

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 723**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)		
A61K 9/26	(2006.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 9/50	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 47/02	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2002 E 10178017 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2258351**

54 Título: **Gránulos que contienen gran cantidad de compuesto químico inestable en medio ácido**

30 Prioridad:

17.10.2001 JP 2001319444

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

24.10.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka, JP**

72 Inventor/es:

**SHIMIZU, TOSHIHIRO y
NAKANO, YOSHINORI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 426 723 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

Gránulos que contienen gran cantidad de compuesto químico inestable en medio ácido.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a gránulos estabilizados, que comprenden un alto contenido de un medicamento inestable a los ácidos, en particular, un compuesto de bencimidazol útil como un agente antiulceroso, y una sustancia inorgánica básica.

Técnica precedente

10 Puesto que los compuestos de bencimidazol tales como lansoprazol, omeprazol y rabeprazol tienen actividad inhibidora de la secreción gástrica, actividad protectora de la mucosa gástrica, etc., se usan mucho como un agente de tratamiento de úlceras pépticas.

Sin embargo, estos compuestos tienen una estabilidad inferior y son inestables a la humedad, la temperatura y la luz. En particular, son inestables a los ácidos y, cuando se formulan como una solución acuosa o una suspensión, se vuelven extremadamente inestables con la disminución del pH.

15 Además, la estabilidad en forma de preparaciones, es decir, comprimidos, polvos, gránulos finos, cápsulas, etc., se vuelve inferior que la de los compuestos solos debido a su fuerte interacción con otros componentes en las preparaciones formuladas, y se observa cambio de color o degradación durante la producción o el almacenamiento de las preparaciones. A fin de estabilizarlas, el documento JP 62-277322 A divulga gránulos entéricos, gránulos finos entéricos, etc., obtenidos combinando un agente estabilizante compuesto por una sal inorgánica básica de magnesio y/o calcio, seguido por un revestimiento entérico.

20 Entre tanto, es necesario aplicar un revestimiento entérico a un compuesto de bencimidazol debido a que el compuesto tiene tales propiedades que es poco soluble en agua y es inestable a los ácidos. Un revestimiento entérico no se disuelve en un estómago que contiene una cantidad relativamente mayor de agua, pero se disuelve en un intestino delgado que contiene una cantidad menor de agua, con lo que un compuesto de bencimidazol se disuelve y se absorbe. Esto es, puesto que se requiere que una composición que contiene un compuesto de
25 bencimidazol se desintegre rápidamente en el intestino delgado, se considera que se desean más los gránulos que tienen una superficie específica mayor, y que se desintegran o disuelven más fácilmente y rápidamente que los comprimidos.

30 En Ejemplos divulgados específicamente en el documento JP 62-277322 A, el contenido del compuesto de bencimidazol es de aproximadamente 6,3 a 11,5% basado en los gránulos entéricos totales, y la cápsula en la que se cargan los gránulos es nº 1 o 2. Pharmacy Vol. 50(3) 230-238 (1990) presenta que las cápsulas más pequeñas se administran más fácilmente en vista de una prueba organoléptica de apariencia, y un límite de un tamaño de cápsula que se puede administrar fácilmente es el nº 3. Entonces, la cápsula nº 1 o 2 puede reducir el cumplimiento terapéutico de los pacientes, en particular pacientes ancianos que tienen dificultad para tragar.

35 El documento W099/59544 divulga un comprimido oralmente desintegrable que comprende (i) gránulos finos que tienen un diámetro de las partículas medio de 400 µm o menos, gránulos finos que comprenden una composición revestida mediante una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición 10% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil frente a los ácidos y (ii) un aditivo.

40 El documento EP 1108425 A 1 divulga preparaciones aglomeradas estables que contienen bencimidazol o bencimidazoles sustituidos o sus sales, que comprenden una cantidad de ingrediente activo de entre 1 y 50 mg, un núcleo inerte de simetría esférica con un diámetro de 600-1.000 µm, constituido por excipientes inertes, revestido con una capa activa que contiene al menos un bencimidazol sustituido en forma micronizada y diversos excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, mezclados en proporciones adecuadas a fin de permitir la disgregación de las formulaciones y la disolución del ingrediente o los ingredientes activos de un modo apropiado, revestida a su vez
45 con una capa aislante de naturaleza estrictamente polimérica, soluble en agua, libre de sales metálicas alcalinas y/o alcalinotérreas, de un grosor mínimo de 15 µm, estando revestida esta capa finalmente con una capa gastrorresistente o entérica de una grosor mínimo de 30 µm.

50 El documento WO 2004/016242 divulga un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica unitaria estable, oral y múltiple que contiene una gran concentración de bencimidazol de hasta aproximadamente 40% p/p sin el uso de bencimidazol micronizado, agentes desintegrantes y cargas. Los tensioactivos están en estas composiciones en la capa de polímero entérica y no en contacto con el bencimidazol.

Objetivos de la invención

A fin de facilitar la administración a los pacientes, en particular, pacientes ancianos o pediátricos que tienen dificultad para tragar, y mejorar el cumplimiento terapéutico, un objetivo de la presente invención es producir gránulos entéricos estables que comprendan un medicamento inestable a los ácidos que incluye un compuesto de

bencimidazol en un alto contenido y una sal inorgánica básica, y dar un tamaño de una cápsula en la que estén cargados los gránulos entéricos adecuada para una fácil administración.

Sumario de la invención

5 Los presentes inventores han encontrado que, en gránulos que contienen un medicamento inestable a los ácidos, en particular, un compuesto de bencimidazol, y una sal inorgánica básica como un agente estabilizante, y que están revestidos con capas o agentes entéricos, el medicamento inestable a los ácidos se puede estabilizar incluso en una alta concentración y un alto contenido, y se puede administrar fácilmente a los pacientes con un cumplimiento terapéutico mejorado ajustando apropiadamente una relación de combinación de la sal inorgánica básica al medicamento inestable a los ácidos y un tamaño de las partículas medio. Los presentes inventores han estudiado
10 adicionalmente y, como resultado, se ha completado la presente invención.

Esto es, la presente invención proporciona:

15 Cápsulas que contienen gránulos que comprenden una capa de ingrediente principal que contiene lansoprazol o un isómero R del mismo en una cantidad de 14% en peso a 20% en peso basada en los gránulos totales, y una o más sales inorgánicas básicas seleccionadas del grupo que consiste en sales básicas de magnesio y calcio en una cantidad de 0,2 partes en peso a 0,4 partes en peso basada en 1 parte en peso de lansoprazol o un isómero R del mismo; una capa de revestimiento intermedio que está formada sobre la capa de ingrediente principal; y una capa de revestimiento entérico que está formada sobre la capa de revestimiento intermedio, y que tiene un tamaño de las partículas medio de 1000 µm a 2000 µm medido usando un método de tamizado y calculado basado en una media de mallas de los correspondientes tamices y distribución de pesos, seleccionadas de:

20 (i) cápsulas de nº 3 a 5 que comprenden 30 mg de lansoprazol o un isómero R del mismo por una cápsula;

(ii) cápsulas de nº 4 a 5 que comprenden 15 mg de lansoprazol por una cápsula;

(iii) cápsulas de nº 1 a 3 que comprenden 60 mg de lansoprazol o un isómero R del mismo por una cápsula;

y

(iv) cápsulas de nº 2 a 4 que comprenden 40 mg de un isómero R de lansoprazol por una cápsula.

25 Descripción detallada de la invención

Los gránulos de la presente invención se caracterizan porque contienen lansoprazol o un isómero R del mismo en alta concentración, y tienen, al menos, una capa de ingrediente principal, una capa de revestimiento intermedio que está formada sobre la capa de ingrediente principal, y además una capa de revestimiento entérico que está formada sobre la capa de revestimiento intermedio. El lansoprazol o un isómero R del mismo como el ingrediente activo
30 principal está contenido en la capa de ingrediente principal pero, estructuralmente, la capa de ingrediente principal puede tener una construcción tal que además tiene un núcleo en la misma. Y la capa de revestimiento intermedio que está formada entre la capa de ingrediente principal y la capa de revestimiento entérico tiene una función de estabilización del medicamento inestable a los ácidos contenido en la capa de ingrediente principal al evitar el contacto directo entre la capa de ingrediente principal y la capa de revestimiento entérico.

35 El medicamento inestable a los ácidos en la presente invención se vuelve inestable cuando se expone a un ácido. El medicamento inestable a los ácidos es un inhibidor de bombas de protones (PPI, por sus siglas en inglés) que tiene actividad antiulcerosa.

El lansoprazol es 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

40 El compuesto anterior puede ser una modificación racémica o el isómero R ópticamente activo. El isómero ópticamente activo (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (posteriormente en la presente memoria denominado lansoprazol R) es particularmente adecuado en la presente invención. Habitualmente, el lansoprazol, el isómero R de lansoprazol, está preferiblemente en forma de cristales. Sin embargo, pueden usarse no solo compuestos cristalinos sino también compuestos amorfos debido a que estos compuestos se estabilizan al formularse como preparaciones y, adicionalmente, estos compuestos se estabilizan más al combinar
45 una sal inorgánica básica en los mismos y proporcionar una capa de revestimiento intermedio.

Como una sal del compuesto, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de la misma incluyen una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un aminoácido básico y similares.

50 Ejemplos preferidos de la sal con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de amonio y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen sales con alquilaminas (trimetilamina, trietilamina, etc.), aminas heterocíclicas (piridina, picolina, etc.), alcanolaminas (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.),

diciclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Entre estas sales, se prefiere una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo. Entre otras, se prefiere una sal de sodio.

- 5 El compuesto se puede preparar mediante métodos conocidos de por sí, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos JP 61-50978 A, Patente de EE. UU. nº 4.628.098, JP 10-195068 A, WO 98/21201, JP 52-62275 A, JP 54-141783 A y similares, o métodos similares. El compuesto ópticamente activo se puede obtener mediante un método de resolución óptica (método de fraccionación y recristalización, método en columna quiral, método del diastereoisómero, un método que usa microorganismos o enzimas y similares), un método de oxidación asimétrica y similares. El isómero R de lansoprazol también se puede preparar mediante un procedimiento descrito, por ejemplo, en los documentos WO 00-78745, WO 01/83473 y similares.

El compuesto de bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa usado en la presente invención es lansoprazol o un isómero R ópticamente activo del mismo; en particular, se prefiere más un isómero R.

La cantidad de lansoprazol es de aproximadamente 14% en peso a aproximadamente 20% en peso.

- 15 Las sales inorgánicas básicas usadas en la presente invención incluyen sales inorgánicas básicas de magnesio y calcio. Una preferida es una sal inorgánica básica de magnesio.

Ejemplos de la sal inorgánica básica de magnesio incluyen carbonato magnésico triturado, carbonato magnésico, óxido magnésico, hidróxido magnésico, metasilicato de aluminato magnésico, silicato magnésico, aluminato magnésico, hidrotalcita sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ e hidróxido de alúmina y magnesio $[2,5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$, preferiblemente carbonato magnésico triturado, carbonato magnésico, óxido magnésico, hidróxido magnésico y similares.

Ejemplos de la sal inorgánica básica de calcio incluyen carbonato cálcico precipitado, hidróxido cálcico y similares.

Ejemplos más preferidos de la sal inorgánica básica incluyen carbonato magnésico triturado, carbonato magnésico, óxido magnésico, hidróxido magnésico y similares.

- 25 La sal inorgánica básica usada en la presente invención puede ser una sal cuya solución o suspensión acuosa al 1% tenga un pH básico (pH 7 o superior).

La sal inorgánica básica se puede formular sola o en una combinación de dos o más de las mismas. La sal inorgánica básica (preferiblemente carbonato magnésico) se formula en una cantidad de 0,2 a 0,4 partes en peso basada en 1 parte en peso de lansoprazol.

- 30 Cuando el tamaño de las partículas es menor, es difícil incrementar la concentración del compuesto de bencimidazol debido a que la superficie específica se vuelve mayor, lo que requiere una mayor cantidad de una capa o agente entérico. Esto es, en la presente invención, ha sido posible disminuir la cantidad de una capa o agente entérico, incrementando de ese modo la concentración del compuesto de bencimidazol. El tamaño de las partículas medio es de 1.000 a 2.000 μm . Los gránulos pueden contener partículas que tienen un tamaño de las partículas de aproximadamente 400 a aproximadamente 3.000 μm , preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.500 μm , con tal de que su tamaño de las partículas medio, como un todo, esté dentro del intervalo anterior.

El tamaño de las partículas se mide usando un método de tamizado (Powder - Theory and Application -, p 475, 1979, Maruzen), y el tamaño de las partículas medio se calcula basándose en la media de mallas de los tamices correspondientes y la distribución de pesos. Esto es, la determinación de la media aritmética se realiza basándose en un producto de una media y cada peso.

- Los gránulos de la presente invención se pueden preparar mediante un método de granulación conocido. Ejemplos del método de granulación incluyen un método de granulación giratorio (p. ej. método de granulación centrífugo en lecho fluido), un método de granulación fluidizado, un método de granulación con agitación (p. ej. método de granulación fluidizado con agitador) y similares. Entre ellos, se prefieren un método de granulación giratorio y un método de granulación con agitación (método de granulación fluidizado con agitador).

Ejemplos específicos del método de granulación giratorio incluyen el aparato CF fabricado por Freund, etc. Ejemplos específicos del método de granulación fluidizado con agitador incluyen métodos que usan Spiral Flow fabricado por Freund, Multiplex fabricado por Powlex, New Malume fabricado por Fuji Powdal y similares. Un método para rociar una solución aglutinante se puede seleccionar apropiadamente según el tipo de granulador y, por ejemplo, puede ser de un modo de rociadura superior, un modo de rociadura inferior, un modo de rociadura tangencial y similares.

Según se describe anteriormente, los gránulos de la presente invención tienen una capa de ingrediente principal que contiene un ingrediente principal, una capa de revestimiento intermedio que está formada sobre la capa de ingrediente principal, y una capa de revestimiento entérico que está formada sobre la capa de revestimiento

intermedio.

- Para obtener los gránulos que tienen esfericidad superior y una distribución más estrecha del tamaño de las partículas, en la presente invención, la capa de ingrediente principal se forma revistiendo núcleos compuestos por uno o más materiales seleccionados de sacarosa, almidón, lactosa y celulosa microcristalina con el compuesto de bencimidazol. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que tienen un núcleo mediante el método descrito en el documento JP 63-301816 A. Tales gránulos se pueden obtener mediante un método de revestimiento de un núcleo de azúcar con una mezcla de extensión pulverulenta que contiene el compuesto de bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa, la sal metálica básica, un excipiente, un agente desintegrante y similares, mientras se rociaba una solución aglutinante de hidroxipropilcelulosa sobre los núcleos de azúcar. Ejemplos de los gránulos con núcleo incluyen Nonpareil obtenidos revistiendo sacarosa (75 partes en peso) con almidón de maíz (25 partes en peso) mediante un método conocido de por sí, gránulos con núcleo esféricos que usan celulosa microcristalina, etc. Alternativamente, los gránulos con núcleo pueden ser de por sí un ingrediente activo que se convierte en la capa de ingrediente principal superior. Un tamaño de las partículas medio de los gránulos con núcleo es generalmente de 1,4 a 0,18 mm (malla 14 a 80).
- Ejemplos de los núcleos incluyen un material granulado esférico de sacarosa y almidón, un material granulado esférico de celulosa cristalina y lactosa, etc.

Es deseable que los núcleos sean tan uniformemente esféricos como sea posible a fin de reducir la variabilidad del revestimiento.

- La proporción de la capa de revestimiento a los núcleos se puede seleccionar de dentro de un intervalo tal que se puedan controlar la propiedad de disolución del compuesto de bencimidazol y un tamaño de las partículas de los gránulos. Por ejemplo, la proporción es habitualmente de aproximadamente 0,2 partes en peso a aproximadamente 5 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 partes en peso a aproximadamente 5 partes en peso basada en 1 parte en peso de los núcleos.

- Las capas de revestimiento con las que se reviste la capa de ingrediente principal pueden estar formadas por múltiples capas. Las múltiples capas de revestimiento pueden contener diversas capas de revestimiento tales como una capa de revestimiento para subrevestimiento además de la capa de revestimiento intermedio que no contiene medicamento y la capa de revestimiento entérico, y se puede seleccionar apropiadamente una combinación particular de esas capas de revestimiento.

- Al revestir entéricamente gránulos que contienen un ingrediente principal inestable tal como el compuesto de bencimidazol, etc., desde el punto de vista de una mejora en la estabilidad del ingrediente principal, es preferible disponer una capa de revestimiento intermedio entre una capa de ingrediente principal que contiene el compuesto de bencimidazol, etc. y una capa de revestimiento entérico para bloquear el contacto directo entre las capas debido a que el componente de la capa de revestimiento entérico es una sustancia ácida.

- Tal capa de revestimiento intermedio puede ser una capa de revestimiento que puede evitar el contacto entre el compuesto de bencimidazol como un elemento fundamental y una capa de revestimiento entérico, y la cantidad y el material de la capa de revestimiento no están limitados con tal de que se alcance tal objetivo. Por ejemplo, hay una capa en la que un sacárido tal como sacarosa [azúcar blanco refinado (pulverizado (azúcar en polvo) o no pulverizado), etc.], azúcar de almidón tal como almidón de maíz, lactosa, miel, alcohol sacárido (D-manitol, eritritol, etc.), etc. se formula apropiadamente en una base de polímero tal como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej. TC-5, etc.), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y similares. Además, a la capa de revestimiento intermedio se puede añadir apropiadamente un excipiente (p. ej. agente enmascarante (óxido de titanio, etc.), y un agente antiestático (óxido de titanio, talco, etc.)) que se añaden para formular como una preparación según sea necesario, según se describe posteriormente en la presente memoria.

- La cantidad de la capa de revestimiento intermedio que va a revestirse es habitualmente de aproximadamente 0,02 partes en peso a aproximadamente 1,5 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 partes en peso a aproximadamente 1 parte en peso basado en 1 parte en peso de los gránulos que contienen, por ejemplo, bencimidazol. El revestimiento puede realizarse según un método convencional. Por ejemplo, preferiblemente, estos componentes de la capa de revestimiento intermedio se diluyen con agua purificada o similares para obtener un líquido, que se rocía para el revestimiento. En este momento, es preferible realizar el revestimiento mientras se rocía un agente aglutinante de hidroxipropilcelulosa o similares.

- Ejemplos de la "capa de revestimiento entérico" que va a usarse para revestir los gránulos en la presente invención incluyen bases acuosas de polímero entérico tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, carboximetilcelulosa, goma laca y similares, bases de liberación sostenida tales como copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico y similares, y plastificantes tales como un polímero soluble en agua, citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, aceite de ricino y similares. Se pueden usar solos o en una combinación de dos o más de los mismos.

La capa de revestimiento entérico es una base de polímero entérico, preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico entérico acuoso.

5 La cantidad de la capa de revestimiento entérico que se va a revestir es de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 30% en peso basada en la cantidad total de los gránulos antes de revestir el revestimiento entérico.

Además, se pueden usar aditivos para formular como preparaciones farmacéuticas, y ejemplos de los mismos incluyen excipientes (p. ej. glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, D-manitol, eritritol, maltitol, trehalosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, fosfato cálcico anhidro, carbonato cálcico precipitado, silicato cálcico, etc.), aglutinantes (p. ej. hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa sódica, α -almidón parcial, α -almidón, alginato sódico, pululano, polvo de goma arábica, gelatina, etc.), agentes desintegrantes (p. ej. hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa potásica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilalmidón, etc.), correctores (p. ej. ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfamo potásico, sormatina, sacarina sódica, glicirricina dipotásica, glutamato sódico, 5'-inosinato sódico, 5'-guanilato sódico, etc.), tensioactivos (p. ej. polisorbatos (polisorbato 80, etc.), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, laurilsulfato sódico, etc.), aromas (p. ej. aceite de limón, aceite de naranja, mentol, aceite de menta, etc.), lubricantes (p. ej. estearato magnésico, ésteres de ácido graso de sacarosa, estearilfumarato sódico, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, etc.), colorantes (p. ej. óxido de titanio, Yellow No. 5 comestible, Blue No. 2 comestible, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, etc.), antioxidantes (p. ej. ascorbato sódico, L-cisteína, sulfito sódico, etc.), agentes enmascarantes (p. ej. óxido de titanio, etc.), agentes antiestáticos (p. ej. talco, óxido de titanio, etc.) y similares.

El tamaño de las partículas de las materias primas usadas para estos materiales no está particularmente limitado, pero se prefieren partículas de aproximadamente 500 μm o menores desde el punto de vista de las propiedades de fabricación y las propiedades de administración.

Los gránulos de la presente invención se usan en cápsulas.

Desde el punto de vista del manejo fácil, se usan cápsulas. Como cápsulas, se pueden usar cápsulas de gelatina, cápsulas de HPMC, cápsulas de pululano y similares. Cuando se usan como cápsulas, las cápsulas de tamaño n° 3 a n° 5 son preferibles para una administración fácil. Para una cápsula que contiene gránulos que contienen lansoprazol, se preparan gránulos que tienen un tamaño de las partículas medio de 1000 μm a 2000 μm proporcionando una capa de revestimiento intermedio sobre una capa de ingrediente principal, que contiene lansoprazol en una cantidad de 14% en peso a 20% en peso basada en los gránulos totales y una sal básica de magnesio y/o calcio en una cantidad de 0,2 partes en peso a 0,4 partes en peso basada en 1 parte en peso de lansoprazol, y a continuación proporcionando una capa de revestimiento entérico sobre la misma, y los gránulos se cargan en una cápsula. Como una cápsula que contiene 30 mg de lansoprazol por cápsula, productos convencionales son cápsulas de n° 1 a n° 2, mientras que se pueden producir cápsulas estables de n° 3 a n° 5 según la presente invención. Además, en el caso de una cápsula que contiene 15 mg de lansoprazol por cápsula en la que se cargan los gránulos anteriores, es posible reducir el tamaño hasta cápsulas de n° 4 a n° 5. Por otra parte, en el caso de una cápsula que contiene 60 mg de isómero R de lansoprazol, son posibles cápsulas de n° 3 a n° 1. Por otra parte, en el caso de una cápsula que contiene 40 mg, son posibles cápsulas de n° 4 a n° 2 y, en el caso de una cápsula que contiene 30 mg, son posibles cápsulas de n° 5 a n° 3.

En los gránulos de la presente invención, puesto que un PPI tiene una excelente actividad antiulcerosa, actividad inhibidora de la secreción de ácidos gástricos, actividad protectora de la mucosa, actividad anti-*Helicobacter pylori* y similares, y tiene baja toxicidad, son útiles como medicina. En este caso, los gránulos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero (p. ej. un ser humano, un mono, una oveja, un caballo, un perro, un gato, un conejo, una rata, un ratón, etc.) oralmente con el propósito de tratar y prevenir úlceras pépticas (p. ej. úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, etc.), síndromes de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad del reflujo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), NUD (dispepsia no ulcerosa), cáncer de estómago (incluyendo cáncer de estómago acompañado por promoción de la producción de interleucina-1 β debido a polimorfismo genético de interleucina-1), linfoma MALT gástrico y similares, erradicar *Helicobacter pylori*, suprimir la hemorragia gastrointestinal superior debida a úlceras pépticas, úlcera por estrés agudo y gastritis hemorrágica, suprimir la hemorragia del tracto digestivo superior debida a estrés por invasión (estrés resultante de cirugía mayor que requiere un tratamiento posoperatorio intensivo, y un trastorno cerebrovascular, traumatismo craneal, insuficiencia multiorgánica y quemaduras difusas que requieren cuidados intensivos), tratar y prevenir úlceras resultantes de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; tratar y prevenir el exceso de ácido gástrico y la úlcera debida a estrés posoperatorio, y similares. Para erradicar *Helicobacter pylori*, etc., los gránulos o la cápsula de la presente invención pueden usarse junto con otro componente o componentes activos (p. ej. de 1 a 3 componente o componentes activos).

Ejemplos del "otro componente o componentes activos" incluyen sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*, agentes antimicrobianos tales como compuestos de imidazol, compuestos de quinolona y sales de bismuto. Entre otros, se

- 5 prefieren medicinas que comprenden una combinación de los gránulos o la cápsula de la presente invención y un agente antimicrobiano. Entre ellas, se prefiere una combinación con sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*, o agentes antimicrobianos tales como compuestos de imidazol. Ejemplos de la "sustancia activa anti-*Helicobacter pylori*" incluyen antibióticos de penicilina (p. ej. amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, etc.), antibióticos de cefem (p. ej. cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (p. ej. antibióticos de eritromicina tales como eritromicina, claritromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (p. ej. tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos de aminoglicósido (p. ej. gentamicina, amikacina, etc.), imipenem y similares. Entre otros, se prefieren antibióticos de penicilina y antibióticos de macrólido.
- 10 Ejemplos del "compuesto de imidazol" incluyen metronidazol, miconazol, etc. Ejemplos de la "sal de bismuto" incluyen acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. También se prefieren agentes antibacterianos de "compuestos de quinolona", y ejemplos de los mismos incluyen ofloxacina, ciprofloxacina, etc. Entre otras cosas, para erradicar *Helicobacter pylori*, se prefiere usar los gránulos o la cápsula de la presente invención en combinación con antibióticos de penicilina (p. ej. amoxicilina, etc.) y/o antibióticos de eritromicina (p. ej. claritromicina, etc.).
- 15 Por ejemplo, en el caso del lansoprazol, en muchos casos, una cápsula que contiene 15 mg convencional es un producto cargado en una cápsula nº 3, y una cápsula que contiene 30 mg convencional es un producto cargado en una cápsula nº 1. Sin embargo, según la presente invención, puesto que las cantidades de componentes distintos de un elemento fundamental pueden reducirse sin deteriorar la estabilidad del elemento fundamental y una preparación, el tamaño de una cápsula que contiene 15 mg se puede reducir hasta cápsulas de nº 4 a nº 5, y el tamaño de una cápsula que contiene 30 mg puede reducirse hasta cápsulas de nº 3 a nº 5, respectivamente.
- 20 Además, incluso en una cápsula que contiene 60 mg, es posible usar cápsulas de nº 1 a nº 3.
- Por otra parte, en el caso de un isómero ópticamente activo de lansoprazol, se pueden usar cápsulas de nº 3 a nº 5, cápsulas de nº 2 a nº 4 y cápsulas de nº 1 a nº 3 para cápsulas que contienen 30 mg, 40 mg y 60 mg, respectivamente.
- 25 Por ejemplo, debido a un alto contenido de un componente activo y una fácil administración, una cápsula que contiene 60 mg de lansoprazol o isómero R de lansoprazol es adecuada para tratar, entre otras cosas, un síntoma de hipersecreción de ácido, incluyendo los síndromes de Zollinger-Ellison.
- 30 Una dosificación diaria varía dependiendo del grado del síntoma, la edad, el sexo y el peso del sujeto, el tiempo de administración, el intervalo y el tipo de ingrediente principal o activo, etc., y no está limitada específicamente. Por ejemplo, cuando se administra oralmente a un adulto (60 kg) como un agente antiulceroso, una dosificación es de aproximadamente 0,5 a 1500 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 5 a 150 mg/día en cuanto a un componente activo. Estas preparaciones que contienen compuestos de bencimidazol se pueden administrar una vez o dividiendo en 2 a 3 veces al día.
- 35 Posteriormente en la presente memoria, la presente invención se ilustrará con más detalle mediante Ejemplos, pero la presente invención no está limitada por ellos. En los siguientes Ejemplos, se usaron lansoprazol y su isómero ópticamente activo en forma de cristales.

Ejemplos

Ejemplo Comparativo 1

- 40 Lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Gránulos esféricos que consistían en sacarosa y almidón se pusieron en una máquina de revestimiento por granulación fluidizada con agitador (MP-10 fabricada por Powlex), y la mezcla de extensión anterior de ingrediente principal se revistió mientras se rociaba una solución de hidroxipropilcelulosa (2,5%: p/p) para obtener gránulos esféricos. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 40°C durante 16 horas, y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 500 µm a 1180 µm.
- 45 Composición de los Gránulos en 150 mg
- | | |
|--|-------|
| Gránulos esféricos que consisten en sacarosa y almidón | 50 mg |
| Lansoprazol | 30 mg |
| Carbonato magnésico | 10 mg |
| Sacarosa (sacarosa pulverizada) | 30 mg |
| Almidón de maíz | 14 mg |
| Hidroxipropilcelulosa poco sustituida | 15 mg |

Hidroxipropilcelulosa	1 mg
Agua purificada	39 µl
Total	150 mg

- 5 Una suspensión entérica que tenía la siguiente composición se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada con agitador (MP-10, fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 710 a 1420 µm. En los gránulos resultantes de mezclaron talco y Aerosil, y 190 mg de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula n° 3 manualmente.

Composición de la suspensión entérica

Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (26 mg de componentes sólidos)
Talco	7,8 mg
Polietilenglicol	2,5 mg
Óxido de titanio	2,5 mg
Polisorbato 80	1,0 mg
Agua purificada	119,5 µl
Total	39,8 mg (como sólidos)

Composición de gránulos entéricos

Gránulos	150 mg
Capa de revestimiento entérico	39,8 mg
Total	189,8 mg

Composición de gránulos mixtos

Gránulos entéricos	189,8 mg
Talco	0,1 mg
Aerosil	0,1 mg
Total	190 mg

Composición de cápsula capsule

Gránulos mixtos	190 mg
Cápsula n° 3	1

- 10 Además, la distribución de tamaños de las partículas de los gránulos mixtos resultantes se midió usando un tamiz redondo, y los resultados se muestran posteriormente:

1180 µm restante	10,6%
1180/1000 µm	70,9%
1000/850 µm	12,0%
850 µm pasado	6,4%

Ejemplo 2

- 15 Lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión para la capa intermedia. Gránulos esféricos que consistían en sacarosa y almidón se pusieron en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF-360Φ fabricado por Freund), y la mezcla de extensión de ingrediente principal y la mezcla de extensión para la capa intermedia anteriores se revistieron mientras se rociaba una solución

ES 2 426 723 T3

de hidroxipropilcelulosa (2,5%: p/p) para obtener gránulos esféricos. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 40°C durante 16 horas, y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 500 µm a 1180 µm.

Composición de Gránulos en 160 mg

Gránulos esféricos que consisten en sacarosa y almidón 50 mg

Mezcla de extensión de ingrediente principal

Lansoprazol	30 mg
Carbonato magnésico	10 mg
Sacarosa (sacarosa pulverizada)	30 mg
Almidón de maíz	14 mg
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	15 mg

Mezcla de extensión para la capa intermedia

Sacarosa (sacarosa pulverizada)	5 mg
Almidón de maíz	2,5 mg
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	2,5 mg

Solución aglutinante

Hidroxipropilcelulosa	1 mg
Agua purificada	34 µl

Total 160 mg

- 5 Una suspensión entérica que tiene la siguiente composición se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada con agitador (MP-10 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 600 a 1420 µm. Se mezclaron en los gránulos resultantes talco y Aerosil, y 200 mg de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula n° 3.

10 Composición de suspensión entérica

Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)
Talco	7,8 mg
Polietilenglicol	2,5 mg
Óxido de titanio	2,5 mg
Polisorbato 80	1,0 mg
Agua purificada	119,5 µl
Total	39,8 mg (como sólidos)

Composición de gránulos entéricos

Gránulos	160 mg
Capa de revestimiento entérico	39,8 mg
Total	199,8 mg

Composición de gránulos mixtos

Gránulos entéricos	199,8 mg
Talco	0,1 mg

Aerosil	0,1 mg
Total	200 mg

Composición de cápsula

Gránulos mixtos	200 mg
Cápsula nº 3	1

Además, se midió la distribución de tamaños de las partículas de los gránulos mixtos resultantes usando un tamiz redondo, y los resultados se muestran posteriormente:

1180 µm restante	20,2%
1180/1000 µm	76,2%
1000/850 µm	3,6%
850/710 µm	0,0%
710 µm pasado	0,0%

Ejemplo de referencia 3

- 5 Se preparó una suspensión usando lansoprazol, carbonato magnésico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilcelulosa y agua purificada. Gránulos esféricos de celulosa microcristalina se pusieron en una máquina de revestimiento por granulación fluidizada con agitador (MP-10 fabricada por Powlex), y la suspensión se revistió mientras se rociaba la suspensión para obtener gránulos esféricos. Los gránulos se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 500 µm a 1180 µm.

10 Composición de Gránulos en 70 mg

Gránulos esféricos de celulosa microcristalina	20 mg
Lansoprazol	30 mg
Carbonato magnésico	10 mg
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	5 mg
Hidroxipropilcelulosa	5 mg
Agua purificada	100 µl
Total	70 mg

Una suspensión para la capa intermedia se preparó usando hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, D-manitol y agua purificada. Los gránulos que contenía lansoprazol se pusieron en una máquina de revestimiento por granulación fluidizada con agitador (MP-10 fabricada por Powlex), y una capa intermedia se revistió mientras se rociaba la suspensión para obtener gránulos esféricos. Los gránulos se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 500 µm a 1800 µm.

15

Composición de gránulos en 80 mg

Gránulos que contienen lansoprazol	70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5 mg
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	2,5 mg
D-manitol	2,5 mg
Agua purificada	40 µl
Total	80 mg

Una suspensión entérica que tenía la siguiente composición se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada con agitador (MP-10 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 600 a 1420 µm.

ES 2 426 723 T3

Se mezclaron en los gránulos resultantes talco y Aerosil, y 100 mg de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula n° 5.

Composición de suspensión entérica

Copolímero de ácido metacrílico	43,3 mg (componentes sólidos 13 mg)
Talco	3,8 mg
Polietilenglicol	1,2 mg
Óxido de titanio	1,2 mg
Polisorbato 80	0,5 mg
Agua purificada	60 µl
Total	19,7 mg (como sólidos)

Composición de gránulos entéricos

Gránulos	80 mg
Capa de revestimiento entérico	19,7 mg
Total	99,7 mg

5 Composición de gránulos mixtos

Gránulos entéricos	99,7
Talco	0,2 mg
Aerosil	0,1 mg
Total	100 mg

Composición de cápsula

Gránulos mixtos	100 mg
Cápsula n° 5	1

Además, la distribución de tamaños de las partículas de los gránulos mixtos resultantes se midió usando un tamiz redondo, y los resultados se muestran posteriormente:

1180 µm restante	5,6%
1180/1000 µm	91,3%
1000/850 µm	3,1%
850 µm pasado	0,0%

Ejemplo 4

- 10 Lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa poco sustituida e hidroxipropilcelulosa se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa poco sustituida e hidroxipropilcelulosa se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión para la capa intermedia. Gránulos esféricos que consisten en sacarosa y almidón se pusieron en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF-1300Φ fabricado por Freund) y la mezcla de extensión de ingrediente principal y la mezcla de extensión para la capa intermedia anteriores se revistieron mientras se rociaba agua purificada para obtener gránulos esféricos. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 45°C durante 18 horas, y se hicieron pasar a través de un tamiz vibratorio para obtener gránulos de 500 µm a 1180 µm.
- 15

Composición de Gránulos en 320 mg

Gránulos esféricos que consistían en sacarosa y almidón 100 mg

Mezcla de extensión de ingrediente principal

Lansoprazol	60 mg
Carbonato magnésico	20 mg
Sacarosa (sacarosa pulverizada)	60 mg
Almidón de maíz	28 mg
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,8 mg
Mezcla de extensión para la capa intermedia	
Sacarosa (sacarosa pulverizada)	10 mg
Hidroxipropilcelulosa	0,2 mg
Agua purificada	60 µl
Total	320 mg

5 Una suspensión entérica que tenía la siguiente composición se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento de lecho fluidizado (FLO-90 fabricada por Freund), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz vibratorio para obtener gránulos entéricos de 600 a 1420 µm. Se mezclaron con el gránulo resultante talco y Aerosil usando un mezclador de tamboreo (fabricado por Showa Kagakukikai-kousakusho, 130QL), y 400 mg de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula nº 1 usando un cargador de cápsulas (MATIC-90 fabricado por IMA) .

Composición de la suspensión entérica

Copolímero de ácido metacrílico	173,4 mg (componentes sólidos 52 mg)
Talco	15,6 mg
Polietilenglicol	5,0 mg
Óxido de titanio	5,0 mg
Polisorbato 80	2,0 mg
Agua purificada	239 µl
Total	76,6 mg (como sólidos)

Composición de los gránulos entéricos

Gránulos	320 mg
Capa de revestimiento entérico	79,6 mg
Total	399,6 mg

Composición de los gránulos mixtos

Gránulos entéricos	399,6 mg
Talco	0,2 mg
Aerosil	0,2 mg
Total	400 mg

10 Composición de cápsula

Gránulos mixtos	400 mg
Cápsula nº 1	1

Además, la distribución de los tamaños de las partículas de los gránulos mixtos resultantes se midió usando un tamiz redondo, y los resultados se muestran posteriormente:

1180 µm restante	2,6%
1180/1000 µm	92,2%
1000/850 µm	4,6%
850/710 µm	0,4%
710 µm pasado	0,2%

Ejemplo 5

Una composición se muestra en la Tabla 1. Isómero R de lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Además, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de la capa intermedia. Granulados esféricos que consistían en sacarosa y almidón se pusieron en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF fabricado por Freund), y la mezcla de extensión de ingrediente principal y la mezcla de extensión para la capa intermedia anteriores se revistieron sucesivamente mientras se rociaba una solución de hidroxipropilcelulosa (2%: p/p) para obtener gránulos esféricos. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: velocidad de giro del rotor: 300 rpm, velocidad de rociadura: 1,8 g/min, presión del aire de rociadura: 0,2 kg/cm² y presión de aire en la rendija: 0,2 kg/cm². Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 40°C durante 20 horas y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 710 µm a 1420 µm.

Una suspensión entérica se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (LAB-1 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 850 a 1420 µm. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: volumen del aire de entrada: 0,6 m³/min, temperatura del aire de entrada: 85°C, velocidad de rociadura: 8 g/min, y presión del aire de rociadura: 1 kg/cm².

Se mezclaron en los gránulos resultantes talco y Aerosil, y 150 mg (correspondientes a 30 mg de isómero R de lansoprazol), 200 mg (correspondientes a 40 mg de isómero R de lansoprazol) y 300 mg (correspondientes a 60 mg de isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en cápsulas n° 4, n° 3 y n° 2, respectivamente.

Ejemplo 6

Una composición se muestra en la Tabla 1. Isómero R de lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Además, sacarosa (sacarosa pulverizada), hidroxipropilcelulosa poco sustituida y óxido de titanio se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión para la capa intermedia. Gránulos esféricos que consistían en sacarosa y almidón se pusieron en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF fabricado por Freund), la mezcla de extensión de ingrediente principal y la mezcla de extensión para la capa intermedia anteriores se revistieron sucesivamente mientras se rociaba una solución de hidroxipropilcelulosa (2%: p/p) para obtener gránulos esféricos. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: velocidad de giro del rotor: 300 rpm, velocidad de rociadura: 1,8 g/min, presión del aire de rociadura: 0,2 kg/cm² y presión de aire en la rendija: 0,2 kg/cm². Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 40°C durante 20 horas y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 710 µm a 1420 µm.

Una suspensión entérica se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (LAB-1 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 850 a 1420 µm. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: volumen del aire de entrada: 0,6 m³/min, temperatura del aire de entrada: 85°C, velocidad de rociadura: 8 g/min, y presión del aire de rociadura: 1 kg/cm².

Se mezclaron en los gránulos resultantes talco y Aerosil, y 150 mg (correspondientes a 30 mg de isómero R de lansoprazol), 200 mg (correspondientes a 40 mg de isómero R de lansoprazol) y 300 mg (correspondientes a 60 mg de isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en cápsulas n° 4, n° 3 y n° 2, respectivamente.

Ejemplo 7

Una composición se muestra en la Tabla 1. Isómero R de lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada), hidroxipropilcelulosa poco sustituida y óxido de titanio se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Gránulos esféricos que consistían en sacarosa y almidón se pusieron en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF fabricado por Freund), y la mezcla de extensión anterior de ingrediente principal se revistió mientras se rociaba una solución de hidroxipropilcelulosa (2%: p/p) para obtener gránulos

esféricos. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: velocidad de giro del rotor: 300 rpm, velocidad de rociadura: 1,8 g/min, presión del aire de rociadura: 0,2 kg/cm² y presión de aire en la rendija: 0,2 kg/cm². Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 40°C durante 20 horas y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 710 µm a 1420 µm.

- 5 Una suspensión entérica se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (LAB-1 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 850 a 1420 µm. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: volumen del aire de entrada: 0,6 m³/min, temperatura del aire de entrada: 85°C, velocidad de rociadura: 8 g/min, y presión del aire de rociadura: 1 kg/cm².
- 10 Se mezclaron en los gránulos resultantes talco y Aerosil, y 150 mg (correspondientes a 30 mg de isómero R de lansoprazol), 200 mg (correspondientes a 40 mg de isómero R de lansoprazol) y 300 mg (correspondientes a 60 mg de isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en cápsulas n° 4, n° 3 y n° 2, respectivamente.

Tabla 1: Tabla de composición

15 Composición de los Gránulos en 160 mg

	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo de Referencia 7
Gránulos esféricos que consisten en sacarosa y almidón	50 mg	50 mg	50 mg
Mezcla de extensión de ingrediente principal			
Isómero R de lansoprazol	40 mg	40 mg	40 mg
Carbonato magnésico	14 mg	14 mg	14 mg
Sacarosa (sacarosa pulverizada)	26 mg	26 mg	36 mg
Almidón de maíz	9 mg	0 mg	0 mg
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10 mg	10 mg	12,5 mg
Óxido de titanio	0 mg	0 mg	6,5 mg
Mezcla de extensión para la capa intermedia			
Sacarosa (sacarosa pulverizada)	5 mg	10 mg	
Almidón de maíz	2,5 mg	0 mg	
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	2,5 mg	2,5 mg	
Óxido de titanio	0 mg	6,5 mg	
Solución aglutinante			
Hidroxipropilcelulosa	1 mg	1 mg	1 mg
Agua purificada	49 µl	49 µl	49 µl
Total	160 mg		
Composición de suspensión entérica			
Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)		
Talco	7,8 mg		
Polietilenglicol	2,5 mg		
Óxido de titanio	2,5 mg		
Polisorbato 80	1,0 mg		
Agua purificada	119,5 µl		
Total	39,8 mg (como sólidos)		

Composición de gránulos entéricos

Gránulos	160 mg
Capa de revestimiento entérico	39,8 mg
Total	199,8 mg

Composición de gránulos mixtos

Gránulos entéricos	199,8 mg
Talco	0,1 mg
Aerosil	0,1 mg
Total	200 mg

Composición de cápsulas

Isómero R de lansoprazol	correspondiente a 30 mg	correspondiente a 40 mg	correspondiente a 60 mg
Gránulos mixtos	150 mg	200 mg	300 mg
Cápsula	1 (nº 4)	1 (nº 3)	1 (nº 2)

Ejemplo de referencia 8

- 5 Una composición se muestra en la Tabla 2. Isómero R de lansoprazol, carbonato magnésico, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron a fondo para obtener una mezcla de extensión de ingrediente principal. Gránulos esféricos que consistían en sacarosa y almidón se pusieron en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF fabricado por Freund), y la mezcla de extensión de ingrediente principal anterior se revistió mientras se rociaba una solución de hidroxipropilcelulosa (2%: p/p) para obtener gránulos esféricos. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: velocidad de giro del rotor: 300 rpm, velocidad de rociadura: 1,8 g/min, presión del aire de rociadura: 0,2 kg/cm² y presión de aire en la rendija: 0,2 kg/cm². Los gránulos esféricos resultantes se secaron a vacío a 40°C durante 20 horas y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos de 710 µm a 1420 µm.
- 10
- 15 Se preparó una suspensión compuesta por hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de titanio y agua purificada mostrada en la Tabla 2. Está suspensión se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (LAB-1 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 850 a 1420 µm. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: volumen del aire de entrada: 0,8 a 1 m³/min, temperatura del aire de entrada: 85°C, velocidad de rociadura: 6 g/min, y presión del aire de rociadura: 0,8 a 1 kg/cm².
- 20 Una suspensión entérica se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (LAB-1 fabricada por Powlex), que se secaron como tales y se hicieron pasar a través de un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos de 850 a 1420 µm. Las condiciones de funcionamiento del revestimiento eran como sigue: velocidad del aire de entrada: 0,6 m³/min, temperatura del aire de entrada: 85°C, velocidad de rociadura: 8 g/min y presión del aire de rociadura: 1 kg/cm².
- 25 Se mezclaron en los gránulos resultantes talco y Aerosil, y 150 mg (correspondientes a 30 mg de isómero R de lansoprazol), 200 mg (correspondientes a 40 mg de isómero R de lansoprazol) y 300 mg (correspondientes a 60 mg de isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en cápsulas nº 4, nº 3 y nº 2, respectivamente.

Tabla 2: Tabla de composición

30 Composición de Gránulos en 141 mg

Gránulos esféricos que consisten en sacarosa y almidón	50 mg
Mezcla de extensión de ingrediente principal	
Isómero R de lansoprazol	40 mg
Carbonato magnésico	14 mg
Sacarosa (sacarosa pulverizada)	26 mg

ES 2 426 723 T3

Hidroxipropilcelulosa poco sustituida 10 mg

Solución aglutinante

Hidroxipropilcelulosa 1 mg

Agua purificada 49 µl

Total 141 mg

Composición de la suspensión de la capa intermedia

Hidroxipropilmetilcelulosa 12,5 mg

Óxido de titanio 6,5 mg

Agua purificada 171 µl

Total 19 mg (como sólidos)

Composición de gránulos revestidos con capa intermedia

Gránulos 141 mg

Revestimiento de la capa intermedia 19 mg

Total 160 mg

Composición de la suspensión entérica

Copolímero de ácido metacrílico 86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)

Talco 7,8 mg

Polietilenglicol 2,5 mg

Óxido de titanio 2,5 mg

Polisorbato 80 1,0 mg

Agua purificada 119,5 µl

Total 39,8 mg (como sólidos)

Composición de los gránulos entéricos

Gránulos 160 mg

Capa de revestimiento entérico 39,8 mg

Total 199,8 mg

5 Composición de los gránulos mixtos

Gránulos entéricos 199,8 mg

Talco 0,1 mg

Aerosil 0,1 mg

Total 200 mg

Composición de cápsulas

Isómero R de lansoprazol	equivalente a 30 mg	equivalente a 40 mg	equivalente a 60 mg
Gránulos mixtos	150 mg	200 mg	300 mg
Cápsula	1 (nº 4)	1 (nº 3)	1 (nº 2)

Experimento 1

- 5 Cada uno de los gránulos entéricos (gránulos mixtos) preparados en los Ejemplos 1 y 2 se almacenó en una botella cerrada herméticamente bajo 40°C/75% de HR durante 24 semanas y, posteriormente, se midieron un cambio en el contenido (cantidad restante) y la apariencia (ΔE). El contenido se midió mediante un método de HPLC. El cambio de apariencia (ΔE) se obtuvo midiendo una diferencia de color (ΔE) usando el ordenador cromático SM SM-5 (fabricado por Suga Shikenki). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Condiciones de almacenamiento	Ejemplo 1		Ejemplo 2	
	ΔE	Contenido (cantidad restante)	ΔE	Contenido (cantidad restante)
Iniciales	-	100%	-	100%
40°C 75% HR cerrado herméticamente 4W	1,73	100,0%	2,84	99,7%
40°C 75% HR cerrado herméticamente 12W	7,27	100,0%	3,79	99,9%
40°C 75% HR cerrado herméticamente 24W	3,88	98,7%	5,06	100,4%

Como resultado, se revelaba que los gránulos de la presente invención tenían menos cambio de apariencia y un contenido estable.

10 Experimento 2

Cada uno de los gránulos entéricos (gránulos mixtos) preparados en los Ejemplos 5 a 8 se almacenó en una botella de vidrio cerrada herméticamente a 60°C durante 2 semanas y, posteriormente, se midió el contenido (cantidad restante). El contenido se midió mediante un método de HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 4. El cambio de apariencia de las preparaciones de los Ejemplos 7 y 8 se observaba mal a simple vista.

15 Tabla 4: Resultados de la prueba de estabilidad de los Ejemplos 5 a 8

Condiciones de almacenamiento: botella de vidrio cerrada herméticamente a 60°C, 2 semanas de almacenamiento

Ejemplo	Contenido (cantidad restante)
Ejemplo 5	97,8%
Ejemplo 6	97,1%
Ejemplo 7	95,9%
Ejemplo 8	99,1%

Como resultado, se revelaba que los gránulos de la presente invención son estables desde el punto de vista del contenido.

Aplicabilidad industrial

- 20 Optimizando una relación de combinación de una sal inorgánica básica con un medicamento inestable a los ácidos, en particular, un compuesto de bencimidazol, y un tamaño de las partículas medio, inesperadamente, los gránulos de la presente invención permitían que el medicamento inestable a los ácidos fuera estable incluso en alta concentración y con alto contenido. Además, puesto que los gránulos de la presente invención contienen un ingrediente activo a alta concentración, la cantidad de una preparación total se puede reducir incluso con el mismo
- 25 contenido y, por lo tanto, el tamaño de una cápsula o similar se puede reducir, y se puede obtener una preparación que se puede administrar fácilmente. Como resultado, la preparación se puede administrar fácilmente a los pacientes, en particular, pacientes ancianos y pediátricos que tienen dificultad para tragar, y se puede mejorar el cumplimiento terapéutico.

REIVINDICACIONES

1. Cápsulas que contienen gránulos que comprenden una capa de ingrediente principal que contiene lansoprazol o un isómero R del mismo en una cantidad de 14% en peso a 20% en peso basada en los gránulos totales, y una o más sales inorgánicas básicas seleccionadas del grupo que consiste en sales básicas de magnesio y calcio en una cantidad de 0,2 partes en peso a 0,4 partes en peso basada en 1 parte en peso de lansoprazol o un isómero R del mismo; una capa de revestimiento intermedio que está formada sobre la capa de ingrediente principal; y una capa de revestimiento entérico que está formada sobre la capa de revestimiento intermedio, y que tiene un tamaño de las partículas medio de 1.000 μm a 2.000 μm medido usando un método de tamizado y calculado basado en una media de mallas de los correspondientes tamices y distribución de pesos, seleccionadas de:
- 5
- 10 (i) cápsulas de nº 3 a 5 que comprenden 30 mg de lansoprazol o un isómero R del mismo por una cápsula;
- (ii) cápsulas de nº 4 a 5 que comprenden 15 mg de lansoprazol por una cápsula;
- (iii) cápsulas de nº 1 a 3 que comprenden 60 mg de lansoprazol o un isómero R del mismo por una cápsula;
- y
- (iv) cápsulas de nº 2 a 4 que comprenden 40 mg de un isómero R de lansoprazol por una cápsula.