

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/16** (2011.01) **A61K 9/10** (2011.01)  
**A61K 9/26** (2011.01) **A61K 9/48** (2011.01)  
**A61K 9/50** (2011.01) **A61K 31/4439**  
(2011.01)  
**A61K 47/02** (2011.01) **A61K 47/26** (2011.01)  
**A61K 47/32** (2011.01) **A61K 47/36** (2011.01)  
**A61K 47/38** (2011.01) **A61P 1/04** (2011.01)

(22) Data de pedido: **2002.10.16**

(30) Prioridade(s): **2001.10.17 JP 2001319444**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.09.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.09.26**  
**227/2012**

(73) Titular(es):

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY  
LIMITED  
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA  
JAPAN JP**

(72) Inventor(es):  
**YOSHINORI NAKANO JP**  
**TOSHIHIRO SHIMIZU JP**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO  
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **GRÂNULOS CONTENDO UM COMPOSTO QUÍMICO INSTÁVEL EM MEIO ÁCIDO EM CONCENTRAÇÃO ELEVADA**

(57) Resumo:

PRETENDE-SE PROPORCIONAR PREPARAÇÕES, COMO CÁPSULAS, QUE CONTÊM UM MEDICAMENTO INSTÁVEL A ÁCIDO (EM PARTICULAR, UM COMPOSTO DE BENZIMIDAZOLE COM UM EFEITO ANTIULCEROSO, ETC.) NUMA CONCENTRAÇÃO ELEVADA, QUE SÃO PREPARADAS UTILIZANDO CERCA DE 12% EM PESO OU MAIS (COM BASE NOS GRÂNULOS TOTAIS) DO PRODUTO QUÍMICO INSTÁVEL A ÁCIDO E MISTURANDO COM ESTE UM SAL INORGÂNICO BÁSICO PARA DAR GRÂNULOS DE CERCA DE 600 µm OU MAIS DE TAMANHO MÉDIO DE PARTÍCULA.

## RESUMO

### **"GRÂNULOS CONTENDO UM COMPOSTO QUÍMICO INSTÁVEL EM MEIO ÁCIDO EM CONCENTRAÇÃO ELEVADA"**

Pretende-se proporcionar preparações, como cápsulas, que contêm um medicamento instável a ácido (em particular, um composto de benzimidazole com um efeito antiulceroso, etc.) numa concentração elevada, que são preparadas utilizando cerca de 12% em peso ou mais (com base nos grânulos totais) do produto químico instável a ácido e misturando com este um sal inorgânico básico para dar grânulos de cerca de 600  $\mu\text{m}$  ou mais de tamanho médio de partícula.

## DESCRIÇÃO

### "GRÂNULOS CONTENDO UM COMPOSTO QUÍMICO INSTÁVEL EM MEIO ÁCIDO EM CONCENTRAÇÃO ELEVADA"

#### CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a grânulos estabilizados que compreendem um teor elevado de um medicamento instável a ácido, em particular, um composto de benzimidazole útil como um agente antiulceroso e uma substância inorgânica básica.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Uma vez que os compostos de benzimidazole, tais como lansoprazole, omeprazole e rabeprazole, têm actividade inibidora da secreção de ácido gástrico, actividade protectora da mucosa gástrica, etc., são amplamente utilizados como um agente de tratamento de úlcera péptica.

No entanto, estes compostos são inferiores em termos de estabilidade e são instáveis à humidade, temperatura e luz. Em particular, são instáveis a ácidos e, quando formulados numa solução ou suspensão aquosa, tornam-se extremamente instáveis com o abaixamento do pH.

Além disso, a estabilidade na forma de preparações, *i. e.*, comprimidos, pós, grânulos finos, cápsulas, etc., torna-se menor

do que a dos compostos isoladamente, devido à sua forte interação com outros componentes em preparações formuladas, e observa-se mudança de cor ou degradação após a produção ou armazenagem das preparações. Para as estabilizar, o documento JP 62-277322 A divulga grânulos entéricos, grânulos entéricos finos, etc., obtidos por mistura de um agente estabilizante constituído por um sal inorgânico básico de magnésio e/ou cálcio, seguido por revestimento entérico.

Entretanto, é necessário aplicar um revestimento entérico num composto de benzimidazole porque o composto tem propriedades tais que é dificilmente solúvel em água e é instável a ácidos. Um revestimento entérico não se dissolve num estômago contendo uma quantidade relativamente maior de água, mas dissolve-se num intestino delgado contendo uma quantidade de água mais pequena, pelo que um composto de benzimidazole é dissolvido e absorvido. Isto é, uma vez que é necessário que uma composição contendo um composto de benzimidazole seja rapidamente desintegrada num intestino delgado, os grânulos que têm uma maior área de superfície e que são mais facilmente e rapidamente desintegrados ou dissolvidos do que os comprimidos, são considerados como sendo mais desejados.

Nos Exemplos especificamente divulgados no documento JP 62-277322 A, o teor de composto de benzimidazole é de cerca de 6,3 a 11,5% com base nos grânulos entéricos totais e a cápsula onde os grânulos são introduzidos é N° 1 ou 2. *Pharmacy* Vol. 50(3), 230-238 (1990) descreve que cápsulas mais pequenas são mais facilmente administradas tendo em conta um teste organoléptico de aparência e um limite de tamanho de cápsula que pode ser facilmente administrada é N° 3. Assim, a cápsula

Nº1 ou 2 pode reduzir o cumprimento pelos doentes, em particular doentes idosos que têm dificuldade em engolir.

O documento EP 1108425 divulga pastilhas de lansoprazole compreendendo uma camada isoladora e uma camada gastrorresistente.

#### OBJECTIVOS DA INVENÇÃO

A fim de facilitar a administração a doentes, em particular doentes idosos ou pediátricos que têm dificuldade em engolir e para melhorar o cumprimento pelos doentes, um objectivo da presente invenção é a produção de grânulos entéricos estáveis que compreendem um medicamento instável a ácido, incluindo um composto de benzimidazole num teor elevado e um sal inorgânico básico, e a obtenção de um tamanho de cápsula na qual os grânulos entéricos são inseridos que é adequado para facilidade de administração.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente requerente verificou que, em grânulos que contêm um medicamento instável a ácido, em particular um composto de benzimidazole e um sal inorgânico básico como um agente estabilizante, e que são revestidos com camadas ou agentes entéricos, o medicamento instável a ácido pode ser estabilizado mesmo numa concentração elevada e num teor elevado, e pode ser facilmente administrado a doentes com cumprimento melhorado por ajustamento da proporção de mistura do sal inorgânico básico para o medicamento instável em meio ácido e um tamanho médio de

partícula adequado. A presente requerente aprofundou os estudos e, como resultado, concluiu a presente invenção.

Ou seja, a presente invenção proporciona:

(1) Uma cápsula compreendendo grânulos, em que os referidos grânulos compreendem:

uma camada de ingrediente principal contendo lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo ou um seu sal farmacologicamente aceitável numa quantidade de 12% em peso a 40% em peso com base nos grânulos totais e um sal inorgânico básico numa quantidade de 0,2 partes em peso a 0,6 partes em peso com base em 1 parte em peso de lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

uma camada de revestimento intermédia que é formada sobre a camada de ingrediente principal; e

uma camada de revestimento entérico que é formada sobre a camada de revestimento intermédia;

e em que:

a camada de ingrediente principal é proporcionada como um grânulo tendo um núcleo, em que a camada de ingrediente principal é formada sobre o núcleo,

a quantidade da camada de revestimento intermédia a ser revestida é 0,02 partes em peso a 1,5 partes em peso com base em 1 parte em peso de grânulos contendo lansoprazole ou um seu

isómero opticamente activo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

a quantidade da camada de revestimento entérico a ser revestida é 10% em peso a 70% em peso com base nos grânulos totais antes do revestimento do revestimento entérico, e

um tamanho médio de partícula dos grânulos é 600  $\mu\text{m}$  a 2500  $\mu\text{m}$ .

(2) A cápsula de acordo com (1) acima, em que o sal inorgânico básico é um sal de magnésio ou um sal de cálcio.

(3) A cápsula de acordo com (1) acima, em que o núcleo compreende, pelo menos, um material seleccionado de sacarose, amido, lactose e celulose cristalina.

(4) A cápsula de acordo com (1) acima, em que a camada de revestimento entérico contém um polímero entérico solúvel em água.

(5) A cápsula de acordo com (4) acima, em que o polímero solúvel em água entérico é um copolímero de ácido metacrílico.

(6) A cápsula de acordo com (1) acima, em que o tamanho médio de partícula dos grânulos é de 1000  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ ;

(7) A cápsula de acordo com (1) acima, que são cápsulas N° 3 a 5 compreendendo 30 mg de lansoprazole por cápsula.

(8) A cápsula de acordo com (1) acima, que são cápsulas N° 4 a 5 compreendendo 15 mg de lansoprazole por cápsula.

(9) A cápsula de acordo com (1) acima, que são cápsulas N° 1 a 3 compreendendo 60 mg de lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo (isómero R) por cápsula.

(10) A cápsula de acordo com (1) acima, que são cápsulas N° 2 a 4 compreendendo 40 mg de um isómero opticamente activo (isómero R) de lansoprazole por cápsula.

(11) A cápsula de acordo com (1) acima, que são cápsulas N° 3 a 5 compreendendo 30 mg de lansoprazole ou de um isómero opticamente activo (isómero R) de lansoprazole por cápsula.

(12) A cápsula de acordo com (1) acima que compreende grânulos, em que os referidos grânulos compreendem:

uma camada de ingrediente principal contendo lansoprazole ou um isómero opticamente activo (isómero R) de lansoprazole numa quantidade de 14% em peso a 20% em peso com base nos grânulos totais e um ou mais sais inorgânicos básicos seleccionados do grupo consistindo de sais básicos de magnésio e cálcio numa quantidade de 0,2 partes em peso a 0,4 partes em peso com base em 1 parte em peso de lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo (isómero R);

uma camada de revestimento intermédia que é formada sobre a camada de ingrediente principal; e

uma camada de revestimento entérico que é formada sobre a camada de revestimento intermédia;

e em que:



a camada de ingrediente principal é proporcionada como um grânulo tendo um núcleo, em que a camada de ingrediente principal é formada sobre o núcleo,

a quantidade da camada de revestimento intermédia a ser revestida é 0,02 partes em peso a 1,5 partes em peso com base em 1 parte em peso de grânulos contendo lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo (isómero R),

a quantidade da camada de revestimento entérico a ser revestida é 10% em peso a 70% em peso com base nos grânulos totais antes do revestimento do revestimento entérico, e

um tamanho médio de partícula dos grânulos é 1000 µm a 2000 µm.

(13) A cápsula de acordo com (12) acima, em que o sal inorgânico básico é carbonato de magnésio.

(14) Uma composição farmacêutica que é uma combinação de um agente antimicrobiano e a cápsula de acordo com (1) acima.

#### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os grânulos da presente invenção são caracterizados por conterem um medicamento instável a ácido em concentração elevada e têm, pelo menos, uma camada de ingrediente principal, uma camada de revestimento intermédia que é formada sobre a camada de ingrediente principal e, ainda, uma camada de revestimento entérico que é formada sobre a camada de revestimento

intermédia. O medicamento instável a ácido como o ingrediente activo principal está contido na camada de ingrediente principal mas, estruturalmente, a camada de ingrediente principal pode ter uma construção tal que tem ainda um núcleo no seu interior. E a camada de revestimento intermédia que é formada entre a camada de ingrediente principal e a camada de revestimento entérico tem uma função de estabilização do medicamento instável a ácido contido na camada de ingrediente principal, evitando o contacto directo entre a camada de ingrediente principal e a camada de revestimento entérico.

O medicamento instável a ácido na presente invenção torna-se instável quando exposto a um ácido. O medicamento é lansoprazole, isto é, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole.

O composto acima pode ser uma modificação racémica ou isómeros opticamente activos, tais como o isómero R e o isómero S. Por exemplo, isómeros opticamente activos, tais como (R)- 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]-sulfinil]-1H-benzimidazole (daqui em diante referido como isómero R do lansoprazole em alguns casos) e (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole (daqui em diante referido como isómero S do lansoprazole em alguns casos) são particularmente adequados na presente invenção. Normalmente, o lansoprazole, o isómero R do lansoprazole, o isómero S do lansoprazole, etc., estão, de um modo preferido, na forma de cristais. No entanto, podem ser utilizados não só os compostos cristalinos mas também compostos amorfos porque estes compostos são estabilizados por formulação em preparações e, além disso, estes compostos são adicionalmente

estabilizados por mistura de um sal inorgânico básico e por ser proporcionada uma camada de revestimento intermédia.

Como um sal do composto, é preferido um sal farmacêuticamente aceitável e os seus exemplos incluem um sal com uma base inorgânica, um sal com uma base orgânica, um sal com um aminoácido básico e semelhantes.

Exemplos preferidos do sal com uma base inorgânica incluem sais de metais alcalinos, tais como um sal de sódio e um sal de potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como um sal de cálcio e um sal de magnésio; um sal de amónio e semelhantes.

Exemplos preferidos do sal com uma base orgânica incluem sais com alquilaminas (trimetilamina, trietilamina, etc.), aminas heterocíclicas (piridina, picolina, etc.), alcanolaminas (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.), dicitclohexilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina e semelhantes.

Exemplos preferidos do sal com um aminoácido básico incluem sais com arginina, lisina, ornitina e semelhantes.

Entre estes sais, é preferido um sal de metal alcalino ou um sal de metal alcalino-terroso. *Inter alia*, é preferido um sal de sódio.

O composto pode ser preparado por métodos conhecidos *per se*, por exemplo, os métodos descritos nos documentos JP 61-50978 A, Patente U.S. N° 4628098, JP 10-195068 A, WO 98/21201, JP 52-62275 A, JP 54-141783 A e semelhantes, ou métodos semelhantes. O composto opticamente activo pode ser obtido por um método de resolução óptica (método de

recristalização fraccionada, método de coluna quiral, método de formação de diastereómeros, método de utilização de microrganismos ou enzimas e semelhantes), o método de oxidação assimétrica e semelhantes. O isómero R do lansoprazole também pode ser preparado por um processo descrito, por exemplo, nos documentos WO 00-78745, WO 01/83473 e semelhantes.

O composto de benzimidazole com actividade antiulcerosa utilizado na presente invenção é lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo, em particular, é mais preferido o isómero R.

A quantidade de lansoprazole é de cerca de 14% em peso a cerca de 20% em peso.

Exemplos do sal inorgânico básico utilizado na presente invenção incluem sais inorgânicos básicos de sódio, potássio, magnésio e cálcio. Um preferido é um sal inorgânico básico de magnésio ou de cálcio. Um mais preferido é um sal inorgânico básico de magnésio.

Exemplos do sal inorgânico básico de sódio incluem carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio e semelhantes.

Exemplos do sal inorgânico básico de potássio incluem carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxido de potássio e semelhantes.

Exemplos do sal inorgânico básico de magnésio incluem carbonato de magnésio moído, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, aluminato metassilicato de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio,

hidrotalcite sintética  $[Mg_6Al_2(OH)_{16}.CO_3.4H_2O]$ , hidróxido alumina e de magnésio  $[2,5MgO.Al_2O_3.xH_2O]$ , de um modo preferido carbonato de magnésio triturado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio e semelhantes.

Exemplos do sal inorgânico básico de cálcio incluem carbonato de cálcio precipitado, hidróxido de cálcio e semelhantes.

Exemplos mais preferidos do sal inorgânico básico incluem o carbonato de magnésio triturado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio e semelhantes.

O sal inorgânico básico utilizado na presente invenção pode ser um sal cuja solução ou suspensão aquosa a 1% tem um pH básico (pH de 7 ou superior).

O sal inorgânico básico pode ser formulado só ou em combinação de dois ou mais destes e a quantidade a ser formulada é de cerca de 0,2 a cerca de 0,6 partes em peso, de um modo preferido, cerca de 0,2 a cerca de 0,4 partes em peso com base em 1 parte em peso de PPI. *Inter alia*, para lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo, de um modo preferido, o sal inorgânico básico (de um modo preferido, o sal inorgânico básico de magnésio ou de cálcio, de um modo mais preferido, carbonato de magnésio) é formulado numa quantidade de cerca de 0,2 a cerca de 0,4 partes em peso com base em 1 parte em peso de PPI.

Na presente invenção, os "grânulos contendo PPI" numa quantidade de cerca de 12% em peso a cerca de 40% em peso com base nos grânulos totais, contendo o sal inorgânico básico como um agente de estabilização, têm um tamanho médio de partícula de

cerca de 600  $\mu\text{m}$  a 2500  $\mu\text{m}$ . Quando o tamanho das partículas é menor, é difícil aumentar a concentração do composto de benzimidazole porque a área da superfície se torna maior, o que requer uma quantidade maior de uma camada ou agente entérico. Isto é, na presente invenção, foi possível diminuir a quantidade de uma camada ou agente entérico por definição do tamanho das partículas de, pelo menos, cerca de 600  $\mu\text{m}$ , aumentando assim a concentração do composto de benzimidazole. O tamanho médio de partícula é de 600  $\mu\text{m}$  a 2500  $\mu\text{m}$ . O tamanho médio de partícula mais preferido é de cerca de 1000 a cerca de 2000  $\mu\text{m}$ . Os grânulos podem conter partículas tendo um tamanho das partículas de cerca de 400 a cerca de 3000  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, cerca de 500 a cerca de 2500  $\mu\text{m}$  na medida em que o seu tamanho médio de partícula, no seu conjunto, esteja dentro da gama acima referida.

O tamanho das partículas é medido utilizando um método de peneiração (*Powder - Theory and Application*, p 475, 1979, Maruzen) e o tamanho médio de partícula é calculado com base na média das malhas dos correspondentes peneiros e distribuição de pesos. Isto é, a média aritmética é obtida com base num produto de uma média e cada peso.

Os grânulos da presente invenção podem ser preparados por um método de granulação conhecido. Exemplos do método de granulação incluem um método de granulação rotativo (e. g., o método de granulação em leito fluidizado centrífugo), um método de granulação fluidizado, um método de granulação por agitação (e. g., método de granulação em leito fluidizado com agitador) e semelhantes. Entre eles, são preferidos um método de granulação rotativo e um método de granulação com agitação (método de granulação em leito fluidizado com agitador).

Exemplos específicos do método de granulação rotativo incluem aparelhos CF fabricados por Freund, etc. Exemplos específicos do método de granulação em leito fluidizado com agitador incluem métodos que utilizam Spiral Flow fabricado por Freund, Multiplex fabricado por Powlex, New Malume fabricado por Fuji Powdal e semelhantes. Um método para a pulverização de uma solução aglutinante pode ser adequadamente seleccionado de acordo com o tipo de granulador e, por exemplo, pode ser qualquer de uma forma de pulverização pela parte superior, uma forma pulverização pela parte inferior, uma forma de pulverização tangencial e semelhantes.

Os grânulos da presente invenção têm uma camada de ingrediente principal contendo um ingrediente principal, uma camada de revestimento intermédia que é formada sobre a camada de ingrediente principal e uma camada de revestimento entérico que é formada sobre a camada de revestimento intermédia.

Para obtenção dos grânulos com maior esfericidade e de distribuição de tamanhos das partículas mais estreita, na presente invenção, a camada de ingrediente principal é formada por revestimento de núcleos constituídos por um ou mais materiais seleccionados de sacarose, amido, lactose e celulose microcristalina, com o composto de benzimidazole. Por exemplo, grânulos tendo um núcleo podem ser preparados pelo método descrito no documento JP 63-301816 A. Esses grânulos podem ser obtidos por um método de revestimento de um núcleo de açúcar com uma mistura de revestimento pulverulenta contendo o composto de benzimidazole com actividade antiulcerosa, o sal de metal básico, um excipiente, um agente de desintegração e semelhantes, enquanto se pulveriza uma solução aglutinante de

hidroxipropilcelulose sobre os núcleos de açúcar. Exemplos dos grânulos de núcleo incluem Nonpareil obtidos por revestimento de sacarose (75 partes em peso) com amido de milho (25 partes em peso) por um método conhecido *per se*, grânulos de núcleos esféricos utilizando celulose microcristalina, etc. Alternativamente, grânulos de núcleo *per se* podem ser um ingrediente activo que se torna a camada de ingrediente principal acima referida. Um tamanho médio de partícula dos grânulos de núcleo é geralmente 1,4 a 0,18 mm (14 a 80 mesh).

Exemplos dos núcleos incluem um material granulado esférico de sacarose e amido, um material granulado esférico de celulose cristalina, um material granulado esférico de celulose cristalina e lactose, etc.

É desejável que os núcleos sejam tão uniformemente esféricos quanto possível para reduzir a variabilidade do revestimento.

A proporção da camada de revestimento para os núcleos pode ser seleccionada de dentro de uma gama tal que a propriedade de dissolução do composto de benzimidazole e o tamanho das partículas dos grânulos possam ser controlados. Por exemplo, a proporção é normalmente cerca de 0,2 partes em peso a cerca de 5 partes em peso, de um modo preferido, cerca de 0,1 partes em peso a cerca de 5 partes em peso com base em 1 parte em peso dos núcleos.

As camadas de revestimento com as quais a camada de ingrediente principal é revestida podem ser formadas por uma pluralidade de camadas. A pluralidade de camadas de revestimento pode conter várias camadas de revestimento, tal como uma camada



de revestimento para o subrevestimento além da camada de revestimento intermédia que não contém medicamento e a camada de revestimento entérico e uma combinação particular destas camadas de revestimento pode ser apropriadamente seleccionada.

Em grânulos de revestimento entérico que contêm um ingrediente principal instável, tal como o composto de benzimidazole, etc., de um ponto de vista de melhoramento da estabilidade do ingrediente principal, é preferível proporcionar uma camada de revestimento intermédia entre a camada de ingrediente principal contendo o composto de benzimidazole, etc., e uma camada de revestimento entérico para impedir o contacto directo entre as camadas, porque o componente de camada de revestimento entérico é uma substância ácida.

Essa camada de revestimento intermédia pode ser uma camada de revestimento que pode impedir o contacto entre o composto de benzimidazole como uma base e uma camada de revestimento entérico e a quantidade e o material da camada de revestimento não estão limitados na medida em que esse objectivo seja conseguido. Por exemplo, há uma camada em que um sacárido, tais como sacarose [açúcar branco refinado (pulverizado (açúcar em pó) ou não pulverizado), etc.], açúcar de amido amido de milho, lactose, mel, açúcar de álcool (D-manitol, eritritol, etc.), etc., é apropriadamente formulado numa base de polímero, tais como hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil-metilcelulose (e. g., TC-5, etc.), polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, metilcelulose, hidroxietilmetilcelulose e semelhantes. Além disso, à camada de revestimento intermédia pode ser apropriadamente adicionado um excipiente (e. g. um agente de dissimulação (óxido de titânio, etc.) e um agente anti-estático (óxido de titânio, talco,

etc.)), que são adicionados para formulação numa preparação consoante necessário, como aqui descrito adiante.

A quantidade de camada de revestimento intermédia a ser revestida é de 0,02 partes em peso a 1,5 partes em peso, de um modo preferido, de 0,05 partes em peso a 1 parte em peso com base em 1 parte em peso dos grânulos contendo benzimidazole. O revestimento pode ser feito de acordo com um método convencional. Por exemplo, de um modo preferido, estes componentes da camada de revestimento intermédia são diluídos com água purificada ou semelhante para se obter um líquido, que é pulverizado para revestimento. Nesta altura, é preferido realizar o revestimento enquanto se pulveriza um agente aglutinante de hidroxipropilcelulose ou semelhante.

Exemplos da "camada de revestimento entérico" a ser utilizada para revestimento dos grânulos da presente invenção incluem bases de polímeros entéricos aquosos, tais como acetato ftalato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de hidroximetilcelulose, copolímero de ácido metacrílico, carboximetiletilcelulose, goma-laca e semelhantes, bases de libertação prolongada, tais como copolímero de acrilato etilo-ácido metacrílico e semelhantes, e plastificantes como polímero solúvel em água, citrato de trietilo, Polietilenoglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, óleo de rícino e semelhantes. Podem ser utilizados sós ou em associação de dois ou mais destes.

A camada de revestimento entérico é uma base de polímero entérico, de um modo preferido, um copolímero de ácido metacrílico entérico aquoso.

A quantidade de camada de revestimento entérico a ser revestida é de 10% em peso a 70% em peso, de um modo preferido, cerca de 10% em peso a cerca de 50% em peso, de um modo mais preferido, cerca de 15% em peso a cerca de 30% em peso com base na quantidade total dos grânulos antes da aplicação do revestimento entérico.

Além disso, podem ser utilizados aditivos para formulação em preparações farmacêuticas e os seus exemplos incluem excipientes (e. g., glucose, frutose, lactose, sacarose, D-manitol, eritritol, maltitol, trealose, sorbitol, amido de milho, fécula de batata, amido de trigo, amido de arroz, celulose cristalina, ácido silícico anidro, fosfato de cálcio anidro, carbonato de cálcio precipitado, silicato de cálcio, etc.), aglutinantes (e. g., hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, metilcelulose, álcool polivinílico, carboximetilcelulose de sódio,  $\alpha$ -amido parcial,  $\alpha$ -amido, alginato de sódio, pululano, goma arábica em pó, gelatina, etc.), agentes desintegrantes (e. g., hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição, carmelose, carmelose de potássio, carboximetilamido de sódio, croscarmelose de sódio, crospovidona, hidroxipropilamido, etc.), correctores (e. g., ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartame, acessulfame de potássio, sormatina, sacarina de sódio, glicirrizina de dipotássio, glutamato de sódio, 5'-inosinato sódio, 5'-guanilato, etc.), tensioactivos (e. g., polissorbatos (polissorbato 80, etc.), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, laurilsulfato de sódio, etc.), aromas (e. g., essência de limão, essência de laranja, mentol, essência de menta, etc.), lubrificantes (e. g., estearato de magnésio, ésteres de ácidos gordos de sacarose, estearil

fumarato de sódio, ácido esteárico, talco, Polietilenoglicol, etc.), corantes (e. g., óxido de titânio, Amarelo N° 5 de qualidade alimentar, Azul N° 2 de qualidade alimentar, sesquióxido de ferro, sesquióxido de ferro amarelo, etc.), anti-oxidantes (e. g., ascorbato de sódio, L-cisteína, sulfito de sódio, etc.), agentes de dissimulação (e. g., óxido de titânio, etc.), agentes anti-estáticos (e. g., talco, óxido de titânio, etc.) e semelhantes.

O tamanho de partícula das matérias-primas utilizadas para estes materiais não está particularmente limitado, mas as partículas de cerca de 500 µm ou mais pequenas são preferidas do ponto de vista das propriedades de fabrico e propriedades de administração.

Os grânulos da presente invenção também podem ser utilizados em preparações granulares, cápsulas, comprimidos efervescentes, preparações, suspensões ou semelhantes.

Do ponto de vista da facilidade de manuseamento, etc., são preferidas as cápsulas e os comprimidos. Como cápsulas, pode utilizar-se cápsulas de gelatina, cápsulas de HPMC, cápsulas de pululano e semelhantes. Quando utilizadas na forma de cápsulas, são preferidas as cápsulas de tamanho N° 3 a N° 5 para facilidade de administração. Por exemplo, no caso de uma cápsula contendo grânulos contendo lansoprazole, de um modo preferido, grânulos tendo um tamanho médio de partícula de cerca de 1000 µm a cerca de 2000 µm são preparados proporcionando uma camada de revestimento intermédia sobre uma camada de ingrediente principal, que contém lansoprazole numa quantidade de cerca de 14% em peso a cerca de 20% em peso com base nos grânulos totais e um sal básico de magnésio e/ou cálcio numa quantidade de cerca

de 0,2 partes em peso a cerca de 0,4 partes em peso com base em 1 parte em peso de lansoprazole e, depois, proporcionando uma camada de revestimento entérico sobre ela, e procede-se ao enchimento dos grânulos numa cápsula. Como uma cápsula contendo 30 mg de lansoprazole por cápsula, produtos convencionais são cápsulas N° 1 a N° 2, enquanto que cápsulas estáveis N° 3 a N° 5 podem ser produzidas de acordo com a presente invenção. Além disso, no caso de uma cápsula contendo 15 mg de lansoprazole por cápsula em que foi feito o enchimento dos grânulos acima referidos, é possível reduzir o tamanho para cápsulas N° 4 a N° 5. Além disso, no caso de uma cápsula contendo 60 mg de isómero R do lansoprazole, são possíveis cápsulas N° 3 a N° 1. Além disso, no caso de uma cápsula contendo 40 mg, são possíveis cápsulas N° 4 a N° 2 e, no caso de uma cápsula contendo 30 mg, são possíveis cápsulas N° 5 a N° 3.

Nos grânulos da presente invenção, uma vez que o PPI, tal como o composto de benzimidazole, tem excelente actividade antiulcerosa, actividade inibidora da secreção de ácido gástrico, actividade protectora da mucosa, actividade anti-*Helicobacter pylori* e semelhantes, e tem baixa toxicidade, são úteis para medicina. Neste caso, os grânulos da presente invenção podem ser administrados a um mamífero (e. g., humano, macaco, ovelha, cavalo, cão, gato, coelho, rato, murganho, etc.) oralmente com o objectivo de tratar e prevenir úlceras pépticas (e. g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera do estoma, etc.), síndromes de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), NUD (dispepsia não ulcerosa), cancro do estômago (incluindo cancro do estômago acompanhado com promoção da produção de interleucina-1 $\beta$  devido a polimorfismo genético de interleucina-1), linfoma MALT gástrico e semelhantes,

erradicação de *Helicobacter pylori*, supressão de hemorragia gastrointestinal superior devida a úlceras pépticas, úlcera de stress aguda e gastrite hemorrágica, supressão de hemorragia do tracto digestivo superior devida a stress de invasão (stress resultante de uma operação importante que requer tratamento intensivo no pós-operatório e distúrbio cerebrovascular, trauma craniano, falência múltipla de órgãos e queimadura difusa que requer cuidados intensivos), tratamento e prevenção de úlceras resultantes de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, tratamento e prevenção do excesso de ácido no estômago e úlceras devido a stress pós-operação e semelhantes. Para erradicar *Helicobacter pylori*, etc., os grânulos ou cápsula da presente invenção podem ser utilizados conjuntamente com outro(s) componente(s) activo(s) (e. g., 1 a 3 componente(s) activo(s)).

Exemplos do(s) "outro(s) componente(s) activo(s)" incluem substâncias activas anti-*Helicobacter pylori*, agentes antimicrobianos, tais como compostos de imidazole, compostos de quinolona e sais de bismuto. *Inter alia*, são preferidos medicamentos compreendendo uma combinação dos grânulos ou cápsula da presente invenção e um agente antimicrobiano. Entre eles, é preferida uma combinação com substâncias activas anti-*Helicobacter pylori* ou agentes antimicrobianos, tais como compostos de imidazole. Exemplos da "substância activa anti-*Helicobacter pylori*" incluem antibióticos penicilinas (e. g., amoxicilina, benzilpenicilina, piperacilina, meciliname, etc.), antibióticos cefem (e. g., cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrolidos (e. g., antibióticos de eritromicina como eritromicina claritromicina, etc.), antibióticos tetraciclinas (e. g., tetraciclina, minociclina, estreptomicina, etc.), antibióticos aminoglicosidos (e. g., gentamicina, ampicacina, etc.), imipenem e semelhantes. *Inter alia*, são

preferidos os antibióticos penicilinas e antibióticos macrolidos.

Exemplos do "composto de imidazole" incluem metronidazole, miconazole, etc. Exemplos do "sal de bismuto" incluem acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. Agentes antibacterianos de "compostos de quinolona" também são preferidos e os seus exemplos incluem ofloxacina, ciprofloxacina, etc. *Inter alia*, para erradicação de *Helicobacter pylori*, é preferido utilizar os grânulos ou cápsula da presente invenção em combinação com os antibióticos penicilinas (e. g., amoxicilina, etc.) e/ou antibióticos eritromicinas (e. g., claritromicina, etc.)

Por exemplo, no caso do lansoprazole, em muitos casos, uma cápsula contendo 15 mg convencional é um produto inserido numa cápsula N° 3 e uma cápsula contendo 30 mg convencional é um produto inserido numa cápsula N° 1. No entanto, de acordo com a presente invenção, uma vez que as quantidades de componentes que não uma base podem ser reduzidas sem deteriorar a estabilidade da base e uma preparação, o tamanho de uma cápsula contendo 15 mg pode ser reduzido para cápsulas N° 4 a N° 5, e o tamanho de uma cápsula contendo 30 mg pode ser reduzido para cápsulas N° 3 a N° 5, respectivamente.

Além disso, mesmo numa cápsula contendo 60 mg, é possível utilizar cápsulas N° 1 a N° 3.

Além disso, no caso de um isómero opticamente activo de lansoprazole, cápsulas N° 3 a N° 5, cápsulas N° 2 a N° 4 e cápsulas N° 1 a N° 3 podem ser utilizadas para cápsulas contendo 30 mg, 40 mg e 60 mg, respectivamente.

Por exemplo, devido a um elevado teor de um componente activo e fácil administração, uma cápsula contendo 60 mg de lansoprazole ou isómero R de lansoprazole é adequada para o tratamento, *inter alia*, do sintoma de hipersecreção de ácido incluindo síndromes de Zollinger-Ellison.

A dose diária varia dependendo do grau do sintoma, da idade, sexo e peso do indivíduo, o momento da administração, intervalo e do tipo de ingrediente principal ou activo, etc., e não está especificamente limitada. Por exemplo, quando administrada oralmente a um adulto (60 kg) como um agente antiulceroso, uma dosagem é cerca de 0,5 a 1500 mg/dia, de um modo preferido, cerca de 5 a 150 mg/dia em termos de um componente activo. Estas preparações contendo um composto de benzimidazole podem ser administradas uma só vez ou dividindo em 2 a 3 vezes por dia.

A seguir, a presente invenção vai ser ilustrada em mais pormenor pelos Exemplos, mas a presente invenção não está por eles limitada. Nos Exemplos seguintes, foram utilizados lansoprazole e o seu isómero opticamente activo na forma de cristais.

#### Exemplo comparativo 1

Lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropil celulose com baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido foram colocados numa máquina de revestimento e granulação em leite fluidizado com



agitador (MP-10 fabricada por Powlex) e a mistura de revestimento de ingrediente principal acima foi revestida enquanto se pulverizava uma solução de hidroxipropilcelulose (2,5% p/p) para se obter grânulos esféricos. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 40 °C, durante 16 horas e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 500 µm a 1180 µm.

#### Composição de Grânulos em 150 mg

Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido	50 mg
Lansoprazole	30 mg
Carbonato de magnésio	10 mg
Sacarose (sacarose pulverizada)	30 mg
Amido de milho	14 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	15 mg
Hidroxipropilcelulose	1 mg
Água purificada	39 µL
Total	150 mg

Uma suspensão entérica com a seguinte composição foi revestida nos grânulos acima, utilizando uma máquina de revestimento e granulação em leito fluidizado com agitador (MP-10, fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 710 a 1420 µm. Nos grânulos resultantes foram misturados talco e aerosil e 190 mg dos grânulos misturados resultantes foram inseridos manualmente numa cápsula N° 3.

#### Composição de suspensão entérica

Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)
Talco	7,8 mg
Polietilenoglicol	2,5 mg
Óxido de titânio	2,5 mg
Polissorbato 80	1,0 mg
Água purificada	119,5 µL
Total	39,8 mg (como sólidos)

#### Composição de grânulos entéricos

Grânulos	150 mg
Camada de revestimento entérico	39,8 mg
Total	189,8 mg

#### Composição de grânulos mistos

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

#### Composição de cápsula

Grânulos mistos	190 mg
Cápsula N° 3	1

Além disso, a distribuição dos tamanhos das partículas dos grânulos mistos resultantes foi determinada utilizando um peneiro redondo e os resultados estão apresentados a seguir:

1180 µm remanescentes	10,6%
1180/1000 µm	70,9%
1000/850 µm	12,0%
passagem de 850 µm	6,4%

## Exemplo 2

Lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento para a camada intermédia. Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido foram colocados num granulador de leito fluidizado centrífugo (CF-360φ fabricado por Freund) e a mistura de revestimento de ingrediente principal acima e a mistura de revestimento para a camada intermédia foram revestidas enquanto se pulverizada uma solução de hidroxipropilcelulose (2,5% p/p) para se obter grânulos esféricos. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 40 °C, durante 16 horas e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 500 µm a 1180 µm.

### Composição de Grânulos em 160 mg

Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido	50 mg
Mistura de revestimento de ingrediente principal	
Lansoprazole	30 mg
Carbonato de magnésio	10 mg
Sacarose (sacarose pulverizada)	30 mg
Amido de milho	14 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	15 mg
Mistura de revestimento para a camada intermédia	
Sacarose (sacarose pulverizada)	5 mg
Amido de milho	2,5 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	2,5 mg
Solução aglutinante	
Hidroxipropilcelulose	1 mg
Água purificada	34 µL
Total	160 mg

Uma suspensão entérica com a seguinte composição foi revestida sobre os grânulos referidos acima utilizando uma máquina de revestimento e granulação em leito fluidizado com agitador (MP-10 fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 600 a 1420 µm. Nos grânulos resultantes misturou-se talco e aerosil e 200 mg dos grânulos misturados resultantes foram inseridos numa cápsula N° 3.

#### Composição de suspensão entérica

Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)
Talco	7,8 mg
Polietilenoglicol	2,5 mg
Óxido de titânio	2,5 mg
Polissorbato 80	1,0 mg
Água purificada	119,5 µL
Total (como sólidos)	39,8 mg (como sólidos)

#### Composição de grânulos entéricos

Grânulos	160 mg
Camada de revestimento entérico	39,8 mg
Total	199,8 mg

#### Composição de grânulos em mistura

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

#### Composição de cápsula

Grânulos em mistura	200 mg
Cápsula N° 3	1

Além disso, a distribuição de tamanho das partículas dos grânulos em mistura resultantes foi determinada utilizando um peneiro redondo e os resultados estão apresentados a seguir:

1180 µm remanescentes	20,2%
1180/1000 µm	76,2%
1000/850 µm	3,6%
850/710 µm	0,0%
passagem de 710 µm	0,0%

### Exemplo 3

Foi preparada uma suspensão por utilização de lansoprazole, carbonato de magnésio, hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição, hidroxipropilcelulose e água purificada. Grânulos esféricos de celulose microcristalina foram colocados numa máquina de revestimento e granulação em leito fluidizado com agitador (MP-10 fabricada por Powlex) e a suspensão foi revestida enquanto se pulverizava a suspensão para se obter grânulos esféricos. Os grânulos foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 500 µm a 1180 µm.

### Composição de Grânulos em 70 mg

Grânulos esféricos de celulose microcristalina	20 mg
Lansoprazole	30 mg
Carbonato de magnésio	10 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	5 mg

Hidroxipropilcelulose	5 mg
Água purificada	100 µL
Total	70 mg

Foi preparada uma suspensão da camada intermédia por utilização de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropil-celulose de baixo grau de substituição, D-manitol e água purificada. Os grânulos contendo lansoprazole foram colocados numa máquina de revestimento e granulação em leito fluidizado com agitador (MP-10 fabricada por Powlex) e uma camada intermédia foi revestida durante a pulverização da suspensão para se obter grânulos esféricos. Os grânulos foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 500 µm a 1800 µm.

#### Composição de Grânulos em 80 mg

Grânulos contendo lansoprazole	70 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	5 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	2,5 mg
D-manitol	2,5 mg
Água purificada	40 µL
Total	80 mg

Uma suspensão entérica com a seguinte composição foi revestida sobre os grânulos acima referidos utilizando uma máquina de revestimento e granulação em leito fluidizado com agitador (MP-10 fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 600 µm a 1420 µm. Aos grânulos resultantes misturou-se talco e aerosil e 100 mg dos grânulos em mistura resultantes foram inseridos numa cápsula N° 5.

#### Composição de suspensão entérica

Copolímero de ácido metacrílico	43,3 mg (componentes sólidos 13 mg)
Talco	3,8 mg
Polietilenoglicol	1,2 mg
Óxido de titânio	1,2 mg
Polissorbato 80	0,5 mg
Água purificada	60 µL
Total	19,7 mg (como sólidos)

#### Composição de grânulos entéricos

Grânulos	80 mg
Camada de revestimento entérico	19,7 mg
Total	99,7 mg

#### Composição de grânulos em mistura

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

#### Composição de cápsula

Grânulos em mistura	100 mg
Cápsula N° 5	1



Além disso, a distribuição de tamanho das partículas dos grânulos em mistura resultantes foi determinada utilizando um peneiro redondo e os resultados estão apresentados a seguir:

1180 µm remanescentes	5,6%
1180/1000 µm	91,3%
1000/850 µm	3,1%
passagem de 850 µm	0,0%

#### Exemplo 4

Lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho, hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição e hidroxipropilcelulose foram misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho, hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e hidroxipropilcelulose foram muito bem misturados para se obter uma mistura de revestimento para a camada intermédia. Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido foram colocados num granulador de leito fluidizado centrífugo (CF-1300φ fabricado por Freund) e a mistura de revestimento acima de ingrediente principal e a mistura de revestimento para a camada intermédia foram revestidas enquanto se pulverizava água purificada para se obter grânulos esféricos. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 45 °C, durante 18 horas e passados por um peneiro vibratório para se obter grânulos de 500 µm a 1180 µm.

Composição de Grânulos em 320 mg

Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido	100 mg
Mistura de revestimento de ingrediente principal	
Lansoprazole	60 mg
Carbonato de magnésio	20 mg
Sacarose (sacarose pulverizada)	60 mg
Amido de milho	28 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	30 mg
Hidroxipropilcelulose	1,8 mg
Mistura de revestimento para a camada intermédia	
Sacarose (sacarose pulverizada)	10 mg
Hidroxipropilcelulose	0,2 mg
Água purificada	60 µL
Total	320 mg

Uma suspensão entérica com a seguinte composição foi revestida sobre os grânulos acima, utilizando uma máquina de revestimento de leito fluidizado (FLO-90 fabricada por Freund), que foram secos como tal e passados por um peneiro vibratório para se obter grânulos entéricos de 600 µm a 1420 µm. Ao granulado resultante misturou-se talco e aerosil usando um misturador de tambor rotativo (fabricado por Showa Kagakukikai-kousakusho, 1300L) e 400 mg dos grânulos em mistura resultantes foram inseridos numa cápsula N° 1, utilizando um equipamento de enchimento de cápsulas (MATIC-90 fabricado por IMA).

#### Composição de suspensão entérica

Copolímero de ácido metacrílico	173,4 mg (componentes sólidos 52 mg)
Talco	15,6 mg
Polietilenoglicol	5,0 mg
Óxido de titânio	5,0 mg
Polissorbato 80	2,0 mg
Água purificada	239 µL
Total	79,6 mg (como sólidos)

#### Composição de grânulos entéricos

Grânulos	320 mg
Camada de revestimento entérico	79,6 mg
Total	399,6 mg

#### Composição de grânulos em mistura

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

#### Composição de cápsula

Grânulos em mistura	400 mg
Cápsula N° 1	1

Além disso, a distribuição de tamanho das partículas dos grânulos em mistura resultantes foi determinada utilizando um peneiro redondo e os resultados estão apresentados a seguir:

1180 µm remanescentes	2,6%
1180/1000 µm	92,2%
1000/850 µm	4,6%
850/710 µm	0,4%
passagem de 710 µm	0,2%

#### Exemplo 5

Uma composição está apresentada na Tabela 1. Isómero R do lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Além disso, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento da camada intermédia. Um granulado esférico consistindo em sacarose e amido foi colocado num granulador de leito fluidizado centrífugo (CF fabricado por Freund) e a mistura de revestimento de ingrediente principal e a mistura de revestimento para a camada intermédia acima referidas foram sucessivamente revestidas enquanto se pulverizava uma solução de hidroxipropilcelulose (2% p/p) para se obter grânulos esféricos. As condições de operação de revestimento foram as seguintes: velocidade de rotação do rotor: 300 rpm, taxa de pulverização: 1,8 g/min, pressão do ar de pulverização: 0,2 kg/cm<sup>2</sup> e pressão do ar na fenda: 0,2 kg/cm<sup>2</sup>. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 40 °C,

durante 20 horas e passados por um peneiro para se obter grânulos de 710 µm a 1420 µm.

Uma suspensão entérica foi revestida sobre os grânulos acima referidos, utilizando uma máquina de revestimento e granulação de leito fluidizado (LAB-1 fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 850 a 1420 µm. As condições de operação de revestimento foram as seguintes: volume do ar de entrada: 0,6 m<sup>3</sup>/min, temperatura do ar de entrada: 85 °C, taxa de pulverização: 8 g/min e pressão do ar de pulverização: 1 kg/cm<sup>2</sup>.

Aos grânulos resultantes misturou-se talco e aerosil, e 150 mg (correspondentes a 30 mg de isómero R de lansoprazole), 200 mg (correspondentes a 40 mg de isómero R de lansoprazole) e 300 mg (correspondentes a 60 mg de isómero R de lansoprazole) dos grânulos em mistura resultantes foram inseridos em cápsulas N° 4, N° 3 e N° 2, respectivamente.

#### Exemplo 6

Uma composição está apresentada na Tabela 1. Isómero R do lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Além disso, sacarose (sacarose pulverizada), hidropropilcelulose de baixo grau de substituição e óxido de titânio foram muito bem misturados para se obter uma mistura de revestimento para a camada intermédia. Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido foram colocados num granulador de leito fluidizado

centrífugo (CF fabricado por Freund), a mistura de revestimento de ingrediente principal e a mistura de revestimento para a camada intermédia acima foram sucessivamente revestidas enquanto se pulverizava uma solução de hidroxipropilcelulose (2%:p/p) para se obter grânulos esféricos. As condições de operação de revestimento foram as seguintes: velocidade de rotação do rotor: 300 rpm, taxa de pulverização: 1,8 g/min, pressão do ar de pulverização: 0,2 kg/cm<sup>2</sup> e pressão do ar na fenda: 0,2 kg/cm<sup>2</sup>. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 40 °C, durante 20 horas e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 710 µm a 1420 µm.

Uma suspensão entérica foi revestida sobre os grânulos acima referidos, utilizando uma máquina de revestimento de granulação de leito fluidizado (LAB-1 fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 850 a 1420 µm. As condições de operação de revestimento foram as seguintes: volume do ar de entrada: 0,6 m<sup>3</sup>/min, temperatura do ar de entrada: 85 °C, taxa de pulverização: 8 g/min e pressão do ar de pulverização: 1 kg/cm<sup>2</sup>.

Aos grânulos resultantes misturou-se talco e aerosil e 150 mg (correspondentes a 30 mg de isómero R de lansoprazole), 200 mg (correspondentes a 40 mg de isómero R de lansoprazole) e 300 mg (correspondentes a 60 mg de isómero R de lansoprazole) dos grânulos em mistura resultantes foram inseridos em cápsulas N° 4, N° 3 e N° 2, respectivamente.

### Exemplo 7

Uma composição está apresentada na Tabela 1. Isómero R do lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e óxido de titânio foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido foram colocados num granulador de leito fluidizado centrífugo (CF fabricado por Freund) e a mistura de revestimento de ingrediente principal acima foi revestida enquanto se pulverizava uma solução de hidroxipropilcelulose (2%:p/p) para se obter grânulos esféricos. As condições de operação de revestimento foram as seguintes: velocidade de rotação do rotor: 300 rpm, taxa de pulverização: 1,8 g/min, pressão do ar de pulverização: 0,2 kg/cm<sup>2</sup> e pressão do ar na fenda: 0,2 kg/cm<sup>2</sup>. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 40 °C, durante 20 horas e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 710 µm a 1420 µm.

Uma suspensão entérica foi revestida sobre os grânulos acima, utilizando uma máquina de revestimento de granulação de leito fluidizado (LAB-1 fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 850 a 1420 µm. As condições de operação de revestimento foram as seguintes: volume do ar de entrada: 0,6 m<sup>3</sup>/min, temperatura do ar de entrada: 85 °C, taxa de pulverização: 8 g/min e pressão do ar de pulverização: 1 kg/cm<sup>2</sup>.

Aos grânulos resultantes misturou-se talco e aerosil e 150 mg (correspondentes a 30 mg de isómero R de lansoprazole), 200 mg (correspondentes a 40 mg de isómero R de lansoprazole) e 300

mg (correspondentes a 60 mg de isómero R de lansoprazole) dos grânulos em mistura resultantes foram inseridos em cápsulas N° 4, N° 3 e N° 2, respectivamente.

Tabela 1: Tabela da composição

Composição de Grânulos em 160 mg

	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7
Grânulos esféricos			
consistindo em sacarose e amido	50 mg	50 mg	50 mg
Mistura de revestimento de ingrediente principal			
Isómero R de lansoprazole	40 mg	40 mg	40 mg
Carbonato de magnésio	14 mg	14 mg	14 mg
Sacarose (sacarose pulverizada)	26 mg	26 mg	26 mg
Amido de milho	9 mg	0 mg	0 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	10 mg	10 mg	12,5 mg
Óxido de titânio	0 mg	0 mg	6,5 mg
Mistura de revestimento para a camada intermédia			
Sacarose (sacarose pulverizada)	5 mg	10 mg	
Amido de milho	2,5 mg	0 mg	
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	2,5 mg	2,5 mg	
Óxido de titânio	0 mg	6,5 mg	
Solução aglutinante			



(continuação)

	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7
Hidroxipropilcelulose	1 mg	1 mg	1 mg
Água purificada	49 µL	49 µL	49 µL
Total	160 mg		

#### Composição de suspensão entérica

Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)
Talco	7,8 mg
Polietilenoglicol	2,5 mg
Óxido de titânio	2,5 mg
Polissorbato 80	1,0 mg
Água purificada	119,5 µL
Total (como sólidos)	38,9 mg (como sólidos)

#### Composição de grânulos entéricos

Grânulos	160 mg
Camada de revestimento entérico	39,8 mg
Total	199,8 mg

#### Composição de grânulos em mistura

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

## Composição de cápsulas

isómero R de lansoprazole	correspondente a 30 mg	correspondente a 40 mg	correspondente a 60 mg
Grânulos em mistura	150 mg	200 mg	300 mg
Cápsula	1 (N° 4)	1 (N° 3)	1 (N° 2)

### Exemplo 8

Uma composição está apresentada na Tabela 2. Isómero R do lansoprazole, carbonato de magnésio, sacarose (sacarose pulverizada), amido de milho e hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição foram bem misturados para se obter uma mistura de revestimento de ingrediente principal. Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido foram colocados num granulador de leito fluidizado centrífugo (CF fabricado por Freund) e a mistura de revestimento de ingrediente principal acima referida foi revestida sucessivamente enquanto se pulverizava uma solução de hidroxipropilcelulose (2%.:p/p) para se obter grânulos esféricos. As condições da operação de revestimento foram as seguintes: velocidade de rotação do rotor: 300 rpm, taxa de pulverização: 1,8 g/min, pressão do ar de pulverização: 0,2 kg/cm<sup>2</sup> e pressão do ar na fenda: 0,2 kg/cm<sup>2</sup>. Os grânulos esféricos resultantes foram secos em vácuo a 40 °C, durante 20 horas e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos de 710 µm a 1420 µm.

Foi preparada uma suspensão constituída por hidroxipropilmetilcelulose, óxido de titânio e água purificada descrita na Tabela 2. Esta suspensão foi revestida sobre os grânulos acima, utilizando uma máquina de revestimento de

granulação de leito fluidizado (LAB-1 fabricada por Powlex), que foram secos como tal e passados por um peneiro redondo para se obter grânulos entéricos de 850 a 1420  $\mu\text{m}$ . As condições de operação de revestimento foram as seguintes: volume do ar de entrada: 0,8 a 1  $\text{m}^3/\text{min}$ , temperatura do ar de entrada: 85  $^{\circ}\text{C}$ , taxa de pulverização: 6 g/min e pressão do ar de pulverização: 0,8 a 1  $\text{kg}/\text{cm}^2$ .

Aos grânulos resultantes misturou-se talco e aerosil e 150 mg (correspondentes a 30 mg de isómero R de lansoprazole), 200 mg (correspondentes a 40 mg de isómero R de lansoprazole) e 300 mg (correspondentes a 60 mg de isómero R de lansoprazole) dos grânulos em mistura resultantes foram inseridos em cápsulas N<sup>o</sup> 4, N<sup>o</sup> 3 e N<sup>o</sup> 2, respectivamente.

Tabela 2: Tabela da composição

Composição de Grânulos em 141 mg

Grânulos esféricos consistindo em sacarose e amido	50 mg
Mistura de revestimento de ingrediente principal	
Isómero R de lansoprazole	40 mg
Carbonato de magnésio	14 mg
Sacarose (sacarose pulverizada)	26 mg
Hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição	10 mg
Óxido de titânio	0 mg
Solução aglutinante	
Hidroxipropilcelulose	1 mg

Água purificada	49 µL
Total	141 mg

Composição de suspensão da camada intermédia

Hidroxipropilcelulose	12,5 mg
Óxido de titânio	6,5 mg
Água purificada	171 mg
Total	19 mg (como sólidos)

Composição de grânulos revestidos da camada intermédia

Grânulos	141 mg
Revestimento da camada intermédia	19 mg
Total	160 mg

Composição de suspensão entérica

Copolímero de ácido metacrílico	86,7 mg (componentes sólidos 26 mg)
Talco	7,8 mg
Polietilenoglicol	2,5 mg
Óxido de titânio	2,5 mg
Polissorbato 80	1,0 mg
Água purificada	119,5 µL

Composição de grânulos entéricos

Grânulos	160 mg
Camada de revestimento entérico	39,8 mg
Total	199,8 mg

### Composição de grânulos em mistura

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

### Composição de cápsulas

isômero R de	equivalente a	equivalente a	equivalente a
lansoprazole	30 mg	40 mg	60 mg
Grânulos em mistura	150 mg	200 mg	300 mg
Cápsula	1 (N°4)	1 (N° 3)	1 (N° 2)

### Experiência 1

Cada um dos granulados entéricos (granulados em mistura) preparados nos Exemplos 1 e 2 foi armazenado num frasco hermeticamente fechado sob 40 °C/75% de HR durante 24 semanas e, em seguida, determinou-se um teor (taxa remanescente) e a alteração do aspecto ( $\Delta E$ ). O teor foi determinado pelo método de HPLC. A alteração do aspecto ( $\Delta E$ ) foi obtida por determinação da diferença de cor ( $\Delta E$ ) utilizando um computador SM de cor SM-5 (fabricado por Suga Shikenki). Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

Condições de armazenagem	Exemplo 1		Exemplo 2	
	$\Delta E$	Teor (taxa remanescente)	$\Delta E$	Teor (taxa remanescente)
Inicial	-	100%	-	100%
40 °C 75% HR hermeticamente fechado 4 W	1,73	100,0%	2,84	99,7%
40 °C 75% HR hermeticamente fechado 12 W	7,27	100,0%	3,79	99,9%
40 °C 75% HR hermeticamente fechado 24 W	3,88	98,7%	5,06	100,4%

Como resultado, verificou-se que os grânulos da presente invenção tinham menos alterações do aspecto e teor estável.

#### Experiência 2

Cada um dos granulados entéricos (granulados em mistura) preparados nos Exemplos 5 a 8 foi armazenado num frasco de vidro hermeticamente fechado a 60 °C durante 2 semanas e, depois, determinou-se um teor (taxa remanescente). O teor foi medido pelo método de HPLC. Os resultados estão apresentados na Tabela 4. Praticamente não se observou a olho nu alteração da aparência das preparações dos Exemplos 7 e 8.

Tabela 4: Resultados do ensaio de estabilidade dos Exemplos 5 a 8 Condições de armazenagem: 60°C em frasco de vidro hermeticamente fechado, 2 semanas de armazenagem

Exemplo	Teor (taxa remanescente)
Exemplo 5	97,8%
Exemplo 6	97,1%
Exemplo 7	95,9%
Exemplo 8	99,1%

Como resultado, verificou-se que os granulados da presente invenção são estáveis do ponto de vista do teor.

#### APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Por optimização da proporção de mistura de um sal inorgânico básico com um medicamento instável a ácido, em particular um composto de benzimidazole, e do tamanho médio de partícula, inesperadamente, os grânulos da presente invenção permitiram que o medicamento instável a ácido fosse estável mesmo a uma concentração elevada e teor elevado. Além disso, uma vez que os grânulos da presente invenção contêm um ingrediente activo a concentração elevada, a quantidade de uma preparação total pode ser reduzida mesmo ao mesmo teor e portanto o tamanho de uma cápsula, ou semelhante, pode ser reduzido e assim pode ser obtida uma preparação que pode ser facilmente administrada. Como resultado, a preparação pode ser facilmente administrada a doentes, em particular doentes idosos e pediátricos que têm dificuldade em engolir, e o cumprimento pode ser melhorado.

Lisboa, 9 de Novembro de 2012

## REIVINDICAÇÕES

1. Cápsula compreendendo grânulos, em que os referidos grânulos compreendem:

uma camada de ingrediente principal contendo lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo ou um seu sal farmacologicamente aceitável numa quantidade de 12% em peso a 40% em peso com base nos grânulos totais e um sal inorgânico básico numa quantidade de 0,2 partes em peso a 0,6 partes em peso com base em 1 parte em peso de lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

uma camada de revestimento intermédia que é formada sobre a camada de ingrediente principal; e

uma camada de revestimento entérico que é formada sobre a camada de revestimento intermédia;

e em que:

a camada de ingrediente principal é proporcionada como um grânulo tendo um núcleo, em que a camada de ingrediente principal é formada sobre o núcleo,

a quantidade da camada de revestimento intermédia a ser revestida é 0,02 partes em peso a 1,5 partes em peso com base em 1 parte em peso de grânulos contendo lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo ou um seu sal farmacologicamente aceitável,



a quantidade da camada de revestimento entérico a ser revestida é 10% em peso a 70% em peso com base nos grânulos totais antes do revestimento do revestimento entérico e

um tamanho médio de partícula dos grânulos é 600  $\mu\text{m}$  a 2500  $\mu\text{m}$ .

2. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que o sal inorgânico básico é um sal de magnésio ou um sal de cálcio.
3. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que o núcleo compreende, pelo menos, um material seleccionado de sacarose, amido, lactose e celulose cristalina.
4. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que a camada de revestimento entérico contém um polímero entérico solúvel em água.
5. Cápsula de acordo com a reivindicação 4, em que o polímero solúvel em água entérico é um copolímero de ácido metacrílico.
6. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que o tamanho médio de partícula dos grânulos é de 1000  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ .
7. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, que são cápsulas Nº 3 a 5 compreendendo 30 mg de lansoprazole por cápsula.

8. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, que são cápsulas Nº 4 a 5 compreendendo 15 mg de lansoprazole por cápsula.
9. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, que são cápsulas Nº 1 a 3 compreendendo 60 mg de lansoprazole ou de um seu isómero opticamente activo (isómero R) por cápsula.
10. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, que são cápsulas Nº 2 a 4 compreendendo 40 mg de um isómero opticamente activo (isómero R) de lansoprazole por cápsula.
11. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, que são cápsulas Nº 3 a 5 compreendendo 30 mg de lansoprazole ou de um isómero opticamente activo (isómero R) de lansoprazole por cápsula.
12. Cápsula de acordo com a reivindicação 1 que compreende grânulos, em que os referidos grânulos compreendem:

uma camada de ingrediente principal contendo lansoprazole ou um isómero opticamente activo (isómero R) de lansoprazole numa quantidade de 14% em peso a 20% em peso com base nos grânulos totais e um ou mais sais inorgânicos básicos seleccionados do grupo consistindo de sais básicos de magnésio e cálcio numa quantidade de 0,2 partes em peso a 0,4 partes em peso com base em 1 parte em peso de lansoprazole ou de um seu isómero opticamente activo (isómero R);

uma camada de revestimento intermédia que é formada sobre a camada de ingrediente principal; e

uma camada de revestimento entérico que é formada sobre a camada de revestimento intermédia;

e em que:

a camada de ingrediente principal é proporcionada como um grânulo tendo um núcleo, em que a camada de ingrediente principal é formada sobre o núcleo,

a quantidade da camada de revestimento intermédia a ser revestida é 0,02 partes em peso a 1,5 partes em peso com base em 1 parte em peso de grânulos contendo lansoprazole ou um seu isómero opticamente activo (isómero R),

a quantidade da camada de revestimento entérico a ser revestida é 10% em peso a 70% em peso com base nos grânulos totais antes do revestimento do revestimento entérico, e

o tamanho médio de partícula dos grânulos é 1000 µm a 2000 µm.

13. Cápsula de acordo com a reivindicação 12, em que o sal inorgânico básico é carbonato de magnésio.
14. Composição farmacêutica que é uma combinação de um agente antimicrobiano e a cápsula de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 9 de Novembro de 2012