

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 713**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2003 E 13155902 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2596791**

54 Título: **Preparaciones sólidas estables**

30 Prioridad:

**16.10.2002 JP 2002301893**

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

**27.04.2015**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**NONOMURA, MUNEO;  
ITO, HIROKI;  
HASHIMOTO, HIDEO y  
URAI, TADASHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 534 713 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

Preparaciones sólidas estables

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida estable para uso medicinal que contiene un compuesto amorfo de bencimidazol, que es útil como un inhibidor de la bomba de protones pero inestable frente al agua y similares así como frente a ácidos.

### Técnica antecedente

10 Como los compuestos de bencimidazol, tales como el lansoprazol, omeprazol, rabeprazol y similares, tienen una actividad similar a la de inhibidor de la bomba de protones (abreviado en la parte siguiente de esta memoria como "PPI" por sus iniciales en inglés: *proton pump inhibitor*) tales como un efecto supresor de la secreción de ácido gástrico y un efecto defensivo de la mucosa gástrica, estos compuestos se usan ampliamente como un agente para el tratamiento de la enfermedad de la úlcera péptica y similares.

15 Sin embargo, estos compuestos, en particular los compuestos amorfos de bencimidazol, tienen una estabilidad pobre y son inestables no solo frente a la temperatura, humedad y luz, sino también frente al agua en estado sólido, lo que produce un cambio muy intenso de color, etc. En particular, son muy inestables frente a los ácidos y se vuelven extremadamente inestables en disolución o suspensión acuosas a medida que el pH de la disolución o de la suspensión disminuye.

20 Además, en lo que se refiere a la estabilidad en una forma de dosificación, principalmente comprimidos, polvos, gránulos finos, cápsulas, etc. los compuestos son más inestables que en los compuestos solos ya que hay interacciones fuertes entre estos compuestos y otros ingredientes en la fórmula de la forma de dosificación, y consecuentemente, se observa un cambio de color o degradación durante la elaboración y el almacenamiento. Con el fin de estabilizar estos compuestos, por ejemplo, el documento JP-A 62-277322 describe gránulos con revestimiento entérico o gránulos finos con revestimiento entérico después de mezclar algunos estabilizantes, principalmente sales inorgánicas básicas de magnesio y/o de calcio.

25 Como los compuestos de bencimidazol que tienen una actividad PPI tienen generalmente la propiedad de ser difíciles de disolver en agua y son inestables en ácidos, es necesario que se les aplique un revestimiento entérico. Se aplica una capa de revestimiento entérico esperando que los compuestos de bencimidazol no se disuelvan en el estómago que tiene un valor de pH bajo y comparativamente mucha agua, sino que se disuelvan y se absorban en el intestino delgado que tiene un valor de pH mayor y menos agua. Sin embargo, no se ha presentado ningún documento que describa específicamente estudios sobre la estabilización de una preparación que contenga un compuesto amorfo de bencimidazol, que sea inestable frente a la humedad ambiental así como frente a ácidos.

30 Además, una disolución, suspensión, comprimido y cápsula obtenida combinando omeprazol o lansoprazol, sin revestimiento entérico, con una sal de bicarbonato con un metal alcalino se describe en los documentos USP 5.840.737 y WO 00/26185.

35 Sin embargo, como estas formas de dosificación son una combinación de formas de dosificación con compuestos y un bicarbonato, el bicarbonato reacciona con el ácido gástrico y se genera dióxido de carbono. Este gas produce eructación por lo que no se prefiere desde el punto de vista de la conformidad.

### Descripción de la invención

#### Problemas técnicos que deben ser resueltos por la invención

40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación sólida estable para uso médico que contenga un compuesto amorfo de bencimidazol inestable que tiene una actividad inhibidora de la bomba de protones (PPI).

#### Compendio de la invención

Principalmente, la presente invención proporciona:

- 45
- (1) Una forma de dosificación sólida estable que comprende una base no tóxica y un compuesto amorfo de bencimidazol que tiene una actividad inhibidora de la bomba de protones (PPI), en la que el compuesto de bencimidazol es un isómero R de lansoprazol;
  - (2) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (1), en la que la base no tóxica es una sal inorgánica de la que una disolución acuosa al 1% o una suspensión acuosa al 1% presenta un valor de pH de 8,0 o más a 25°C;
- 50

- (3) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (1), en la que la base no tóxica es una o más sales básicas inorgánicas elegidas entre el grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio;
- 5 (4) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (1), que tiene una capa de revestimiento;
- (5) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (4), en la que la capa de revestimiento contiene una capa de revestimiento entérico;
- 10 (6) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (4), en la que la capa de revestimiento contiene una capa de revestimiento de liberación controlada;
- (7) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (4), en la que la capa de revestimiento contiene una capa de revestimiento intermedia formada sobre una capa que contiene un compuesto amorfo de bencimidazol y una capa de revestimiento de liberación controlada y/o una capa de revestimiento entérico formada sobre dicha capa de revestimiento intermedia;
- 15 (8) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (1), en la que la base no tóxica contiene al menos un componente elegido entre los óxidos metálicos y al menos un componente elegido entre los hidróxidos metálicos;
- (9) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (8), que se puede desintegrar en el estómago.
- 20 (10) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (8), que comprende al menos un óxido metálico elegido entre el grupo que consiste en óxido de magnesio, silicato de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco y metasilicato aluminato de magnesio;
- (11) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (8), que comprende al menos un hidróxido metálico elegido entre el grupo que consiste en hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidrotalcita sintética, coprecipitado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, coprecipitado de hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, y coprecipitado de hidróxido de aluminio y bicarbonato de sodio;
- 25 (12) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (8), que comprende además un estabilizante de sal inorgánica básica con un carbonato de un metal alcalinotérreo;
- 30 (13) Una forma de dosificación sólida estabilizada que comprende una capa que contiene un isómero R ópticamente activo amorfo de lansoprazol y al menos una sal inorgánica básica elegida entre el grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio, una capa de revestimiento intermedia formada sobre dicha capa, y una capa de revestimiento entérico formada sobre dicha capa de revestimiento intermedia;
- 35 (14) La forma de dosificación sólida según lo mencionado anteriormente en (13), en la que la sal inorgánica básica es carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de cristales del anhídrido del isómero R de lansoprazol.

- 40 La figura 2 es un espectro de difracción de rayos X en polvo que presenta una forma amorfa para el ejemplo de producción 1.

La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X en polvo que presenta el 0,5 hidrato del isómero R de lansoprazol del ejemplo de referencia 1.

- 45 La figura 4 es un espectro de difracción de rayos X en polvo que presenta el 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol del ejemplo de referencia 1.

#### Mejor modo de realización de la invención

- La forma de dosificación de la presente invención es una forma de dosificación sólida que estabiliza compuestos de bencimidazol amorfos que tienen actividad PPI, que son ingredientes activos inestables, en particular, extremadamente inestables en ácidos, mezclándolos con una base no tóxica, preferiblemente una sal inorgánica básica, además formando una capa de revestimiento entérico y/o una capa de revestimiento de liberación controlada sobre la partícula central que contiene estos ingredientes activos y, si es necesario, formando una capa de
- 50

revestimiento intermedia con el fin de evitar el contacto directo de las partículas con esta capa de revestimiento. En la presente memoria, la "capa de revestimiento entérico" significa una capa de revestimiento habitual que se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5, y la "capa de revestimiento de liberación controlada" no incluye la capa de revestimiento entérico habitual mencionado anteriormente, y significa una capa de revestimiento dependiente del pH que se disuelve en una región de pH diferente de la de la capa de revestimiento entérico habitual o una capa de revestimiento controlada por difusión que libera un ingrediente activo a través de los poros formados en la capa de revestimiento aunque dicho revestimiento en sí no de disuelva.

El compuesto de bencimidazol que tiene una actividad PPI usado en la presente invención es (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (denominado a veces en la parte siguiente de la presente memoria isómero R de lansoprazol). Además, como el isómero R de lansoprazol no solo es estabilizado elaborándolo en una forma de dosificación, sino también más estabilizado mezclándolo con una sal no tóxica, preferiblemente una sal inorgánica básica, y proporcionando además una capa intermedia, se puede usar en forma de un sólido amorfo que puede estar contaminado con uno cristalino. En la presente invención, el compuesto amorfo de bencimidazol significa un compuesto de bencimidazol que contiene más forma amorfa que forma cristalina, generalmente aproximadamente 60% o más del total.

La sal del compuesto de bencimidazol es preferiblemente una sal farmacológicamente aceptable, y por ejemplo se citan una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un aminoácido básico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con una base inorgánica incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino 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.

Los ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen, por ejemplo, sales con una alquilamina (trimetilamina, trietilamina y similares), una amina heterocíclica (piridina, picolina y similares) una alcanolamina (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares), dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico incluyen, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Entre estas sales, se prefieren una sal con un metal alcalino y una sal con un metal alcalinotérreo. En particular se prefiere una sal de sodio.

El compuesto de bencimidazol y una de sus sales se pueden producir por métodos conocidos por sí mismos, y se producen por métodos descritos, por ejemplo, en los documentos JP-A 61-50978, USP 4628098, JP-A 10-195068, WO 98/21201, JP-A 52-62275, JP-A 54-141783 y similares, o métodos análogos a ellos. Además, el isómero ópticamente activo o una de sus sales puede obtenerse por métodos de resolución óptica (un método de recristalización fraccionada, un método con columna quirral, un método de diastereoisómeros, un método que usa un microorganismo o una enzima y similares) y un método de oxidación asimétrica, etc. Además, el isómero R de lansoprazol puede ser producido según los métodos de producción descritos, por ejemplo, en los documentos WO 00-78745, WO 01/83473, WO 02/44167 y similares. Además, un lansoprazol amorfo o uno de sus isómeros ópticamente activos puede ser producido preservando o calentando cristales hidratados de lansoprazol o de uno de sus isómeros ópticamente activos (preferiblemente hidrato de lansoprazol, más preferiblemente 0,5 hidrato de lansoprazol o 1,5 hidrato de lansoprazol) de aproximadamente 20 a aproximadamente 100°C (preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C, más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C). Además, el calentamiento se puede realizar a presión reducida o con ventilación para secar, o se puede realizar simplemente solo calentamiento.

Aunque la cantidad mezclada del compuesto de bencimidazol que tiene actividad PPI usada en la presente invención (abreviada en la parte siguiente de la presente memoria ocasionalmente como PPI) varía dependiendo del tipo de ingrediente activo y de la dosis, la cantidad es, en el caso de una forma de dosificación para desintegrarse en el intestino, de aproximadamente 1% en peso a 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a 50% en peso basado en la cantidad total de la forma de dosificación sólida de la presente invención. Según la presente invención, se puede preparar una forma de dosificación que contenga una cantidad mayor de un ingrediente activo y, en el caso de dicha forma de dosificación que contiene un ingrediente activo con un contenido mayor, el PPI puede estar contenido en una relación de aproximadamente 12% en peso a aproximadamente 40% en peso, preferiblemente de aproximadamente 12% en peso a aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 14% en peso a aproximadamente 20% en peso. Cuando el compuesto de bencimidazol que tiene actividad PPI es lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos, es viable un contenido mayor de aproximadamente 14% en peso a aproximadamente 20% en peso. En el caso de una forma de dosificación para que se desintegre en el estómago, la cantidad mezcla es de 0,001 a 0,3 partes en peso, preferiblemente de 0,002 a 0,2 partes en peso basado en 1 parte en peso de la forma de dosificación sólida de la presente invención.

Los ejemplos de base no tóxica usada en la presente invención son sales inorgánicas básicas y bases orgánicas. Cualquier base no tóxica puede ser usada con tal de que una de sus disoluciones o suspensiones acuosas al 1% presente un pH básico (pH de 7 o más) y se prefieren las que presentan un pH de 8,0 o más a 25°C. Especialmente,

se prefieren dichas sales inorgánicas básicas. Los ejemplos preferidos de sales inorgánicas básicas son una sal inorgánica básica de sodio, potasio, magnesio y calcio. Preferiblemente se toma como ejemplo una sal inorgánica básica de magnesio o de calcio.

5 Los ejemplos de sal inorgánica básica de sodio son carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Los ejemplos de sal inorgánica básica de potasio son carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de potasio, hidróxido de potasio y similares.

10 Los ejemplos de sal inorgánica básica de magnesio son carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética  $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot 4H_2O]$  e hidróxido de aluminio y de magnesio  $[2,5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ , preferiblemente carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares.

Los ejemplos de sal inorgánica básica de calcio incluyen carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio y similares.

15 Como una sal inorgánica básica preferida, se citan como ejemplos el carbonato de magnesio, carbonato de calcio y similares.

La sal inorgánica básica puede ser una combinación de uno de sus tipos, o dos tipos o más.

20 Los ejemplos de base orgánica incluyen, por ejemplo, una alquilamina (trimetilamina, trietilamina y similares), una amina heterocíclica (piridina, picolina y similares), una alcanolamina (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares), dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y un aminoácido básico (arginina, lisina, ornitina y similares) y similares.

25 Cuando se mezcla una sal inorgánica básica, la cantidad mezclada es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 7 partes en peso, basado en 1 parte en peso de PPI en el caso de una forma de dosificación para desintegrarse en el intestino. En la forma de dosificación mencionada anteriormente que contiene una cantidad mayor de PPI, es posible mezclar con una relación de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 7% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1% en peso. En particular, en el caso de formas de dosificación que contienen una cantidad mayor de PPI que es lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente

30 activos, se prefiere mezclar la sal inorgánica básica (preferiblemente una sal inorgánica básica de magnesio o de calcio, más preferiblemente carbonato de magnesio u óxido de magnesio) con una relación de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 parte en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 partes en peso basado en 1 parte en peso de PPI. Como se muestra en el ensayo de compatibilidad mencionado más adelante, se encontró que la degradación y decoloración de los compuestos amorfos de bencimidazol que son

35 extremadamente inestables solos, se suprimen inesperadamente elaborando una forma de dosificación sólida tal como gránulos con concomitancia de una base, en particular una sal inorgánica básica, más preferiblemente carbonato de magnesio, carbonato de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc., si es necesario, junto con algunos excipientes usados para otras formas de dosificación farmacéuticas, y por lo tanto los compuestos amorfos de bencimidazol se pueden usar como medicina. Particularmente, en el caso de una forma de dosificación

40 que contiene lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos con un contenido mayor, se prefiere mezclar una sal inorgánica básica de magnesio o de calcio, más preferiblemente carbonato de magnesio u óxido de magnesio.

45 En el caso de una forma de dosificación para su desintegración en el estómago, con el fin de evitar la degradación del ingrediente activo debido a la exposición al ácido gástrico, las sales inorgánicas básicas se mezclan con una cantidad adecuada de forma que se disuelvan rápidamente y neutralicen el ácido gástrico simultáneamente con la desintegración de la forma de dosificación sólida en el estómago, preferiblemente antes de la disolución de un ingrediente activo. Aunque la cantidad mezclada de cada sal inorgánica básica es diferente dependiendo de la capacidad para neutralizar el ácido gástrico, la sal inorgánica básica (preferiblemente óxido de magnesio, hidróxido de magnesio o un uso concomitante de óxido de magnesio e hidróxido de magnesio) generalmente se mezcla en

50 una relación de aproximadamente 0,05 a 2.000 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1.000 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 800 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del ingrediente activo lábil frente a ácidos. Por ejemplo, la cantidad mezclada de la sal inorgánica básica es de aproximadamente 0,1 a 1.500 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 800 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 400 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de bencimidazol. En el caso de un compuesto de bencimidazol como ingrediente activo, aunque el pH en el estómago

55 aumenta generalmente de forma simultánea con la iniciación de la dosificación, la sal inorgánica básica se mezcla preferentemente con una cantidad adecuada de forma que el pH en el estómago que tiene un intervalo de pH

habitual, aumente a 4 o más en aproximadamente 60 minutos, preferiblemente aproximadamente 40 minutos después de la administración.

5 Como el compuesto de bencimidazol que tiene una actividad PPI tiene la propiedad de ser poco soluble en agua y es inestable en condiciones ácidas, se prefiere elaborarlo en una forma de dosificación entérica con una capa de revestimiento entérico. La capa de revestimiento entérico no se disuelve en el estómago donde el pH es bajo y el contenido en agua es comparativamente elevado, pero se disuelve en el intestino delgado donde el contenido en agua es bajo y el pH es alto, después de esto el compuesto de bencimidazol se disuelve y se adsorbe. Es decir, como es necesario que la composición que contiene el compuesto de bencimidazol pueda desintegrarse rápidamente en el intestino delgado, se prefieren gránulos o gránulos finos que tengan un área superficial grande y sean fáciles de desintegrarse o disolverse rápidamente. Si se desea, estos gránulos o estos gránulos finos se pueden formular como comprimidos o como cápsulas cargándolos en cápsulas.

10 Como modo de realización más preferido, aunque la cantidad mezclada del compuesto de bencimidazol que tiene actividad PPI representado por el isómero R de lansoprazol puede ser cambiada apropiadamente dependiendo de los compuestos y de la forma de dosificación, se prefieren "gránulos con un diámetro de partícula medio de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  o más, que contienen de aproximadamente 12% en peso a aproximadamente 40% en peso del compuesto de bencimidazol que tiene actividad PPI basado en la cantidad total del gránulo, y que está mezclado con un sal inorgánica básica como estabilizante" para preparar una forma de dosificación con contenido mayor que sea adecuada para una forma de dosificación para la administración de una dosis diaria en la que la dosis unitaria es, por ejemplo, de 40 mg a 90 mg, preferiblemente de 40 mg a 60 mg. Cuando el diámetro de los gránulos es pequeño, se hace difícil aumentar el contenido del compuesto de bencimidazol ya que el área superficial se hace mayor, lo que requiere una cantidad mayor de revestimiento entérico. Principalmente, la forma de dosificación que tiene un contenido elevado puede elaborarse ajustando el diámetro de los gránulos a aproximadamente al menos 600  $\mu\text{m}$  o más y reduciendo de este modo la cantidad de revestimiento entérico. Con el fin de proporcionar dicha forma de dosificación con un elevado contenido de fármaco, se prefiere preparar gránulos cuyo diámetro medio de los gránulos sea de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2.500  $\mu\text{m}$ . El diámetro medio de los gránulos más preferible es de aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2.000  $\mu\text{m}$ . Los gránulos pueden contener partículas con aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 3.000  $\mu\text{m}$  de diámetro de partícula, preferiblemente de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2.500  $\mu\text{m}$  de diámetro de partícula en tanto que su diámetro medio de partícula, como un todo, esté dentro del intervalo mencionado anteriormente.

15 El diámetro de partícula se mide según un método de tamizado (*Powder –Theory and Application-*, página 475, 1979, Maruzen), y el diámetro medio de partícula se calcula basándose en el valor medio de la correspondiente malla del tamiz y la distribución de peso. Es decir, la media aritmética se calcula basándose en el valor medio del producto y en cada peso.

20 En la presente invención, se puede aplicar un método de granulación conocido para preparar la forma de dosificación sólida en forma de gránulos como se ha mencionado anteriormente. Como ejemplos del método de granulación se incluyen un método de granulación rotatoria (p. ej. método de granulación en lecho fluidizado centrífugo), un método de granulación fluidizado, un método de granulación con agitación (p. ej. un método de granulación fluidizado con agitador) y similares. Entre ellos, se prefieren un método de granulación rotatoria y un método de granulación con agitación (método de granulación fluidizada con agitador).

25 Como ejemplos operativos del método de granulación rotatoria se incluyen un granulador CF fabricado por Freund Industrial Co. y similares. Como ejemplos operativos del método de granulación fluidizada con agitador se incluyen el dispositivo Spiral Flow fabricado por Freund Industrial Co., Ltd., el dispositivo Multiplex fabricado por Powrex Co., Ltd., el dispositivo New-Marume fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd. y similares. Dependiendo del tipo de granulador, puede elegirse adecuadamente un método para pulverizar una disolución aglomerante, por ejemplo puede usarse cualquiera entre un método de pulverización superior, un método de pulverización inferior, un método de pulverización tangencial y similares.

30 En el caso de una forma de dosificación para desintegrarse en el intestino, los gránulos de la presente invención se preparan preferiblemente como gránulos que tienen una capa de ingrediente activo que contiene un ingrediente activo, una capa de revestimiento intermedia formada sobre dicha capa de ingrediente activo y una capa de revestimiento entérico o una capa de revestimiento de liberación controlada formada sobre dicha capa de revestimiento intermedio.

35 Con el fin de obtener gránulos que tienen una esfericidad elevada y una distribución de tamaño de partículas estrecha, se prefiere que los gránulos de la presente invención formen la capa de ingrediente activo revistiendo el compuesto de bencimidazol sobre las partículas centrales compuestas por uno o más materiales elegidos entre sacarosa, almidón, lactosa y celulosa cristalina. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos con un núcleo según el método descrito en el documento JP-A-63-301816. Los gránulos mencionados anteriormente se pueden preparar mediante un método de revestimiento con un polvo suelto que contiene el compuesto de bencimidazol que tiene una actividad antiulcerosa, una sal metálica básica, un excipiente, un disgregante y similares sobre las partículas centrales de azúcar pulverizando una disolución aglomerante de hidroxipropilcelulosa y similares. Como ejemplos de dichas partículas centrales se citan, por ejemplo, Nonpareil preparadas revistiendo con sacarosa (75 partes en peso)

con almidón de maíz (25 partes en peso) según un método conocido por sí mismo, un gránulo central esférico que usa celulosa cristalina y similares. Alternativamente, los gránulos centrales pueden ser en sí mismos un ingrediente activo que se convierta en la capa de ingrediente activo anterior. El tamaño de partícula medio de los gránulos centrales es generalmente de un tamaño de malla de 14 a 80.

- 5 Como ejemplos de partículas centrales se citan productos granulados esféricamente elaborados de sacarosa y almidón, productos granulados esféricamente elaborados de celulosa cristalina, productos granulados esféricamente elaborados de celulosa cristalina y lactosa y similares.

Es deseable que los núcleos sean tan uniformemente esféricos como sea posible con el fin de minimizar las variaciones del revestimiento.

- 10 La relación entre la capa de revestimiento con respecto a las partículas centrales se puede elegir en un intervalo tal que se puedan controlar los perfiles de disolución del compuesto de bencimidazol y el tamaño de partícula de los gránulos. Por ejemplo, la relación entre la capa de revestimiento y las partículas centrales es generalmente de aproximadamente 0,2 partes en peso a aproximadamente 5 partes en peso basado en 1 parte en peso de la partícula central, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 partes en peso a aproximadamente 5 partes en peso.

- 15 La capa de revestimiento que reviste la capa de ingrediente activo puede estar compuesta por varias capas. Las diversas capas pueden contener varias capas de revestimiento tales como una capa de revestimiento de liberación controlada y una subcapa de revestimiento además de una capa de revestimiento intermedia y una capa de revestimiento entérico sin ingrediente activo. Se puede elegir adecuadamente una combinación particular de estas capas de revestimiento.

- 20 Como el compuesto amorfo de bencimidazol que tiene una actividad PPI es especialmente inestable, cuando se preparan los gránulos con revestimiento entérico se prefiere, desde el punto de vista de la mejora de la estabilidad de los ingredientes activos, elaborar una capa de revestimiento intermedio entre la capa de ingredientes activos que contiene el compuesto amorfo de bencimidazol y la capa de revestimiento entérico para bloquear el contacto directo entre las dos capas porque el componente de la capa de revestimiento entérico es una sustancia ácida.

- 25 Dicha capa de revestimiento intermedio puede ser una capa de revestimiento que puede evitar el contacto directo entre el compuesto de bencimidazol como ingrediente activo 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 dicho 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 de azúcar, (D-manitol, eritritol, etc.), etc. se formula apropiadamente en una base polimérica tal como hidroxipropilcelulosa poco sustituida,

- 30 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., TC-5, etc.), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y similares. Además, a la capa de revestimiento intermedio se le pueden añadir apropiadamente, como se describe en la parte siguiente de la presente memoria, excipientes (p. ej. un agente de enmascaramiento (óxido de titanio, etc.), y un agente antiestático (óxido de titanio, talco, etc.)), que se añaden para preparar una forma de dosificación según sea necesario.

- 35 La cantidad de la capa de revestimiento intermedio es generalmente 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, el compuesto de 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 y se pulverizan como un líquido para revestimiento. En este momento, es preferible realizar el revestimiento mientras se pulveriza un agente aglutinante de hidroxipropilcelulosa o similares.

- 40 La "capa de revestimiento entérico" que va a usarse para revestir los gránulos en la presente invención se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5 y se inicia la liberación del ingrediente activo. Los materiales que constituyen la capa de revestimiento entérico incluyen, por ejemplo, bases acuosas de un polímero entérico tales como el 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 copolímeros 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. Estos

- 45 materiales se pueden usar solos o en una combinación de dos o más de ellos.
- 50 La capa de revestimiento entérico es una base de polímero entérico, preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico entérico acuoso.

- 55 La cantidad de revestimiento de la capa de revestimiento entérico 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 basado en la cantidad total de los gránulos antes de revestir con el revestimiento entérico.

La forma de dosificación sólida, entre otros, gránulos de la presente invención, se puede preparar como una forma de dosificación sólida que presenta una acción prolongada del fármaco mediante la formación de una “capa de revestimiento de liberación controlada”. Ejemplos de dicha “capa de revestimiento de liberación controlada” incluyen una capa de revestimiento que se disuelve en un intervalo de pH diferente del intervalo del revestimiento entérico habitual (por ejemplo, pH 6 o superior, preferiblemente 6,5 o superior), es decir una capa que libera un ingrediente activo de forma dependiente del pH, una capa de revestimiento controlada por difusión cuya capa en sí misma no se disuelve y que libera un ingrediente activo a través de los poros que se forman en la capa de revestimiento y similares. En la presente memoria, “de forma dependiente del pH” significa que el ingrediente activo se libera en circunstancias de más de un determinado valor del pH.

Como material de revestimiento de liberación controlada para controlar la liberación del ingrediente activo médico de forma dependiente del pH, se usan ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55, HP-50, elaborado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa (CMEC, elaborado por Freund Industrial Co., Ltd.), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (Eudragit L100, elaborado por Rohm Co.), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Eudragit L100-55, Eudragit L30D-55, elaborado por Rohm Co.), acetato succinato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS elaborado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato ftalato de polivinilo y goma laca. Estos pueden usarse solos para el revestimiento o se pueden usar al menos 2 o más tipos de los polímeros en combinación para el revestimiento, o se pueden usar al menos 2 o más tipos de los polímeros para revestir secuencialmente. Es adecuado que el material de revestimiento se use solo o, si es necesario, en combinación con el fin de que el polímero se disuelva preferentemente a un pH de 6,0 o superior, más preferiblemente a un pH de 6,5 o superior, y más preferible adicionalmente a un pH de 6,75 o superior.

Además, si es necesario, se pueden usar para el revestimiento plastificantes tales como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina y citrato de trietilo, estabilizantes y similares. La cantidad de material de revestimiento es preferiblemente de 5% a 100% basado en las partículas centrales.

Además, la capa de revestimiento controlada por difusión que controla la liberación de los ingredientes activos por difusión se puede formar revistiendo los gránulos con una disolución mezcla preparada mezclando un material tal como un copolímero de metacrilato de aminoalquilo (Eudragit RS, RL, elaborado por Rohm Co.), un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE30D elaborado por Rohm Co.), etilcelulosa y similares con una sustancia hidrofílica formadora de poros tal como HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol y un ácido orgánico en una relación fija.

Adicionalmente, se pueden usar aditivos para preparar formas de dosificación tales como excipientes (por ejemplo, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, D-manitol, eritritol, multitol, trehalosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico, metafosforato de calcio, carbonato de calcio sedimentado, silicato de calcio y similares) aglomerantes (por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, almidón con conformación  $\alpha$  parcial, almidón con conformación  $\alpha$ , alginato de sodio, pululano, polvo de goma arábica, gelatina y similares), disgregantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilalmidón y similares), agentes saborizantes (por ejemplo, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfam potásico, taumatina, sacarina sódica, glicirricina dipotásica, glutamato sódico, 5'-inosinato sódico, 5'-guanilato sódico y similares), tensioactivos (por ejemplo, polisolvato (polisolvato 80 y similares), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, laurilsulfato sódico y similares), perfumes (por ejemplo, aceite de limón, aceite de naranja, mentol, aceite de menta y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso y sacarosa, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y similares), colorantes (por ejemplo, óxido de titanio, Amarillo N° 5 comestible (FD&C Yellow N° 5), Azul N° 2 comestible (FD&C Blue N° 2), óxido de hierro (III), óxido de hierro (III) amarillo y similares), antioxidantes (por ejemplo, ascorbato de sodio, L-cisteína, bisulfato de sodio y similares), agentes enmascarantes (por ejemplo, óxido de titanio y similares) y agentes antiestáticos (por ejemplo, talco, óxido de titanio y similares).

Aunque el diámetro de partícula de las materias primas usadas en la presente invención no está particularmente limitado, un diámetro de partícula preferido es de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  o menos desde el punto de vista de la productividad y la dosificación.

Como forma de dosificación sólida de la presente invención también se pueden usar gránulos, cápsulas, comprimidos, formas de dosificación efervescentes, suspensiones o similares. Como se ha mencionado anteriormente, en el caso de las cápsulas y comprimidos, se preparan con antelación gránulos o gránulos finos con el objetivo de mejorar la estabilidad y similares, con los que se pueden formular los comprimidos o cápsulas.

Desde el punto de vista de la facilidad de manipulación, etc. se prefieren las cápsulas y los comprimidos. Como cápsulas se pueden usar cápsulas de gelatina, cápsulas de HPMC, cápsulas de pululano y similares. Cuando se usan como cápsulas, son preferibles las cápsulas de tamaño N° 3 a N° 5 para su fácil administración. Por ejemplo, en el caso de una cápsula cargada con gránulos que contienen un lansoprazol amorfo o uno de sus isómeros ópticamente activos, se preparan preferentemente gránulos que tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2.000  $\mu\text{m}$ , revistiendo una capa intermedia sobre una capa de

ingrediente activo que contiene lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos en una cantidad de aproximadamente 14% en peso a aproximadamente 20% en peso basado en el total de gránulos y una sal básica de magnesio y/o calcio en una cantidad de aproximadamente 0,2 partes en peso a aproximadamente 0,4 partes en peso basado en 1 parte en peso de lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos, y a continuación revestir una capa entérica sobre ellos, y los gránulos se cargan en una cápsula. Como una cápsula contiene 30 mg de lansoprazol por cápsula, los productos convencionales son cápsulas de tamaño N° 1 a N° 2, mientras que según la presente invención se pueden elaborar cápsulas estables de tamaño N° 3 a N° 5. Además, en el caso de las cápsulas que contienen 15 mg de lansoprazol por cápsula cargadas con los gránulos mencionados anteriormente, es posible reducir el tamaño a cápsulas de N° 4 a N° 5. Además, en el caso de una cápsula que contiene 60 mg de un isómero ópticamente activo de lansoprazol tal como el Isómero R de lansoprazol, es posible usar cápsulas de tamaño N° 3 a N° 1. Además, en el caso de una cápsula que contiene 40 mg, es posible usar cápsulas de tamaño N° 4 a N° 2 y, en el caso de una cápsula que contiene 30 mg, es posible usar cápsulas de tamaño N° 5 a N° 3.

En la forma de dosificación sólida de la presente invención, como el compuesto de bencimidazol que tiene una actividad PPI que es el principal ingrediente, tiene una excelente actividad antiulcerosa, actividad inhibidora de la secreción de ácido gástrico, actividad protectora de la mucosa, actividad anti-*Helicobacter pylori* y similares, y tiene una toxicidad baja, son útiles como medicina. En este caso, los gránulos de la presente invención pueden ser administrados oralmente a un mamífero (p. ej., humano, mono, oveja, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.) con el objetivo de tratar y prevenir úlceras pépticas (p. ej. úlcera gástrica, úlcera de duodeno, úlcera péptica, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), NUD (dispepsia no ulcerosa), cáncer de estómago (incluyendo cáncer de estómago acompañado con promoción o producción de interleucina 1 $\beta$  debida a un polimorfismo genético de la interleucina-1), linfoma gástrico MALT y similares, erradicar la *Helicobacter pylori*, suprimir la hemorragia gastrointestinal superior debida a las úlceras pépticas, úlcera por estrés agudo y gastritis hemorrágica, suprimir la hemorragia del tracto digestivo superior debida a estrés invasivo (estrés producido por una operación importante que requiera tratamiento post-operatorio intensivo, y trastorno cerebrovascular, traumatismo craneal, insuficiencia orgánica múltiple y quemadura difusa que necesite de cuidados intensivos), tratar y prevenir úlceras producidas por medicamentos antiinflamatorios no esteroides; tratar y prevenir el exceso de ácido estomacal y las úlceras debidas al estrés post-operatorio y similares. Para erradicar la *Helicobacter pylori*, etc., los gránulos o cápsula de la presente invención pueden usarse junto con otro(s) componente(s) activo(s) (p. ej., 1 a 3 tipos de componente(s) activo(s)).

Los ejemplos de "otro(s) componente(s) activo(s)" incluyen sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*, agentes antimicrobianos tales como compuestos de imidazol, compuestos de quinolona, etc. y sales de bismuto. Entre otras, se prefieren medicinas que comprenden una combinación de los gránulos o 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 y similares. Los ejemplos de las "sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*" incluyen antibióticos de penicilina (p. ej., amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, etc.), antibióticos cefem (p. ej. cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (p. ej. antibióticos de eritromicina tales como la eritromicina, claritromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (p. ej., tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos de aminoglicósido (p. ej. gentamicina, ampicacina, etc.), imipenem y similares. Entre otros, se prefieren antibióticos de penicilina y antibióticos macrólidos.

Los ejemplos de "compuestos de imidazol" incluyen el metronidazol, miconazol, etc. Los ejemplos de "sal de bismuto" incluyen acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. También se prefieren agentes antibacterianos de "compuestos de quinolona" y ejemplos de ellos incluyen ofloxacina, ciprofloxacina, etc. Entre otros, para erradicar la *Helicobacter pylori* se prefiere usar los gránulos o cápsulas de la presente invención en combinación con antibióticos de penicilina (p. ej., amoxicilina, etc.) y/o antibióticos de eritromicina (p. ej., claritromicina, etc.). Además, también se prefiere el uso concomitante con metronidazol, y el uso concomitante de tres agentes que consisten en dos agentes elegidos entre amoxicilina, claritromicina y metronidazol, y un compuesto de imidazol, en particular, el lansoprazol o el Isómero R de lansoprazol tienen una excelente acción para erradicar la *Helicobacter pylori*.

Por ejemplo, en el caso del lansoprazol, en muchos casos, una cápsula convencional que contiene 15 mg de lansoprazol cristalino es un producto cargado en una cápsula de tamaño N° 3 y una cápsula convencional que contiene 30 mg es un producto cargado en una cápsula de tamaño N° 1. Sin embargo, según la presente invención, como las cantidades de los componentes, excepto del ingrediente activo, pueden ser reducidas sin deteriorar la estabilidad del ingrediente activo amorfo y de una forma de dosificación, el tamaño de las cápsulas que contienen 15 mg se puede reducir a cápsulas N° 4 a N° 5, y el tamaño de las cápsulas que contienen 30 mg se puede reducir a cápsulas de N° 3 a N° 5 respectivamente.

Además, incluso en una cápsula que contiene 60 mg, es posible usar cápsulas de N° 1 a N° 3.

Además, en el caso de un isómero ópticamente activo del lansoprazol, cápsulas de tamaño N° 3 a N° 5, cápsulas de tamaño N° 2 a N° 4 y cápsulas de tamaño N° 1 a N° 3 pueden ser usadas para las cápsulas que contienen 30 mg, 40 mg y 60 mg respectivamente. También se pueden usar cápsulas de tamaño N° 1 a N° 3 para cápsulas que contienen 90 mg.

Por ejemplo, debido al elevado contenido de un componente activo y a la facilidad de administración, una cápsula que contiene 60 mg de lansoprazol amorfo o del Isómero R de lansoprazol, es adecuada para tratar, entre otros el síntoma de hipersecreción ácida, incluyendo el síndrome de Zollinger-Ellison.

5 La dosis 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 activo o principal, etc. y no está específicamente limitada. Por ejemplo, cuando se administra oralmente a un adulto (60 kg) como agente antiulceroso, una dosis de aproximadamente 0,5 a 1.500 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 5 a 150 mg/día, en términos de componente activo. Estas formas de dosificación que contienen compuestos de bencimidazol, pueden ser administradas en una vez o dividiéndolo en 2 a 3 veces diarias.

10 Además, también se puede proporcionar la estabilización en una forma de envasado con el fin de mejorar la estabilidad de la forma de dosificación sólida de la presente invención durante el almacenamiento o el transporte. Por ejemplo, la estabilización de la forma de dosificación sólida que contiene el compuesto de bencimidazol amorfo de la presente invención se puede mejorar usando una forma de envasado tal como un envase que suprima la permeabilidad del oxígeno, envase reemplazado por gas (principalmente envase reemplazado con un gas diferente del oxígeno), envasado al vacío y envase con un desoxidante incluido. Usando estas formas de envasado, la estabilización se mejora reduciendo la cantidad de oxígeno con la que la forma de dosificación sólida se pone directamente en contacto. Cuando se incluye un desoxidante, la forma de dosificación farmacéutica sólida se envasa con un material permeable al oxígeno, y entonces se puede realizar otro envasado junto con el envase.

20 Con respecto al compuesto de bencimidazol que tiene una actividad PPI que es el principal fármaco de la presente invención, convencionalmente el compuesto racémico y los isómeros ópticamente activos se usan ambos como cristales. Como el compuesto de bencimidazol que tiene una actividad PPI es generalmente fácil de cristalizar, una vez que ha sido cristalizado, se hace difícil sintetizarlo posteriormente como una forma amorfa, aunque se sintetizara como una sustancia amorfa (forma no cristalina, con el mismo significado que forma amorfa) en el momento de encontrar el compuesto. Entre otros, aunque el Isómero R de lansoprazol se sintetizó como una forma amorfa en un principio, se hace difícil de sintetizarlo como una forma amorfa después de conseguir la cristalización (WO 00/78545, etc.). Esto es un fenómeno general, y una vez que se han obtenido los cristales generalmente no es fácil sintetizar una sustancia amorfa con el mismo método de costumbre. Principalmente, el Isómero R de lansoprazol amorfo no se convertirá en su forma amorfa por calentamiento directo, y cuando se concentra una disolución que contiene lansoprazol no se puede sintetizar una sustancia amorfa mediante un método convencional porque en este momento cristalizan cristales anhidros o cristales hidratados ya que ya han sido cristalizados una vez.

30 Sin embargo, como un lansoprazol amorfo tiene tales ventajas ya que tiene una solubilidad mayor con respecto a los cristales y una mejor capacidad de absorción, los inventores se han dedicado a investigar un procedimiento para producir lansoprazol amorfo y han encontrado de forma inesperada un método para producir lansoprazol amorfo de forma conveniente. Es decir, se ha encontrado que se puede producir un lansoprazol amorfo manteniendo cristales hidratados del Isómero R de lansoprazol (preferiblemente, hidrato del Isómero R de lansoprazol, más preferiblemente 0,5 hidrato del Isómero R de lansoprazol o 1,5 hidrato del Isómero R de lansoprazol) de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C o mediante calentamiento, si es necesario. Se prefiere mantener o calentar durante el secado. La sustancia amorfa del Isómero R de lansoprazol se puede producir por calentamiento, preferiblemente de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, más preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C. Además, el calentamiento puede realizarse a presión reducida combinándolo con secado o con ventilación. Alternativamente, también es eficaz sencillamente calentar.

En la parte siguiente de la presente memoria, se ilustrará la presente invención en más detalle con ejemplos y experimentos, pero la presente invención no está limitada por ellos.

### Ejemplo de producción 1

#### 45 *Síntesis del Isómero R de lansoprazol amorfo*

A una disolución mezcla de acetona (55 mL) y agua (270 mL) se le añadió gota a gota una disolución de cristales del anhídrido del isómero R de lansoprazol (se adjunta el patrón de difracción de rayos X en polvo) (40 g) en acetona (180 mL) durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se le añadió gota a gota agua (340 mL) durante aproximadamente 20 minutos y la disolución resultante se agitó de 0°C a 10°C durante aproximadamente 1 hora.

50 Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con una disolución mezcla (90 mL) de acetona/agua (1/5), seguido por agua (90 mL). Los cristales húmedos resultantes se secaron a aproximadamente 65°C a presión reducida durante aproximadamente 7 horas para dar el Isómero R de lansoprazol amorfo (cantidad: 38,4 g, rendimiento: 96%). Además, los cristales antes de ser secados a presión reducida son 1,5 hidrato del Isómero R de lansoprazol.

55

Análisis elemental

- Calculado: C: 52,03; H: 3,82; N: 11,38; S: 8,68; F: 15,43; O: 8,66.
- Encontrado: C: 51,77; H: 3,84; N: 11,39; S: 8,59; F: 15,48.

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: no se detectó ningún pico específico.

Pureza química: 98,3% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 100% ee

Humedad (método KF): 0,5%

10 **Ejemplo de producción 2**

*Síntesis del isómero R de lansoprazol amorfo*

El 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol (10 g) se secó a aproximadamente 60°C a presión reducida durante aproximadamente 8 horas para obtener el isómero R de lansoprazol amorfo (cantidad 9,3 g, rendimiento: 100%).

Análisis elemental

- 15
- Calculado: C: 52,03; H: 3,82; N: 11,38; S: 8,68; F: 15,43; O: 8,66.
  - Encontrado: C: 52,17; H: 3,92; N: 11,23; S: 8,58; F: 15,40.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: no se detectó ningún pico específico.

20 Pureza química: 97,9% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 99,8% ee

Humedad (método KF): 0,7%

**Ejemplo de producción 3**

*Síntesis del isómero R de lansoprazol amorfo*

25 El 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol (10 g) se secó a aproximadamente 65°C con ventilación durante aproximadamente 7 horas para obtener el isómero R de lansoprazol amorfo (cantidad 9,3 g, rendimiento: 100%).

Análisis elemental

- Calculado: C: 52,03; H: 3,82; N: 11,38; S: 8,68; F: 15,43; O: 8,66.
- Encontrado: C: 52,08; H: 3,90; N: 11,25; S: 8,56; F: 15,37.

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: no se detectó ningún pico específico.

Pureza química: 98,4% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 100% ee

35 Humedad (método KF): 0,4%

**Ejemplo de producción 4**

*Síntesis del isómero R de lansoprazol amorfo*

El 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol (10 g) se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 8 horas para obtener el isómero R de lansoprazol amorfo (cantidad 9,3 g, rendimiento: 100%).

## Análisis elemental

- Calculado: C: 52,03; H: 3,82; N: 11,38; S: 8,68; F: 15,43; O: 8,66.
- Encontrado: C: 52,12; H: 3,74; N: 11,30; S: 8,74; F: 15,40.

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: no se detectó ningún pico específico.

Pureza química: 97,6% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 99,7% ee

Humedad (método KF): 0,5%

10 **Ejemplo de producción 5***Síntesis del isómero R de lansoprazol amorfo*

El 0,5 hidrato del isómero R de lansoprazol (10 g) se secó a aproximadamente 70°C a presión reducida durante aproximadamente 6 horas para obtener el isómero R de lansoprazol amorfo (cantidad 9,8 g, rendimiento: 100%).

## Análisis elemental

- 15
- Calculado: C: 52,03; H: 3,82; N: 11,38; S: 8,68; F: 15,43; O: 8,66.
  - Encontrado: C: 51,98; H: 3,95; N: 11,30; S: 8,78; F: 15,35.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: no se detectó ningún pico específico.

20 Pureza química: 98,0% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 99,6% ee

Humedad (método KF): 0,7%

**Ejemplo de referencia 1***Síntesis del 0,5 hidrato del isómero R de lansoprazol*

25 A una disolución mezcla de acetona (55 mL) y agua (270 mL) se le añadió gota a gota una disolución de cristales del anhídrido del isómero R de lansoprazol (véase la figura 1: patrón de difracción de rayos X en polvo) (40 g) en acetona (180 mL) durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota agua (340 mL) a la disolución durante aproximadamente 20 minutos y la disolución resultante se agitó de 0°C a 10°C durante

30 aproximadamente 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con una disolución mezcla (90 mL) de acetona/agua (1/5), seguido por agua (90 mL). Los cristales húmedos resultantes se secaron a aproximadamente 30°C a presión reducida durante aproximadamente 7 horas para dar el 0,5 hidrato del isómero R de lansoprazol (cantidad: 39,3 g, rendimiento: 96%). Además, los cristales antes de ser secados a presión reducida son 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol.

## Análisis elemental

- 35
- Calculado: C: 50,79; H: 4,00; N: 11,11; S: 8,47; F: 15,06; O: 10,57.
  - Encontrado: C: 51,00; H: 3,92; N: 11,23; S: 8,65; F: 15,10.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: espaciado reticular (d) 9,50, 8,73, 8,31, 5,57, 5,18, 4,80, 4,20.

40 Pureza química: 99,6% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 100%

Humedad (método KF): 2,4%

**Ejemplo de referencia 2***Síntesis del 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol*

A una disolución mezcla de acetona (55 mL) y agua (270 mL) se le añadió gota a gota una disolución de cristales del anhídrido del isómero R de lansoprazol (véase la figura 1: patrón de difracción de rayos X en polvo) (40 g) en acetona (180 mL) durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota agua (340 mL) a la disolución durante aproximadamente 20 minutos y la disolución resultante se agitó de 0°C a 10°C durante aproximadamente 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con una disolución mezcla (90 mL) de acetona/agua (1/5), seguido por agua (90 mL). Los cristales húmedos resultantes se secaron a aproximadamente 15°C a presión reducida durante aproximadamente 5 horas para dar el 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol (cantidad: 41,6 g, rendimiento: 97%). Además, los cristales antes de ser secados a presión reducida son 1,5 hidrato del isómero R de lansoprazol.

## Análisis elemental

- Calculado: C: 50,39; H: 4,05; N: 11,02; S: 8,41; F: 14,94; O: 11,19.

- Encontrado: C: 50,50; H: 3,94; N: 11,32; S: 8,25; F: 14,73.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,69 (1H, d), 7,31-7,80 (4H, m), 8,35 (1H, d), 11,5 (1H, br s)

Difracción de rayos X en polvo: espaciado reticular (d) 8,91, 8,07, 6,62, 6,00, 5,92, 5,66, 5,04, 4,51.

Pureza química: 99,6% (valor porcentual del área).

Pureza óptica: 100%

Humedad (método KF): 6,8%

**Ejemplo de forma de dosificación 1**

La composición se muestra en la tabla 1. Se mezclaron cuidadosamente un isómero R de lansoprazol amorfo, carbonato de magnesio, sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida para obtener un polvo suelto del ingrediente activo. Además, se mezclaron cuidadosamente sacarosa (sacarosa pulverizada), almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa poco sustituida para obtener un polvo suelto para la capa intermedia. Se colocaron esferas de sacarosa/almidón en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (elaborado por Freund Industrial Co., Ltd., CF) y el polvo suelto del ingrediente activo anterior y el polvo suelto para la capa intermedia se revistieron secuencialmente sobre las esferas de sacarosa/almidón mientras se pulverizaba con una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p) para obtener gránulos esféricos. La operación de revestimiento se realiza en las condiciones de velocidad de giro del rotor: 300 rpm, caudal de pulverización con la disolución de revestimiento: 1,8 g/min, presión del aire para la pulverización: 0,2 kg/cm<sup>2</sup> y presión del aire en la rendija 0,2 kg/cm<sup>2</sup>. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 20 horas a vacío y se pasaron a través de un tamiz circular para obtener gránulos de 710 µm-1.420 µm.

Una disolución de revestimiento entérico se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (elaborada por Powlex, LAB-1), que se secó como tal y se pasaron a través de un tamiz circular para obtener gránulos entéricos de 850 a 1.420 µm. La operación de revestimiento se realiza en las condiciones de velocidad del aire de entrada: 0,6 cm<sup>3</sup>/min, temperatura del aire de entrada: 85°C, caudal de pulverización con la disolución de revestimiento: 8 g/min y presión del aire de pulverización: 1 kg/cm<sup>2</sup>.

Los gránulos obtenidos se mezclaron con talco y aerosil. Y 150 mg (equivalentes a 30 mg del isómero R de lansoprazol), 200 mg (equivalentes a 40 mg del isómero R de lansoprazol) y 300 mg (equivalentes a 60 mg del isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula N° 4, una cápsula N° 3 y una cápsula N° 2 respectivamente.

**Ejemplo de forma de dosificación 2**

La composición se muestra en la tabla 1. Se mezclaron cuidadosamente un isómero R de lansoprazol amorfo, carbonato de magnesio, sacarosa (sacarosa pulverizada) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida para obtener un polvo suelto del ingrediente activo. Además, se mezclaron cuidadosamente sacarosa (sacarosa pulverizada), hidroxipropilcelulosa poco sustituida y óxido de titanio para obtener un polvo suelto para la capa intermedia. Se colocaron esferas de sacarosa/almidón en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (elaborado por Freund Industrial Co., Ltd., CF) y el polvo suelto del ingrediente activo anterior y el polvo suelto para la capa intermedia se revistieron secuencialmente sobre las esferas de sacarosa/almidón mientras se pulverizaba con una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p) para obtener gránulos esféricos. La operación de revestimiento se realiza en las condiciones de velocidad de giro del rotor: 300 rpm, caudal de pulverización con la disolución de revestimiento: 1,8 g/min, presión del aire para la pulverización: 0,2 kg/cm<sup>2</sup> y presión del aire en la rendija 0,2 kg/cm<sup>2</sup>. Los gránulos

esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 20 horas a vacío y se pasaron a través de un tamiz circular para obtener gránulos de 710  $\mu\text{m}$ -1.420  $\mu\text{m}$ .

5 Una disolución de revestimiento entérico se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (elaborada por Powlex, LAB-1), que se secó como tal y se pasaron a través de un tamiz circular para obtener gránulos entéricos de 850 a 1.420  $\mu\text{m}$ . La operación de revestimiento se realiza en las condiciones de velocidad del aire de entrada: 0,6  $\text{cm}^3/\text{min}$ , temperatura del aire de entrada: 85°C, caudal de pulverización con la disolución de revestimiento: 8 g/min y presión del aire de pulverización: 1  $\text{kg}/\text{cm}^2$ .

10 Los gránulos obtenidos se mezclaron con talco y aerosil. Y 150 mg (equivalentes a 30 mg del isómero R de lansoprazol), 200 mg (equivalentes a 40 mg del isómero R de lansoprazol) y 300 mg (equivalentes a 60 mg del isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula N° 4, una cápsula N° 3 y una cápsula N° 2 respectivamente.

### Ejemplo de forma de dosificación 3

15 La composición se muestra en la tabla 1. Se mezclaron cuidadosamente un isómero R de lansoprazol amorfo, carbonato de magnesio, sacarosa (sacarosa pulverizada) hidroxipropilcelulosa poco sustituida y óxido de titanio para obtener un polvo suelto del ingrediente activo. Se colocaron esferas de sacarosa/almidón en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (elaborado por Freund Industrial Co., Ltd., CF) y el polvo suelto del ingrediente activo anterior se revistió sobre las esferas de sacarosa/almidón mientras se pulverizaba con una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p) para obtener gránulos esféricos. La operación de revestimiento se realiza en las condiciones de velocidad de giro del rotor: 300 rpm, caudal de pulverización con la disolución de revestimiento: 1,8 g/min, presión del aire para la pulverización: 0,2  $\text{kg}/\text{cm}^2$  y presión del aire en la rendija 0,2  $\text{kg}/\text{cm}^2$ . Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 20 horas a vacío y se pasaron a través de un tamiz circular para obtener gránulos de 710  $\mu\text{m}$ -1.420  $\mu\text{m}$ .

25 Una disolución de revestimiento entérico se revistió sobre los gránulos anteriores usando una máquina de revestimiento por granulación fluidizada (elaborada por Powlex, LAB-1), que se secó como tal y se pasaron a través de un tamiz circular para obtener gránulos entéricos de 850 a 1.420  $\mu\text{m}$ . La operación de revestimiento se realiza en las condiciones de velocidad del aire de entrada: 0,6  $\text{cm}^3/\text{min}$ , temperatura del aire de entrada: 85°C, caudal de pulverización con la disolución de revestimiento: 8 g/min y presión del aire de pulverización: 1  $\text{kg}/\text{cm}^2$ .

30 Los gránulos obtenidos se mezclaron con talco y aerosil. Y 150 mg (equivalentes a 30 mg del isómero R de lansoprazol), 200 mg (equivalentes a 40 mg del isómero R de lansoprazol) y 300 mg (equivalentes a 60 mg del isómero R de lansoprazol) de los gránulos mixtos resultantes se cargaron en una cápsula N° 4, una cápsula N° 3 y una cápsula N° 2 respectivamente.

**Tabla 1**

Tabla de composición

Composición en gránulos 160 mg

	Ejemplo de forma de dosificación 1	Ejemplo de forma de dosificación 2	Ejemplo de forma de dosificación 3
Esferas de sacarosa/almidón	50 mg	50 mg	50 mg
Polvo suelto del ingrediente activo			
Isómero R de lansoprazol amorfo	40 mg	40 mg	40 mg
Carbonato de magnesio	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
Polvo suelto 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	
Disolución aglomerante			
Hidroxipropilcelulosa	1 mg	1 mg	1 mg
Agua purificada	49 µL	49 µL	49 µL
Total	160 mg		

5 Composición de la disolución de revestimiento entérico

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
10	Total	199,8 mg

Composición de los gránulos mixtos

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

## Composición de la cápsula

R isómero de lansoprazol	Equivalente a 30 mg	Equivalente a 40 mg	Equivalente a 60 mg
Gránulo mixto	150 mg	200 mg	300 mg
Cápsula	1 (N° 4)	1 (N° 3)	1 (N° 2)

**Experimento**

Ensayo de estabilidad del isómero R de lansoprazol amorfo

- 5 (1) Se pesaron de forma precisa en un entorno de baja humedad 100 mg de isómero R de lansoprazol amorfo y se pusieron en una botella de vidrio transparente. Subsiguientemente, se pesaron de forma precisa en un entorno de baja humedad 100 mg de sustancia básica, como un estabilizante de una sal inorgánica básica mostrado a continuación, y se colocaron en una botella que contenía el isómero R de lansoprazol amorfo. A continuación, se tapó la botella y se agitó suavemente a mano para que se mezclaran.
- 10 <Sustancia básica>
- [1] Carbonato de magnesio  $MgCO_3$
- [2] Carbonato de calcio  $CaCO_3$
- [3] Óxido de magnesio  $MgO$
- [4] Hidróxido de magnesio  $Mg(OH)_2$
- 15 [5] Sustancia no básica
- (2) Las muestras preparadas se almacenaron en condiciones de 40°C/75% de HR (abierto) durante 5 días. Los tonos de color se denominaron y los códigos de color se numeraron basándose en el Manual Internacional del Color, de forma que se pudiera estimar el cambio en la apariencia de las muestras diariamente. Al final del experimento, se juzgó la estabilidad comprando la tonalidad del color con la de la muestra almacenada a 5°C como muestra inicial.
- 20 (3) Como resultado del experimento, los cambios en la apariencia se muestran en la tabla 2. Además, A representa el isómero R de lansoprazol amorfo en la tabla 2.

**Tabla 2**

Sustancia básica	Relación de mezcla (A/base)	Condiciones de almacenamiento	
		Inicial (5°C, 5 días)	40°C/75% de HR 5 días
$MgCO_3$	1/1	Amarillo verdoso-blanquecino	Amarillo verdoso-blanquecino (sin cambios)
$CaCO_3$	1/1	Amarillo ligeramente verdoso	Amarillo verdoso pálido (ligeramente cambiado)
$MgO$	1/1	Amarillo blanquecino	Amarillo blanquecino (sin cambios)
$Mg(OH)_2$	1/1	Amarillo blanquecino	Amarillo blanquecino (sin cambios)
Sin adición	1/0	Verdoso pálido	Amarillo pálido (cambiado)

- 25 A partir de los resultados de la tabla 2, se confirmó que en el almacenamiento a 40°C/75% de HR durante 5 días, el carbonato de magnesio, el carbonato de calcio, el óxido de magnesio y el hidróxido de magnesio, tienen un efecto estabilizante. Es decir, añadiendo estas sales inorgánicas básicas se obtiene un efecto de evitar el cambio en la apariencia.

**Aplicabilidad industrial**

- 30 Según la presente invención, se puede preparar una forma de dosificación sólida estable mezclando una base no tóxica representada por una sal inorgánica básica de magnesio, calcio, sodio y similares con un compuesto amorfo de bencimidazol muy inestable que tiene una actividad de inhibición de la bomba de protones, o más preferiblemente formando una capa de revestimiento intermedia sobre la capa que contiene el ingrediente activo y adicionalmente revistiendo esta con una capa de revestimiento entérico o una capa de revestimiento de liberación controlada.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una forma de dosificación sólida estable que comprende una base no tóxica y un compuesto amorfo de bencimidazol que tiene una actividad inhibidora de la bomba de protones (PPI), en la que el compuesto de bencimidazol es un isómero R de lansoprazol.
- 5 2.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que la base no tóxica es una sal inorgánica de la que una disolución acuosa al 1% o una suspensión acuosa al 1% presenta un valor de pH de 8,0 o más a 25°C.
- 3.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que la base no tóxica es una o más sales inorgánicas básicas elegidas entre el grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio.
- 10 4.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, que tiene una capa de revestimiento.
- 5.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 4, en la que la capa de revestimiento contiene una capa de revestimiento entérico.
- 6.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 4, en la que la capa de revestimiento contiene una capa de revestimiento de liberación controlada.
- 15 7.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 4, en la que la capa de revestimiento contiene una capa de revestimiento intermedio formada sobre una capa que contiene un compuesto amorfo de bencimidazol y una capa de revestimiento de liberación controlada y/o una capa de revestimiento entérico formada sobre dicha capa de revestimiento intermedio.
- 20 8.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que la base no tóxica contiene al menos un componente elegido entre los óxidos metálicos y al menos un componente elegido entre los hidróxidos metálicos.
- 9.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 8, que se puede desintegrar en el estómago.
- 10.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 8, que comprende al menos un óxido metálico elegido entre el grupo que consiste en óxido de magnesio, silicato de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco y metasilicato aluminato de magnesio.
- 25 11.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 8, que comprende al menos un hidróxido metálico elegido entre el grupo que consiste en hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidrotalcita sintética, coprecipitado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, coprecipitado de hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, y coprecipitado de hidróxido de aluminio y bicarbonato de sodio.
- 30 12.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 8, que comprende además un estabilizante de sal inorgánica básica con un carbonato de un metal alcalinotérreo.
- 35 13.- Una forma de dosificación sólida estabilizada que comprende una capa que contiene un isómero R ópticamente activo amorfo de lansoprazol y al menos una sal inorgánica básica elegida entre el grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio, una capa de revestimiento intermedia formada sobre dicha capa, y una capa de revestimiento entérico formada sobre dicha capa de revestimiento intermedia.
- 14.- La forma de dosificación sólida según la reivindicación 13, en la que la sal inorgánica básica es carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

FIGURA 1

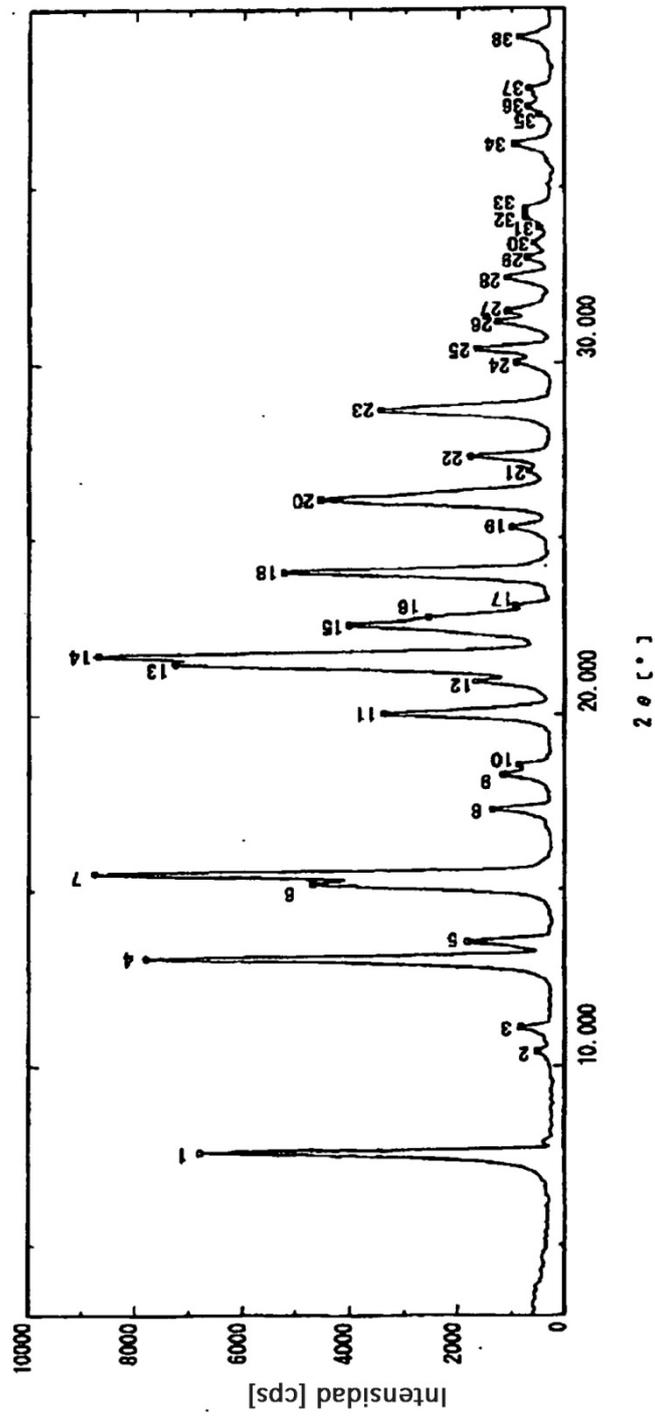


FIGURA 2

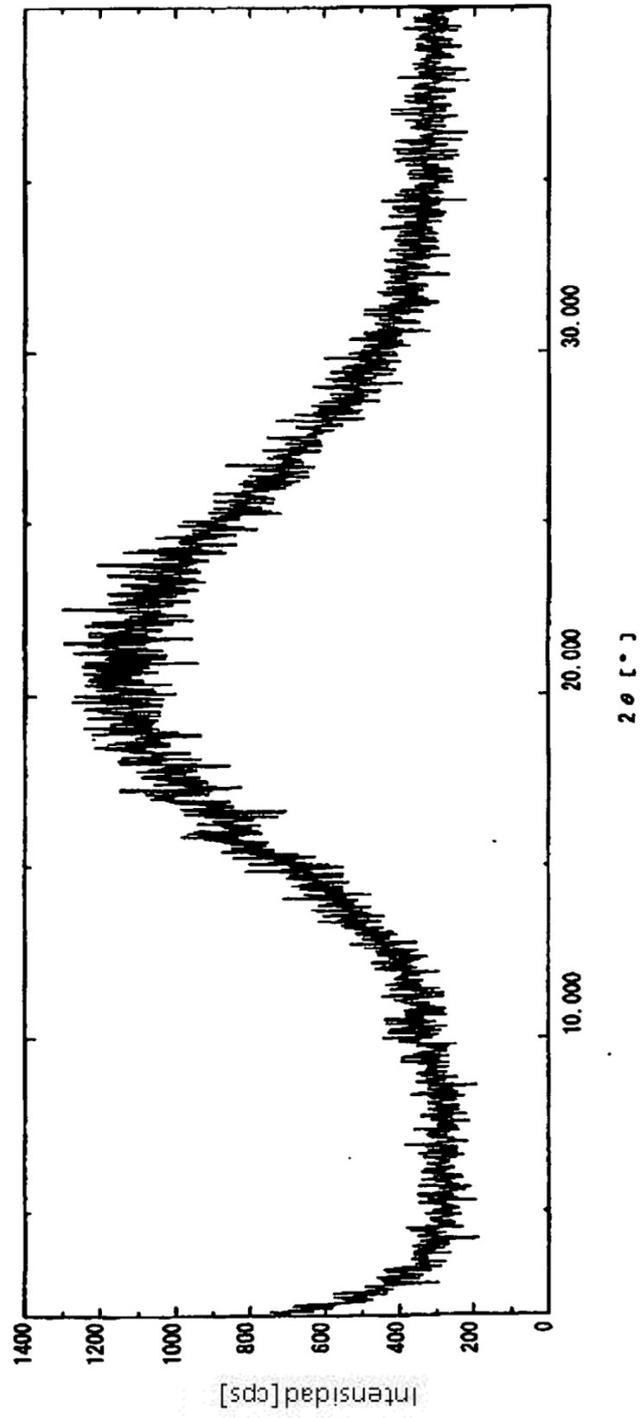


FIGURA 3

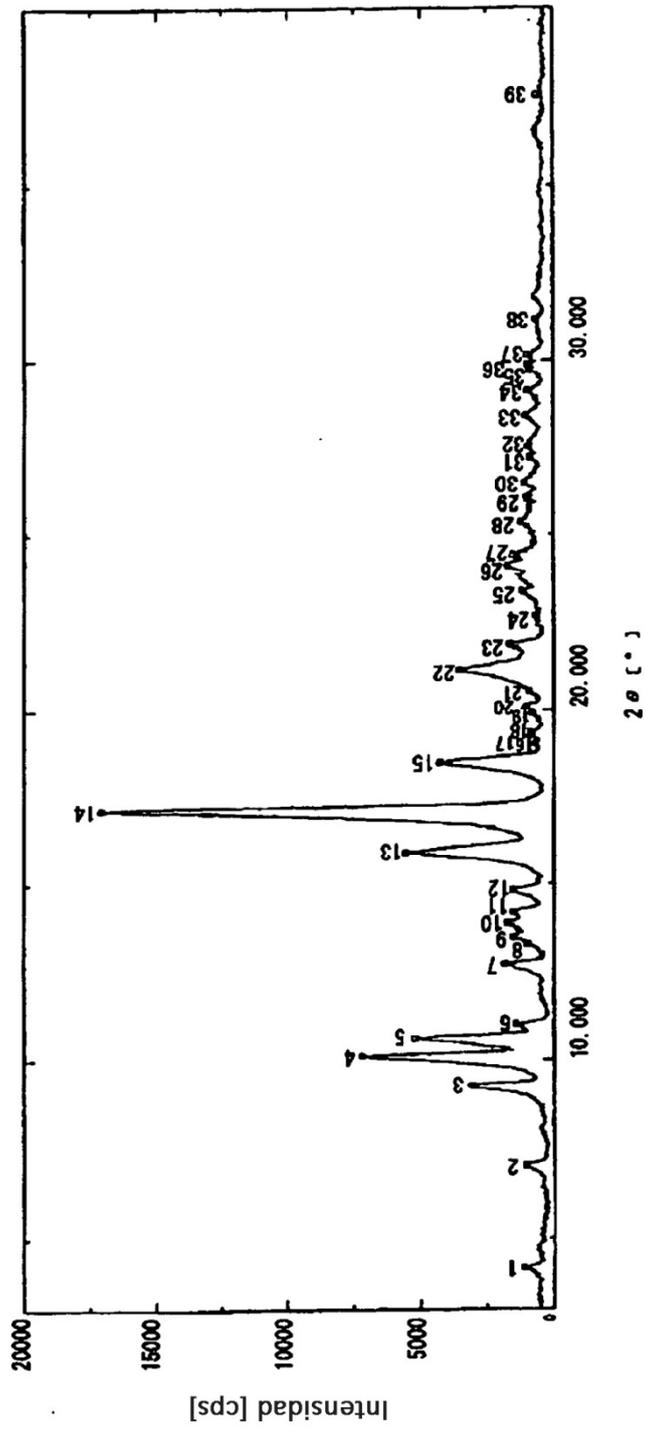


FIGURA 4

