



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0410044-1 B1



(22) Data do Depósito: 07/05/2004

(45) Data de Concessão: 07/05/2019

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM CONTENDO PANTOPRAZOL COMO INGREDIENTE ATIVO

(51) Int.Cl.: A61K 31/4439; A61K 47/32; A61K 9/16; A61K 9/26; A61K 9/32; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/05/2003 EP 03 010328.7; 28/01/2004 EP 04 001754.3.

(73) Titular(es): TAKEDA GMBH.

(72) Inventor(es): ISABEL ANSTETT-KLEIN; RANGO DIETRICH; HARTMUT NEY; MARC SCHILLER; SABINE SCHÄFER-PREUSS; MANFRED HARTMANN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004050729 de 07/05/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/098594 de 18/11/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/11/2005

(57) Resumo: "FORMA DE DOSAGEM CONTENDO PANTOPRAZOL COMO INGREDIENTE ATIVO". A presente invenção refere-se a formas de dosagem que são descritas para administração oral de sal de magnésio de pantoprazol.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMA DE DOSAGEM CONTENDO PANTOPRAZOL COMO INGREDIENTE ATIVO".

Campo Técnico

A presente invenção refere-se ao campo da tecnologia farmacêutica e descreve uma forma de dosagem para administração oral do sal de magnésio de pantoprazol. A invenção se refere, adicionalmente, a um processo para produção da forma de dosagem.

Técnica Anterior

É conhecido geralmente o revestimento das formas de administração peroral, por exemplo, comprimidos ou péletes que contêm um composto ativo instável ácido, com um revestimento entérico que, após passagem através do estômago, dissolve-se rapidamente no meio alcalino do intestino. Exemplos de tais compostos ativos instáveis ácidos são inibidores de bomba de próton instável ácido (Inibidores H^+/K^+ ATPase), especificamente piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazóis, tais como descritos, por exemplo, nas EP-A-0.005.129, EP-A-0.166.287, EP-A-0.174.726 e EP-A-0.268.956. Em razão de sua ação de inibição de H^+/K^+ ATPase, esses são de importância na terapia de doenças, que são devido aumento da secreção de ácido gástrico. Exemplos de compostos ativos desse grupo que são comercialmente disponíveis como 5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: omeprazol), 5-difluormetóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretóxi)-2-piridinil]metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: lansoprazol) e 2-[[4-(3-metoxipropóxi)-3-metilpiridin-2-il]-metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: rabeprazol).

Devido à sua forte tendência em decompor em um ambiente neutro e especificamente em um ambiente ácido, onde produtos de decomposição fortemente coloridos são também formados, para preparações orais, é também necessário nesse caso proteger os compostos ativos da ação dos ácidos. No caso de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazóis instáveis fortemente ácidos, é além disso, necessário processar o mesmo no núcleo do comprimido ou em péletes na forma de seus sais alcalinos, por exemplo,

como sais de sódio ou em conjunto com substâncias alcalinas. Uma vez que as substâncias apropriadas para revestimentos entéricos são aquelas possuindo grupos carboxila livres, isso resulta no problema do revestimento entérico ser parcialmente dissolvido ou mesmo dissolvido na parte de dentro, uma vez que o meio alcalino no interior e os grupos carboxila livres promovem a decomposição dos compostos ativos. Portanto, pode ser necessário prover uma camada intermediária de isolamento (sub-revestimento) entre o revestimento entérico e o núcleo ou pélete do comprimido alcalino. É proposto, na EP-A-0.244.380 revestir os núcleos que contêm o composto ativo em conjunto com os compostos alcalinos ou como um sal alcalino com pelo menos uma camada de substâncias não ácidas, inertes e farmacologicamente aceitáveis, que são solúveis em água ou são decompostas rapidamente em água, antes da camada entérica ser aplicada. A camada intermediária ou camadas intermediárias atuam como zonas de tamponamento de pH, onde os íons de hidrogênio difundindo-se no lado de fora podem reagir com os íons de hidroxila difundindo do núcleo alcalino. A fim de aumentar a capacidade de tamponamento da camada intermediária, é proposto incorporar as substâncias de tampão na(s) camada(s) intermediária(s). Na prática, é possível por meio desse processo obter preparações algo estáveis. Contudo, camadas intermediárias relativamente espessas são necessárias, a fim de evitar os descoloramentos de má aparência que ocorrem mesmo no caso de leve decomposição. Além disso, foi feito um esforço considerável para evitar que a preparação tenha traços de umidade.

Na EP-A-0-519-365, uma formulação no princípio do núcleo alcalino revestido com camada intermediária solúvel em água e um revestimento entérico é proposta para o composto ativo pantoprazol, onde a estabilidade aperfeiçoada é obtida por uso de polivinilpirrolidona e/ou hidroxipropilmetilcelulose, como ligantes para o núcleo alcalino. É descrito o uso de polivinilpirrolidona de alto peso molecular.

A EP-A-0,342,522 descreve uma formulação para benzimidazóis sensíveis a ácido onde, entre o núcleo alcalino e o revestimento entérico, encontra-se uma camada intermediária que é composta apenas de material

de formação de película levemente solúvel em água, tal como, etilcelulose ou acetato de polivinila e um material orgânico ou inorgânico finamente granular, suspenso, levemente solúvel em água, tal como, por exemplo, óxido de magnésio, óxido de silício ou ésteres do ácido graxo de sacarose.

5 A EP-A-0,277.741 descreve grânulos esféricos possuindo um núcleo que é revestido com pó em spray, que contém hidroxipropilcelulose substituída inferior e um composto benzimidazol possuindo atividade antiúl- cera. Esses grânulos podem ser revestidos com um agente de revestimento entérico.

10 A EP-A-1.213.015 descreve uma composição farmacêutica oral com liberação retardada de inibidores de bomba de próton.

Como a técnica anterior mencionada acima mostra, a produção de formas de administração peroral para compostos ativos instáveis ácidos requer processos tecnicamente complicados.

15 O Pedido de Patente Internacional WO97/41114 descreve um processo específico para preparação de sais de magnésio de piridin-2- ilmetilsulfinil-1H-benzimidazóis. Entre outros, a preparação do sal de magné- sio de pantoprazol é também descrita por meio de exemplo. De acordo com os dados de análise indicados, o sal preparado é magnésio pantoprazol na
20 forma anidra.

O Pedido de Patente Internacional WO00/10995 descreve o dihi- drato do sal de magnésio de pantoprazol. É descrito que o dihidrato do sal de magnésio de pantoprazol possui, entre outros, propriedades de estabili- dade aperfeiçoadas em comparação ao pantoprazol propriamente ou ao
25 sesquihidrato de sódio de pantoprazol.

Descrição da invenção

É um objetivo da presente invenção prover uma forma de dosa- gem para administração oral de sal de magnésio de pantoprazol, onde a forma de dosagem pode ser produzida sem grande complexidade técnica, o
30 que leva em consideração a instabilidade ácida do pantoprazol e que torna disponível o sal de magnésio de pantoprazol eficazmente para o corpo, de modo que são obtidos um perfil de ingrediente ativo e perfil de ação ótimos.

Formas de dosagem farmacêutica orais de magnésio pantoprazol, disponíveis como formas de liberação retardada são encontradas *in vitro* como possuindo tempos de dissolução prolongados, em comparação às formas de dosagem correspondentes contendo sódio pantoprazol. De um ponto de vista farmacocinético, pode assim ser esperado que as formas de dosagem oral de magnésio pantoprazol possam ter desvantagens clínicas, por exemplo, início retardado de ação quando comparadas as formas de dosagem oral de sódio pantoprazol. Surpreendentemente, foi verificado agora que as formas de dosagem oral de magnésio pantoprazol possuem perfis de liberação inesperados de ingrediente ativo e vantagens clínicas.

Em um aspecto, a invenção portanto, se refere à forma de dosagem farmacêutica oral, compreendendo magnésio pantoprazol em conjunto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Surpreendentemente, também foi verificado agora que formas de dosagem farmacêutica orais para sal de magnésio pantoprazol compreendendo polivinilpirrolidona de peso molecular baixo como excipiente, mostram estabilidade e um perfil de liberação distintamente aperfeiçoado para o ingrediente ativo, em comparação às formas de dosagem oral para sal de magnésio pantoprazol conhecido na técnica.

A invenção, portanto, também se refere a uma forma de dosagem para administração oral de sal de magnésio pantoprazol compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol em conjunto com polivinilpirrolidona de peso molecular baixo e um ou mais excipientes farmacêuticos apropriados.

Uma forma de dosagem significa, especificamente, uma forma de dosagem medicinal, tal como um comprimido, um comprimido revestido, uma forma multiparticulada tal como, péletes ou péletes e microcomprimidos em uma cápsula ou em forma de dosagem comprimida de múltiplas unidades (tal como descrito no WO 96/01623), com a forma de dosagem sendo vantajosamente designada, de modo que o sal de magnésio de pantoprazol é liberado ou tornado disponível eficazmente para o corpo, de modo que um perfil de ingrediente ativo ótimo e assim perfil de ação, seja obtido. A unida-

de em conexão com a forma de dosagem comprimida de múltiplas unidades se refere a uma unidade individual contendo o sal de magnésio pantoprazol, a unidade individual podendo ser uma microesfera pequena, partícula, grânulo, em conexão com a invenção também referida como pélete. Tais formas de dosagem apropriadas são descritas, por exemplo, nas EP-A-0,519.365, EP-A-0,244.380, EP-A-1.213.015, EP-A-1.105.105, EP-A-1.037.634, EP-A-1.187.601 e EP-A-1.341,528.

A forma de dosagem oral da invenção é preferivelmente uma forma de dosagem com liberação modificada do ingrediente ativo, especificamente com liberação retardada do ingrediente ativo. É especificamente preferida uma forma de dosagem revestida, entérica,, compreendendo pelo menos uma camada de revestimento entérico que é estável e não libera o ingrediente ativo sob condições ácidas, porém dissolve-se rapidamente em condições neutras e especificamente no meio alcalino do intestino. Em uma concretização adicionalmente preferida a forma de dosagem de acordo com a invenção além da camada de revestimento entérico contém uma ou mais camadas intermediárias (camadas de sub-revestimento). Em outra concretização a forma de dosagem de acordo com a invenção compreende pelo menos uma camada de revestimento entérico, porém não contém uma camada intermediária.

Pantoprazol é o INN (nome de não propriedade internacional) para o composto 5-difluormetóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol. O sal de magnésio de pantoprazol é o composto químico magnésio bis[5- [difluormetóxi]-2-[[3,4-dimetóxi-2-piridinil] metil] sulfinil]-1H-benzimidazolido]. Em conexão com a invenção, o sal de magnésio de pantoprazol pode estar presente na forma de hidrato (por exemplo monohidrato, sesquihidrato ou dihidrato). Um hidrato específico, preferido em conexão com a invenção é o dihidrato do sal de magnésio de pantoprazol com a denominação química dihidrato de bis[5-[difluormetóxi]-2-[[3,4-dimetóxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazolido] magnésio. A síntese do sal de magnésio de pantoprazol é descrita por exemplo no Pedido de Patente Internacional WO97/41114 e a síntese do dihidrato do sal de magnésio de

14
X

pantoprazol é descrita no Pedido de Patente Internacional WO00/10995.

Devido à grande tendência de decompor em um ambiente neutro e, especificamente ácido, que também resulta em produtos de decomposição altamente coloridos, para composições orais, é preferido por um lado, manter o sal de magnésio de pantoprazol em um ambiente alcalino e, por outro lado, proteger o mesmo da exposição aos ácidos. É geralmente conhecido revestir comprimidos ou péletes, que contêm um ingrediente ativo instável ácido com um revestimento entérico que, após passagem através do estômago, dissolva rapidamente no meio alcalino do intestino. No caso do pantoprazol, que é muito instável ácido, é preferido processar no núcleo do comprimido ou nos péletes na forma de seus sais alcalinos, e preferivelmente em conjunto com substâncias alcalinas. Uma vez que as substâncias apropriadas para revestimentos entéricos contêm grupos carboxila livres, surge um problema quando o revestimento entérico é parcial ou mesmo completamente dissolvido do lado de dentro, devido ao meio alcalino no interior e os grupos carboxila livre promovem decomposição dos ingredientes ativos. É portanto preferido prover uma camada intermediária de vedação (sub-revestimento) entre o revestimento entérico e um comprimido alcalino ou núcleo de pélete. A EP-A-0244380 propõe revestir os núcleos, que contêm o ingrediente ativo, em conjunto com os compostos alcalinos ou como sal alcalino com pelo menos uma camada, que é solúvel em água ou rapidamente desintegra em água, de substância inerte, farmacologicamente eficaz, não ácida, antes da camada entérica ser aplicada.

A camada intermediária ou camadas intermediárias atuam como zonas de tamponamento de pH, onde os íons de hidrogênio, que difundem do lado de fora, são capazes de reagir com os íons de hidroxila, que difundem fora do núcleo alcalino. A fim de aumentar a capacidade de tamponamento da camada intermediária, é proposto incorporar a substância tampão na(s) camada(s) intermediária(s). É possível, na prática desse processo, obter composições mais estáveis.

A invenção portanto também se refere a uma forma de dosagem oral na forma de pélete ou comprimido para sal de magnésio de pantoprazol

compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol, em conjunto com um ou mais outros excipientes farmacêuticos em um pélete ou núcleo de comprimido, pelo menos um sub-revestimento (camada intermediária) e uma camada entérica externa que é solúvel no intestino delgado.

A invenção também se refere a uma forma de dosagem oral na forma de pélete ou comprimido para sal de magnésio de pantoprazol compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol, em conjunto com um ou mais outros excipientes farmacêuticos em um pélete alcalino ou núcleo de comprimido, pelo menos um sub-revestimento (camada intermediária) e uma camada entérica externa que é solúvel no intestino delgado.

Em outra concretização a invenção também se refere a uma forma de dosagem oral na forma de pélete ou comprimido para sal de magnésio de pantoprazol compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol, em conjunto com polivinilpirrolidona e opcionalmente um ou mais outros excipientes farmacêuticos em um pélete alcalino ou núcleo de comprimido, pelo menos um sub-revestimento (camada intermediária) e uma camada entérica externa que é solúvel no intestino delgado.

Em outra concretização a invenção também se refere a uma forma de dosagem oral na forma de pélete ou comprimido para sal de magnésio de pantoprazol compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol, em conjunto com PVP90 e opcionalmente um ou mais outros excipientes farmacêuticos em um pélete alcalino ou núcleo de comprimido, pelo menos um sub-revestimento (camada intermediária) e uma camada entérica externa que é solúvel no intestino delgado.

Em outra concretização a invenção também se refere a uma forma de dosagem oral na forma de pélete ou comprimido para sal de magnésio de pantoprazol, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol em conjunto com polivinilpirrolidona

na de baixo peso molecular e opcionalmente um ou mais outros excipientes farmacêuticos em um pélete alcalino ou núcleo de comprimido, pelo menos um sub-revestimento (camada intermediária) e uma camada entérica externa que é solúvel no intestino delgado.

5 Em uma concretização da invenção a forma de dosagem oral é uma forma de dosagem comprimida de múltiplas unidades, com unidades em camada de revestimento entérico individuais contendo sal de magnésio de pantoprazol e opcionalmente outros excipientes.

10 Excipientes farmacêuticos adicionalmente apropriados, que podem ser usados na forma de dosagem de acordo com a invenção são excipientes farmacêuticos tal como cargas, ligantes (adicionais), desintegrantes ou também lubrificantes e agentes de liberação. Outros excipientes apropriados, que podem estar presentes na forma de dosagem da invenção são, por exemplo, substâncias aromatizantes (tais como, aromatizantes e adoçantes), substâncias tampão, conservantes, substâncias corantes (tais como, óxido de ferro amarelo ou vermelho), agentes umectantes, tensoativos (tais como, laurilsulfato de sódio) ou também emulsionantes. Aromatizantes são geralmente adicionados em uma proporção de 0,05 a 1% em peso. Outras substâncias aromatizantes exemplares são ácidos, tais como, ácido cítrico, adoçantes, tais como, sacarina, aspartama, ciclamato de sódio ou maltol, que são adicionados de acordo com o resultado desejado.

25 Ligantes apropriados que podem ser usados para preparar o núcleo do pélete ou comprimido são polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, gelatina, pelo que, PVP é preferido.

30 Em uma concretização preferida a invenção também se refere a uma forma de dosagem para administração oral de sal de magnésio de pantoprazol compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do sal de magnésio de pantoprazol em conjunto com polivinilpirrolidona (PVP) como um ligante e um ou mais excipientes farmacêuticos apropriados.

A polivinilpirrolidona (PVP) empregada como ligante, de acordo com a invenção, pode ser de peso molecular na faixa de 2.000-1.500.000.

Em uma concretização de acordo com a invenção PVP 90 (peso molecular médio de cerca de 1.000.000-1,500.000) ou PVP na faixa de 600.000 a 700.000 pode ser mencionado como preferido. Em outra concretização da invenção a PVP é uma PVP solúvel em água com um peso molecular médio baixo e é preferivelmente usada como ligante em uma forma de dosagem. Peso molecular médio baixo em conexão com a invenção se refere à PVP com um peso molecular médio abaixo de 300.000, preferivelmente abaixo de 100.000, específica e preferivelmente abaixo de 70.000, mais específica e preferivelmente abaixo de 60.000, mais específica e preferivelmente abaixo de 40.000. Exemplos, que podem ser mencionados são Kollidon 12 PF (peso molecular 2.000-3.000), Kollidon 17 PF (peso molecular 7.000-11.000), Kollidon 25 (peso molecular 28.000-34.000) e Kollidon 30 (peso molecular 44.000-54.000), pelo que, Kollidon 25 é o preferido.

A proporção (em por cento em peso com base na forma de dosagem acabada) de PVP como um ligante (e, onde apropriado, outros ligantes adicionais) podem preferivelmente estar de acordo com a invenção de 0,5 a 15% em peso. A proporção de PVP é preferivelmente de 1 a 5% em peso, específica e preferivelmente de 1,5 a 3,5% em peso.

Cargas apropriadas, em conexão com a invenção são manitol, lactose, amido, celulose e fosfato de cálcio, onde o manitol é o preferido. Em uma concretização da invenção manitol é a única carga usada para as formas de dosagem orais de acordo com a invenção.

Para uma reação básica do pélete ou núcleo de comprimido (= comprimido alcalino ou núcleo de pélete) o mesmo é misturado (quando necessário, aumento no pH não é obtido simplesmente por uso de um sal de ingrediente ativo) com uma base inorgânica. Pode ser feita menção nessa conexão, por exemplo, de metal alcalino farmacologicamente apropriado (tolerável), sais de metais alcalino-terrosos ou sais de metal terroso de ácido graxos e hidróxidos farmacologicamente apropriados e óxidos de metais alcalino-terrosos e terrosos. Carbonato de sódio pode ser mencionado como uma base a ser enfatizada como exemplo.

Além da carga e do ligante, outras substâncias auxiliares, espe-

cificamente lubrificante e agentes não aglutinantes, além de desintegrantes de comprimidos, são usados na fabricação dos núcleos de comprimido. Exemplos de lubrificantes e agentes não aglutinantes, que podem ser mencionados são ácidos graxos superiores e seus sais de metal alcalino terroso e metal alcalino, tais como, estearato de cálcio. Desintegrantes apropriados são, especificamente, agentes quimicamente inertes. Desintegrantes de comprimido que podem ser mencionados como preferidos são polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulose de sódio reticulada, glicolato amido de sódio e amido pré-gelatinizado.

10 Em uma concretização da invenção a forma de dosagem oral de acordo com a invenção é um comprimido e compreende como excipientes para o carbonato de sódio do núcleo do comprimento, manitol, crospovidona, polivinilpirrolidona e estearato de cálcio.

15 Em outra concretização da invenção a forma de dosagem oral de acordo com a invenção está na forma de pélete com base em unidade não-uniforme/sementes e o núcleo do pélete compreende amido como excipiente. Foi verificado, surpreendentemente, que utilizando-se o amido como excipiente no núcleo do pélete (com base em unidade não-uniforme/sementes) a liberação de magnésio pantoprazol do núcleo do pélete é mais rápida e
20 aumentada em comparação aos péletes sem amido no núcleo do pélete. Tipos apropriados de amido, que podem ser usados nesta conexão são tipos diferentes de amido, tais como, amido de milho, amido de batata, amido de arroz, amido de trigo, preferivelmente amido pré-gelatinizado e especificamente amido de milho pré-gelatinizado (Amido 1500). Em uma concretização
25 preferida de acordo com a invenção a quantidade de amido pré-gelatinizado presente no núcleo do pélete está na faixa de 0,5-4% em peso (com base no peso total do núcleo do pélete) específica e preferivelmente na faixa de 1-3% em peso.

30 O núcleo do pélete pode conter excipientes adicionais, tais como aqueles mencionados acima e aqueles mencionados em conexão com os núcleos de comprimido (por exemplo, aglutinantes, estabilizantes, desintegrantes, tensoativos e agentes umectantes). Agentes umectantes nessa co-

nexão se referem, preferivelmente os tensídeos sintéticos (tais como, polisorbato, "Spans", Brij), sais de sulfato e sulfonato de ácidos graxos (tais como, dodecilsulfato de sódio), tensídeos não-iônicos (tais como, poloxâmico) e ésteres glicerol de ácidos graxos. Em uma concretização preferida SDS (dodecilsulfato de sódio) está presente. Aglutinantes, que podem estar presentes são por exemplo, PVP, HPMC, hidroxipropilcelulose (HPC) e gelatina. Desintegrantes, que podem estar presentes são polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilceluloses de sódio reticuladas e glicolato de amido de sódio.

Em outra concretização da invenção a forma de dosagem oral de acordo com a invenção compreende as excipientes de carbonato de sódio, laurilsulfato de sódio, amido pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona e sacarose [Péletes]. A forma de dosagem oral é preferivelmente um pélete com base em unidade não-uniforme.

Com relação a(s) camada(s) intermediária(s) ser(em) aplicada(s) a um núcleo de pélete ou núcleo de comprimido, pode ser feita referência especificamente àquelas camadas solúveis em água, tais como, as que são geralmente usadas antes da aplicação das camadas que são resistentes ao suco gástrico, ou tais como descritas por exemplo, no DE-OS 38.01.151. Exemplos que podem ser mencionados de polímeros de película que podem ser usados para a camada intermediária são hidroxipropilmetilcelulose e/ou polivinilpirrolidona, aos quais podem ser adicionados plastificantes (tal como, por exemplo, propileno glicol) e/ou outros aditivos (por exemplo talco tal como um agente anti-aglutinante) e auxiliares (por exemplo, tampões, bases ou pigmentos), caso desejado.

Em uma concretização da invenção, a forma de dosagem oral de acordo com a invenção compreende camada(s) intermediária(s) com base em hidroxipropilmetilcelulose como polímero de película.

Os versados sabem, com base em seu conhecimento técnico, que camadas externas, que são resistentes ao suco gástrico podem ser usadas. Exemplos de polímeros apropriados para revestimento entérico são copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metila ou ácido metacrílico/acrilato de etila (Eudragit® L, S ou Eudragit® L30D) ou derivados de celu-

lose, tais como, carboximetiletilcelulose (CMEC, Duodcel®), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HP50, HPSS), succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) ou ftalato de acetato de polivinila, aos quais é também possível adicionar, caso desejado, plastificante (tal como, propileno glicol ou citrato de trietila) e/ou outros aditivos e substâncias auxiliares (por exemplo, tampões, bases, tais como, preferivelmente, hidróxido de alumínio ou pigmentos).

Em uma concretização da invenção, a forma de dosagem oral de acordo com a invenção compreende um revestimento entérico com base em copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metila ou copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etila. Eudragit® L30D é especificamente preferido (Eudragit® L30D é composto de copolímero de ácido metacrílico (tipo C) com peso molecular 250.000, dodecilsulfato de sódio e polissorbato 80).

As camadas são aplicadas por meios convencionais usando equipamento habitual para esses fins.

A forma de dosagem oral da invenção pode ser fabricada, por exemplo, por processos conhecidos dos versados na técnica para produção de comprimidos e péletes (por exemplo, conforme descrito nos vários documentos de patente relacionados às formas de dosagem oral para inibidores de bomba de próton; o processo mencionado na EP-A-0.519.365 ou EP-A-0.244.380 pode ser mencionado como exemplo).

Os péletes podem ser obtidos conforme for o caso, por aplicação de um isolamento preliminar aos péletes iniciadores de sacarose e aplicação subsequente de uma suspensão 10-20% do composto ativo em água com polivinilpirrolidona (PVP) como o aglutinante.

A camada de isolamento pode também ser aplicada, analogamente aos comprimidos, usando dispersões prontas para uso (por exemplo, do tipo Opadry) em um revestidor de leito fluidificado. O revestimento com uma camada, que é resistente ao suco gástrico, é realizado por um procedimento análogo àquele para os comprimidos usando tecnologia de leito fluidificado.

Em uma concretização da invenção, a forma de dosagem farmacêutica de acordo com a invenção é fabricada por produção de uma suspensão de sal de magnésio de pantoprazol em uma solução aquosa de PVP e aspergindo a suspensão em uma mistura de excipientes farmacêuticos para formar grânulos. Em uma concretização preferida, o PVP é o peso molecular inferior PVP.

No caso de processamento adicional dos grânulos para comprimidos entéricos, revestidos, os grânulos podem ser processados em conjunto com componentes desintegrantes e lubrificantes por processos de produção familiares aos versados na técnica dos comprimidos e em conjunto com formador de película, plastificante e componentes de agente corante obtendo os comprimidos entéricos revestidos de acordo com a invenção.

O objetivo adicional da invenção, portanto, é um processo para produção de uma forma de dosagem oral na forma de comprimidos ou péletes contendo o sal de magnésio de pantoprazol compreendendo as seguintes etapas:

(a) produção de uma suspensão de sal de magnésio de pantoprazol opcionalmente em conjunto com excipientes farmacêuticos adicionais em uma solução aquosa de PVP;

(b) provisão de uma mistura de excipientes farmacêuticos e

(c) granulação da mistura obtida de (b) com a suspensão obtida de (a).

Em uma concretização preferida, o PVP é um PVP de peso molecular baixo.

No caso de formas de dosagem da invenção na forma de comprimidos, os grânulos obtidos de (c) podem ser preparados após secagem e mistura com lubrificantes e onde aplicável com excipientes farmacêuticos adicionais para comprimidos em uma máquina para formação de comprimido e em camadas para formar comprimidos entéricos revestidos.

No caso de formas de dosagem da invenção na forma de multiparticulados, os grânulos podem ser processados em péletes por extrusão e esferonização. Dessa forma, o sal de magnésio de pantoprazol pode ser

suspenso na solução de PVP (a) e então misturado com outros excipientes (c). A mistura pode ser processada por extrusão/esferonização usando equipamentos de processo apropriados. O tamanho dos péletes de núcleo obtidos está aproximadamente entre 0,2 e 3 mm e de preferência entre 0,25 e 2mm. Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular inferior.

Os péletes de extrusão fabricados podem adicionalmente ser colocados em camadas com ingredientes familiares aos versados na técnica. Os péletes entéricos revestidos podem ser processados após secagem por processos de produção familiares ao versado na técnica para fornecer os péletes entéricos revestidos que podem ser enchidos em cápsulas após mistura com deslizantes ou prensados em comprimidos após mistura com excipientes farmacêuticos adicionais.

Alternativamente, a suspensão obtida de (a) pode ser aspergida sobre sementes (por exemplo, unidades não-uniforme compreendendo açúcar, celulose ou HPMC). Os péletes obtidos podem ser processados após secagem por processos de produção familiares aos versados na técnica para fornecer péletes entéricos revestidos que podem ser enchidos em cápsulas após mistura com deslizantes ou prensados em comprimidos após mistura com excipientes farmacêuticos adicionais.

Formas de dosagem especificamente preferidas da invenção na forma de comprimidos são produzidas por granulação de uma mistura de manitol e PVP insolúvel com uma suspensão de sal de magnésio de pantoprazol, carbonato de sódio e dodecilsulfato de sódio em uma solução aquosa de PVP, secagem dos grânulos, mistura com lubrificante e prensagem em comprimidos em uma máquina para fabricação de comprimidos, seguido por processos de revestimento. Em uma concretização, o PVP possui peso molecular baixo.

Formas de dosagem especificamente preferidas da invenção na forma de múltiplas partículas com base em tecnologia de unidades não-uniformes são produzidas por aspersão de uma suspensão de sal de magnésio de pantoprazol, carbonato de sódio e dodecilsulfato de sódio em uma

solução aquosa de PVP nos péletes de partida, secagem dos péletes, formação de camadas dos mesmos com sub-revestimento e revestimento entérico, mistura com deslizantes onde aplicável e enchimento em cápsulas. Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo.

5 Em outra concretização que constitui-se em formas de dosagem especificamente preferidas da invenção, com base na tecnologia de unidades não-uniformes, a forma de dosagem é produzida por aspersão de uma suspensão de sal de magnésio de pantoprazol, carbonato de sódio, amido pré-gelatinizado e dodecilsulfato de sódio em uma solução aquosa de PVP sobre péletes de partida, secagem dos péletes, formação de camadas dos
10 mesmos com sub-revestimento e revestimento entérico, mistura com deslizantes onde aplicável e enchimento em cápsulas. Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo.

 Formas de dosagem especificamente preferidas da invenção, na
15 forma de péletes de extrusão são produzidas por granulação da mistura de celulose microcristalina, carbonato de sódio, glicolato de amido de sódio, carboximetilcelulose de sódio com uma suspensão de sal de magnésio de pantoprazol em uma solução aquosa de PVP, extrusão da massa úmida e arredondamento da mesma usando um esferonizador ou marumerizado. Os
20 núcleos de pélete obtidos são secos usando um secador de leito de fluido ou outras técnicas de secagem apropriadas. Após isso, os péletes são colocados em camadas com sub-revestimento e revestimento resistente ao suco gástrico, misturados com deslizantes onde aplicável e enchidos em cápsulas. Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo.

25 Em outra concretização da invenção, a forma farmacêutica da invenção na forma de comprimidos é produzida por granulação de uma mistura seca do sal de magnésio de pantoprazol e excipientes farmacêuticos com uma solução aquosa de PVP, secagem dos grânulos e mistura dos
30 mesmos com excipientes farmacêuticos adicionais onde aplicável. Os grânulos podem ser prensados em comprimidos em uma máquina para fabricação de comprimidos, após mistura com excipientes farmacêuticos adicionais. Preferivelmente, a granulação é processada usando um granulador de leito

SM

fluido sob condições convenientes. Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo.

O assunto da invenção portanto é também um processo para produzir uma forma de dosagem oral no formato de comprimidos ou múltiplas partículas contendo o sal de magnésio de pantoprazol compreendendo as etapas que se seguem:

(a) produção de uma mistura seca de sal de magnésio de pantoprazol e excipientes farmacêuticos e

(b) granulação da mistura obtida de (a) com uma solução aquosa de PVP.

Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo.

No caso de formas de dosagem da invenção no formato de péletes de extrusão, a mistura mencionada anteriormente pode ser processada em péletes por extrusão e esferonização. Dessa forma, o sal de magnésio de pantoprazol pode ser misturado com outros excipientes (a) e granulado com uma solução aquosa de PVP (b). Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo. A mistura pode ser processada por extrusão/esferonização usando equipamentos de processo apropriados. O tamanho dos péletes de núcleo obtidos está aproximadamente entre 0,2 e 3 mm e preferivelmente entre 0,25 e 2 mm.

Formas de dosagem especificamente preferidas da invenção no formato de comprimidos são produzidas por granulação de uma mistura de sal de magnésio de pantoprazol, manitol e carbonato de sódio além de PVP insolúvel usando solução aquosa de PVP, secagem dos grânulos, mistura com lubrificantes e prensagem em comprimidos em uma máquina para fabricação de comprimidos, seguida por processos de revestimento. Em uma concretização preferida o PVP é PVP de peso molecular baixo.

Formas de dosagem especificamente preferidas da invenção no formato de péletes de extrusão são produzidas por granulação de uma mistura seca de celulose microcristalina, carbonato de sódio, glicolato de amido de sódio, carboximetilcelulose de sódio e o sal de magnésio de pantoprazol

com uma solução aquosa de PVP, extrusão da massa úmida e arredondamento da mesma usando um esferonizador ou "marumerizador". Os núcleos de pélete obtidos são secos usando um secador de leito fluido ou outras técnicas de secagem apropriadas, seguido pelos processos de revestimento mencionados acima. Em uma concretização preferida, o PVP é PVP de peso molecular baixo.

Descrição das figuras

Figura 1

A figura 1 mostra a liberação de sal de magnésio de pantoprazol dos núcleos de comprimido contendo tipos diferentes de PVP com pesos moleculares diferentes. Os grânulos do exemplo B9 foram produzidos por granulação dos mesmos usando o sal de magnésio de pantoprazol em uma solução aquosa de PVP. Os grânulos dos exemplos B8, B10, B11, B12 e o exemplo de referência C1 foram produzidos por granulação de uma mistura seca de sal de magnésio de pantoprazol e excipientes farmacêuticos usando uma solução aquosa de PVP.

Figura 2

A figura 2 mostra a diferença na liberação de sal de magnésio de pantoprazol de um comprimido, em comparação à liberação do sal de sódio de pantoprazol de um comprimido com composição comparável.

A produção de formas de dosagem de acordo com a invenção é descrita como exemplo a seguir. Os exemplos que se seguem explicam a invenção em mais detalhes sem restringir a mesma.

Exemplos

A. Síntese de bis[5-[difluormetóxi]-2-[[3,4-dimetóxi-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazolido] diidrato de magnésio

3,85 kg (8,9 moles) de sesquihidrato de Na de pantoprazol [[5-[difluormetóxi]-2-[[3,4-dimetóxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazolido] sesquihidrato de sódio] são dissolvidos em 20-25°C em 38,5 L de água purificada em um recipiente de agitação. Uma solução de 1,0 kg (4,90 moles) de hexahidrato de dicloreto de magnésio em 8 L de água purificada é adicionado com agitação a 20-30°C no curso de 3 a 4 horas. Após agitação por mais

18 horas, o sólido precipitado é centrifugado, lavado com 23 L de água purificada, agitado a 20-30°C por 1 a 2 horas em 35 L de água purificada, centrifugado novamente e lavado novamente com 30-50 L de água purificada. O produto sólido é seco a 50°C em vácuo (30-50 mbar) até um teor de água residual < 4,8% ser obtido. O produto é então moído.

O composto do título é obtido como um pó branco a bege, que é empregado diretamente para processamento farmacêutico adicional.

Rendimento: 3,40 kg (90% de teoria); teor de água: 4,5-4,6%; ponto de fusão: 194-196°C com decomposição.

Análise CHN	C	H	N	S
Teoria	46,58	3,91	10,19	7,77
Encontrado	46,33	3,89	10,04	7,83

Alternativamente, o composto do título pode ser produzido usando misturas de solventes orgânicos com água. Para isso, sesquihidrato de Na de pantoprazol é dissolvido em um solvente orgânico a 50-60°C. 0,5 mol de equivalentes do sal de magnésio (por exemplo, hexahidrato de cloreto de magnésio) dissolvido em água, são adicionados, gota a gota e a solução é deixada resfriar com agitação. O sólido pélete é filtrado, lavado com o solvente orgânico correspondente e seco em vácuo a 50°C para peso constante. O composto do título é obtido como um pó incolor. Exemplos de solventes diferentes são fornecidos na tabela 1 que se segue.

Tabela 1

Sesquihidrato Na pantoprazol	solvente orgânico	água	rendimento do composto do título	ponto de fusão °C	% teor de água
50g	isopropanol 300 ml	300 ml	45,4 g	196-197	4,4-4,5
50g	isopropanol 300 ml	120 ml	45,9 g	196-197	4,3
50g	etanol 300 ml	300 ml	45,8 g	197-198	4,6
50g	Acetona 300 ml	300 ml	45,6 g	195-196	4,6-4,7

5

10

Exemplo B.1

Péletes fabricados por revestimento Wurster (unidades não-uniformes):

I. Péletes ativos:

15

20

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

25

30

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Re-

vestimento entérico):

i.) Eudragit® L 30 D	230,0 g
j.) Citrato de trietila	7,0 g

- 5 i. é suspenso em água e após adição de j. a dispersão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada. III é aspergido sobre 500 g dos péletes isolados obtidos em II em um aparelho de leito fluidificado Wurster ou outros equipamentos apropriados (por exemplo recipiente para revestimento).

- 10 Os péletes revestidos entéricos resultantes seriam enchidos em cápsulas de gelatina dura de tamanho apropriado (por exemplo, tamanho 2) ou comprimidos usando ingredientes para comprimidos apropriados (por exemplo, celulose microcristalina ou monohidrato de lactose) em uma prensa para comprimidos predominante (vide exemplos B6/7).

Exemplo B.2

- 15 Péletes obtidos por revestimento Wurster (unidades não-uniformes):

I. Péletes ativos:

a.) Péletes de celulose (0,6-0,7 mm)	1000,0 g
b.) Carbonato de sódio	75,0 g
c.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	650,0 g
20 d.) Polivinilpirrolidona K 25	80,0 g

- a. é aspergido com uma dispersão aquosa de b., c. e d. em um processo de leito fluidificado (Equipamento Wurster) ou outros equipamentos apropriados (por exemplo, recipiente para revestimento).

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

25 e.) Hidroxipropilmetilcelulose	250,0 g
f.) Dióxido de titânio	5,0 g
g.) Óxido de ferro amarelo LB	0,45 g

- 30 e. é dissolvido em água (A). f. e g. são suspensos em água usando um misturador de cisalhamento alto (B). A e B são combinados e a suspensão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada. A suspensão é aspergida sobre 1.000 g dos péletes ativos obtidos em I usando um processo de leito fluidificado (Wurster) ou outros processos apropriados (por exemplo,

recipiente para revestimento).

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

h.) Eudragit® L 30 D	365,0 g
5 i.) Citrato de trietila	15,0 g

h. é suspenso em água e após adição de i. a dispersão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada. III é aspergido sobre 1000 g dos péletes isolados obtidos em II em um aparelho de leito fluidificado Wurster ou outros equipamentos apropriados (por exemplo, recipiente para revestimen-
to).

Os péletes revestidos entéricos resultantes seriam enchidos em cápsulas de gelatina dura de tamanho apropriado (por exemplo, tamanho 2) ou comprimidos usando ingredientes para comprimidos apropriados (por exemplo celulose microcristalina ou monohidrato de lactose) em uma prensa para comprimidos predominante (vide exemplos B6/7).

Exemplo B.3

Péletes obtidos por revestimento Wurster (unidade não-uniforme):

I. Péletes ativos:

a.) Péletes de celulose (0,4-0,5 mm)	2.000,0 g
20 b.) Carbonato de sódio	136,0 g
c.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	1.420,0 g
d.) Polivinilpirrolidona K 25	117,0 g
e.) Dodecilsulfato de sódio (SDS)	16,4 g

Para produção de material de núcleo, camadas em suspensão
são realizadas em um aparelho de leito fluido ou outro equipamento apropriado conforme descrito no exemplo B1.

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

f.) Hidroxipropilmetilcelulose	600,0 g
g.) Polivinilpirrolidona K 25	8,0 g
30 h.) Dióxido de titânio	10,0 g
i.) Óxido de ferro amarelo LB	1,0 g

Os péletes revestidos com camada intermediária são produzidos

conforme descrito no exemplo B1.

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

j.) Succinato acetato de hidroxipropil-		
5	metilcelulose	800,0 g
	k.) Citrato de trietila	250,0 g
	l.) Etanol	7.250,0 g

A camada de revestimento entérico é aplicada aos péletes isolados usando equipamento de leito fluidificado de uma solução de água/etanol.

10 Os péletes entéricos, revestidos, resultantes seriam enchidos em cápsulas de gelatina dura de tamanho apropriado (por exemplo tamanho 2) ou comprimidos usando ingredientes para comprimidos apropriados (por exemplo celulose microcristalina ou monohidrato de lactose) em uma prensa para comprimidos predominante (vide exemplos B6/7).

15 Exemplo B.4

Péletes fabricados por extrusão/esferonização:

I. Fabricação de péletes usando extrusão/esferonização:

a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg		
		250,0 g
b.) Celulose microcristalina		
		150,0 g
20	c.) Glicolato de amido de sódio	20,0 g
	d.) Carbonato de sódio	32,5 g
	e.) Carboximetilcelulose de sódio	25,0 g
	f.) Polivinilpirrolidona K 25	35,0 g

25 a.-c. são misturados usando um misturador apropriado. d.-f. são dissolvidos em água e a solução de ligante apropriada é adicionada à mistura em pó. Após adição da solução e mistura a massa é extrudada usando um extrusor de fuso. Após isso os grânulos são arredondados usando um esferonizador e secos em um aparelho de leito fluidificado.

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

30 A aplicação da camada intermediária é realizada por um procedimento análogo àquele descrito para os péletes unidade não-uniforme (exemplo B1 a B3) usando leito fluidificado ou outro equipamento apropriado.

31

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico:

A aplicação da camada resistente ao suco gástrico é realizada por um procedimento análogo àquele descrito para os péletes unidade não-uniforme (exemplo B1 a B3) usando leito fluidificado ou outro equipamento apropriado.

Os péletes revestidos entéricos resultantes seriam enchidos em cápsulas de gelatina dura de tamanho apropriado (por exemplo, tamanho 2) ou comprimidos usando ingredientes para formação de comprimidos apropriados (por exemplo celulose microcristalina ou monohidrato de lactose) em uma prensa para comprimidos predominante (vide exemplos B6/7).

Exemplo B.5

Péletes fabricados por extrusão/esferonização:

I. Fabricação de péletes usando extrusão/esferonização:

15	a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	1.300,0 g
	b.) Celulose microcristalina	700,0 g
	c.) Monohidrato de lactose	150,0 g
	d.) Hidroxipropilmetilcelulose	110,0 g
	e.) Carbonato de sódio	180,0 g
20	f.) Amido pré-gelatinizado	125,0 g
	g.) Polivinilpirrolidona K 25	200,0 g

Os péletes de extrusão são produzidos conforme descrito no exemplo B4.

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

25 A aplicação da camada intermediária é realizada por um procedimento análogo àquele descrito para os péletes unidade não-uniforme (exemplo B1 a B3) usando leito fluidificado ou outro equipamento apropriado.

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico:

30 A aplicação da camada resistente ao suco gástrico é realizada por um procedimento análogo àquele descrito para os péletes unidade não-uniforme (exemplo B1 a B3) usando leito fluidificado ou outro equipamento apropriado.

10410044

32/6

Os péletes revestidos entéricos resultantes seriam enchidos em cápsulas de gelatina dura de tamanho apropriado (por exemplo tamanho 2) ou comprimidos usando ingredientes para comprimidos apropriados (por exemplo celulose microcristalina ou monohidrato de lactose) em uma prensa para comprimidos predominante (vide exemplos B6/7).

Exemplo B.6

Forma de dosagem comprimida de múltiplas unidades fabricada de unidade não-uniforme-péletes:

I. Péletes ativos:

10	a.) Péletes de celulose (0,6-0,7 mm)	2.500,0 g
	b.) Carbonato de sódio	180,0 g
	c.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	1.700,0 g
	d.) Polivinilpirrolidona K 25	250,0 g
	e.) Dodecilsulfato de sódio	18,0 g

- 15 a. é aspergido com uma dispersão aquosa de b., c., d. e e. em um processo de leito fluidificado (Equipamento Wurster) ou outros equipamentos apropriados (por exemplo recipiente para revestimento).

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

	f.) Hidroxipropilmetilcelulose	600,0 g
20	g.) Talco (micronizado)	100,0 g
	h.) Estearato de magnésio	80,0 g

- 25 f. é dissolvido em água (A). g. e h. são suspensos em água usando um misturador de cisalhamento alto (B). A e B são combinados e a suspensão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada. A suspensão é aspergida sobre 2.500 g dos péletes ativos obtidos em I usando um processo de leito fluidificado (Wurster) ou outros processos apropriados (por exemplo recipiente para revestimento).

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

30	i.) Copolímero de ácido metacrílico	925,0 g
	j.) Polietileno glicol 400	28,0 g

- i. é suspenso em água e após adição de j. a dispersão resultante é peneira-

P 10410044



da através de uma peneira apropriada. III é aspergido sobre 2.500 g dos péletes isolados obtidos em II em um aparelho de leite fluidificado Wurster ou outros equipamentos apropriados (por exemplo recipiente para revestimento).

IV. Comprimidos:

5	k.) Celulose microcristalina	3.750,0 g
	l.) Polivinilpirrolidona reticulada	100,0 g
	m.) Estearato de magnésio	7,0 g

2.500 g de péletes entéricos, revestidos são misturados com os excipientes para formação de comprimido e prensados em comprimidos usando uma máquina de formação de comprimido de punção simples equipada com punções redondas de 11 mm. A quantidade de pantoprazol é de aproximadamente 20 mg.

Exemplo B.7

15 Forma de dosagem em comprimido de múltiplas unidades fabricada de Extrusão-Péletes:

I. Fabricação de péletes usando extrusão/esferonização:

	a.) Diidrato Pantoprazol-Mg	433,0 g
	b.) Celulose microcristalina	240,0 g
	c.) Monohidrato de lactose	55,0 g
20	d.) Hidroxipropilmetilcelulose	35,0 g
	e.) Carbonato de sódio	60,0 g
	f.) Dodecilsulfato de sódio	5,5 g
	g.) Amido pré-gelatinizado	35,0 g
	h.) Polivinilpirrolidona K 25	70,0 g

25 Os péletes de extrusão são produzidos conforme descrito no exemplo B5.

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

	i.) Hidroxipropilmetilcelulose	190,0 g
	j.) Polivinilpirrolidona K 25	8,0 g
30	j.) Talco (micronizado)	32,0 g
	k.) Estearato de magnésio	14,0 g

A aplicação da camada intermediária é realizada por um proce-

34

dimento análogo àquele descrito para os péletes unidade não-uniforme (exemplo B1 a B3) usando leito fluidificado ou outro equipamento apropriado.

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

5	l.) Copolímero de ácido metacrílico	296,0 g
	m.) Triacetato de glicerol	28,0 g

A aplicação da camada resistente ao suco gástrico é realizada por um procedimento análogo àquele descrito para os péletes unidade não-uniforme (exemplo B1 a B3) usando leito fluidificado ou outro equipamento apropriado.

10

IV. Comprimidos:

15

	n.) Celulose microcristalina	1.200,0 g
	o.) Polivinilpirrolidona reticulada	32,0 g
	p.) Polietilenoglicol 4000	38,0 g
	q.) Estearato de magnésio	4,5 g

Os péletes de extrusão entéricos, revestidos são prensados em comprimidos com os excipientes para formação de comprimido acima, conforme descrito no exemplo B6 de uma quantidade de aproximadamente 40 mg de pantoprazol.

20

Exemplo B.8

Comprimidos:

I. Núcleo do comprimido:

25

	a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	43,04 mg
	b.) Carbonato de sódio	5,55 mg
	c.) Manitol	52,66 mg
	d.) Crospovidona	40,00 mg
	e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
	f.) Água purificada	7,42 mg
	g.) Estearato de cálcio	3,00 mg

30

a. é misturado seco com uma parte de b., uma parte de c. e d. colocado no recipiente de um granulador de leito fluido; e. é dissolvido em f. em conjunto com a outra parte de b. e c. para formar o líquido de granulação. A solução é

P 10410044

mf

aspergida sobre a mistura sob condições convenientes. Após secagem e mistura com g. a mistura é prensada em comprimidos usando uma máquina de formação de comprimidos giratória, equipada com punções redondas de 7 mm. O peso do comprimido é de aproximadamente 156,7 mg, correspondendo a 40 mg de pantoprazol (isto é, 43,04 mg de diidrato de Mg pantoprazol).

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

h.) Hidroxipropilmetilcelulose	11,87 mg
i.) Polivinilpirrolidona K 25	0,24 mg
j.) Dióxido de titânio	0,21 mg
10 k.) Óxido de ferro amarelo LB	0,02 mg
l.) Propileno glicol	2,66 mg

h. é dissolvido em água (A). j. e k. são suspensos em uma solução de i. em água usando um misturador de cisalhamento alto (B). Após o peneiramento de B, A e B são combinados, l. é adicionado à suspensão. A suspensão é aspergida sobre os núcleos de comprimido obtidos em I usando um recipiente para revestimento.

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

m.) Eudragit®; L 30 D	7,27 mg
20 n.) Citrato de trietila	0,73 mg

n. é suspenso em água e misturado m. III é aspergido sobre os comprimidos isolados obtidos em II usando um recipiente para revestimento.

Exemplo B.9

Comprimidos:

25 I. Núcleo de comprimido:

a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	43,04 mg
b.) Carbonato de sódio	5,55 mg
c.) Manitol	51,94 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
30 e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Dodecilsulfato de sódio	0,72 mg
g.) Água purificada	7,42 mg

h.) Estearato de cálcio 3,00 mg

f. e uma parte de b. são dissolvidos em água, uma parte de c. é adicionada e a. é suspensa na solução. Uma solução de e. em água é adicionada à suspensão. A outra parte de b. e c. é misturada com d. e a mistura é colocada no recipiente de um granulador de leito fluido. A suspensão é aspergida sobre a mistura sob condições convenientes. Após secagem e mistura com h. a mistura é prensada em comprimidos usando uma máquina de fabricação de comprimidos giratória equipada com punções redondas de 7 mm. O peso do comprimido é de aproximadamente 156,7 mg.

Os núcleos do comprimido são isolados e colocados em camadas com um revestimento entérico, conforme descrito no exemplo B8.

Exemplo B.10

Comprimidos: I.

Núcleo do comprimido:

15	a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	43,04 mg
	b.) Carbonato de sódio	5,55 mg
	c.) Manitol	52,66 mg
	d.) Crospovidona	40,00 mg
	e.) Polivinilpirrolidona K 30	5,00 mg
20	f.) Água purificada	7,42 mg
	g.) Estearato de cálcio	3,00 mg

Os núcleos do comprimido são produzidos conforme descrito no exemplo B8.

Os núcleos do comprimido são colocados em camada com um revestimento isolante e um revestimento entérico conforme descrito no exemplo B8.

Exemplo B.11

Comprimidos:

I. Núcleo de comprimido:

30	a.) Diidrato de pantoprazol-Mg	43,04 mg
	b.) Carbonato de sódio	5,55 mg
	c.) Manitol	52,66 mg

P 10410044
37

d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 17	5,00 mg
f.) Água purificada	7,42 mg
g.) Estearato de cálcio	3,00 mg

5 Os núcleos do comprimido são produzidos conforme descrito no exemplo B8.

Os núcleos do comprimido são colocados em camadas com um revestimento de isolamento e um revestimento entérico conforme descrito no exemplo B8.

10 Exemplo B.12

Comprimidos:

I. Núcleo do comprimido:

a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	43,04 mg
b.) Carbonato de sódio	5,55 mg
15 c.) Manitol	52,66 mg
d.) Crospovidona	40,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 12	5,00 mg
f.) Água purificada	7,42 mg
g.) Estearato de cálcio	3,00 mg

20 Os núcleos do comprimido são produzidos conforme descrito no exemplo B8.

Os núcleos do comprimido são colocados em camadas com um revestimento de isolamento e um revestimento entérico conforme descrito no exemplo B8.

25 Exemplo B.13

Comprimidos: I. Núcleo do comprimido:

a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg	43,04 mg
b.) Carbonato de sódio	5,55 mg
c.) Lactose	55,00 mg
30 d.) Crospovidona	35,00 mg
e.) Polivinilpirrolidona K 25	5,00 mg
f.) Água purificada	7,42 mg

P 10410044
SS

g.) Estearato de cálcio 3,00 mg

Os núcleos do comprimido são produzidos conforme descrito no exemplo B8. Peso do comprimido aproximadamente 154 mg.

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

5 h.) Hidroxipropilmetilcelulose 12,20 mg

i.) Dióxido de titânio 0,21 mg

j.) Óxido de ferro amarelo LB 0,02 mg

h. é dissolvido em água (A). i. e j. são suspensos em água usando um misturador de cisalhamento alto (B). A e B são combinados e a suspensão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada. A suspensão é aspergida sobre os núcleos do comprimido obtidos em I usando um recipiente para revestimento.

Os núcleos isolados dos comprimidos são colocados em camadas com um revestimento entérico conforme descrito no exemplo B8.

15 Exemplo B.14

Comprimidos:

I. Núcleo do comprimido:

a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg 43,04 mg

b.) Fosfato de trinátrio 5,55 mg

20 c.) Manitol 55,00 mg

d.) Crospovidona 40,00 mg

e.) Polivinilpirrolidona K 25 5,00 mg

f.) Água purificada 7,42 mg

g.) Estearato de magnésio 3,00 mg

25 Os núcleos do comprimido são produzidos conforme descrito no exemplo B8. Peso do comprimido aproximadamente 159 mg.

II. Camada intermediária (sub-revestimento):

Os núcleos do comprimido são colocados em camadas com um revestimento de isolamento conforme descrito no exemplo B8.

30 III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

m.) Copolímero de ácido metacrílico 6,5 mg

P 10410044



n.) Triacetato de glicerol

0,65 mg

A aplicação da camada resistente ao suco gástrico é realizada conforme descrito no exemplo B8.

Exemplo B.15

5 I. Núcleo do comprimido

a) Diidrato de Pantoprazol-Mg 43,04 mg

b) Carbonato de sódio 5,55 mg

c) Manitol 52,66 mg

d) Crospovidona 40,00 mg

10 e) PVP 90 (povidona) 5,00 mg

f) Estearato de cálcio 3,00 mg

a) é misturado com um pouco de b), c) e a quantidade completa de d). O restante b) e c) são adicionados a uma solução aquosa límpida de e). Grânulos são obtidos com essa solução em um leite fluidificado. f) é adicionado aos grânulos secos e os grânulos são prensados em uma prensa para comprimidos apropriada.

II. Isolamento preliminar (camada intermediária)

g) HPMC 2910,3 cps 11,87 mg

h) PVP25 0,24 mg

20 i) Dióxido de titânio 0,21 mg

j) Óxido de ferro amarelo 100 E 172 0,02 mg

k) Propileno glicol 2,66 mg

Peso total por núcleo pré-isolado 172 mg

g) é dissolvido em água e h) é adicionado e também dissolvido (A). i) e j) são suspensos em água usando um agitador apropriado (B). A e B são combinados. Após adição de k), a suspensão é peneirada imediatamente antes do processamento adicional, durante o que, os núcleos de comprimido obtidos de acordo com I são revestidos a uma espessura adequada da camada intermediária em um aparelho de revestimento apropriado.

30 III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico

l) Eudragit L 30 D 7,27 mg

m) Citrato de trietila 0,73 mg

P 10410044



Peso total por comprimido revestido com

Película resistente ao suco gástrico 180 mg

l) é diluído com água e m) é adicionado. A dispersão é peneirada antes do processamento.

- 5 Os comprimidos pré-isolados são aspergidos nos aparelhos de revestimento apropriados usando a dispersão obtida.

Exemplo B.16

Péletes obtidos por revestimento Wurster (unidade não-uniforme):

I. Péletes ativos:

- 10 a.) Péletes de partida de sacarose
(0,71-0,85 mm) 4,0 kg
- b.) Carbonato de sódio 0,27 kg
- c.) Diidrato de Pantoprazol-Mg 2,84 kg
- d.) Polivinilpirrolidona K 25 0,23 kg
- 15 e.) Amido pré-gelatinizado 0,22 kg
- f.) Dodecilsulfato de sódio 0,03 kg

a. é aspergido com uma dispersão aquosa de outros ingredientes em um processo de leiteo fluidificado (Equipamento Wurster) ou outros equipamentos apropriados (por exemplo recipiente para revestimento).

- 20 II. Camada intermediária (sub-revestimento):

- g.) Hidroxipropilmetilcelulose 1,830 kg
- h.) Dióxido de titânio 0,028 kg
- i.) Óxido de ferro amarelo LB 0,003 kg
- j.) Polivinilpirrolidona K25 0,021 kg

- 25 g. e j. são dissolvidos em água (A). h. e i. são suspensos em água usando um misturador de cisalhamento alto (B). A e B são combinados e a suspensão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada. A suspensão é aspergida sobre os péletes ativos, obtidos em I usando um processo de leiteo fluidificado (Wurster) ou outros processos apropriados (por exemplo
- 30 recipiente para revestimento).

III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico (Revestimento entérico):

k.) Eudragit®; L 30 D	4,40 kg
l.) Citrato de trietila	0,13 kg
m.) Talco	0,06 kg

- 5 k. é suspenso em água e após adição de l. a dispersão resultante é peneirada através de uma peneira apropriada.

A dispersão é aspergida sobre os péletes isolados obtidos em II em um aparelho de leito fluidificado Wurster ou outros equipamentos apropriados (por exemplo recipiente para revestimento).

- 10 Os péletes entéricos, revestidos resultantes são misturados com talco (m) e seriam enchidos em cápsulas de gelatina dura de tamanho apropriado (por exemplo tamanho 2) ou comprimidos usando ingredientes para comprimidos apropriados (por exemplo celulose microcristalina ou monohidrato de lactose) em uma prensa para comprimidos predominante.

- 15 C. Investigações físicas e testes comparativos com formas de dosagem nas quais PVP de peso molecular alto foi usado como aglutinante

Exemplo C.1

Comprimidos:

I. Núcleo do comprimido:

- | | | |
|----|--------------------------------|----------|
| | a.) Diidrato de Pantoprazol-Mg | 43,04 mg |
| 20 | b.) Carbonato de sódio | 5,55 mg |
| | c.) Manitol | 52,66 mg |
| | d.) Crospovidona | 40,00 mg |
| | e.) Polivinilpirrolidona K 90 | 5,00 mg |
| | f.) Água purificada | 7,42 mg |
| 25 | g.) Estearato de magnésio | 3,00 mg |

Os núcleos do comprimido são produzidos conforme descrito no exemplo B8.

- 30 Os núcleos do comprimido são colocados em camadas com um revestimento de isolamento e um revestimento entérico conforme descrito no exemplo B8.

Exemplo C.2

I. Núcleo do comprimido

M2
h

- a) Pantoprazol-Na sesquidrato 45,10 mg
b) Carbonato de sódio 10,00 mg
c) Manitol 42,70 mg
d) Crospovidona 50,00 mg
5 e) PVP 90 (povidona) 4,00 mg
f) Estearato de cálcio 3,20 mg
- a) é misturado com um pouco de b), c) e d). O restante b) e c) são adicionados a uma solução aquosa límpida de e). Os grânulos são obtidos com essa solução em um leite fluidificado. O restante de d) e f) são adicionados aos grânulos secos e os grânulos são prensados em uma prensa para comprimidos apropriada.
- 10 II. Isolamento preliminar (camada intermediária)
- g) HPMC 2910,3 cps 19,00 mg
h) PVP 25 0,38 mg
15 i) Dióxido de titânio 0,34 mg
j) Óxido de ferro amarelo 100 E 172 0,03 mg
k) Propileno glicol 4,25 mg
- Peso total por núcleo pré-isolado 188,00 mg
- g) é dissolvido em água e h) é adicionado e também dissolvido (A). i) e j) são suspensos em água usando um agitador apropriado (B). A e B são combinados. Após adição de k), a suspensão é peneirada imediatamente antes do processamento adicional, durante o qual os núcleos de comprimido obtidos em I. são revestidos a uma espessura adequada da camada intermediária em um aparelho de revestimento apropriado.
- 20 III. Revestimento com uma camada que é resistente ao suco gástrico
- 25 l) Eudragit L 30 D 14,56 mg
m) Citrato de trietila 1,45 mg
- Peso total por comprimento revestido com Película resistente ao suco gástrico 204,00 mg
- 30 l) é diluído com água e m) é adicionado. A dispersão é peneirada antes do processamento.

Os comprimidos pré-isolados são aspergidos nos aparelhos de

43

revestimento apropriados suando a dispersão obtida.

A liberação do sal de magnésio de pantoprazol foi determinada para os núcleos de comprimidos correspondendo ao exemplo B8, B9, B10, B11 e B12 em comparação ao núcleo de comprimido correspondendo ao exemplo C1.

Desintegração dos núcleos de comprimidos: desintegração dos núcleos de comprimidos foi determinado conforme descrito em European Pharmacopoeia.

Liberação do ingrediente ativo: a liberação do ingrediente ativo foi determinada conforme descrito em US Pharmacopoeia (USP XXV; aparelho 2; tampão fosfato, pH 6,8; 100 rpm).

A liberação das formulações de acordo com exemplos B15 e C2 foi determinada após duas horas em 0,1 N de ácido clorídrico e 1 hora em tampão fosfato pH 6,8; 100 rpm). Na figura 2, apenas a liberação do medicamento no tampão fosfato é mostrada.

Resultado: Os resultados de desintegração são mostrados na Tabela 1, os perfis de dissolução são mostrados na figura 1.

Tabela 1

Exemplo	PVP usado comoaglutinante	Desintegração [minutos]
B8	PVP 25	7
B9	PVP25	6,5
B10	PVP 30	10,5
B11	PVP 17	9
B12	PVP 12	7,5
C1	PVP 90	10,5

Surpreendentemente, a dissolução de sal de magnésio de pantoprazol dos núcleos de comprimido nos quais o PVP de peso molecular baixo foi usado comoaglutinante é mais rápida que a dos núcleos de comprimido nos quais PVP de peso molecular alto foi usado, embora a desintegração para todos os núcleos de comprimento esteja abaixo de 15 minutos.

D - Investigações físicas e testes comparativos com formas de dosagem contendo sesquidrato de sódio pantoprazol e diidrato de magnésio panto-

prazol

A figura 2 mostra a diferença na liberação de sal de magnésio de pantoprazol de um comprimido, em comparação a liberação de sal de sódio de pantoprazol de um comprimido com composição comparável. A forma de dosagem possuindo o sal de sódio de pantoprazol como ingrediente ativo (exemplo C.2) mostra após um intervalo de tempo pequeno, uma liberação completa e imediata do ingrediente ativo. Surpreendentemente, a forma de dosagem contendo o sal de magnésio de pantoprazol não possui um período de tempo decorrido na liberação do composto ativo e mostra uma liberação constante do ingrediente ativo por todo o período.

E - Resultados do Estudo Clínico

A cura do paciente que sofre de GERD (doença de refluxo gastro-esofageana) I a III (de acordo com classificação de Savary/Miller modificada por Siwert) após tratamento com diidrato de magnésio pantoprazol 40 mg, o.d. (forma de dosagem de acordo com a invenção) em comparação com uma forma de dosagem de sesquidrato de sódio pantoprazol correspondente 40 mg o.d. foi estudada. Surpreendentemente, foi verificado que a formulação de diidrato de magnésio pantoprazol é superior à formulação de sesquidrato de sódio pantoprazol na cura de GERD I a III, pelo que, a segurança é comparável para ambas as formas de dosagem.

Aplicabilidade Industrial

As formas de dosagem de acordo com a invenção contendo o sal de magnésio de pantoprazol podem ser empregadas para o tratamento e prevenção de todas as doenças, que são tidas com tratáveis ou evitáveis pelo uso de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazóis. Especificamente, tais formas de dosagem, de acordo com a invenção, podem ser empregadas no tratamento de distúrbios estomacais. Exemplos que podem ser mencionados em conexão com a invenção são o tratamento ou profilaxia de úlcera gástrica benigna, doença de refluxo gastroesofageana, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal associada a *Helicobacter pylori*, profilaxia de úlcera gástrica ou duodenal associada a NSAID em pacientes com um risco crescente de complicação gastroduodenal, que requer trata-

P 10410044
M

mento com NSAID contínuo ou terapia de combinação com antibióticos na erradicação de *Helicobacter pylori*. Tais formas de dosagem, de acordo com a invenção, contém entre 1 e 500 mg, preferivelmente entre 5 e 100 mg, específica e preferivelmente entre 5 e 80 mg de pantoprazol. Exemplos que podem ser mencionados são comprimidos ou cápsulas que contêm o sal de magnésio de pantoprazol em uma quantidade correspondendo a 10, 20, 40, 50, 80 ou 100 mg de pantoprazol (ácido livre). A administração da dose diária (por exemplo 40 mg de composto ativo) pode ser realizada, por exemplo, na forma de uma dose individual ou por meio de várias doses das formas de administração de acordo com a invenção (por exemplo, 2 vezes 20 mg de composto ativo).

A invenção, portanto, também se refere a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica em um mamífero, tal como, ser humano, a qual um inibidor de bomba de próton é indicado, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de magnésio pantoprazol em uma forma de dosagem de acordo com a invenção. Em uma concretização, a condição clínica é selecionada do grupo de úlcera gástrica benigna, doença de refluxo gastro-esofageana, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal associada a *Helicobacter pylori*, profilaxia de úlcera gástrica ou duodenal associada a NSAID em pacientes com um risco aumentado de complicação gastroduodenal, que requer tratamento continuado com NSAID e terapia de combinação com antibióticos na erradicação do *Helicobacter pylori*. Em uma concretização preferida, a condição clínica é doença de refluxo gastro-esofageana (GERD), especificamente GERD I a III (de acordo com classificação Savary/Miller, opcionalmente modificada com Siewert).

As formas de dosagem de acordo com a invenção podem ser combinadas com outros medicamentos, tanto em várias combinações quanto em uma combinação fixa. Em conexão com as formas de administração de acordo com a invenção, que contêm sal de magnésio de pantoprazol como compostos ativos, combinações com compostos ativos antimicrobianos e combinações com NSAIDs (medicamentos antiinflamatórios não esteróides) são especificamente merecedores de menção. A combinação com agentes antimicrobianos tais como são empregados para controle do microorganismo

P 10410044
nb

Helicobacter pylori (*H.pylori*) podem especificamente ser mencionados.

Exemplos de compostos ativos antimicrobianos (ativos contra *Helicobacter pylori*) são descritos na EP-A-0.282.131. Exemplos de agentes antimicrobianos apropriados para controle do microorganismo *Helicobacter pylori* que podem ser mencionados são, por exemplo, sais de bismuto [por exemplo, subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, diidróxido de citrato de potássio bismuto (III)amônio, óxido de nitrato de bismuto, dibismuto tris(tetraoxodialuminato)], porém especificamente, antibióticos β -lactama, por exemplo, penicilinas (tais como, benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, propicilina, azidocilina, dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, amoxicilina, bacampicilina, ampicilina, meziocilina, piperacilina ou azlocilina), cefalosporinas (tal como, cefadroxila, cefaclor, cefalexina, cefixima, cefuroxima, cefetamet, cefadroxila, ceftibuteno, cefpodoxima, cefotetano, cefazolino, cefoperazona, ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefamandol, cefepima, cefoxitina, cefodizima, cefsulodina, ceftriaxon, cefotiam ou cefmenoxima) ou outros antibióticos β -lactama (por exemplo, aztreonam, loracarbef ou meropenem); inibidores de enzima, por exemplo, sulfabactama; tetraciclina, por exemplo, tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina ou doxiciclina; aminoglicosídeos, por exemplo, tobramicina, gentamicina, neomicina, estreptomicina, amicacina, netilmicina, paromomicina ou espectinomicina; anfenicóis, por exemplo, cloranfenicol ou tianfenicol; lincomicina e antibióticos macrolídeos, por exemplo, clindamicina, lincomicina, eritromicina, claritromicina, espiramicina, roxitromicina ou azitromicina; antibióticos polipeptídeo, por exemplo, colistina, polimixina B, telcoplanina ou vancomicina; inibidores de girase, por exemplo, norfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacina, ácido pipemídico, enoxacin, ácido nalidíxico, pefloxacina, fleroxacin ou ofloxacina; nitroimidazóis, por exemplo, metronidazol ou outros antibióticos, por exemplo, fosfomicina ou ácido fusídico. É feita menção específica com relação a isso, a administração do sal de magnésio de pantoprazol com a combinação com vários compostos ativos antimicrobianos, por exemplo, com a combinação de sal de bismuto e/ou tetraciclina com metronidazol ou combinação de amoxicilina ou claritromicina com metronidazol e amoxicilina com claritromicina.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem para administração oral, caracterizada pelo fato de que compreende di-idrato de magnésio pantoprazol, na forma de comprimido, compreendendo um núcleo de comprimido, uma camada intermediária e uma camada entérica, sendo que:

(a) o núcleo de comprimido compreende di-idrato de magnésio pantoprazol, 5,55 mg de carbonato de sódio, 52,66 mg de manitol, 40 mg de crospovidona, 5 mg de PVP 90 (povidona) e 3 mg de estearato de cálcio,

(b) a camada intermediária é formada de HPMC, PVP 25, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e propileno glicol, e

(c) o revestimento entérico é formado a partir de uma mistura compreendendo copolímero de ácido metacrílico, dodecilsulfato de sódio, polissorbatato e trietil citrato.

2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o núcleo compreende de 5 mg a 100 mg de di-idrato de magnésio pantoprazol.

3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que contém uma quantidade do sal de magnésio de pantoprazol, que corresponde a 10, 20, 40, 50, 80 ou 100 mg de pantoprazol (ácido livre).

4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que contém uma quantidade de di-idrato de magnésio pantoprazol, que corresponde a 40 mg de pantoprazol (ácido livre).

5. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que contém uma quantidade de di-idrato de magnésio pantoprazol, que corresponde a 80 mg de pantoprazol (ácido livre).

FIG 1

Liberação de diidrato de Mg pantoprazol de núcleos de comprimido de 40 mg

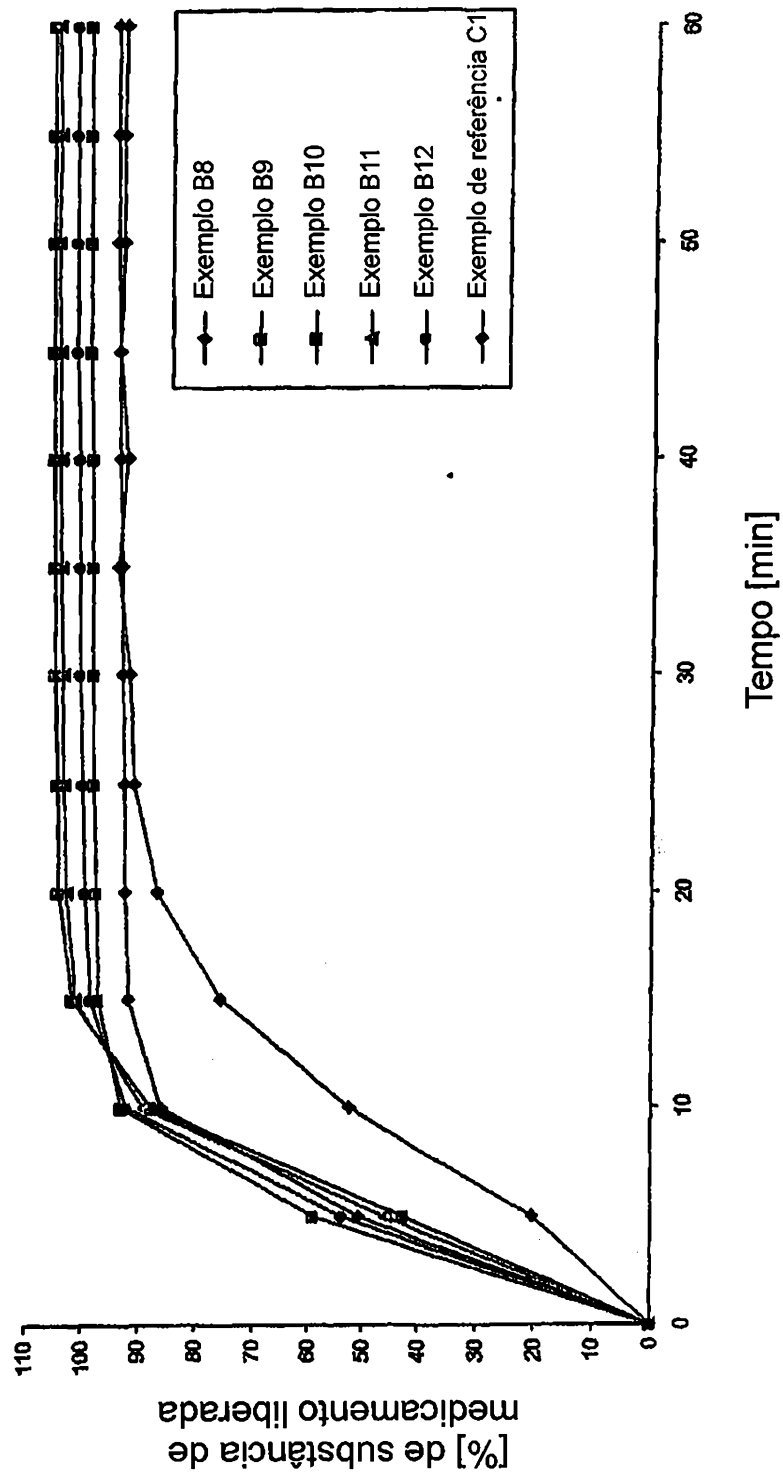
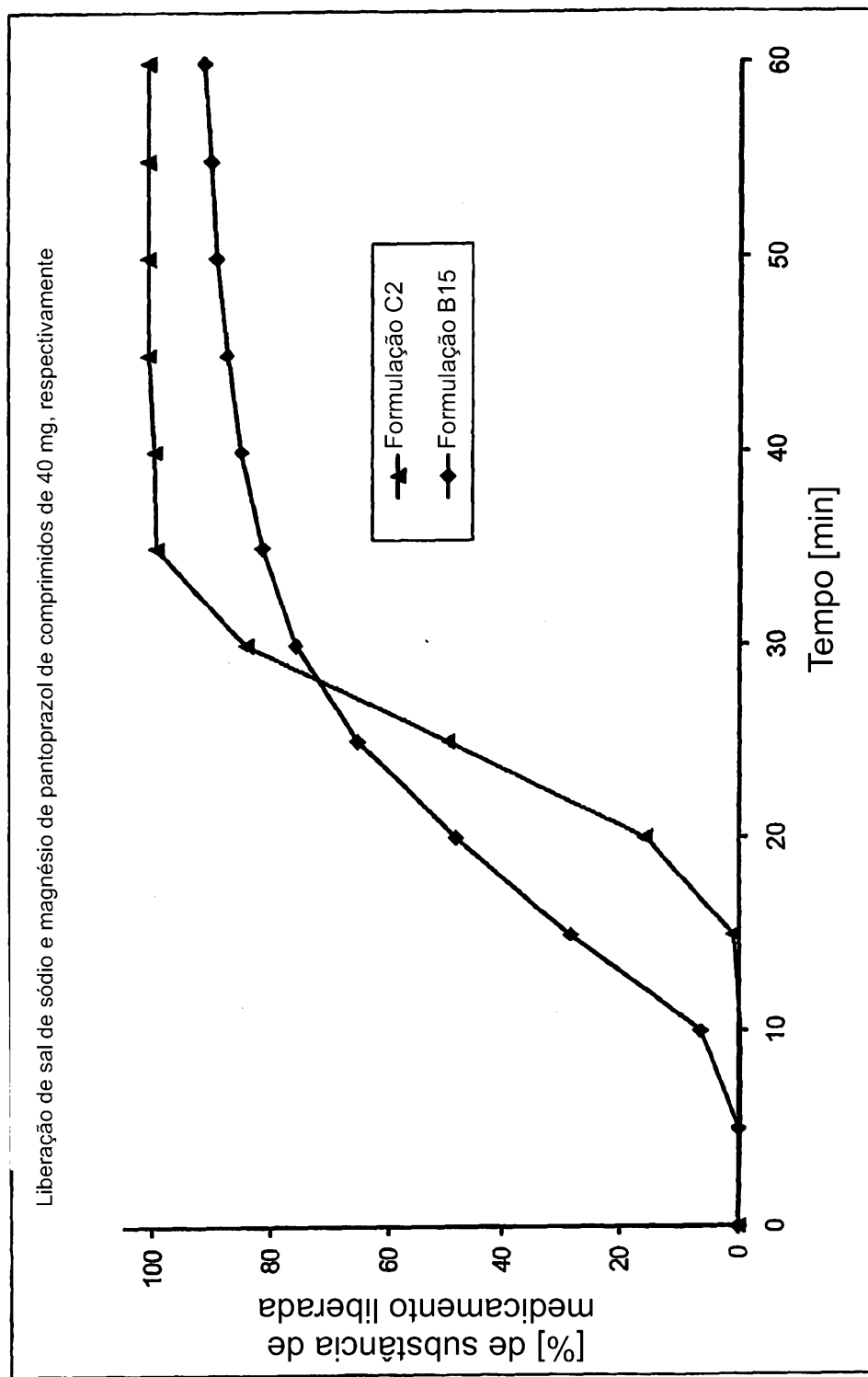


FIG 2



P 10410044



RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMA DE DOSAGEM CONTENDO PANTOPRAZOL COMO INGREDIENTE ATIVO".**

A presente invenção refere-se a formas de dosagem que são
5 descritas para administração oral de sal de magnésio de pantoprazol.