

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 581**

51 Int. Cl.:

A61J 3/02 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2006 PCT/JP2006/303455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2006 WO06090845**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2006 E 06714594 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 1852100**

54 Título: **Método para producir gránulos de un compuesto de bencimidazol recubiertos**

30 Prioridad:

25.02.2005 JP 2005051732

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

11.07.2018

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:

**NAGAHARA, NAOKI;
ASAKAWA, NAOKI y
NONOMURA, MUNEO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 675 581 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

Método para producir gránulos de un compuesto de bencimidazol recubiertos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método para producir gránulos con variación reducida en el perfil de disolución de una sustancia biológicamente activa, y similar en el campo farmacéutico.

Técnica anterior

10 Entre las preparaciones farmacéuticas, las preparaciones administradas por vía oral son las formas de dosificación de uso más frecuente. En los últimos años, a la luz de la mejora de la calidad de vida, se han desarrollado muchos preparados administrados por vía oral cuyos efectos beneficiosos pueden ser sostenidos por una o dos dosis al día. Aunque hay algunas preparaciones capaces de sostener sus efectos beneficiosos por una o dos dosis al día, debido a las propiedades de sustancias biológicamente activas contenidas en las preparaciones, se han hecho muchos intentos por prolongar los efectos beneficiosos de las preparaciones farmacéuticas mediante la elaboración en la producción de las preparaciones. Para las preparaciones de liberación sostenida administradas por vía oral, diversos sistemas que incluyen la liberación controlada inducida mediante el control de la difusión de una sustancia biológicamente activa utilizando una película o matriz de liberación controlada, liberación controlada de una sustancia biológicamente activa inducida por la erosión de un material base, liberación controlada de una sustancia biológicamente activa dependiente de pH, y liberación controlada limitada en el tiempo para la liberación de una sustancia biológicamente activa después de un lapso de tiempo determinado se han desarrollado y aplicado. Puesto que una preparación de liberación sostenida administrada por vía oral se mueve a través del tracto digestivo, mientras que libera una sustancia biológicamente activa después de ser administrada, la variación en la velocidad de movimiento a través del tracto digestivo influencia la producción del efecto beneficioso de la preparación, y la influencia es diferente dependiendo de la forma de dosificación de la preparación. Se ha sabido que un gránulo fino o gránulo que se utiliza en múltiples unidades es generalmente menos influenciado por la velocidad de movimiento a través del tracto digestivo que un comprimido que se utiliza en una sola unidad.

25 Dado que un gránulo convencional o preparación de gránulo fino que contiene una sustancia biológicamente activa a menudo tenía variación en el perfil de disolución (variación de disolución) entre las preparaciones o lotes, era difícil obtener de manera estable un gránulo o preparación de gránulo fino con un perfil de disolución deseable requerido para producir un efecto deseable. Por lo tanto, con el fin de suprimir la variación en el perfil de disolución, un gránulo o preparación de gránulo fino se vio obligado a ser producido en un intervalo muy estrecho de condiciones de producción.

30 Se conocen varios métodos para producir gránulos. Uno de ellos, el documento de patente 1 divulga un método para producir un polvo recubierto seco que tiene sustancialmente un diámetro de partícula de 500 μm o menos y que tiene una propiedad de disolución controlada donde un núcleo granular fino es recubierto con al menos una sustancia biológicamente activa en combinación con un polímero soluble en agua. Otro, el documento de patente 2, divulga un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable de lansoprazol. El procedimiento consiste en suspender el lansoprazol en una solución acuosa de fosfato disódico y lauril sulfato sódico, aglomerarlo con los otros excipientes, granular y esferonizar, recubrir el granulado con una capa aislante soluble y finalmente recubrir con una capa entérica.

40 Los presentes inventores estudiaron métodos para producir gránulos que tienen un perfil de disolución estable, y como resultado, encontraron que la presente invención notablemente puede reducir la variación en los perfiles de disolución entre las preparaciones o lotes para proporcionar gránulos de forma estable con un perfil de disolución deseado. Finalmente se completó la presente invención. Es decir, la presente invención se refiere a un método para mejorar la variación en la disolución de una sustancia biológicamente activa a partir de gránulos que contienen la sustancia biológicamente activa, que comprende elevar la temperatura de los gránulos a 65°C o más y luego mantener los gránulos a dicha temperatura durante 1 minuto o más en un proceso para producir los gránulos. La presente invención también se refiere a un método para producir gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa en el que se utiliza el método de mejora mencionado anteriormente.

50 La frase "mejorar la variación en la disolución" como se utiliza en la presente memoria significa reducir la variación en el perfil de disolución (cambio en la tasa de disolución de una sustancia biológicamente activa de una preparación farmacéutica con el tiempo). La frase "mantener los gránulos a dicha temperatura durante 1 minuto o más" como se usa en este documento significa que el tiempo total para mantener los gránulos a dicha temperatura es de 1 minuto o más, estando incluidos el mantenimiento continuo durante 1 minuto o más y el mantenimiento intermitente durante 1 minuto o más. La tasa de disolución significa una proporción (porcentaje) de la cantidad disuelta de una sustancia biológicamente activa y la cantidad (contenido) de la sustancia biológicamente activa contenida en una preparación farmacéutica.

55 Documento de patente 1: JP-A 5-92918

Documento de patente 2: ES2047451A1

Descripción de la invención**Problemas que deben ser resueltos por la invención**

Un objeto de la presente invención es mejorar la variación en el perfil de disolución de un ingrediente farmacéutico activo a partir de gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa.

5 Medios para resolver el problema

La presente invención proporciona:

- [1] un método para producir gránulos recubiertos que contienen una sustancia biológicamente activa como se especifica en las reivindicaciones 1 a 3 más adelante en esta memoria;
- [2] un gránulo obtenido mediante el método de acuerdo con el punto [1] anterior.

10 Efecto de la invención

De acuerdo con el método para mejorar la variación en la disolución de una sustancia biológicamente activa de la presente invención, en un proceso para producir gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa, simplemente elevar la temperatura de los gránulos a una temperatura predeterminada y mantener después los gránulos a dicha temperatura durante un tiempo predeterminado puede llevar a una reducción en la variación en el perfil de disolución de la sustancia biológicamente activa, y de ese modo se ve facilitado un diseño de una preparación farmacéutica capaz de mantener de forma estable una concentración en sangre eficaz de un fármaco. Por lo tanto, de acuerdo a la presente invención, es posible producir gránulos que tienen un perfil de disolución estable sin un intervalo muy estrecho de condiciones de producción, para escalar fácilmente en aumento la producción para la aplicación a escala industrial, y para garantizar una calidad constante de los gránulos producidos.

20 Mejor modo de llevar a cabo la invención

La sustancia biológicamente activa utilizada en la presente invención puede ser un fármaco que tiene baja toxicidad. La sustancia biológicamente activa se mezcla y se granula con un vehículo aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con un método conocido per se para producir gránulos. Los gránulos obtenidos pueden administrarse en forma segura por vía oral directamente como una preparación granular o después de que se formulan en una cápsula, un comprimido, un comprimido de desintegración oral, una preparación de liberación sostenida o similar.

El término "gránulos" como se utiliza en la presente memoria se refiere a gránulos que tienen un diámetro de partícula promedio de 500 µm a 5 µm, preferentemente 100 µm a 3 µm, y más preferentemente 100 µm a 2 µm. Los gránulos finos prescritos en "Minimum Requirement for Antibiotic products of Japan, 1993" (una preparación de gránulos de los que el 95% o más puede pasar a través de un tamiz de malla de 500 µm) también están incluidos en los "gránulos" mencionados más arriba.

Debido a que un objeto de la presente invención es mejorar la variación en el perfil de disolución de un ingrediente farmacéutico activo a partir de gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa, la presente invención puede utilizarse para producir gránulos que necesitan dicha mejora. Por ello, la sustancia biológicamente activa utilizada en la presente invención puede ser una sustancia biológicamente activa que tiene variación en el perfil de disolución entre las producciones o lotes que se requiere que sean controlados. La sustancia biológicamente activa es un compuesto de bencimidazol o una sal del mismo tal como lansoprazol o una forma ópticamente activa del mismo como se describe aquí más adelante, que es un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés).

Los ejemplos del vehículo farmacológicamente aceptable que pueden utilizarse para la producción de gránulos de la presente invención incluyen diversos vehículos orgánicos o inorgánicos convencionalmente utilizados como materiales farmacéuticos, y los ejemplos específicos del mismo incluyen excipientes, lubricantes, ligantes, disgregantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas. Además, los aditivos convencionales tal como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, acidulantes, agentes espumantes y saborizantes pueden ser utilizados opcionalmente.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico liviano y óxido de titanio.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, éster de ácido graso y sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico.

Los ejemplos del ligante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano, y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Los ejemplos del disgregante incluyen (1) crospovidona, (2) disgregantes denominados como super-disgregantes tal como croscarmelosa de sodio (fabricada por FMC-Asahi Kasei Co.), carmelosa de calcio (fabricada por Gotoku

- Chemical Company Ltd.), (3) carboximetil almidón de sodio (por ejemplo, fabricado por Matsutani Chemical Industry Co. Ltd.), (4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo, fabricada por Sin-Etsu Chemical Co. Ltd., y (5) almidón de maíz. La "crosprovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene la denominación química homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona, incluyendo homopolímero de polivinil pirrolidona (PVPP) y 1-vinil-2-pirrolidinona, y los ejemplos específicos de la misma incluyen KOLIDON CL (nombre comercial; fabricada por BASF Co.), POLYPLASDONE XL (nombre comercial; fabricada por ISP Co.), POLYPLASDONE XL-10 (nombre comercial; fabricada por ISP Co.) y POLYPLASDON E INF-10 (nombre comercial; fabricada por ISP Co.).
- Los ejemplos del "polímero soluble en agua" incluyen polímeros solubles en agua y solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa (en adelante abreviado como HPC, en algunos casos) y polivinil pirrolidona], y polímeros solubles en agua e insolubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante abreviado como HPMC, en algunos casos)], metil celulosa y carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio y goma agar.
- Los ejemplos del "sal inorgánica básica" incluyen sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio, preferentemente sales inorgánicas básicas de magnesio y / o calcio, y más preferentemente sales inorgánicas básicas de magnesio. Los ejemplos de sal inorgánica básica de sodio incluyen carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio y fosfato hidrógeno disódico. Los ejemplos de la sal inorgánica básica de potasio incluyen carbonato de potasio y carbonato hidrógeno de potasio. Los ejemplos de sal inorgánica básica de magnesio incluyen carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ y hidróxido de aluminio / magnesio, preferentemente carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio e hidróxido de magnesio. Los ejemplos de sal inorgánica básica de calcio incluyen carbonato de calcio precipitado e hidróxido de calcio.
- Los ejemplos del "antiséptico" incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.
- Los ejemplos de "antioxidante" incluyen sulfito, ácido ascórbico y a-tocoferol.
- Los ejemplos de "colorante" incluyen colorantes comestibles tal como amarillo No. 5 comestible, rojo No. 2 comestible y azul No. 2 comestible; pigmentos de laca comestibles y óxido férrico.
- Los ejemplos de "edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina.
- Los ejemplos de "acidulante" incluyen ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico y ácido málico.
- Los ejemplos de "agente espumante" incluyen bicarbonato de sodio.
- El "saborizante" puede ser sintético o natural, y los ejemplos del mismo incluyen saborizantes de limón, lima, naranja, mentol y fresa.
- El contenido del excipiente en el gránulo no es particularmente limitado y el mismo es, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 99,9% en peso, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 95% en peso.
- El contenido del lubricante en el gránulo no es particularmente limitado y el mismo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2% en peso.
- El contenido del ligante en el gránulo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso.
- El contenido del disgregante en el gránulo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 25% en peso.
- El contenido del polímero soluble en agua en el gránulo es, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de 1 a aproximadamente 30% en peso.
- El contenido de la sal inorgánica básica en el gránulo es, por ejemplo, de 0,1 a 30% en peso, preferiblemente de 1 a 20% en peso.
- El contenido de antiséptico, antioxidante, colorante, edulcorante, acidulante, agente espumante y saborizante en el gránulo se determinan opcionalmente y, por ejemplo, son cada uno de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 3% en peso.
- Los gránulos recubiertos producidos por el método de la presente invención pueden formularse en preparaciones administradas por vía oral de acuerdo a un método conocido per se, por ejemplo, añadiendo los vehículos mencionados más arriba tal como excipiente, disgregante, ligante y lubricante a la sustancia biológicamente activa,

- granulando la mezcla por moldeo por compresión o similar, y a continuación recubriendo los gránulos obtenidos por un método conocido per se para el propósito de enmascaramiento del sabor, recubrimiento entérico o de liberación sostenida. Cuando los gránulos recubiertos se formulan en preparaciones con recubrimiento entérico, se proporciona una capa intermedia entre una capa entérica y una capa que contiene el fármaco para el propósito de separación de ambas capas por un método conocido per se.
- El método de producción de la presente invención se caracteriza por, en un proceso para producir gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa, elevar la temperatura de los gránulos a 65°C o más y luego mantener los gránulos a dicha temperatura durante 1 minuto o más. La frase "mantener los gránulos a dicha temperatura durante 1 minuto o más" significa que el tiempo total para mantener los gránulos a dicha temperatura es de 1 minuto o más (preferiblemente 3 minutos o más) e incluye mantenimiento continuo durante 1 minuto o más (preferiblemente durante 3 minutos o más) y mantenimiento intermitente durante 1 minuto o más (preferiblemente durante 3 minutos o más) en total.
- La "dicha temperatura" como se usa en el presente documento significa la temperatura de los gránulos calentados. En la presente invención, dicha temperatura es 65°C o más, y el límite superior de dicha temperatura se selecciona dentro de un intervalo de temperatura en el que la estabilidad del fármaco no se ve afectada.
- La "temperatura de los gránulos" no significa una temperatura de ajuste de un sistema controlado por un aparato productor de gránulos o un dispositivo de control de temperatura, como la temperatura de suministro de aire o la temperatura de escape, sino la temperatura propia del gránulo, lo que se llama "temperatura del producto".
- La temperatura de calentamiento deseable es preferiblemente de 65°C a 75°C.
- Después del calentamiento, el tiempo deseable para mantener los gránulos a dicha temperatura no está particularmente limitado siempre que el tiempo sea de 1 minuto o más (preferiblemente 3 minutos o más) y la estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo no se vea afectada, y es de 1 minuto a 6 horas, preferiblemente de 1 minuto a 3 horas, más preferiblemente de 1 minuto a 1 hora, y de modo particularmente preferible de 3 minutos a 30 minutos.
- El término "manteniendo" tal como se usa en el presente documento significa que los gránulos pueden mantenerse dentro del intervalo de temperatura prescrito anteriormente mencionado, es decir, de 65°C a 75°C, durante un tiempo prescrito, y además del mantenimiento a una temperatura constante, la temperatura puede elevarse o disminuirse dentro del intervalo de temperatura prescrito mencionado más arriba. El término "mantener" también significa que el tiempo total que se mantienen los gránulos dentro del intervalo de temperatura prescrito anteriormente mencionado, y que los gránulos se pueden mantener continuamente por un tiempo deseado o más largo o el tiempo total de mantenimiento intermitente dentro del intervalo de temperatura prescrito puede ser un tiempo deseado o más largo.
- La temperatura de calentamiento y el tiempo de mantenimiento a la temperatura se seleccionan dentro del intervalo en el que no se altera la estabilidad del fármaco, incluso calentando los gránulos a una temperatura prescrita y manteniendo los gránulos a dicha temperatura durante un período determinado de tiempo.
- El método de granulación no está particularmente limitado, y los gránulos pueden producirse por un método conocido per se, por ejemplo, un método de granulación en seco, un método de granulación en húmedo tal como granulación por extrusión o granulación por volteo, un método de pulverización o similar.
- El método de granulación en seco comprende etapas de comprimir fuertemente el polvo de materia prima directamente o después de mezclar con el aglutinante apropiado mencionado anteriormente y similares para obtener masas pequeñas, y triturarlas y granularlas apropiadamente.
- El método de granulación en húmedo comprende las etapas de añadir una solución o suspensión del aglutinante apropiado anteriormente mencionado a polvo de materia prima y mezclarlos seguido de granulación, secado y clasificación. Alternativamente, las partículas esféricas densas se pueden formar volteando polvo de materia prima mojado con movimiento de vibración o rotación.
- El método de pulverización comprende las etapas de pulverizar la suspensión de materias primas en forma de gotitas diminutas usando una boquilla o disco giratorio, y secar las gotitas soplando aire caliente.
- Los gránulos preferibles a los que es aplicable el método de producción de la presente invención son gránulos recubiertos.
- El término "recubierto" como se utiliza en la presente memoria no sólo significa que toda la superficie de un gránulo de núcleo (que incluye un núcleo de grano fino; en lo sucesivo, el "gránulo de núcleo" puede ser referido como un "grano núcleo") que es objeto de recubrimiento se recubre, sino también significa que la superficie de un gránulo de núcleo es parcialmente recubierta o un agente de recubrimiento es adsorbido o es absorbido a la superficie de un gránulo de núcleo.
- El gránulo de núcleo contiene una sustancia biológicamente activa como un ingrediente farmacéutico activo. El

gránulo de núcleo es preferentemente esférico con el fin de reducir la variación de recubrimiento, así como aumentar la cantidad de recubrimiento.

5 El término "esférico" como se utiliza en la presente memoria significa una forma que tiene una superficie curva que incluye una forma que tiene secciones transversales elipsoidales, una forma de berenjena y una forma de gotita así como una forma perfectamente esférica.

El diámetro de partícula del gránulo de núcleo puede ser sustancialmente 5000 µm o menos, y por ejemplo, el mismo es aproximadamente de 50 a 5000 µm, preferentemente de 100 a 3000 µm, y más preferentemente de 200 a 2000 µm.

10 Un ejemplo del gránulo de núcleo que tiene el diámetro de partícula mencionado más arriba incluye un gránulo (un gránulo de un ingrediente farmacéutico activo) obtenido mezclando la sustancia biológicamente activa mencionada más arriba y el vehículo farmacológicamente aceptable mencionado más arriba y granulando después la mezcla.

15 Un agente de recubrimiento utilizado para recubrir no es particularmente limitado, y por ejemplo, el mismo se prepara mezclando y dispersando una o más sustancias seleccionadas de sustancias de hidrofóbicas, excipientes de plástico y sustancias poliméricas entéricas en un alcohol inferior tal como etanol, agua o un disolvente mixto de los mismos. Un líquido de recubrimiento de celulosa de etilo, un copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo, un copolímero metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o similar puede ser también utilizado.

Los ejemplos de la sustancia hidrofóbica incluyen celulosa de etilo, copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de metilo, copolímero metacrílico de aminoalquilo y polímeros de carboxivinilo.

20 Los ejemplos del excipiente plastificante incluyen citrato de trietilo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, cetanol, aceite de ricino endurecido, aceite de colza endurecido y cera de carnauba.

Los ejemplos de la sustancia polimérica entérica incluyen copolímeros de metacrilato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y ácido acético, celulosa ácido ftálico.

25 El recubrimiento puede realizarse por un método de recubrimiento convencional, y por ejemplo, el recubrimiento por pulverización puede ser realizado por un método de recubrimiento de lecho fluidizado o similar. Además, el sólido recubierto obtenido de ese modo puede ser moldeado por compresión para producir el gránulo de la presente invención.

30 En la producción del gránulo recubierto, un vehículo inerte tal como NONPAREIL [NONPAREIL-101, (diámetro de partícula 850-710, 710-500, 500-355 µm), NONPAREIL-103 (diámetro de partícula 850-710, 710-500, 500- 355 µm) o NONPAREIL-105 (diámetro de partícula 710-500, 500-355, 300-180 µm), fabricado por Freund Co.] o CELPHERE [CP-507 (diámetro de partícula 500-710 µm) y CP-305 (partícula diámetro de 300-500 µm), fabricado por Asahi Kasei Co.] se puede usar como un núcleo.

35 Los núcleos del vehículo inerte se pueden pulverizar con un líquido mixto que contiene un polímero soluble en agua y una sustancia biológicamente activa para obtener gránulos recubiertos (gránulos de un ingrediente farmacéutico activo).

El líquido mixto puede ser una solución o dispersión. El líquido mixto se puede preparar utilizando agua, un disolvente orgánico tal como etanol, o una mezcla de los mismos.

40 Los ejemplos del polímero soluble en agua incluyen polímeros solubles en agua y solubles en etanol tal como hidroxipropilcelulosa (en adelante abreviado como HPC, en algunos casos) y polivinil pirrolidona; y polímeros solubles en agua e insolubles en etanol tal como hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante abreviado como HPMC, en algunos casos), metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato sódico y goma agar. La propiedad de disolución del fármaco puede ser controlada mediante el uso de polímero soluble en agua y soluble en etanol en combinación con el polímero soluble en agua e insoluble en etanol, o utilizando los polímeros solubles en agua que tienen diferente viscosidad juntos.

45 La concentración del polímero soluble en agua en el líquido mixto varía dependiendo de las proporciones del fármaco y aditivos que deben utilizarse, y la misma es habitualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso.

La capa de recubrimiento que contiene el fármaco contiene un aditivo tal como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (en adelante abreviado como L-HPC, en algunos casos) o similar para mejorar la concentración del gránulo.

50 Los ejemplos de aditivo incluyen excipientes tal como lactosa, almidón de maíz, sacarosa, talco, celulosa cristalina, manitol, dióxido de silicio coloidal, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y L-cisteína; ligantes tal como almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado parcial, metil celulosa, carboximetilcelulosa, polivinil pirrolidona, pululano, dextrina y goma arábiga; disgregantes tal como carboximetilcelulosa de calcio, almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada y polivinil pirrolidona insoluble reticulada; y colorantes tal como óxido de titanio, óxido férrico y tinte de

alquitrán. Dos o más tipos de estos aditivos pueden usarse en combinación.

5 El contenido del polímero soluble en agua tal como HPC y/o HPMC en la capa de recubrimiento puede estar dentro de un intervalo de contenidos en el que el polímero soluble en agua puede controlar la propiedad de disolución del fármaco a partir del gránulo, y por ejemplo, la misma es de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso.

10 La propiedad de disolución del fármaco puede controlarse seleccionando el grado de viscosidad y el contenido del polímero soluble en agua tal como HPC y/o HPMC, y la relación entre el polímero soluble en agua y soluble en etanol (por ejemplo, HPC) y el polímero soluble en agua e insoluble en etanol (por ejemplo, HPMC). La propiedad de disolución del fármaco puede controlarse en forma apropiada con siendo poco afectada por un líquido para disolver el fármaco.

La proporción de la capa de recubrimiento y el gránulo de núcleo puede seleccionarse dentro de un intervalo de proporciones en las que la propiedad de disolución de la sustancia biológicamente activa puede controlarse, y por ejemplo, la misma es aproximadamente 5 a 400 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo. Sin embargo, la proporción no se limita a la misma.

15 La capa de recubrimiento consiste en capas plurales, y al menos una capa de las capas de recubrimiento plurales puede contener la sustancia biológicamente activa.

20 En este caso, la proporción de mezcla o el grado de viscosidad del polímero soluble en agua se pueden seleccionar para la formación de cada capa de recubrimiento, o el contenido de la sustancia biológicamente activa en cada capa de recubrimiento se puede cambiar de forma secuencial o por etapas mediante recubrimiento secuencial con líquidos mezclados que contienen diferentes proporciones de la sustancia biológicamente activa u otros aditivos. Además, una película de recubrimiento inerte (capa de recubrimiento intermedia) puede estar formada entre las respectivas capas por un método conocido para bloquear las respectivas capas que contienen la sustancia biológicamente activa.

Cuando se mezclan una pluralidad de sustancias biológicamente activas que tienen escasa compatibilidad, los respectivos líquidos mezclados se pueden utilizar simultáneamente o por separado para recubrir el núcleo.

25 La presente invención se basa en el hallazgo de que la variación en el perfil de liberación de un fármaco puede reducirse elevando la temperatura de un gránulo recubierto a una temperatura predeterminada y manteniendo luego el gránulo recubierto a dicha temperatura durante un periodo de tiempo determinado en un proceso para producir el gránulo.

30 Los gránulos recubiertos obtenidos como se describe más arriba pueden secarse y después tamizarse para obtener gránulos recubiertos secos que tienen un diámetro de partícula uniforme. Un ejemplo del tamiz que debe utilizarse es un tamiz redondo con un tamaño de malla de 12 (1400 mm).

El secado se realiza a aproximadamente 40°C, por ejemplo, secando al vacío, pero no se limita a ello.

35 Los gránulos obtenidos de ese modo (gránulos que tienen capas de recubrimiento intermedias) se recubren por un método convencional para el propósito de enmascaramiento del sabor, recubrimiento entérico, recubrimiento gástrico o similar.

40 Los ejemplos de un agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Prulonic F68, aceite de castor, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante, abreviado como HP-55), succinato acetato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, carboximetilcelulosa, acetato de polivinil acetal dietilamino, goma laca, ceras, y tintes tal como talco, óxido de titanio y óxido de hierro.

45 En el caso de utilizar bencimidazol PPI como sustancia biológicamente activa, es particularmente deseable recubrir los gránulos con un recubrimiento entérico. Los ejemplos del material de la capa de recubrimiento entérico deseable incluyen ftalato de acetato de celulosa (PAC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa [HP-55 y HP-50 (nombres comercial; fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)], succinato acetato de hidroximetilcelulosa [HPMCAS (nombre comercial; fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)], Copolímeros de metacrilato de metilo - ácido metacrílico [EUDRAGIT L100 (Copolímero de ácido metacrílico L) o EUDRAGIT S100 (Copolímero de ácido metacrílico S), nombres comerciales; fabricado por Roehm Co.], y copolímeros de ácido metacrílico- acrilato de etilo [EUDRAGIT L30D-55 (Copolímero de ácido metacrílico LD, nombre comercial; fabricado por Roehm Co.), COLICOAT MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF Co.), y POLYKID PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industry Co.)].

50 En el caso de aplicar el método de producción de la presente invención a la producción de gránulos recubiertos, el tiempo para calentar está limitado.

Cuando los gránulos obtenidos mezclando y granulando la sustancia biológicamente activa y el vehículo farmacológicamente aceptable se recubren como gránulos de núcleo, el calentamiento se realiza después del paso

para recubrir con una capa intermedia.

La capa de recubrimiento consiste en varias capas, como se describió anteriormente.

Los gránulos recubiertos más preferibles a los que es aplicable el método de producción de la presente invención son gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa.

5 El control de la liberación de la sustancia biológicamente activa en los "gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa" se logra recubriendo los gránulos que contienen la sustancia biológicamente activa con una película capaz de controlar la liberación de la sustancia biológicamente activa. "Los gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa" incluyen gránulos recubiertos con una película de recubrimiento entérica convencional que se disuelve a aproximadamente pH 5,5.

10 La "película de recubrimiento de liberación controlada" como se utiliza en la presente memoria se refiere a una película que tiene una función de retrasar o sostener la liberación de la sustancia biológicamente activa durante un tiempo más largo que una película de recubrimiento entérica convencional que se disuelve a aproximadamente pH 5, 5, incluyendo una película de recubrimiento soluble dependiente del pH que se disuelve en una región de pH superior o una película de difusión controlada que no se disuelve por sí misma y libera la sustancia biológicamente activa a través de poros formados en la película; y no incluye una película de recubrimiento entérica convencional que se disuelve a aproximadamente pH 5,5 y libera la sustancia biológicamente activa disolviéndose rápidamente en el jugo intestinal. El pH como se utiliza en la presente memoria se refiere al pH ajustado con una solución McIlvaine o solución Clark-Lubs. De aquí en adelante el pH de una película que se disuelve en forma dependiente del pH se refiere al pH mencionado más arriba.

20 La película de recubrimiento de la "película de recubrimiento de liberación controlada" incluye una capa de recubrimiento que tiene un espesor más grande, así como una capa de recubrimiento en forma de película, y además, una capa de recubrimiento que cubre casi todas las partes de los gránulos núcleo interno o capas aunque las porciones parcialmente descubiertas permanecen así como una capa de recubrimiento que cubre perfectamente los gránulos núcleo internos o capas (una película de recubrimiento que cubre al menos 80% o más, preferentemente la totalidad de la superficie de los gránulos núcleo internos o capas).

25 Cuando se administra por vía oral una preparación farmacéutica que contiene dichos gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa, la absorción de la sustancia biológicamente activa a través del tracto digestivo es controlada por cualquiera de los dos sistemas que se aprovechan (1) una liberación controlada de la sustancia biológicamente activa por medio de los gránulos de liberación controlada y (2) tiempo de residencia prolongado de los gránulos en el tracto digestivo por medio de un polímero formador de gel, o una combinación de estos sistemas. Cuando los gránulos que contienen el polímero formador de gel se administran por vía oral, el polímero formador de gel absorbe rápidamente el agua en el tracto digestivo para formar un gel adhesivo, y entonces, el gel se mueve lentamente a través del tracto digestivo, manteniendo los gránulos en la superficie o dentro. Durante el movimiento, la liberación de la Sustancia biológicamente activa es controlada, la sustancia biológicamente activa se libera de los gránulos en forma continua o por pulsos en una manera controlada, y en consecuencia, se logra absorción sostenida y efecto beneficioso sostenido.

30 El sistema mencionado más arriba que permite que una concentración terapéuticamente eficaz sea sostenida mediante el control de la liberación durante un largo plazo no sólo tiene la ventaja de reducir el número de dosis, sino también las ventajas de una terapia eficaz en una dosis baja, alivio de los efectos secundarios causados por el aumento de la concentración en sangre, y similar.

35 El uso del método de producción de gránulos de la presente invención permite el sistema de liberación controlada mencionado más arriba para trabajar sin variación entre los preparados o lotes y, por tanto, un perfil de disolución deseado se puede obtener de forma estable.

45 El polímero formador de gel puede ser cualquier polímero siempre y cuando el mismo forme un polímero altamente viscoso rápidamente en contacto con agua y prolongue la residencia de la sustancia biológicamente activa en el tracto digestivo. El polímero formador de gel preferible tiene una viscosidad de 3.000 mPas o más en solución acuosa al 5% a 25 °C. Además, normalmente es preferible que el polímero formador de gel tenga un peso molecular de 400.000 a 10.000.000. El polímero formador de gel es adecuadamente polvo, granular o granular fino para el propósito de la formulación. Los ejemplos del polímero formador de gel incluyen óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), Coagulante POLYOX WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], hidroxipropilmetilcelulosa [HPMC, METLOSE 90SH10000, METLOSE 90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin Etsu Chemical Co., Ltd.], carboximetilcelulosa (CMC-Na, SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímeros de carboxivinilo (HIVISWAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOL 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio y pectina. Estos polímeros se pueden usar solos, o los polvos de al menos dos de los polímeros pueden ser utilizados como una mezcla en una relación apropiada. Entre ellos, PEO, HPMC, HPC, CMC-Na y

polímeros de carboxivinilo pueden utilizarse preferentemente como el polímero formador de gel.

Un ejemplo preferente del gránulo con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa incluye un gránulo preparado mediante el recubrimiento de un gránulo de núcleo que contiene al menos una sustancia biológicamente activa con una película de liberación controlada. Para la preparación de un gránulo recubierto en seco, un gránulo obtenido mediante el recubrimiento de un vehículo inerte tal como NONPAREIL [NONPAREIL-101 (diámetro de partícula, 850-710, 710-500, 500-355 mm), NONPAREIL-103 (diámetro de partícula; 850 -710, 710 a 500, 500 a 355 mm), NONPAREIL-105 (diámetro de partícula, 710-500, 500-355, 300-180 mm), fabricado por Freund Co.] o CELPHERE [CP-507 (diámetro de partícula; 500-710 mm) o CP-305 (diámetro de partícula; 300-500 mm), fabricada por Asahi Kasei Co.) como un núcleo con la sustancia biológicamente activa, o una partícula preparada por granulación de la sustancia biológicamente activa y el vehículo tal como un excipiente convencionalmente utilizado para producir preparados farmacéuticos puede utilizarse como un gránulo de núcleo. Tales gránulos núcleo se pueden producir, por ejemplo, por el método descrito en el documento JP-A 63-301.816.

Por ejemplo, cuando un gránulo de núcleo se obtiene mediante el recubrimiento de un núcleo de un vehículo inerte con la sustancia biológicamente activa, los gránulos núcleo que contienen la sustancia biológicamente activa se pueden preparar por granulación en húmedo usando una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF-mini, CF-360, Fabricada por Freund Co.) o una máquina de granulación en lecho fluidizado de volteo (POWREX MP-10), pero no se limita a las mismas. Alternativamente, un núcleo de un vehículo inerte puede estar recubierto por pulverización de la sustancia biológicamente activa, añadiendo al mismo tiempo una solución que contiene un aglutinante y similares sobre el núcleo mediante pulverización o similar. La máquina de granulación no está limitada, y por ejemplo, es preferible utilizar una máquina de granulación y volteo centrífuga en el método de recubrimiento último. Un núcleo puede ser recubierto con la sustancia biológicamente activa en dos etapas combinando el recubrimiento utilizando las dos máquinas de granulación mencionadas más arriba s.

Cuando un gránulo de núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa es producido utilizando una máquina de granulación y volteo centrífuga, el peso de alimentación y/o la velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo como se describe más arriba es preferentemente controlada.

Cuando no se utiliza un núcleo de un soporte inerte, un gránulo de núcleo se obtiene mediante la granulación de un excipiente tal como lactosa, azúcar blanca, manitol, almidón de maíz o celulosa cristalina y la sustancia biológicamente activa junto con un aglutinante tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metil celulosa, alcohol polivinílico, MACROGOL, PLURONIC F6, goma arábiga, gelatina o almidón, y opcionalmente un disgregante tal como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol, por Fabricada FMC International Co.), polivinil pirrolidona o hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, utilizando un granulador de agitación, granulador de extrusión en proceso húmedo o granulador de lecho fluidizado.

Los gránulos núcleo obtenidos de ese modo pueden tamizarse para obtener partículas que tienen un tamaño deseado. Los gránulos núcleo pueden prepararse por granulación en seco utilizando un compactador de rodillo. Los gránulos núcleo que deben utilizarse tienen un tamaño de 5 mm o menos, preferentemente de 50 mm a 5 mm, más preferentemente de 100 mm a 3 mm, y más preferentemente de 200 mm a 2 mm.

Los gránulos núcleo que contienen la sustancia biológicamente activa obtenida de ese modo se recubren además para proporcionar una capa de recubrimiento intermedia, y después la partícula resultante puede utilizarse como un gránulo de núcleo. Cuando el ingrediente farmacéutico activo es un fármaco sensible a ácidos tal como bencimidazol PPI, es preferente mejorar la estabilidad de un fármaco para loquear el contacto directo entre el gránulo de núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa y una película de liberación controlada proporcionando la capa de recubrimiento intermedia. La capa de recubrimiento intermedia puede consistir en plurales capas.

Un ejemplo of un material de recubrimiento para la capa de recubrimiento intermedia incluye una mezcla de una base de polímero tal como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (tal como TC-polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, metil celulosa o hidroxietilmetilcelulosa y azúcar tal como sacarosa [azúcar blanca refinada tal como azúcar pulverizada (azúcar en polvo) o azúcar no pulverizada], azúcar de almidón tal como almidón de maíz, lactosa, miel o alcohol de azúcar (tal como D-manitol o eritritol) en una proporción adecuada. Además, la capa de recubrimiento intermedia puede contener opcionalmente un excipiente (por ejemplo, un agente de enmascaramiento (tal como óxido de titanio o similar) o un agente antiestático (tal como óxido de titanio, talco o similar) para la formulación como se describe a continuación.

La cantidad de recubrimiento de la capa de recubrimiento intermedia es habitualmente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,5 partes en peso, preferentemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 1 parte en peso por 1 parte en peso del gránulo que contiene el ingrediente farmacéutico activo. El recubrimiento puede llevarse a cabo mediante un método convencional. Por Ejemplo, es preferible que los ingredientes para la capa de recubrimiento intermedia se diluyan con agua purificada o similar y a continuación, el líquido resultante se pulverice para recubrir el núcleo. Un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa se pulveriza preferentemente durante la etapa de recubrimiento.

El gránulo de liberación controlada es preferentemente un gránulo que tiene la película de recubrimiento de liberación controlada provista recubriendo el gránulo de núcleo con un material de recubrimiento que se disuelve/eluye en forma

dependiente del pH para controlar la liberación de un fármaco. El "dependiente del pH" como se utiliza en la presente memoria significa que la sustancia biológicamente activa es liberada por disolución / elución a un pH predeterminado o mayor. Si bien una película de recubrimiento entérica convencional se disuelve a aproximadamente pH 5,5 y comienza a liberar un fármaco, un material de recubrimiento que debe utilizarse en la presente invención preferentemente se disuelve a un pH más alto (preferentemente de pH 6,0 a pH 7,5, más preferentemente de pH 6,5 a pH inferior a 7,2) para suprimir la liberación de un fármaco en el estómago.

Los ejemplos de dicho material de recubrimiento para el control en forma dependiente del pH de la liberación de la sustancia biológicamente activa incluyen polímeros tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55 y HP-50; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa (CMEC, fabricada por Freund Co.), copolímeros de metacrilato de metilo- ácido metacrílico [EUDRAGIT L100 (copolímero de ácido metacrílico L) o EUDRAGIT S100 (Copolímero de ácido metacrílico S), fabricado por Roehm Co.], y copolímeros de ácido metacrílico- acrilato de etilo [EUDRAGIT L100-55 (Copolímero de ácido metacrílico seco LD), o EUDRAGIT L30D-55 (copolímero de ácido metacrílico LD); fabricado por Rohm Co.], copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo- metacrilato de metilo (EUDRAGIT FS30D; fabricado por Rohm Co.), succinato acetato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de polivinilo y laca. El gránulo puede tener una pluralidad de películas de recubrimiento de liberación controlada que liberan la sustancia biológicamente activa en condiciones diferentes. Los polímeros como se mencionó anteriormente como material de recubrimiento se pueden usar solos o en una combinación de dos o más tipos, o dos o más tipos de los polímeros se pueden usar secuencialmente para el recubrimiento para formar múltiples capas. Los materiales de recubrimiento deseablemente se utilizan solos o en combinación para que la capa de recubrimiento resultante se disuelva preferentemente a un pH de 6,0 o mayor, más preferentemente a pH 6,5 o mayor y aún más preferentemente a pH 6,75 o mayor. También es deseable usar un polímero soluble a pH 6,0 o mayor en combinación con un polímero soluble a pH 7,0 o mayor. Es más deseable utilizar un polímero soluble a pH 6,0 o mayor en combinación con un polímero soluble a pH 7,0 o mayor en una proporción de 1: 0,5 a 1: 5.

En el recubrimiento, si es necesario, puede utilizarse un plastificante, un estabilizador o similar tal como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina o citrato de trietilo. La cantidad del material de recubrimiento es de 5% a 200%, preferentemente de 20% a 100%, y más preferentemente de 30% a 60% de la cantidad del gránulo de núcleo. La tasa de disolución de la sustancia biológicamente activa desde el gránulo de liberación controlada de sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo es deseablemente 10% o menos durante 5 horas en una solución a pH 6,0, y 5% o menos durante 1 hora y 60% o más durante 8 horas en una solución a pH 6,8.

El gránulo de liberación controlada de la sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo puede recubrirse con una sustancia que se vuelve viscosa en contacto con agua, tal como óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), Coagulante POLYOX WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; METLOSE 90SH10000, METLOSE 90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na; SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC; por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (HIGHBIS WAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOLE 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio o pectina., y el gránulo recubierto resultante puede ser utilizado como un gránulo de liberación controlada (de aquí en adelante, simplemente referido como el gránulo de liberación controlada).

El gránulo de liberación controlada puede formarse recubriendo el gránulo de núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa con una película controlada por difusión que tiene un efecto de control de liberación de la sustancia biológicamente activa por difusión. Los ejemplos de película controlada por difusión incluyen copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de metilo - metacrilato de cloruro de trimetilamonio [EUDRAGIT RS (Copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS) o EUDRAGIT RL (metacrilato de aminoalquilo RL), fabricada por Rohm Co.], copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de metilo (EUDRAGIT NE30D, fabricado por Rohm Co.) y celulosa de etilo. Estas películas se pueden mezclar en una proporción adecuada, o se pueden usar como una mezcla con un material formador de poros hidrófilo tal como HPMC, HPC, un polímero carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol o un ácido orgánico en una proporción dada.

Para obtener un gránulo de liberación controlada que libere la sustancia biológicamente activa después de un tiempo de retraso, se proporciona una capa de un disgregante entre el gránulo de núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa y la película de liberación controlada recubriendo el gránulo de núcleo con una sustancia hinchable tal como un disgregante antes de recubrir el gránulo de núcleo con la película de difusión controlada. Por ejemplo, preferentemente, el gránulo de núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa se recubre con una sustancia de sodio hinchable tal como carmelosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol, fabricada por FMC International Co.), carmelosa cálcica (ECG505, fabricada por Gotoku Química Co.), cropovidona (fabricada por ISP Inc.) o hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (L-HPC, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) como un primer recubrimiento, y luego es recubierto con la película de difusión controlada como un segundo recubrimiento, donde la película de difusión controlada es una cualquiera seleccionada de copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo - metacrilato de cloruro de trimetilamonio (EUDRAGIT RS o EUDRAGIT RL, fabricada por Rohm Co.), un

5 copolímero de metacrilato de metilo- acrilato de etilo (EUDRAGIT NE30D , fabricado por Rohm Co.) y celulosa de etilo, o una mezcla de ellos, y se mezcla con una sustancia formadora de poros hidrófilo tal como HPMC, HPC, un polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol o un ácido orgánico en una proporción dada. Dicho segundo material de recubrimiento puede ser un polímero entérico que libera en forma dependiente del pH la sustancia biológicamente activa, tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55, HP-50; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato acetato de celulosa, carboximetilcelulosa (CMEC, fabricada por Freund Co.), un copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo [EUDRAGIT L100 (copolímero de ácido metacrílico L) o EUDRAGIT S100 (copolímero de ácido metacrílico S), fabricado por Rohm Co.], un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo [EUDRAGIT L100-55 (copolímero de ácido metacrílico seco LD) o EUDRAGIT L30D-55 (copolímero de ácido metacrílico LD), fabricado por Rohm Co.], un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de metilo- metacrilato de metilo (EUDRAGIT FS30D, fabricado por Rohm Co.), succinato de acetato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de polivinilo o goma laca. La cantidad de material de recubrimiento es deseablemente de 1 a 200%, preferentemente de 20 a 100% y más preferentemente de 30 a 60% de la cantidad del gránulo de núcleo.

15 En el recubrimiento, si es necesario, puede utilizarse un plastificante, un estabilizador o similar tal como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina o citrato de trietilo. El comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada de la sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo puede recubrirse con una sustancia que se vuelve viscosa en contacto con agua, tal como óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), Coagulante POLYOX WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; METLOSE 90SH10000, METLOSE 90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na; SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC; por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímeros de carboxivinilo (HIGHBIS WAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOLE 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio o pectina., y el gránulo recubierto resultante puede ser utilizado como un gránulo de liberación controlada.

30 El gránulo que tiene una pluralidad de las películas de liberación controlada que liberan la sustancia biológicamente activa en condiciones diferentes puede tener una capa que contiene la sustancia biológicamente activa entre las películas de recubrimiento de liberación controlada. Un aspecto de dicha estructura de múltiples capas que contiene la sustancia biológicamente activa entre las películas de liberación controlada incluye un gránulo preparado recubriendo un gránulo en el que la liberación de la sustancia biológicamente activa es controlada por medios de la película de control de liberación con la sustancia biológicamente activa, y a continuación recubriendo además el gránulo con la película de liberación controlada.

35 El gránulo de liberación controlada puede tener varias películas de liberación controlada como se describe más arriba en combinación.

El gránulo en el que la liberación de la sustancia biológicamente activa es controlada tiene un tamaño de 50 mm a 5 mm, preferentemente de 100 mm a 3 mm, y más preferentemente de 100 mm a 2 mm. El tamaño mucho más preferente del gránulo está en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 mm.

40 Además, los aditivos que incluyen excipientes (por ejemplo, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, D-manitol, eritritol, maltitol, trehalosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, anhídrido silícico, fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y similares), ligantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil pirrolidona, metilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa de sodio, almidón pregelatinizado parcial, almidón pregelatinizado, alginato sódico, pululano, goma arábiga en polvo, gelatina y similares), disgregantes (por ejemplo hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, carmelosa, carmelosa de calcio, carboximetil almidón sódico, carmelosa sódica reticulada, crosprovidona, hidroxipropil almidón y similar) correctores (por ejemplo, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sacarina sódica, glicirricina dipotásica, glutamato de sodio, 5'-inosinato de sodio, 5'-guanilato de sodio y similares), agentes tensioactivos [por ejemplo, polisolbato (tal como polisolbato 80), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, laurilsulfato de sodio y similares], saborizantes (por ejemplo, aceite de limón, aceite de naranja, mentol, aceite de menta y similar), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso sacarosa, estearato fumarato sódico, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y similar), colorantes (por ejemplo, óxido de titanio, amarillo comestible nº 5, azul comestible No. 2 , sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo y similares), antioxidantes (por ejemplo, ascorbato de sodio, L-cisteína, sulfito de sodio y similares), agentes de enmascaramiento (por ejemplo, óxido de titanio y similares), agentes antiestáticos (por ejemplo, talco, óxido de titanio y similares) pueden ser utilizados para formulación.

El diámetro de partícula de estos materiales utilizados como estos aditivos no es desde el punto de vista de productividad y facilidad de administración.

60 El gránulo obtenido de ese modo puede administrarse directamente como una mezcla con un polímero formador de gel de retención en el tracto digestivo, o puede formularse generando una cápsula colocando el gránulo en la cápsula. La proporción de polímero formador de gel de retención en el tracto digestivo y el gránulo de liberación controlada es

deseablemente de 0,1% a 100%, preferentemente de 2% a 50%, más preferentemente de 10% a 40%, y más preferentemente de 10% a 35%.

La composición farmacéutica obtenida de ese modo es una composición capaz de sostener el efecto beneficioso por medio de un sistema de liberación controlada a medida que ejerce el efecto terapéutico durante al menos 6 horas, preferentemente durante 8 horas, más preferentemente durante 12 horas y además preferentemente durante 16 horas.

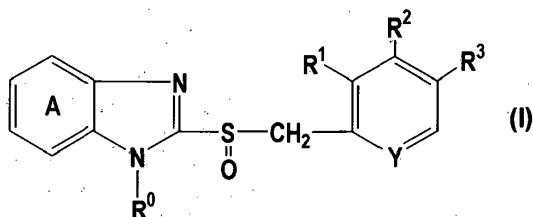
Al producir el gránulo de liberación controlada mencionado anteriormente, el tiempo para calentar el gránulo es limitado, y el calentamiento se realiza después de la etapa para recubrir con una capa intermedia.

La película de recubrimiento de liberación controlada puede ser una película de recubrimiento de liberación controlada soluble dependiente del pH o una película controlada por difusión, como se describió anteriormente.

En el caso de aplicar el método de producción de la presente invención a la producción de gránulos recubiertos, la temperatura deseable para el calentamiento y el tiempo deseable para el mantenimiento de los gránulos a dicha temperatura después del calentamiento son los mismos que se describen más arriba.

Es decir, la presente invención abarca un método para producir gránulos revestidos que contienen una sustancia biológicamente activa como se establece en la reivindicación 1 aquí más adelante. La sustancia biológicamente activa que se utiliza en el método de producción de la presente invención incluye, sin depender de su intervalo de eficacia del fármaco, inhibidores de la bomba de protones bencimidazol (PPI) representado por Lansoprazol e isómeros ópticos del mismo (R-isómero y S-isómero, preferentemente R-isómero), omeprazol e isómeros ópticos del mismo (S-isómero, S-omeprazol), lavecprazol e isómeros ópticos del mismo, pantoprazol e isómeros ópticos del mismo y similares; que son agentes terapéuticos para la gastritis, reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica, úlcera duodenal y similares.

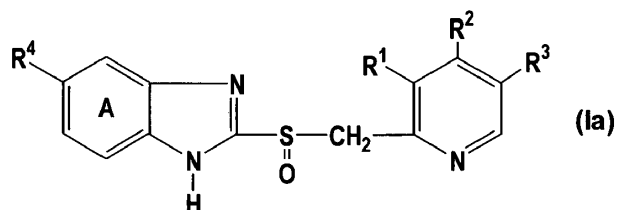
Los ejemplos específicos de PPI incluyen compuestos de bencimidazol representados por la fórmula (I), o sales o isómeros ópticos de los mismos.



En la fórmula (I), el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido; R^0 representa un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo aciloxi; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido; e Y representa un átomo de nitrógeno o CH.

En un compuesto preferente de la fórmula (I), el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con sustituyente/s seleccionado/s de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente halogenado, un grupo alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado y grupos heterocíclicos de 5 a 6 miembros; R^0 representa un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo aciloxi; R^1 representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, o un grupo di-alquilamino C₁₋₆; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado; R^3 representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆; e Y representa un átomo de nitrógeno.

Un compuesto particularmente preferente es un compuesto representado por la fórmula (Ia):



donde, R^1 representa un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo alcoxi C₁₋₃; R^2 representa un grupo alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente halogenado o sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃; y R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁₋₃ opcionalmente halogenado o un grupo pirrolilo (por ejemplo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo).

Un compuesto particularmente preferente de la fórmula (Ia) es un compuesto en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-3} , R^2 es un grupo alcoxi C_{1-3} opcionalmente halogenado, R^3 es un átomo de hidrógeno y R^4 es un grupo alcoxi C_{1-3} opcionalmente halogenado.

5 En el compuesto representado por la fórmula (I) (de aquí en adelante, referido como el compuesto (I)), ejemplos del "sustituyente" del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A incluyen átomos de halógeno, grupos ciano, grupos nitro, grupos alquilo opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alcoxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo, grupos ariloxi, grupos carboxilo, grupos acilo, grupos aciloxi, y grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros. El anillo de benceno puede estar sustituido con 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, éstos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Entre ellos, los sustituyentes preferidos son un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un n grupo alcoxi opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen flúor, cloro y bromo, y flúor es preferente entre ellos.

15 Los ejemplos del "grupo alquilo" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" incluyen grupos alquilo C_{1-7} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similar). Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" incluyen átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similar), grupos alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similar) y un grupo carbamoilo. El grupo alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

20 Los ejemplos del "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" incluyen C_{1-6} grupos alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y similar). Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" son iguales que aquellos del "sustituyente" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido", y el número del sustituyente también es el mismo.

25 Los ejemplos del "grupo arilo" incluyen grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo y similar).

Los ejemplos del "grupo ariloxi" incluyen grupos ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similar).

Los ejemplos del "grupo acilo" incluyen grupos formilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquil-sulfinilo y alquilsulfinilo.

30 Los ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" incluyen grupos alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similar).

Los ejemplos del "grupo alcoxycarbonilo" incluyen grupos alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y similar).

35 Los ejemplos del "grupo alquilcarbamoilo" incluyen grupos N- alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similar) y grupos N,N-di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo y similar).

Los ejemplos del "grupos alquilsulfinilo" incluyen grupos alquilsulfinilo C_{1-7} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y similar).

Los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo" incluyen grupos alquilsulfonilo C_{1-7} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y similar).

40 Los ejemplos del "grupo aciloxi" incluyen grupos alquilcarboniloxi, grupos alcoxycarboniloxi, grupos carbamoiloxi y grupos alquilcarbamoiloxi, grupos alquilsulfiniloxi y grupos alquilsulfoniloxi.

Los ejemplos del "grupos alquilcarboniloxi" incluyen grupos alquil C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi y similar).

45 Los ejemplos del "grupo alcoxycarboniloxi" incluyen grupos alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi y similar).

Los ejemplos del "grupo alquilcarbamoiloxi" incluyen grupos alquil C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi y similar).

Los ejemplos del "grupo alquilsulfiniloxi" incluyen grupos alquilsulfiniloxi C_{1-7} (por ejemplo, metilsulfiniloxi, etilsulfiniloxi, propilsulfiniloxi, isopropilsulfiniloxi y similar).

50 Los ejemplos del "grupo alquilsulfoniloxi" incluyen grupos alquilsulfoniloxi C_{1-7} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi y similar).

- Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" incluyen grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros (preferentemente 5 a 6 miembros) que contienen al menos un (por ejemplo 1 a 3) heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno distintos de los átomos de carbono, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo 2- o 3-tienilo, un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, un grupo 2- o 3-furilo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, un grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, un grupo 1-, 3-, 4-isoquinolilo, y un grupo 1-, 2- o 3-indolilo. Entre ellos, es preferente un grupo heterocíclico de 5- o 6 miembros tal como un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo
- El anillo A es preferentemente un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente halogenados, grupos alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenados y grupos heterocíclicos de 5 a 6 miembros.
- Los ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico aromático" del " grupo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido " representado por el anillo C' en la fórmula (I') incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2 oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol , furazano, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3 triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Particularmente los ejemplos preferentes del " grupo heterocíclico monocíclico aromático " representado por el anillo C' incluyen el "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A y "un anillo de piridina opcionalmente sustituido". El "anillo de piridina opcionalmente sustituido" representado por el anillo C' puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales que aquellos del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A, en posiciones sustituibles.
- El "anillo heterocíclico monocíclico aromático" del "grupo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido" está fusionado al resto imidazol en posiciones no limitadas.
- Los ejemplos del "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo opcionalmente sustituido" representado por R^0 en la fórmula (I') o (I) incluyen grupos aralquilo C_{7-16} (por ejemplo, aril C_{6-10} alquilo C_{1-6} tal como bencilo y fenetilo, y similar).
- Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo aralquilo opcionalmente sustituido" son iguales que los del "sustituyente" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido", y el número de los sustituyentes es 1 a 4. Cuando el número de los sustituyentes es 2 o más, los mismos pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- Un ejemplo del "grupo acilo" representado por R^0 es el "grupo acilo" descrito como un sustituyente para el anillo A.
- Un ejemplo del "grupo aciloxi" representado por R^0 es el "grupo aciloxi" descrito como un sustituyente para el anillo A.
- Preferentemente R^0 es un átomo de hidrógeno.
- Un ejemplo del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" representado por R^1 , R^2 o R^3 en la fórmula (I') o (I) es el "grupo alquilo opcionalmente sustituido" descrito como un sustituyente para el anillo A.
- Un ejemplo del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" representado por R^1 , R^2 o R^3 es el "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" descrito como un sustituyente para el anillo A.
- Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por R^1 , R^2 o R^3 incluyen un grupo amino, grupos mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino y similar), grupos mono-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino y 2-naftilamino y similar), grupos di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino y similar), y grupos di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, difenilamino y similar).
- Preferentemente R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , o un grupo di-alquilamino C_{1-6} . Más preferentemente R^2 es a grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alcoxi C_{1-3} .
- Preferentemente R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado. Más preferentemente R^3 es un grupo alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente halogenado p sustituido con un grupo alcoxi C_{1-3} .
- Preferentemente R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Más preferentemente R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} (particularmente un átomo de hidrógeno).
- Preferentemente Y es un átomo de nitrógeno.
- Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen:
- 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-imidazol (Lansoprazol),
- sal sódica de 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol,
- 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol,
- 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y similar.

Entre estos compuestos, Lansoprazol, es decir 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol es particularmente preferente.

5 El compuesto (I) puede ser racémico, o pueden ser compuestos ópticamente activos tal como R-isómero o S-isómero. Un compuesto ópticamente activo tal como un compuesto ópticamente activo de Lansoprazol, es decir (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se utiliza en forma apropiada en la presente invención. Aunque por lo general es preferible que Lansoprazol, (R)-Lansoprazol o (S)-Lansoprazol se utilicen en la forma cristalina, Lansoprazol, puede ser también usado en la forma amorfa debido a que se estabiliza siendo formulado en una preparación farmacéutica tal como se describe a continuación, y es estabilizado aún más por la mezcla con una sal inorgánica básica y proporcionando además una capa de recubrimiento intermedia.

Las sales del compuesto (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los ejemplos de las mismas incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas y sales con aminoácidos básicos.

Los ejemplos preferentes de las sales con las sales inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tal como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinos térreos tal como sales de calcio y sales de y sales de amonio.

15 Los ejemplos preferentes de las sales con bases orgánicas incluyen sales con alquilaminas (tal como trimetilamina, trietilamina y similar) aminas, heterocíclicas (tal como piridina, picolina y similar), alcanolaminas (tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares), dicitclohexilaminas, N, N'-dibenciletilenodiamina y similar.

Los ejemplos preferentes de las sales con los aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

20 Sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinos térreos son preferibles entre ellos, y las sales de sodio son particularmente preferibles.

El compuesto (I) puede producirse por un método conocido per se, por ejemplo, mediante el método que se describe en el documento JP-A 61-50978, USP 4,628,098, JP-A 10-195068, WO 98/21201, JP-A 52-62275 o JP-A 54-141783 o un método similar al mismo. El compuesto ópticamente activo (I) puede obtenerse mediante un método de resolución óptica (tal como un método de recristalización fraccional, un método de columna quiral, un método de diastereómero y un método usando un microbio o una enzima), oxidación asimétrica o similar. La forma R de Lansoprazol también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al método descrito en el documento WO 00/78745 o WO 01/83473.

30 Los ejemplos preferentes del compuesto de bencimidazol que tiene efecto anti-úlceras utilizado en la presente invención incluyen Lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol y leminoprazol, y compuestos ópticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más preferentes son Lansoprazol y un compuesto ópticamente activo del mismo, particularmente R-isómero. Aunque el Lansoprazol o un compuesto ópticamente activo del mismo, particularmente R-isómero, es preferentemente cristalino, el mismo puede ser amorfo.

35 La cantidad de la sustancia biológicamente activa utilizada en la presente invención difiere dependiendo de la clase de la sustancia biológicamente activa y dosificación, y por ejemplo, la misma es aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferentemente aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso, y más preferentemente aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso de la cantidad total de gránulos de la presente invención. Cuando la sustancia biológicamente activa es PPI tal como un compuesto de bencimidazol, particularmente Lansoprazol o un compuesto ópticamente activo del mismo, la cantidad utilizada de la sustancia biológicamente activa es aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso.

45 Debido a que una sustancia biológicamente activa que tiene baja toxicidad se utiliza para la producción de los gránulos de la presente invención, los gránulos obtenidos pueden administrarse por vía oral y en forma segura tal como son o como una composición farmacéutica tal como comprimido, cápsula o comprimido de desintegración por vía intraoral, que es producida por mezcla y moldeo junto con un vehículo aceptable para uso farmacéutico de acuerdo a un método conocido per se.

Una dosis diaria del gránulo producido por el método de la presente invención varía en función de la gravedad de los síntomas, edad, sexualidad y peso y el cuerpo de un destinatario, el momento y el intervalo de administración, la clase de ingrediente activo, y similares, y no es particularmente limitado. Por ejemplo, el gránulo se administra por vía oral en una cantidad de 0,5 a aproximadamente 1500 mg / día, preferentemente de aproximadamente 5 a 150 mg / día de un ingrediente activo, a un adulto (peso corporal 60 kg) como un fármaco antiulceroso o similares. La preparación puede ser administrada una vez al día o en 2 a 3 dosis divididas al día

55 Debido a que un compuesto de bencimidazol utilizado en la presente Invención (por ejemplo Lansoprazol o un compuesto ópticamente activo del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), en particular, (R)-Lansoprazol, exhibe una efecto inhibitorio de la bomba de protones y suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico, es útil para el tratamiento y la profilaxis de las úlceras pépticas (úlceras gástricas por ejemplo, úlceras gástricas debida a estrés postoperatorio, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco antiinflamatorio

no esteroideo, y similar); gastritis; esofagitis erosiva y no erosiva, esofagitis por reflujo tal como esofagitis por reflujo erosiva y no erosiva; enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE Sintomática) tal como enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva y no erosiva; NUD (dispepsia no ulcerosa); cáncer gástrico (incluyendo el cáncer gástrico acompañado por una mayor producción de interleucina-10 debido al polimorfismo genético de interleucina-1);
 5 linfoma MALT gástrico; síndrome de Zollinger-Ellison; hiperclorhidria (por ejemplo hiperclorhidria y una úlcera por estrés post-operatorio); hemorragia del tracto digestivo superior causada por úlceras pépticas, úlceras de estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (estrés causado por accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, fallo múltiple de órganos o extensa quemadura que necesita una operación importante que requiere control centralizado después de la operación o cuidados intensivos), para la administración antes de la anestesia, para la
 10 eliminación y asistencia de eliminación de Helicobacter pylori, y similares, en los mamíferos (tal como ser humano, mono, ovejas, vacas, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, y similares).

En el presente documento, esofagitis por reflujo y enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático (ERGE sintomático) puede ser colectivamente referido como GEPE.

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalle con referencia a los ejemplos y Experimento de los ejemplos a los que la presente Invención no se limita.

Almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa (HPC-L), polietilenglicol 6000 y óxido de titanio utilizados en los Ejemplos de preparados farmacéuticos estaban en conformidad con la farmacopea japonesa (14^a edición).

Ejemplo 1

La composición se muestra en la Tabla 1. (R)-Lansoprazol (7,290 g), carbonato de magnesio (1,944 g), sacarosa (apenas molida, 4,820 g) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (1,458 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (15,494 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (4,500 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) se colocaron en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricado por Freund Co.) como núcleos, y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (14,346 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 54 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 160 rpm, velocidad lineal: 339 m/mm, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 78 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo A con un tamaño de partícula de 710 mm a 1400 mm.

Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo A obtenidos de ese modo (15,120 g) se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (19,860 g, contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 7 m³/min, temperatura de suministro de aire: 65°C y temperatura del producto: 40°C (temperatura de precalentamiento durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y después se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia A con un tamaño de partícula de 710 mm a 1,400 mm.

Los gránulos de capa intermedia A obtenidos de ese modo se calentaron a 70°C durante 5, 10 y 15 minutos para obtener los gránulos de capa intermedia A-5, A-10 y A-15 respectivamente.

[Tabla 1]

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo (equivalente a 67,5 mg de (R)-lansoprazol):>

	(Núcleo)	
	Gránulo esférico de sacarosa-almidón	45 mg
	(Material de pulverización o espolvoreo que contiene el ingrediente farmacéutico activo)	
45	(R)-Lansoprazol	67,5 mg
	Carbonato de magnesio	18 mg
	Sacarosa (molida)	44,46 mg
	Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	13,5 mg
50	(Líquido aglutinante)	
	Hidroxipropilcelulosa	0,54 mg
	Agua purificada	26,46 mg

Total (Materia sólida) 189 mg

<Composición de líquido de recubrimiento de capa intermedia>

Hidroxipropilmetilcelulosa 11,82 mg

5 Talco 4,74 mg

(continuación de la Tabla 1)

Óxido de titanio 7,08 mg

Agua purificada 212,76 mg

10 Total (Materia sólida) 23,58 mg

<Composición del gránulo de capa intermedia A>

Gránulo de ingrediente farmacéutico activo A 189,0 mg

Líquido de recubrimiento de capa intermedia 23,58 mg

15 Total 212,64 mg

[Ejemplo Experimental 1]

20 Los gránulos de capa intermedia A, A-5, A-10 y A-15 obtenidos en el Ejemplo 1 se ensayaron en cuanto a la propiedad de disolución en un tampón de fosfato (pH 6,8). La Tabla 2 muestra la proporción de la cantidad del ingrediente activo disuelto después de 20 minutos respecto de la cantidad total (contenido) del ingrediente activo contenido en el gránulo de capa intermedia, es decir, tasa de disolución (%).

[Tabla 2]

Tiempo (minutos)	Tasa de disolución (%)			
	A	A-5	A-10	A-15
20	68,3	100,2	97,2	103,4

25 Si bien el gránulo de capa intermedia A, que no fue tratado, mostró una tasa de disolución después de 20 minutos de aproximadamente 70%, todos los gránulos de capa intermedia A-5, A-10 y A-15, que fueron sometidos a un tratamiento térmico, mostraron una tasa de disolución de casi el 100%.

Ejemplo 2

30 La composición se muestra en la Tabla 3. El gránulo de capa intermedias A obtenidos en el Ejemplo 1 se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.) y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con a líquido de recubrimiento para formar una película de liberación controlada, soluble, dependiente del pH. Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos A de liberación controlada, solubles, dependientes del pH con un tamaño de partícula de 1,000 mm a 1,700 mm.

[Tabla 3]

35 <Composición de líquido de recubrimiento para película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>

Copolímero de ácido metacrílico (tipo B) 47,85 mg

Copolímero de ácido metacrílico (Tipo A) 15,96 mg

Citrato de trietilo 6,36 mg

Talco 31,89 mg

40 Etanol 826,69 mg

Agua purificada 91,85 mg

Total (Materia sólida) 102,06 mg

<Composición de gránulo A de liberación controlada, soluble, dependiente del pH >

	Gránulo de capa intermedia A	212,64 mg
	Líquido de recubrimiento for película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	102,06 mg
5	Total	314,7 mg

Ejemplo 3

10 La composición se muestra en la Tabla 4. (R)-Lansoprazol (3,645 g), carbonato de magnesio (972 g), sacarosa (molida, 2,401 g) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (729 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (7,747 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (2,250 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) se colocaron en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricado por Freund Co.) como núcleos, y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (7,173 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 27 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 120 rpm, velocidad lineal: 226 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 147 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo B con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

20 Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo B obtenidos de ese modo (15,120 g) se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (19,860 g, contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 7 m³/min, temperatura de suministro de aire: 65°C y temperatura del producto: 40°C (temperatura de precalentamiento durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia B con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

30 Los gránulos de capa intermedia B obtenidos de ese modo (18,070 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.) y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento de película entérica (23,850 g; contenido sólido: 18%). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 1,5 m³/min, temperatura de suministro de aire: 65°C, velocidad de inyección de líquido: 15 g/min y presión de pulverización de aire: 3 kg/cm². Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos A entéricos con un tamaño de partícula de 850 µm a 1,400 µm.

35 Los gránulos de capa intermedia B (15,310 g) obtenidos como se describe más arriba se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.), y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento (77,160 g, contenido sólido: 10%) para formar una película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH. Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos B de liberación controlada, solubles, dependientes del pH con un tamaño de partícula de 1,000 µm a 1,700 µm.

45 Talco y Dióxido de silicio coloidal se mezclaron con los gránulos A entéricos o los gránulos B de liberación controlada, solubles, dependientes del pH. Los gránulo A mixtos entéricos obtenidos de ese modo (87 mg: equivalente a 22,5 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos de ese modo (315 mg: equivalente a 67,5 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC larga No. 1.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% de ERH o menos.

[Tabla 4]

Tabla de composición

<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	15,0 mg	45,0 mg

ES 2 675 581 T3

(Material de pulverización o espolvoreo que contiene
Ingrediente farmacéutico activo)

(R)-Lansoprazol	22,5 mg	67,5 mg
Carbonato de magnesio	6,0 mg	18,0 mg
Sacarosa (molida)	14,82 mg	44,46 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	4,5 mg	13,5 mg

(continuación de Tabla 4)

(Líquido aglutinante)		
Hidroxipropilcelulosa	0,18 mg	0,54 mg
Agua purificada	8,82 mg	26,46 mg
 Total (Materia sólida)	 63,0 mg	 189,0 mg

<Composición de Líquido de recubrimiento de capa intermedia>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,94 mg	11,82 mg
Talco	1,58 mg	4,74 mg
Óxido de titanio	2,36 mg	7,08 mg
Agua purificada	70,92 mg	212,76 mg
 Total (Materia sólida)	 7,86 mg	 23,58 mg

<Composición del gránulo de capa intermedia B>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo B	63,0 mg	189,0 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	7,86 mg	23,58 mg
 Total	 70,88 mg	 212,64 mg

<Composición de Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Ácido metacrílico	35,1 mg	-
Copolímero (Dispersión líquida)	(materia sólida 10,53 mg)	
Polietilenglicol 6000	1,05 mg	-
Polisorbato 80	0,48 mg	-
Óxido de titanio	1,05 mg	-
Talco	2,92 mg	-
Agua purificada	48,46 mg	-
 Total (Materia sólida)	 16,03 mg	 -

ES 2 675 581 T3

<Composición de Gránulo entérico>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Gránulo de capa intermedia B	70,88 mg	-
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica	16,03 mg	-
Total	86,91 mg	-

(continuación de Tabla 4)

<Composición de Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Copolímero de ácido metacrílico (Tipo B)	-	47,85 mg
Copolímero de ácido metacrílico (Tipo A)	-	15,96 mg
Citrato de trietilo	-	6,36 mg
Talco	-	31,89 mg
Etanol	-	826,69 mg
Agua purificada	-	91,85 mg
Total (Materia sólida)	-	102,06 mg

<Composición de gránulo de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH
Gránulo de capa intermedia B	-	212,64 mg
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-	102,06 mg
Total	-	314,7 mg

<Composición de gránulo mixto entérico y gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>

	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada soluble, dependiente del pH
Gránulo entérico A	86,91 mg	
gránulo B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-	314,7 mg
Talco	0,045 mg	0,195 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,045 mg	0,195 mg
Total	87,0 mg	315,0 mg

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 90 mg de (R)-lansoprazol)>

Gránulo mixto entérico A	preparación de cápsula de HPMC 87,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente de pH	315,0 mg
Cápsula GPMC	Cápsula No. 1 larga

Ejemplo 4 (no forma parte de la invención)

La composición se muestra en la Tabla 5. (R)-Lansoprazol (3,645 g), carbonato de magnesio (972 g), sacarosa (2,400 g, molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (729 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (7,746 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (2,250 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) se colocaron en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricado por Freund Co.) como núcleos, y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (7,173 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 21,6 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 120 rpm, velocidad lineal: 226 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 147 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener el gránulo de ingrediente farmacéutico activos C con un tamaño de partícula de 710 mm a 1,400 mm.

[Tabla 5]

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>

(Núcleo)

Gránulo esférico de sacarosa-almidón	23,8%
--------------------------------------	-------

(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)

(R)-Lansoprazol	35,7%
-----------------	-------

Carbonato de magnesio	7,1%
-----------------------	------

Sacarosa (molida)	23,6%
-------------------	-------

Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	7,1%
---	------

(Líquido aglutinante)

Hidroxipropilcelulosa	0,3%
-----------------------	------

Total	100%
-------	------

15

Ejemplo 5 (no forma parte de la invención)

Los gránulos de un ingrediente farmacéutico activo que tienen la misma composición que el gránulo de ingrediente farmacéutico activo producido en el Ejemplo 4 se produjeron en condiciones de producción diferentes. (R)-Lansoprazol (1,355 g), carbonato de magnesio (361 g), sacarosa (893 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (271 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,880 g in total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (752,8 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación de lecho fluidizado centrífugo (CF360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con e material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,400 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 9 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 139 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener el gránulo de ingrediente farmacéutico activos D con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Ejemplo 6 (no forma parte de la invención)

La composición se muestra en la Tabla 6. (R)-Lansoprazol (493 g), carbonato de magnesio (361 g), sacarosa (1,745 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (272 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,880 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (755,8 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,400 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,8 g (materia sólida)) para obtener los gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y

40

velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 139 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo E con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

[Tabla 6]

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>	
(Núcleo)	
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	23,9%
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	13%
Carbonato de magnesio	9,5%
Sacarosa (molida)	46,1%
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	7,2%
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,3%
Total	100%

5

Ejemplo 7 (no forma parte de la invención)

La composición se muestra en la Tabla 7. (R)-Lansoprazol (246 g), carbonato de magnesio (361 g), sacarosa (2,000 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (272 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contenga un ingrediente farmacéutico activo (2,880 g in total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (755,8 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,400 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,8 g (materia sólida)) para obtener los gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 139 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo F con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

10

15

[Tabla 7]

<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>	
(Núcleo)	
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	23,9%
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	6,5%
Carbonato de magnesio	9,5%
Sacarosa (molida)	52,6%
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	7,2%
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,3%
Total	100%

20

[Ejemplo Comparativo 1]

Los gránulos de un ingrediente farmacéutico activo que tenían la misma composición que el gránulo de ingrediente farmacéutico activo producido en el Ejemplo 4 se produjeron en condiciones de producción diferentes. (R)-Lansoprazol (7,290 g), carbonato de magnesio (1,944 g), sacarosa (4,800 g, molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (1,458 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (15,492 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (4,500 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (14,350 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 43,2 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 160 rpm, velocidad lineal: 339 m/min y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 78 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo G con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Ejemplo 8 (no forma parte de la invención)

Los perfiles de disolución de los gránulos de ingrediente farmacéutico activo C, D, E y F obtenidos en los Ejemplos 4, 5, 6 y 7 y el gránulo de ingrediente farmacéutico activo G obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 se determinaron en un tampón de fosfato (pH 6,8). Como resultado, el ingrediente farmacéutico activo fue disuelto casi todo a partir de los gránulos de ingrediente farmacéutico activo C, D, E y F en 20 minutos, es decir, la tasa de disolución fue aproximadamente 100%. Por otro lado, la tasa de disolución del ingrediente farmacéutico activo a partir del gránulo de ingrediente farmacéutico activo G fue aproximadamente 60% en 20 minutos, es decir, la disolución del ingrediente farmacéutico activo a partir del gránulo de ingrediente farmacéutico activo G fue demorada aparentemente.

Ejemplo 9

La composición se muestra en la Tabla 8. (R)-Lansoprazol (450 g), carbonato de magnesio (330 g), sacarosa (1,601 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (248,4 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,629 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (724,5 g; NONPAREL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación y volteo centrífuga (CF-360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,416 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,4 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos.

El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 138 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de ingrediente farmacéutico activo H con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo H (4,680 g) obtenidos de ese modo se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (6,141 g; contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 2,4 m³/min, temperatura de suministro de aire: 70°C y temperatura del producto: 42°C (temperatura de precalentamiento, durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia C con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Los gránulos de capa intermedia C (4,388 g) obtenidos de ese modo se colocaron en máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.), y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento (5,875 g, contenido sólido: 18%) para formar una película de recubrimiento entérica. El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 2,4 m³/min, temperatura de suministro de aire: 66°C, velocidad de inyección de líquido: 24 g/min y presión de aire de pulverización: 3 kg/cm². Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos B con un tamaño de partícula de 8,50 mm a 1,400 mm.

Talco y dióxido de silicio coloidal se mezclaron con los gránulos B entéricos obtenidos para obtener gránulos B mixtos entéricos.

Los gránulos B mixtos entéricos (80 mg: equivalente a 7,5 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (105 mg, equivalente a 22,5 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 3.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

[Tabla 8]

Tabla de composición

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo>

	Gránulo mixto entérico B
Gránulo de sacarosa-almidón	13,8 mg
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene el ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	7,5 mg
Carbonato de magnesio	5,5 mg
Sacarosa (molida)	26,68 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	4,14 mg
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,16 mg
Agua purificada	7,84 mg
Total (Materia sólida)	57,78 mg

<Composición de Líquido de recubrimiento de capa intermedia>

	Gránulo mixto entérico B
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6 mg
Talco	1,44 mg
Óxido de titanio	2,18 mg
Agua purificada	64,98 mg
Total (Materia sólida)	7,22 mg

<Composición del gránulo de capa intermedia>

	Gránulo mixto entérico B
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo	57,78 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	7,22 mg
Total	65 mg

<Composición de líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica>

	Gránulo mixto entérico B
Copolímero de ácido metacrílico (Líquido disperso)	32,2 mg (Materia sólida 9,66 mg)
Polietilenglicol 6000	0,96 mg
Polisorbato 80	0,44 mg
Óxido de titanio	0,96 mg
Talco	2,9 mg
Agua purificada	45,43 mg
Total (Materia sólida)	14,92 mg

(continuación de Tabla 8)

Composición de Gránulo entérico>

	Gránulo mixto entérico B
Gránulo C de capa intermedia	65 mg
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica	14,92 mg
Total	79,92 mg

<Composición de gránulo mixto entérico y gránulo mixto de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>

	Gránulo mixto entérico B
Gránulo mixto entérico B	79,92 mg
gránulo de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-
Talco	0,04 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,04 mg
Total	80,0 mg

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 30 mg de (R)-lansoprazol)>

	preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico B	80,0 mg
gránulo mixto B, de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	105,0 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No.3

Ejemplo 10

5 Los gránulos B mixtos entéricos (120 mg: equivalente a 11,25 mg of (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (157,5 mg: equivalente a 33,75 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 2.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 45 mg de (R)-lansoprazol)>

	Preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico B	120,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	157,5 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No. 2

10 Ejemplo 11

Los gránulos B mixtos entéricos (160 mg: equivalente a 15 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (210 mg: equivalente a 45 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 1.

15 [0313] La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

ES 2 675 581 T3

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 60 mg de (R)-lansoprazol)>

	Preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico B	160,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B	210,0 mg
Cápsula de HPMC	No. 1 Capsule

Ejemplo 12

5 La composición se muestra en la Tabla 9. (R)-Lansoprazol (225 g), carbonato de magnesio (330 g), sacarosa (1,826 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (248,4 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,629 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (724,5 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación y volteo centrífuga (CF-360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un
10 ingrediente farmacéutico activo (2,416 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,4 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 138 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener
15 el gránulo de ingrediente farmacéutico activos I con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo D (2,311 g) obtenidos como se describe más arriba se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (3,032 g, contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 1,5 m³/min, temperatura de suministro de aire: 70°C y temperatura del
20 producto: 42°C (temperatura de precalentamiento, durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia D con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Los gránulos de capa intermedia D (2,145 g) obtenidos como se describe más arriba se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.), y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento (2,872 g, contenido sólido: 18%) para una película de recubrimiento entérica. El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 1,5 m³/min, temperatura de suministro de aire: 70°C, velocidad de inyección de líquido: 16,5 g/min y presión de aire de pulverización: 3 kg/cm². Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos C entéricos con un
25 tamaño de partícula de 850 µm a 1,400 µm.

Los gránulos C entéricos obtenidos de ese modo se mezclaron con talco y anhídrido de ácido silícico liviano para obtener gránulos C mixtos entéricos.

35 El gránulos C mixtos entéricos (80 mg, equivalente a 7,5 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (52,5 mg, equivalente a 22,5 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 4.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

[Tabla 9]

Tabla de composición

<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo >

	Gránulo mixto entérico C
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	13,8 mg
 (Material de pulverización o espolvoreo que contiene el ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	3,75 mg
Carbonato de magnesio	5,5 mg
Sacarosa (molida)	30,43 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	4,14 mg

(continuación de Tabla 9)

(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,16 mg
Agua purificada	7,84 mg
Total (materia sólida)	57,78 mg
<Composición de Líquido de recubrimiento de capa intermedia>	
	Gránulo mixto entérico C
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6 mg
Talco	1,44 mg
Óxido de titanio	2,18 mg
Agua purificada	64,98 mg
Total (Materia sólida)	7,22 mg
<Composición del gránulo de capa intermedia>	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo I	57,78 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	7,22 mg
Total	65 mg
<Composición de Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica>	
	Gránulo mixto entérico C
Copolímero de ácido metacrílico	32,2 mg
(Líquido de dispersión)	(Materia sólida 9,66 mg)
Polietilenglicol 6000	0,96 mg
Polisorbato 80	0,44 mg
Óxido de titanio	0,96 mg
Talco	2,9 mg
Agua purificada	45,43 mg
Total (Materia sólida)	14,92 mg
<Composición de gránulo entérico>	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo D de capa intermedia	65 mg
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica	14,92 mg
Total	79,92 mg
<Composición de gránulo mixto entérico y gránulo mixto de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo entérico C	79,92 mg
Gránulo de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-
Talco	0,04 mg
Anhídrido de ácido silícico liviano	0,04 mg
Total	80,0 mg

(continuación de Tabla 9)

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 15 mg de (R)-lansoprazol)>

	preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico C	80,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	52,5 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No. 4

Ejemplo 13

5 El gránulo mixto entérico A (58 mg; equivalente a 15 mg de (R)-lansoprazol) y el gránulo mixto B, de liberación controlada, soluble, dependiente del pH (210 mg; equivalente a 45 mg de (R)-lansoprazol) que se obtuvieron en el Ejemplo 3 se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 2.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

<Composición de preparación de la cápsula>

	preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico A	58,0 mg
gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B	210,0 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No. 2

10 **Aplicabilidad industrial**

15 De acuerdo con el método para producir gránulos y el método para mejorar la variación en la disolución de una sustancia biológicamente activa de la presente invención, en un procedimiento para producir gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa, simplemente elevar la temperatura de los gránulos a una temperatura determinada y mantener luego los gránulos a dicha temperatura durante un tiempo predeterminado puede conducir a una variación reducida en el perfil de disolución de la sustancia biológicamente activa y, por lo tanto, se facilita un diseño de una preparación farmacéutica capaz de mantener de forma estable una concentración eficaz de un fármaco en sangre.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para producir gránulos recubiertos que contienen una sustancia biológicamente activa, que comprende mezclar y granular la sustancia biológicamente activa y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una etapa de granulación para formar gránulos de núcleo, recubrir los gránulos de núcleo con más de una capa en una etapa de recubrimiento en donde el recubrimiento comprende una película de recubrimiento entérico formada con interposición de una capa de recubrimiento intermedia formada sobre los gránulos de núcleo o el recubrimiento comprende una película de recubrimiento de liberación controlada formada con interposición de una capa de recubrimiento intermedia formada sobre los gránulos de núcleo, elevar la temperatura de los gránulos a 65°C o más y luego mantener los gránulos a dicha temperatura durante 1 minuto o más, cuyo calentamiento se realiza después de la etapa de recubrimiento con una capa intermedia, y en donde la sustancia biológicamente activa es un compuesto de bencimidazol que presenta un efecto inhibidor de la bomba de protones.
- 10
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, los gránulos se mantienen a dicha temperatura durante 3 minutos o más.
- 15
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, la sustancia biológicamente activa es lansoprazol o una forma activa del mismo, o una sal del mismo.
4. Un gránulo recubierto obtenido por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.