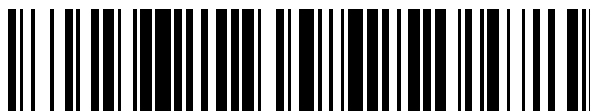


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 864**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99913726 .8**
96 Fecha de presentación: **20.04.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1004305**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2000**

54 Título: **COMPOSICIÓN ESTABILIZADA QUE CONTIENE UN COMPUESTO DE TIPO BENCIMIDAZOL.**

30 Prioridad:
20.04.1998 JP 10928898

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2012

73 Titular/es:
**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:
**UKAI, Koji;
ICHIKAWA, Masaki;
KATO, Takashi;
SUGAYA, Yukiko;
SUZUKI, Yasuyuki;
AOKI, Shigeru;
KATO, Akira;
KAWAMURA, Masao y
FUJIOKA, Satoshi**

74 Agente: **Fúster Olaguibel, Gustavo Nicolás**

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).

ES 2 373 864 T3

DESCRIPCIÓN

Composición estabilizada que contiene un compuesto de tipo bencimidazol.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas en forma de dosificación sólida para uso interno que comprenden rabeprazol de sodio.

TÉCNICA ANTERIOR

10 Un compuesto de tipo bencimidazol, o una sal metálica alcalina del mismo, tiene una fuerte acción inhibitora sobre la denominada bomba de protones y se usa ampliamente como agente terapéutico para úlcera de estómago, úlcera duodenal, etc., al inhibir la secreción de ácido gástrico. Por otro lado, el compuesto de tipo bencimidazol es químicamente muy inestable, de modo que se han inventado diversas medidas para la fabricación farmacéutica del mismo. Por ejemplo, el documento JP-A 62-277322 da a conocer un proceso para la producción de una composición farmacéutica estabilizada que comprende una sal inorgánica básica de magnesio y/o calcio incorporada a un compuesto de tipo bencimidazol, y el documento JP-A 62-258320 da a conocer una preparación farmacéutica oral preparada incorporando un compuesto alcalino a la porción del núcleo que contiene un compuesto de tipo bencimidazol, recubriendo entonces con cargas para comprimidos solubles en agua o rápidamente degradables con agua o con un compuesto formador de película polimérico e hidrosoluble, y recubriendo adicionalmente con un recubrimiento entérico.

20 El documento WO 96/01623 da a conocer una preparación farmacéutica consistente en un núcleo que contiene omeprazol o una sal alcalina del mismo, pudiendo dicho núcleo estar recubierto con una capa separadora, una capa de recubrimiento entérico y una capa de recubrimiento superior. El núcleo se prepara a partir de semillas recubiertas con una capa de omeprazol, sustancias alcalinas y excipientes adicionales.

25 El documento WO 96/24338 da a conocer una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un material de núcleo que contiene un inhibidor de bomba de protones de tipo bencimidazol o una sal alcalina del mismo, tal como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, leminoprazol y pariprazol, uno o más compuestos reactivos alcalinos y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el material del núcleo está recubierto con una capa separadora hidrosoluble y una capa de recubrimiento entérico.

El documento GB-A-2 189 698 da a conocer una forma de dosificación oral consistente en un núcleo que contiene omeprazol o una sal alcalina del mismo, mezclado con compuestos alcalinos, estando recubierto el núcleo con una capa separadora y una capa de recubrimiento entérico.

30 El documento EP-A-0 761 212 da a conocer una composición efervescente que comprende un polvo de núcleo-corteza. El polvo de núcleo-corteza consiste en un núcleo granular fino recubierto con una capa que contiene fármaco que comprende un polímero hidrosoluble y una sustancia farmacéutica sensible al ácido, tal como un compuesto de bencimidazol, por ejemplo, lansoprazol u omeprazol, y una capa de recubrimiento entérico.

35 El documento WO 99/48498 da a conocer una formulación farmacéutica oral de un compuesto de bencimidazol como sustancia farmacéutica, tal como omeprazol, lansoprazol, timoprazol y pantoprazol, que comprende un núcleo recubierto con una capa de fármaco, una capa de recubrimiento intermedia y una capa de recubrimiento entérico.

El documento WO 92/22284 da a conocer una composición farmacéutica oral que contiene pantoprazol, que consiste en un núcleo que comprende pantoprazol y una base inorgánica, una capa intermedia y una capa entérica externa.

40 El documento WO 96/23500 da a conocer una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de bencimidazol, tal como omeprazol y lansoprazol. La formulación comprende un núcleo neutro, una primera capa que contiene el compuesto de bencimidazol, un polímero hidrosoluble y vehículos de reacción no alcalinos, una segunda capa aislante y una capa entérica.

45 El documento JP 9216817 da a conocer una preparación recubierta con película que es resistente a la humedad y fácilmente degradable con agua que contiene un recubrimiento tricapa consistente en un recubrimiento interno con un polímero hidrosoluble, un recubrimiento de cera y un recubrimiento externo con polímero hidrosoluble.

Se examinaron los efectos de añadir carbonato de magnesio como estabilizante alcalino a gránulos entéricos de lansoprazol por Tabatar y col. (T. Tabatar, T. Makino, T. Kashiwara, S. Hirai, N. Kitamori, H. Toguchi "Stabilization of a new antiulcer drug (Lansoprazole) in the solid dosage forms", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 18, nº 13, 1992, páginas 1437-1447).

50 Sin embargo, la estabilidad de dichas preparaciones farmacéuticas es aún insuficiente incluso en la técnica anterior descrita anteriormente, de modo que hay demanda de mejoras adicionales. Es decir, el objetivo de la presente invención es estabilizar adicionalmente una preparación farmacéutica en forma de dosificación sólida para uso interno

que comprende un compuesto de tipo bencimidazol.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende un núcleo y un recubrimiento entérico, en la que el núcleo comprende 1 parte en peso de rabeprazol de sodio, 0,5 a 5 partes en peso de crospovidona y 0,01 a 2 partes en peso de hidróxido de sodio.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo como se define anteriormente que está recubierto con un recubrimiento entérico.

10 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo como se define anteriormente recubierto con un recubrimiento intermedio y adicionalmente con un recubrimiento entérico.

La presente invención comprende adicionalmente una preparación farmacéutica que comprende un núcleo como se define anteriormente recubierto con un recubrimiento intermedio, adicionalmente con un recubrimiento entérico y entonces con un recubrimiento resistente a la humedad.

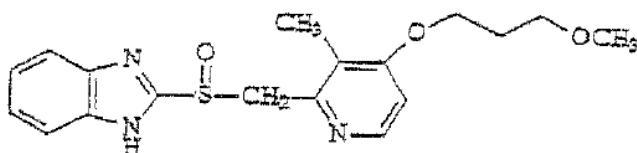
15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (A) rabeprazol de sodio y (B) crospovidona.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo consistente en la composición descrita anteriormente y un recubrimiento entérico. La preparación farmacéutica puede comprender un recubrimiento intermedio, un recubrimiento entérico y un recubrimiento resistente a la humedad además del núcleo.

20 El recubrimiento resistente a la humedad es eficaz no solo para el compuesto de tipo bencimidazol, sino también para un fármaco cuya descomposición se observa que se acelera tanto en presencia de agua como tras el contacto con ácido gástrico. La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo recubierto con un recubrimiento entérico y adicionalmente con un recubrimiento resistente a la humedad, estando definido dicho núcleo como anteriormente.

25 En la presente invención, el compuesto de tipo bencimidazol es rabeprazol de sodio. La fórmula estructural del rabeprazol se muestra en la fórmula 3.

Fórmula 3



Rabeprazol

30 En lo sucesivo, el compuesto de tipo bencimidazol o una sal metálica alcalina del mismo se designan colectivamente como el compuesto de tipo bencimidazol.

El compuesto de tipo bencimidazol puede producirse en un procedimiento conocido. Por ejemplo, el compuesto puede producirse mediante cualquier procedimiento dado a conocer en los documentos JP-A 52-62275, JP-A 54-141783, JP-A 1-6270, etc.

35 El carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidroxipropilcelulosa de la presente invención se mencionan en la farmacopea japonesa, y están comercialmente disponibles y son fácilmente obtenibles. El copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, que se menciona en las normas no farmacológicas de la farmacopea japonesa, puede obtenerse fácilmente. Adicionalmente, la crospovidona es una sustancia mencionada en las normas de aditivos farmacéuticos, sus productos comerciales de diversas purzas con diámetros variables de partícula están fácilmente disponibles y sus diámetros de partícula pueden regularse según sea necesario mediante un dispositivo de molienda tal como un molino de martillos.

40 La relación de combinación de rabeprazol de sodio a hidróxido de sodio es de 0,01 a 20 partes en peso, preferiblemente de 0,01 a 10 partes en peso, preferiblemente de 0,1 a 10 partes en peso en total por 1 parte en peso de rabeprazol de sodio. En la presente invención, pueden usarse carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, arginina, aspartato, hidroxipropilcelulosa y crospovidona además

del hidróxido de sodio. Es más eficaz incorporar 1) crospovidona y 2) hidróxido de sodio solo o junto con hidróxido de potasio o carbonato de sodio al rabeprazol de sodio. La relación de combinación de crospovidona es de 0,5 a 5 partes en peso, y la relación de hidróxido de sodio es de 0,01 a 2 partes en peso por 1 parte en peso de rabeprazol de sodio.

5 Se observa que, cuando se descompone un compuesto de tipo bencimidazol durante el almacenamiento en condiciones de calentamiento y humedad, experimenta, en particular, cambios de coloración significativos. La composición y/o la preparación farmacéutica de la invención que comprende los diversos aditivos anteriormente descritos incorporados a la misma poseen el efecto particularmente notable de no solo mejorar la estabilidad de los ingredientes, sino de inhibir también los cambios de coloración.

10 Pueden usarse excipientes usados convencionalmente tales como lactosa y manitol para preparar una preparación farmacéutica mediante el uso de la composición de la invención como se define anteriormente. Preferiblemente, se usa hidroxipropilcelulosa como aglutinante y se usa crospovidona como agente disgregante.

15 Es conocido que, la crospovidona usada generalmente como agente disgregante, cuando se muele finamente, puede reducir la fuerza de disgregación y la fuerza de hinchamiento inherentes al agente disgregante original. Se usa crospovidona finamente molida, que tiene tamaños de partícula pequeños, como estabilizante del compuesto de tipo bencimidazol de la presente invención, y puede añadirse en mayor cantidad que la cantidad de agente disgregante habitual (habitualmente 10% o menos). El diámetro medio de partícula de crospovidona es de varios μm a 50 μm , más preferiblemente de 4 μm a 50 μm .

20 En consecuencia, la crospovidona usada en la composición o en la preparación farmacéutica según la presente invención es preferiblemente crospovidona que tiene diámetros de partícula pequeños de varios μm a 50 μm , preferiblemente de 4 μm a 50 μm . Por norma, la crospovidona finamente molida y la crospovidona habitual pueden usarse en combinación.

La crospovidona, aunque varía dependiendo del fabricante y del número de lote, a menudo contiene una pequeña cantidad de peróxidos como impurezas. El rabeprazol es inherentemente sensible a la oxidación, de modo que cuando se combina junto con crospovidona, puede contener un antioxidante.

25 El antioxidante incluye, pero sin limitación, sulfito de sodio, piro-sulfito de sodio, vitamina E, rongalita, tioglicerol, tiosulfato de sodio, ascorbato y acetilcisteína.

30 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo como se define anteriormente recubierto con un recubrimiento entérico. En la presente invención, el término "núcleo" designa comprimidos, gránulos, etc. Adicionalmente, la presente invención comprende una preparación farmacéutica que comprende un núcleo como se define anteriormente recubierto con un recubrimiento entérico, estando recubierto dicho núcleo con gránulos esféricos consistentes, como gránulos semilla, en azúcar blanco refinado, una mezcla de azúcar blanco y almidón, celulosa cristalina, etc. El rabeprazol de sodio es muy inestable en condiciones ácidas así que, cuando se administra, se descompone inmediatamente en contacto con el ácido gástrico del estómago, perdiendo su actividad fisiológica. En consecuencia, debería conformarse como preparación farmacéutica que no se disuelve en el estómago, es decir, una preparación farmacéutica que tiene un núcleo de rabeprazol de sodio recubierto con una sustancia entérica para evitar que se descomponga en el estómago.

40 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo como se define anteriormente recubierto con un recubrimiento intermedio y adicionalmente con un recubrimiento entérico. Puesto que el recubrimiento entérico está hecho generalmente de una sustancia ácida, su contacto directo con un compuesto de tipo bencimidazol no es preferible. En consecuencia, puede proporcionarse un recubrimiento intermedio inerte entre el núcleo que comprende rabeprazol de sodio y el recubrimiento entérico. El término "inerte" designa una sustancia que no afecta adversamente a la estabilidad del compuesto de tipo bencimidazol. El recubrimiento intermedio inerte puede estar hecho de un polímero hidrosoluble, una sustancia hidrosoluble o disgregable en agua o una sustancia no hidrosoluble, y los ejemplos específicos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, etilcelulosa, acetato de vinilo, etc. Cuando se aplica un recubrimiento intermedio hecho de una sustancia no hidrosoluble, pueden mezclarse en el recubrimiento las partículas finas no hidrosolubles, como se da a conocer en el documento JP-A 1-290628.

50 En la presente invención, la preparación farmacéutica anteriormente descrita recubierta con un recubrimiento entérico puede recubrirse con un recubrimiento resistente a la humedad. El recubrimiento resistente a la humedad es un recubrimiento para inhibir el paso de vapor, y es funcionalmente un recubrimiento que inhibe por sí mismo la transmisión de vapor o un recubrimiento que captura el vapor en el recubrimiento, inhibiendo el flujo de entrada de vapor al interior.

55 El recubrimiento resistente a la humedad posee la función de defender a la preparación ante la invasión de agua en el compuesto de tipo bencimidazol para mejorar su estabilidad, evitando el agrietamiento y deformación de los comprimidos originados por el hinchamiento de la crospovidona finalmente molida tras la absorción de humedad.

El recubrimiento resistente a la humedad puede ser un recubrimiento hidrosoluble o un recubrimiento no hidrosoluble, y este recubrimiento incluye, pero sin limitación, un recubrimiento consistente en, por ejemplo, poli(aminoacetato de vinilacetaldietilo), HA Sankyo (una mezcla de poli(aminoacetato de viniloacetaldietilo), hidroxipropilmetilcelulosa, ácido esteárico y ácido fumárico) y/o poli(alcohol vinílico), etc., un recubrimiento que

comprende al menos un derivado de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa incorporados al mismo y/o un recubrimiento de azúcar basado en azúcar blanco.

5 El recubrimiento resistente a la humedad es útil no solo para el compuesto de tipo bencimidazol, sino también para una preparación farmacéutica que contenga un fármaco que tenga propiedades químicas similares. Es decir, se observa que su efecto es significativo cuando se aplica sobre una preparación farmacéutica que contiene un fármaco cuya descomposición se observa que se acelera tanto en presencia de agua como tras contacto con ácido gástrico.

El efecto es particularmente notable cuando el compuesto de tipo bencimidazol es rabeprazol de sodio según la presente invención.

10 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición que comprende 1) crosprovidona y 2) hidróxido de sodio, solo o junto con rabeprazol de sodio.

15 Como se describe anteriormente, la crosprovidona usada está preferiblemente finamente molida hasta que su diámetro medio de partícula se reduce a entre varios μm y 50 μm . Adicionalmente, puede añadirse un antioxidante para evitar la influencia de las trazas de peróxido contenidas en la crosprovidona, como se describe anteriormente. En consecuencia, puede incorporarse un antioxidante a la composición que comprende 1) crosprovidona y 2) hidróxido de sodio, solo o junto con carbonato de sodio incorporado a rabeprazol de sodio.

La presente invención se refiere adicionalmente a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo que comprende 1) crosprovidona y 2) hidróxido de sodio, solo o junto con hidróxido de potasio y/o carbonato de sodio incorporado a rabeprazol de sodio, recubierto con un recubrimiento entérico.

20 La presente invención se refiere adicionalmente a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo que comprende 1) crosprovidona y 2) hidróxido de sodio, solo o junto con hidróxido de potasio o carbonato de sodio incorporado a rabeprazol de sodio, recubierto con un recubrimiento intermedio y adicionalmente con un recubrimiento entérico.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a una preparación farmacéutica que comprende un núcleo que comprende 1) crosprovidona y 2) hidróxido de sodio, solo o junto con hidróxido de potasio o carbonato de sodio incorporado a rabeprazol de sodio, recubierto con un recubrimiento intermedio, adicionalmente con un recubrimiento entérico y entonces con un recubrimiento resistente a la humedad.

La composición o la preparación farmacéutica según la presente invención pueden producirse mediante cualquier proceso usado convencionalmente.

30 Por ejemplo, se incorporan hidróxido de sodio y crosprovidona a rabeprazol de sodio y se añaden entonces excipientes a los mismos, y se granula la mezcla en un proceso de granulación en seco o en húmedo, seguido de la adición de un agente de disgregación tal como crosprovidona según sea necesario y se forman comprimidos posteriormente con los gránulos, con lo que puede producirse la composición o la preparación farmacéutica de la invención. Como alternativa, por ejemplo, se incorporan hidróxido de sodio y crosprovidona a alta densidad a rabeprazol de sodio para preparar gránulos que contienen bencimidazol, mientras que se preparan separadamente gránulos de placebo que no contienen el compuesto de tipo bencimidazol, y se mezclan entonces ambos gránulos seguido de la adición de un agente disgregante tal como crosprovidona según sea necesario, y posteriormente se forman comprimidos con los gránulos. Por norma, estos procesos son ejemplos no limitantes.

40 En un ejemplo de referencia concreto, se mezclan, por ejemplo, 100 g de rabeprazol de sodio como compuesto de tipo bencimidazol, 30 g de carbonato de sodio y 130 g de manitol y se añade gradualmente hidroxipropilcelulosa disuelta en etanol a la mezcla con agitación, seguido de granulación, secado y tamizado a través de un tamiz de malla 24. Se añaden a esto 30 g de crosprovidona y 2 g de estearato de calcio, se mezclan y se forman comprimidos, con lo que pueden obtenerse comprimidos de 135 mg de peso cada uno.

45 Estos comprimidos se pulverizan usando un granulador de lecho fluidizado con una disolución de hidroxipropilcelulosa en etanol, y adicionalmente con una disolución de hidroxipropilmetilcelulosa ftalato o un copolímero entérico de metacrilato en agua/etanol, con lo que pueden producirse comprimidos entéricos dotados de un recubrimiento intermedio.

Según la presente invención, es posible estabilizar el muy inestable rabeprazol de sodio. Se muestran a continuación ejemplos de este efecto.

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

50 Se mezclaron en un mortero 50 mg de rabeprazol de sodio y 450 mg de los aditivos mostrados en la tabla siguiente.

Se introdujo la mezcla en un vial de vidrio transparente y se almacenó en un lugar frío o a 60°C o 40°C a un

5 75% de humedad relativa durante 1 semana, y se determinó su contenido mediante cromatografía líquida de alta resolución. Suponiendo que el contenido de la muestra almacenada en el lugar frío es de 100%, se muestran en las Tablas 1 a 3 los grados de contenido residual en las condiciones respectivas. Adicionalmente, se evaluaron visualmente sus cambios de coloración. El rabeprazol de sodio usado era amorfo en la Tabla 1 y cristalino en las Tablas 2 y 3. En la Tabla 1, se combinó con el control hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (expresada como L-HPC), usada como agente disgregante además del rabeprazol de sodio amorfo; en la Tabla 2, se usó una muestra que incorporaba adicionalmente hidróxido de aluminio (expresado como Al(OH)₃) en la tabla, concretamente, una sal inorgánica alcalina usada como antiácido; y en la Tabla 3, se usó como aglutinante una muestra que incorporaba polivinilpirrolidona (expresada como PVP en la tabla).

10 Tabla 1. Ensayo de compatibilidad de rabeprazol de sodio

		60°C	40°C-75% HR
Control	Rabeprazol de sodio (amorfo)	99,1	93,9
	Rabeprazol de sodio + L-HPC	80,4	73,3
La presente solicitud	Rabeprazol de sodio + crospovidona	98,1	90,4

Unidad: %

Tabla 2. Ensayo de compatibilidad de rabeprazol de sodio (cristalino)

		60°C	40°C-75% HR
Control	Rabeprazol de sodio (cristalino)	99,8	91,8
	Rabeprazol de sodio + L-HPC	62,2	75,0
	Rabeprazol de sodio + Al(OH) ₃	36,9	26,2
La presente solicitud	Rabeprazol de sodio + crospovidona	93,3	89,5
	Rabeprazol de sodio + Na ₂ CO ₃	99,1	90,3
	Rabeprazol de sodio + Arg + Asp	97,5	90,7

Unidad: %

Tabla 3: Ensayo de compatibilidad de rabeprazol de sodio (cristalino)

		60°C	40°C- 75% HR
Control	Rabeprazol de sodio (cristalino)	97,3	86,9
	Rabeprazol de sodio + PVP	89,5	67,7
	Rabeprazol de sodio + hidroxipropilcelulosa (ref)	92,0	86,9
	Rabeprazol de sodio + Na ₂ CO ₃ (ref)	93,0	82,8
	Rabeprazol de sodio + NaOH	91,6	98,8
	Rabeprazol de sodio + KOH (ref)	92,6	96,8
	Rabeprazol de sodio + Eudragit E (ref)	102,4	86,0
	Rabeprazol de sodio + K ₂ CO ₃ (ref)	104,5	81,3

Unidad: %

15 20 Cualquier cambio de coloración de las muestras combinadas según la presente invención era menor que los de los controles. Adicionalmente, resulta evidente a partir de los resultados de estabilidad del contenido de las Tablas 1 a 3 que los ingredientes usados, es decir, carbonato de sodio (como sustancia de referencia expresada como Na₂CO₃ en la tabla), carbonato de potasio (como sustancia de referencia expresada como K₂CO₃ en la tabla), hidróxido de sodio (como sustancia de referencia expresada como NaOH en la tabla), hidróxido de potasio (como sustancia de referencia expresada como KOH), copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (como sustancia de referencia expresada como Eudragit E®), arginina, aspartato (como sustancias de referencias expresadas como Arg, Asp en la tabla), hidroxipropilcelulosa (como sustancia de referencia) y crospovidona estabilizan el compuesto de tipo imidazol.

Efecto del carbonato de sodio como sustancia de referencia en comprimidos

5 Se almacenaron a 40°C con 75% de humedad relativa durante una semana comprimidos que contenían diferentes cantidades de carbonato de sodio, obtenidos en el ejemplo 4 a 9 mostrados a continuación, y se mostraron en la Tabla 4 los contenidos de rabeprazol de sodio en los comprimidos determinados mediante cromatografía líquida de alta eficacia.

Tabla 4. Evaluación de estabilidad de formulaciones de comprimido mediante granulación en húmedo

Formulación	Ej. Ref. 4	Ej. Ref. 5	Ej. Ref. 6	Ej. Ref. 7	Ej. Ref. 8	Ej. Ref. 9
(1 semana)						
Lugar frío	99,4	99,0	98,7	99,4	99,5	98,9
40°C, 75% de HR	83,8	85,7	85,1	92,5	92,8	95,5
(1 mes)						
Lugar frío	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,6
25°C, 75% de HR	97,8	98,5	98,3	99,2	99,3	99,3

Unidad: %

Debido a que la estabilidad del contenido de rabeprazol de sodio en los comprimidos mejora dependiendo de la cantidad de carbonato de sodio añadido, resulta evidente el efecto del carbonato de sodio añadido.

Efecto de la crospovidona en comprimidos

10 Se almacenaron a 40°C a 75% de humedad relativa durante 1 semana comprimidos que contenían diferentes cantidades de crospovidona en polvo, obtenidos en los ejemplos 10 a 12 mostrados a continuación, y se mostraron en la Tabla 5 los contenidos de rabeprazol de sodio en los comprimidos determinados por cromatografía líquida de alta resolución. Los comprimidos estaban sujetos a un cambio de coloración menor a medida se incrementaba la cantidad de crospovidona en polvo añadida.

15 Tabla 5. Estabilidad de comprimidos con adición de crospovidona por granulación en húmedo

Formulación	Ej. Ref. 10	Ej. Ref. 11	Ej. Ref. 12
(1 semana)			
Lugar frío	99,7	99,7	99,7
40°C, 75% de HR	97,8	98,5	98,3
(1 mes)			
Lugar frío	99,4	99,0	98,7
40°C, 75% de HR	83,8	85,7	85,1

Unidad: %

Resulta evidente que la estabilidad del rabeprazol de sodio mejora al añadir crospovidona.

Efecto de crospovidona finamente molida en comprimidos

20 Se almacenaron en un lugar frío o a 25°C a un 75% de humedad relativa durante 1 mes comprimidos que contenían crospovidona que tenía diferentes diámetros medios de partícula, obtenidos en los ejemplos de referencia 16 a 18 mostrados a continuación, y se evaluó su grosor para evaluar la relación de hinchamiento de los comprimidos almacenados a 25°C y 75% de humedad relativa con el hinchamiento de los comprimidos almacenados en el lugar frío. Los resultados fueron que las relaciones de hinchamiento de los comprimidos que contienen crospovidona que tienen diámetros medio de partícula de 51 µm, 12 µm y 6 µm eran de 1,61, 1,48 y 1,43, respectivamente.

25 Cuanto menor era el diámetro de partícula medio de la crospovidona, menor se volvía la relación de hinchamiento de los comprimidos. Por lo tanto, a medida que la crospovidona se va haciendo un polvo fino con un diámetro medio de partícula pequeño, se reduce el agrietamiento o deformación resultantes del hinchamiento de los

comprimidos. En consecuencia, resulta evidente que la reducción del tamaño de partícula de crosprovidona contribuye a la mejoría de la estabilidad de los comprimidos.

Efecto de un recubrimiento resistente a la humedad aplicado sobre comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico

5 Se almacenaron a 25°C y 75% de humedad relativa durante 1 semana comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico y comprimidos recubiertos tanto con un recubrimiento entérico como con un recubrimiento resistente a la humedad, obtenidos en los ejemplos 19 a 20 mostrados a continuación, y se determinó el contenido de análogo de rabeprazol (impurezas) en los comprimidos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados indicaban que los contenidos del análogo de rabeprazol (impurezas) en los comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico y los comprimidos recubiertos tanto con un recubrimiento entérico como con un recubrimiento resistente a la humedad eran de 2,38 y 2,23%, respectivamente.

Resulta evidente que los comprimidos recubiertos tanto con un recubrimiento entérico como con un recubrimiento resistente a la humedad poseen una estabilidad mayor o igual que los comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico.

15 Se almacenaron en un lugar frío o a 40°C con 75% de humedad relativa durante 1 semana comprimidos de placebo obtenidos en los ejemplos 21 a 23 mostrados a continuación, y se evaluó entonces su grosor para evaluar la relación de hinchamiento de los comprimidos almacenados a 40°C con 75% de humedad relativa con el hinchamiento de los comprimidos almacenados en el lugar frío. Los resultados indicaban que las relaciones de hinchamiento de los comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico, los comprimidos preparados recubriendo dichos comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico con un recubrimiento resistente a la humedad y los comprimidos preparados recubriendo dichos comprimidos recubiertos con recubrimiento entérico con un recubrimiento resistente a la humedad consistente en HA (Sankyo) (concretamente, una mezcla de poli(aminoacetato de vinilacetaldietilo), hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol y talco) eran de 1,15, 1,03 y 1,12, respectivamente.

25 Puesto que el grado de hinchamiento de los comprimidos recubiertos tanto con un recubrimiento entérico como con un recubrimiento resistente a la humedad es menor durante el almacenamiento que el de los comprimidos recubiertos con recubrimiento entérico solo, resulta evidente que mejora la estabilidad de la forma de los comprimidos.

Efecto de un antioxidante añadido a la porción de núcleo que contiene rabeprazol de sodio

30 En comprimidos que contenían una cantidad diferente de peróxido, obtenidos en los ejemplos 24 a 26 a continuación, se midió el contenido de un análogo de rabeprazol de sodio (impurezas) mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados indicaban que las cantidades de análogo de rabeprazol iniciales en los comprimidos que incorporaban crosprovidona que contenían 18 ppm, 190 ppm y 310 ppm de peróxido eran de 0,65%, 0,88% y 1,13%, respectivamente, indicando que a medida que aumenta la cantidad de peróxido en la crosprovidona, se promueve la descomposición del rabeprazol de sodio aumentando la cantidad de análogo.

35 Adicionalmente, se tomó exactamente 1 g de crosprovidona que contenía 201 ppm de peróxido y se añadió sulfito de sodio (cantidades: 4 niveles, concretamente: sin adición, 0,02%, 0,05% y 0,10%) a la misma, se agitó bien y se determinó la cantidad de peróxido en la mezcla según un procedimiento de ensayo descrito en la farmacopea japonesa. Los resultados indicaban que las cantidades de peróxido en las composiciones en que las cantidades de sulfito de sodio añadidas eran nula, 0,02%, 0,05% y 0,10% eran de 201 ppm, 184 ppm, 108 ppm y 0 ppm, respectivamente, indicando que a medida que aumentaba la cantidad de sulfito de sodio añadida, se reducía la cantidad de peróxido.

40 A partir de lo anterior, resulta evidente que la estabilidad del compuesto de tipo bencimidazol en una preparación farmacéutica mejora al añadir el antioxidante a una porción del núcleo de comprimidos que contiene rabeprazol de sodio y crosprovidona.

EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describe más detalladamente con referencia a los ejemplos.

45 **Ejemplo de referencia 1:**

Se añadieron 10 g de carbonato de sodio y 100 g de manitol a 10 g de rabeprazol de sodio y se mezclaron, se añadieron gradualmente 2,5 g de hidroxipropilcelulosa disuelta en etanol a la mezcla con agitación para preparar gránulos, que se secaron y tamizaron seguido de la adición de estearato de calcio y la formación de comprimidos, dando comprimidos de 120 mg de peso cada uno que contenían 10 mg de rabeprazol de sodio.

50 **Ejemplo de referencia 2:**

Se pulverizaron los comprimidos obtenidos en el ejemplo 1 usando un granulador de lecho fluidificado con una disolución de 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa ftalato disueltos en un disolvente mixto de agua y etanol (2:8),

produciendo comprimidos entéricos.

Ejemplo de referencia 3:

5 Se pulverizaron los comprimidos obtenidos en el ejemplo 1 usando un granulador de lecho fluidificado con una disolución de hidroxipropilmetilcelulosa en etanol, produciendo comprimidos entéricos de la misma manera que en el ejemplo 2.

Ejemplos de referencia 4 a 9

10 Se añadieron de 0 a 10 g de carbonato de sodio y de 15 a 90 g de manitol a 10 g de rabeprazol de sodio, se mezclaron y se añadieron gradualmente 0,7 a 2 g de hidroxipropilcelulosa disuelta en etanol a la mezcla para preparar gránulos con agitación en un proceso de granulación en húmedo, preparando por tanto gránulos que contienen rabeprazol de sodio. Se añadieron gradualmente 2 g de hidroxipropilcelulosa disueltos en etanol a 100 g de manitol produciendo gránulos con agitación en un proceso en húmedo para preparar gránulos de placebo. Se mezclaron entonces los gránulos del fármaco principal con los gránulos de placebo, se añadieron crospovidona al 5% y una pequeña cantidad de estearato de magnesio a los mismos en forma de polvo, y se formaron comprimidos dando 15 comprimidos de 100,5 mg de peso cada uno que contienen 10 mg de rabeprazol de sodio. Se muestra cada formulación en la Tabla 6.

Tabla 6. Formación de comprimidos mediante granulación en húmedo

Formulación		Ej. Ref. 4	Ej. Ref. 5	Ej. Ref. 6	Ej. Ref. 7	Ej. Ref. 8	Ej. Ref. 9
Gránulo activo	Rabeprazol de sodio anhidro	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Carbonato de sodio	-	-	-	5,0	5,0	10,0
	Manitol	82,0	30,0	20,0	25,0	15,0	20,0
	Hidroxipropilcelulosa	2,0	1,0	0,7	1,0	0,7	1,0
	Subtotal	94,0	41,0	30,7	41,0	30,7	41,0
Gránulos de placebo	Manitol	-	52,0	62,1	52,0	62,1	52,0
	Hidroxipropilcelulosa	-	1,0	1,2	1,0	1,2	1,0
	Subtotal	0,0	53,0	63,3	53,0	63,3	53,0
Polvo añadido	Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Subtotal	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Total		100,5	100,5	100,5	100,5	100,5	100,5

Unidad:
mg

Ejemplos de referencia 10 a 12

20 Se obtuvieron los comprimidos de la misma manera que en los ejemplos 4 a 9, excepto porque las cantidades de crospovidona en polvo añadidas estaban en 3 niveles: es decir, 0, 2,5 y 5%. Se muestra cada formulación en la Tabla 7.

Tabla 7. Formulación de comprimidos con adición de crospovidona mediante granulación en húmedo

Formulación		Ej. Ref. 10	Ej. Ref. 11	Ej. Ref. 12
Gránulo activo	Rabeprazol de sodio (cristalino)	10,0	10,0	10,0
	Carbonato de sodio anhidro	5,0	5,0	5,0
	Manitol	25,0	25,0	25,0
	Hidroxipropilcelulosa	1,0	1,0	1,0
	Subtotal	41,0	41,0	41,0
Gránulos de placebo	Manitol	56,9	54,4	52,0
	Hidroxipropilcelulosa	1,1	1,1	1,0
	Subtotal	58,0	55,5	53,0
Polvo añadido	Crospovidona	-	2,5	5,0
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
	Subtotal	1,5	4,0	6,5
Total		100,5	100,5	100,5

Unidad: mg

Ejemplos de referencia 13 a 14

5 Según las dos formulaciones mostradas en la Tabla 8, se añadieron de 0 a 50 g de carbonato de sodio, de 79,3 a 84,3 mg de manitol, 4,2 g de crospovidona y 1,5 g de estearato de magnesio a 10 mg de rabeprazol de sodio, se mezclaron bien y se formaron comprimidos directamente, dando comprimidos de 100 mg de peso cada uno que contenían 10 mg de rabeprazol de sodio.

Tabla 8. Formulación de comprimido mediante formación de comprimidos directa

Formulación	Ej. ref. 13	Ej. Ref. 14
Rabeprazol de sodio (cristalino)	10,0	10,0
Carbonato de sodio anhidro	-	5,0
Manitol	84,3	79,3
Crospovidona	4,2	4,2
Estearato de magnesio	1,5	1,5
Total	100,0	100,0

unidad: mg

Ejemplo de referencia 15

10 Se añadieron 50 g de carbonato de sodio y 2 g de estearato de magnesio a 100 g de rabeprazol de sodio, se mezclaron bien para preparar gránulos en un proceso de granulación por compresión en seco, preparando gránulos del fármaco principal. Separadamente, se añadieron 75,3 mg de manitol a 4,2 g de crospovidona, se mezcló bien y se añadieron gradualmente 2,3 g de hidroxipropilcelulosa disuelta en etanol a los mismos para preparar gránulos con agitación en un proceso en húmedo, preparando gránulos de placebo. Se mezclaron entonces los gránulos del fármaco principal con los gránulos de placebo, se añadió una pequeña cantidad de estearato de magnesio a los mismos en forma de polvo y se formaron comprimidos, dando comprimidos de 100 mg de peso cada uno que contenían 10 mg de rabeprazol de sodio como se muestra en la Tabla 9.

15

Tabla 9. Formulación de comprimidos por granulación en seco

Formulación		Ej. Ref. 15
Gránulo activo	Rabeprazol de sodio (cristalino)	10,0
	Carbonato de sodio anhidro	5,0
	Estearato de magnesio	0,2
	Subtotal	15,2
Gránulos de placebo	Manitol	76,8
	Crospovidona	4,2
	Hidroxipropilcelulosa	2,3
	Subtotal	83,3
Polvo añadido	Estearato de magnesio	1,5
Total		100,0

Unidad: mg

Ejemplos de referencia 16 a 18

5 Se mezclaron 527 g de crospovidona que tenía un diámetro medio de partícula diferente y 20 g de hidroxipropilcelulosa con 100 g de rabeprazol de sodio y se añadieron 3 g de estearato de magnesio a los mismos en forma de polvo, seguido de la formación de comprimidos, dando comprimidos de 65 mg de peso cada uno que contenían 10 mg de rabeprazol de sodio como se muestra en la Tabla 10. La crospovidona usada es un producto de BASF Ltd., y su diámetro medio es de 51 µm para Colidone CL™, de 12 µm para Colidone CLM™ y de 6 µm para un producto molido en molino de martillos de Colidone CLM™.

Tabla 10. Formulaciones que contienen crospovidona que tienen diferentes diámetros de partícula

Formulación	Ej. Ref. 16	Ej. Ref. 17	Ej. Ref. 18
Rabeprazol de sodio	10,0	10,0	10,0
Crospovidona (Colidone CL)	52,7	-	-
Crospovidona (Colidone CLM)	-	52,7	-
Crospovidona (producto molido de Colidone CLM)	-	-	52,7
Hidroxipropilcelulosa	2,0	2,0	2,0
Estearato de magnesio	0,3	0,3	0,3
Subtotal	65,0	65,0	65,0

Unidad: mg

10 Nota: Diámetros medios

Crospovidona (Colidone CL): 51 µm

Crospovidona (Colidone CLM): 12 µm

Crospovidona (producto molido de Colidone CLM): 6 µm

Ejemplos 19 a 20

15 Se granuló la porción de un núcleo que contenía rabeprazol de sodio con etanol y se recubrió con un recubrimiento intermedio hidrosoluble que contenía etilcelulosa, crospovidona y estearato de magnesio. Adicionalmente, se recubrieron los gránulos resultantes con un recubrimiento, dando comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico o tanto con un recubrimiento entérico como con un recubrimiento resistente a la humedad. Se muestra la

formulación en la Tabla 11.

Tabla 11. Formulación de una preparación farmacéutica que tiene un recubrimiento entérico y un recubrimiento resistente a la humedad aplicado sobre el mismo

Formulación		Ej. 19	Ej. 20
Núcleo	Rabeprazol de sodio	10,0	10,0
	Manitol	36,2	36,2
	Crospovidona	15,6	15,6
	Hidróxido de sodio	0,1	0,1
	Carbonato de sodio anhidro	5,0	5,0
	Hidroxipropilcelulosa	2,0	2,0
	Estearato de magnesio	1,1	1,1
	Subtotal	70,0	70,0
Recubrimiento intermedio	Etilcelulosa	0,5	0,5
	Crospovidona	1,0	1,0
	Estearato de magnesio	0,1	0,1
	Subtotal	1,6	1,6
Recubrimiento entérico	Hidroxipropilcelulosa ftalato	8,0	8,0
	Monoglicérido	0,8	0,8
	Talco	0,75	0,75
	Oxido de titanio	0,4	0,4
	Óxido de hierro amarillo	0,05	0,05
	Subtotal	10,0	10,0
Recubrimiento resistente a la humedad	Hidroxipropilmetilcelulosa	-	3,0
	Macrogol	-	0,6
	Talco	-	1,4
	Subtotal	-	5,0
Total		81,6	86,6

Unidad: mg

Ejemplos 21 a 23

- 5 Se prepararon como comprimidos de placebo que no contenían el compuesto de tipo bencimidazol comprimidos que tenían una capa intermedia hidrosoluble de hidroxipropilcelulosa aplicada sobre una porción del núcleo de los mismos. Se recubrieron adicionalmente los comprimidos con un recubrimiento entérico para preparar comprimidos recubiertos con un recubrimiento entérico y se pulverizaron adicionalmente los comprimidos recubiertos con recubrimiento entérico con azúcar blanco o HA (Sankyo), preparando comprimidos recubiertos con un recubrimiento resistente a la humedad. Se muestra la formulación en la Tabla 12.
- 10

Tabla 12. Formulación de placebo

Formulación		Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23
Núcleo	Manitol	31,8	31,8	31,8
	Crospovidona (Colidone CLM)	27,7	27,7	27,7
	Hidroxipropilcelulosa	5,0	5,0	5,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5
	Subtotal	65,0	65,0	65,0
Recubrimiento intermedio	Hidroxipropilcelulosa	3,0	3,0	3,0
Recubrimiento entérico	Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	8,0	8,0	8,0
	Monoglicérido	0,8	0,8	0,8
	Talco	0,75	0,75	0,75
	Oxido de titanio	0,4	0,4	0,4
	Oxido de hierro amarillo	0,05	0,05	0,05
	Subtotal	10,0	10,0	10,0
Recubrimiento resistente a la humedad	Azúcar blanco	-	10,0	-
	HA (Sankyo)*	-	-	10,0
Total		78,0	88,0	88,0

Unidad: mg

Nota: HA (Sankyo)*

Una mezcla de poli(aminoacetato de vinilacetaldietilo), hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol y talco.

Ejemplos de referencia 24 a 26

5

Se obtuvieron comprimidos que contenían crospovidona con diferentes contenidos de rabeprazol de sodio y un peróxido, hidróxido de sodio y carbonato de sodio mediante granulación en un proceso en húmedo, según la formulación de la Tabla 13.

Tabla 13. Formulación que contiene crospovidona con diferentes contenidos de peróxido

Formulación	Ej. 24	Ej. 25	Ej. 26
Rabeprazol de sodio	10,0	10,0	10,0
Manitol	36,9	36,9	36,9
Crospovidona (INF-10)*1	14,0	-	-
Crospovidona (INF-10)*2	-	14,0	-
Crospovidona (Colidone CLM)*3	-	-	14,0
Crospovidona (Colidone CL)	14,0	14,0	14,0
Hidróxido de sodio	0,5	0,5	0,5
Carbonato de sodio anhidro	2,5	2,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa	2,0	2,0	2,0
Estearato de magnesio	1,1	1,1	1,1
Total	70,0	70,0	70,0

Unidad: mg

Nota:

Crospovidona (INF-10)*1: (contenido de peróxido 18 ppm)

Crospovidona (INF-10)*2: (contenido de peróxido 190 ppm)

Crospovidona (Colidone CLM)*3: (contenido de peróxido 310 ppm)

Ejemplo 27

5 Se añadieron 43,5 g de crospovidona finamente molida y 6 g de hidroxipropilcelulosa a 30 g de rabeprazol de
10 sodio, se mezclaron bien y se añadió entonces gradualmente una disolución de hidróxido de sodio en etanol (disolución
 de 1,5 g de hidróxido de sodio disueltos en etanol) a la mezcla con agitación para preparar gránulos, seguido de secado
 y la posterior regulación del tamaño de los gránulos en un molino rápido de tipo pequeño. Se añadieron 3% de
 crospovidona y 1,6% de estearato de magnesio a los gránulos regulados, se mezclaron y se formaron comprimidos
 hasta comprimidos de 70 mg de peso cada uno que contenían 10 mg de rabeprazol de sodio.

Ejemplo 28

15 Se recubrieron los comprimidos obtenidos en el ejemplo 27 usando un granulador de capa fluidizada con una
 disolución de etanol hidratada que contenía hidroxipropilcelulosa y una pequeña cantidad de estearato de magnesio,
 dando comprimidos que tenían 2 mg de recubrimiento intermedio laminado sobre los mismos. Se pulverizaron entonces
 los comprimidos recubiertos con el recubrimiento intermedio usando un granulador de capa fluidizada con una
 disolución de etanol hidratada que contenía hidroxipropilcelulosa ftalato, monoglicérido, talco y dióxido de titanio, dando
 comprimidos entéricos recubiertos con 10 mg de recubrimiento entérico.

Ejemplo 29

20 Se pulverizaron los comprimidos entéricos obtenidos en el ejemplo 28 usando un granulador de capa fluidizada
 con agua purificada que contenía hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol 6000™ y talco, dando comprimidos recubiertos
 con 5 mg de recubrimiento resistente a la humedad.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento entérico, en la que el núcleo comprende 1 parte en peso de rabeprazol de sodio, 0,5 a 5 partes en peso de crospovidona y 0,01 a 2 partes en peso de hidróxido de sodio.
- 5 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un recubrimiento intermedio entre el núcleo y el recubrimiento entérico, en la que el recubrimiento intermedio comprende un polímero hidrosoluble, una sustancia hidrosoluble o disgregable en agua o una sustancia no hidrosoluble.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente un recubrimiento resistente a la humedad sobre el recubrimiento entérico, en la que el recubrimiento resistente a la humedad es un recubrimiento hidrosoluble o un recubrimiento no hidrosoluble.
- 10 4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el núcleo comprende adicionalmente un antioxidante.