejemplos se produce de acuerdo con el proceso dado en el documento WO 95/01977, citado anteriormente. El omeprazol se describe en el documento EP-A1-0005129. El omeprazol sódico se describe en el documento EP-AI-0124495. Los enantiómeros individuales de las sales de omeprazol se producen de acuerdo con el proceso dado en el documento WO 94/27988, citado anteriormente, y preferiblemente como se describe en los Ejemplos A y B siguientes.

*Ejemplo A**Preparación de la sal de magnesio de (-)-omeprazol*

Se disolvió magnesio (0,11 g, 4,5 milimoles) y se hizo reaccionar con metanol (50 ml) a 40°C con una cantidad catalítica de cloruro de metileno. La reacción se efectuó en atmósfera de nitrógeno y se acabó al cabo de cinco horas. A la temperatura ambiente, se añadió una mezcla de los dos enantiómeros [90% de isómero (-) y 10% de isómero (+)] de 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (2,84 g, 8,2 milimoles) a la solución de metóxido de magnesio. La mezcla se agitó durante 12 horas, después de lo cual se añadió una pequeña cantidad de agua (0,1 ml) a fin de precipitar las sales inorgánicas de magnesio. Después de 30 minutos de agitación, estas sales inorgánicas se separaron por filtración y la solución se concentró en un evaporador rotativo. El residuo era ahora una solución metanólica concentrada de la mezcla de enantiómeros (es decir, el compuesto del título contaminado con el isómero (+)), con una pureza óptica (exceso enantiomérico, e.e.) de 80%. Esta mezcla se diluyó con acetona (100 ml), y después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se obtuvo un precipitado blanco. La agitación adicional durante 15 minutos y filtración posterior proporcionaron 1,3 g (50%) del compuesto del título como cristales blancos. Los análisis quirales de los cristales y las aguas madres se llevaron a cabo por cromatografía en una columna quiral analítica. Se encontró que la pureza óptica de los cristales y las aguas madres era 98,4 e.e. y 64,4% e.e., respectivamente. Así pues, la pureza óptica (e.e.) se ha incrementado desde 80% a 98,4% simplemente por cristalización de la sal de Mg a partir de una mezcla de acetona y metanol. El producto era cristalino, como se muestra por la difracción de rayos X en polvo, y el contenido de magnesio era 3,44%, como se muestra por la espectroscopia de absorción atómica.

$$[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ \text{ (c = 0,5\%, metanol).}$$

*Ejemplo B**Preparación de la sal de magnesio de (+)-omeprazol*

Se disolvió magnesio (0,11 g, 4,5 milimoles) y se hizo reaccionar con metanol (50 ml) a 40°C con una cantidad catalítica de cloruro de metileno. La reacción se efectuó en atmósfera de nitrógeno y se acabó al cabo de cinco horas. A la temperatura ambiente, se añadió una mezcla de los dos enantiómeros [90% de isómero (+) y 10% de isómero (-)] de 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (2,84 g, 8,2 milimoles) a la solución de metóxido de magnesio. La mezcla se agitó durante 12 horas, después de lo cual se añadió una pequeña cantidad de agua (0,1 ml) a fin de precipitar las sales inorgánicas de magnesio. Después de 30 minutos de agitación, estas sales inorgánicas se separaron por filtración y la solución se concentró en un evaporador rotativo. El residuo era ahora una solución metanólica concentrada de la mezcla de enantiómeros (es decir, el compuesto del título contaminado con el isómero (-)), con una pureza óptica (exceso enantiomérico, e.e.) de 80%. Esta mezcla se diluyó con acetona (100 ml), y después de agitar a la temperatura ambiente durante una hora, se obtuvo un precipitado blanco. La agitación adicional durante 30 minutos y filtración posterior proporcionaron 0,35 g del compuesto del título como cristales blancos. La agitación adicional de las aguas madres durante 24 horas a la temperatura ambiente proporcionó 1,0 g adicionales (rendimiento total = 52%). Los análisis quirales de los cristales y las segundas aguas madres se llevaron a cabo por cromatografía en una columna quiral analítica. La pureza óptica de los primeros cristales era 98,8% e.e. y 99,5% e.e., respectivamente. Se encontró que la pureza óptica de las aguas madres era 57% e.e. Así pues, la pureza óptica (e.e.) se ha incrementado desde 80% a aproximadamente 99% simplemente por cristalización de la sal de Mg a partir de una mezcla de acetona y metanol. El primer precipitado era cristalino, como se muestra por la difracción de rayos X en polvo, y el contenido de magnesio de la misma fracción era 3,49%, como se muestra por espectroscopia de absorción atómica.

$$[\alpha]_D^{20} = +135,6^\circ \text{ (c = 0,5\%, metanol).}$$

ES 2 316 333 T3

Las siguientes páginas de la descripción se refieren a realizaciones preferidas de la invención, en las cuales “realiz./realizs.” significa realización/realizaciones.

1. Una forma farmacéutica oral de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende excipientes de tabletas y unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico de un material de núcleo que contiene sustancia activa en forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, mezclada opcionalmente con compuestos alcalinos y excipientes farmacéuticamente aceptables, el material de núcleo está recubierto con una o más capas, de las cuales al menos una es una capa de revestimiento entérico, caracterizada porque:

- La capa de revestimiento entérico tiene un espesor de más de 20 μm ;

- La capa de revestimiento entérico comprende un plastificante en la cantidad de 15-50% en peso del polímero(s) de capa de revestimiento entérico;

- La capa de revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico;

- La capa de revestimiento entérico tiene propiedades mecánicas tales que la compresión de las unidades individuales mezcladas con los excipientes de tabletas para dar la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples no afecta significativamente a la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico.

- La cantidad de pelets con capa de revestimiento entérico constituye menos del 60% en peso del peso total de la tableta;

- Los pelets recubiertos con la capa de revestimiento entérico se recubren adicionalmente con una o más capas de sobre-revestimiento.

2. Un forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico es coherente con los requerimientos de los artículos con revestimiento entérico definidos en la Farmacopea de los Estados Unidos.

3. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico no disminuye más de 10% durante la compresión de las unidades individuales para dar la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples.

4. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la capa de sobre-revestimiento comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la sustancia activa es una sal de magnesio de omeprazol que tiene un grado de cristalinidad que es mayor que 70% como se determina por difracción de rayos X en polvo.

6. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la sustancia activa es una sal alcalina de (+)-omeprazol o (-)-omeprazol, preferentemente una sal de magnesio.

7. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la forma de dosificación es divisible.

8. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual la forma de dosificación es dispersable para dar una suspensión de unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico en un líquido acuoso.

9. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual una capa de separación aplicada opcionalmente comprende excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales son solubles, o insolubles pero que se desintegran en agua, y opcionalmente compuestos alcalinos.

10. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 1, en la cual el material de núcleo es un germen estratificado con la sustancia activa.

11. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la realiz. 10, caracterizada porque los gérmenes tienen un tamaño de 0,1-2 mm.

12. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica en tabletas constituidas por unidades múltiples en la cual la forma de dosificación es como la definida en realiz. 1, caracterizado porque el proceso comprende los pasos siguientes:

a) formar un múltiplo de un material de núcleo que comprende mezclar la sustancia activa y opcionalmente el o los compuestos alcalinos y excipientes,

ES 2 316 333 T3

b) recubrir opcionalmente el material de núcleo del paso (a) con una capa de separación,

c) recubrir el material de núcleo del paso (a) o (b) con una o más capas polímeras de revestimiento entérico que comprenden un copolímero de ácido metacrílico,

d) recubrir las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico con una capa de sobre-revestimiento,

e) mezclar un múltiplo de las unidades estratificadas con revestimiento entérico del paso (c) o (d) con excipientes de tabletas, y

f) comprimir la mezcla del paso (e) en una forma de dosificación en tabletas, y con lo cual la capa de revestimiento entérico tiene propiedades mecánicas tales que la compresión de las unidades individuales en los excipientes de tabletas para dar la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples no afecta significativamente a la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico.

13. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con cualquiera de las realiz. 1 a 11, para uso en terapia.

14. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con cualquiera de las realiz. 1 a 11, para inhibir la secreción de ácido gástrico en los mamíferos y el hombre.

15. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con cualquiera de las realiz. 1 a 11, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales en los mamíferos y el hombre.

16. Un envase burbuja de apertura por apriete que comprende una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de acuerdo con cualquiera de las realiz. 1 a 11.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples que comprende excipientes de tabletas y unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico de un material de núcleo que contiene sustancia activa en forma de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina de omeprazol o uno de sus enantiómeros individuales, mezclada opcionalmente con compuestos alcalinos y excipientes farmacéuticamente aceptables, el material de núcleo está recubierto con una o más capas, de las cuales al menos una es una capa de revestimiento entérico, **caracterizada** porque:
- La capa de revestimiento entérico tiene un espesor de más de 20 μm ;
 - La capa de revestimiento entérico comprende un plastificante en la cantidad de 15-50% en peso del polímero(s) de capa de revestimiento entérico;
 - La capa de revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico;
 - La capa de revestimiento entérico tiene propiedades mecánicas tales que la compresión de las unidades individuales mezcladas con los excipientes de tabletas para dar la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples no afecta significativamente a la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico.
 - La cantidad de pelets con capa de revestimiento entérico constituye menos del 60% en peso del peso total de la tableta;
 - Los pelets recubiertos con la capa de revestimiento entérico se recubren adicionalmente con una o más capas de sobre-revestimiento.
2. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico no disminuye más de 10% durante la compresión de las unidades individuales para dar la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples.
3. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la capa de revestimiento entérico tiene una dureza Vickers menor que 8.
4. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el material de núcleo está recubierto por una capa de separación, capa que separa el material de núcleo de la capa de revestimiento entérico.
5. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque la capa de separación comprende excipientes farmacéuticamente aceptables que son solubles, o insolubles pero que se desintegran en agua, y opcionalmente compuestos alcalinos.
6. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la capa de sobre-revestimiento comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sustancia activa es una sal de magnesio de omeprazol que tiene un grado de cristalinidad que es mayor que 70% como se determina por difracción de rayos X en polvo.
8. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sustancia activa es una sal alcalina de (+)-omeprazol o (-)-omeprazol.
9. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque la sustancia activa es una sal de magnesio de (-)-omeprazol.
10. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la forma de dosificación es divisible.
11. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la forma de dosificación es dispersable para dar una suspensión de unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico en un líquido acuoso.
12. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el material de núcleo es un germen estratificado con la sustancia activa.

ES 2 316 333 T3

13. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada** porque los gérmenes tienen un tamaño de 0,1-2 mm.

14. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica en tabletas en el cual la forma de dosificación es una de la definidas en cualquiera de la reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el proceso comprende los pasos siguientes:

a) formar un múltiplo de un material de núcleo que comprende mezclar la sustancia activa y opcionalmente el o los compuestos alcalinos y excipientes,

b) recubrir opcionalmente el material de núcleo del paso (a) con una capa de separación,

c) recubrir el material de núcleo del paso (a) o (b) con una o más capas polímeras de revestimiento entérico que comprenden un copolímero de ácido metacrílico,

d) recubrir las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico con una capa de sobre-revestimiento,

e) mezclar un múltiplo de las unidades estratificadas con revestimiento entérico del paso (d) con excipientes de tabletas, y

f) comprimir la mezcla del paso (e) en una forma de dosificación en tabletas, y con lo cual la capa de revestimiento entérico tiene propiedades mecánicas tales que la compresión de las unidades individuales en los excipientes de tabletas para dar la forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples no afecta significativamente a la resistencia en medio ácido de las unidades estratificadas individualmente con revestimiento entérico.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** porque se aplica una capa de separación sobre el material de núcleo.

16. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en terapia.

17. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para inhibir la secreción de ácido gástrico en los mamíferos y el hombre.

18. Una forma de dosificación en tabletas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales en los mamíferos y el hombre.

19. Un envase burbuja de apertura por apriete que comprende una forma de dosificación en tabletas constituidas por unidades múltiples de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.