



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

(11) PI 0704028-8 B1



(22) Data do Depósito: 04/06/2007

(45) Data de Concessão: 10/05/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIÁCIDA EM FORMA DE PÓ PARA A NEUTRALIZAÇÃO RÁPIDA E PROLONGADA DA ACIDEZ GÁSTRICA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE PÓ E PROCEDIMENTO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/715; A61K 31/4439; A61K 9/00; A61P 1/04.

(30) Prioridade Unionista: 05/06/2006 AR P20060102333.

(73) Titular(es): LABORATÓRIOS BAGÓ S.A..

(72) Inventor(es): MARIO ATILIO LOS.

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIÁCIDA EM FORMA DE PÓ PARA A NEUTRALIZAÇÃO RÁPIDA E PROLONGADA DA ACIDEZ GÁSTRICA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE PÓ E PROCEDIMENTO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO. Composição farmacêutica antiácida em forma de pó para a neutralização rápida e prolongada da acidez gástrica com atividade protetora das mucosas, destinada a preparar por dispersão em água uma solução ou suspensão farmacêutica de uso oral, onde a composição compreende: alginato de sódio, um agente antiácido solúvel ou uma combinação de antiácidos, um inibidor da bomba protônica, e agentes diluentes e adoçantes; onde: (a) pelo menos 30% do alginato de sódio presente na formulação junto com o total do inibidor da bomba protônica estão distribuídos homogeneamente sobre a superfície do total do agente antiácido solúvel ou da combinação de antiácidos da composição; e (b) o resto, aproximadamente 70%, do alginato de sódio presente na formulação contém uma porcentagem de umidade inferior a 2%. Um processo de elaboração que compreende (a) misturar a totalidade do agente antiácido solúvel ou combinação de antiácidos da composição, o total do inibidor da bomba protônica e até 30% do alginato de sódio da composição até obter uma homogeneidade da mistura em temperatura ambiente numa granuladora conveniente; (b) impregnar a mistura de (...).

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIÁCIDA EM FORMA DE PÓ
PARA A NEUTRALIZAÇÃO RÁPIDA E PROLONGADA DA ACIDEZ
GÁSTRICA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE PÓ E
PROCEDIMENTO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de uso oral e o procedimento para a sua elaboração que contém alginato de sódio, um inibidor da bomba protônica e um ou mais antiácidos solúveis ou parcialmente solúveis destinada ao tratamento da hiperacidez com atividade terapêutica imediata e prolongada.

ANTECEDENTES

[002] A hiperacidez é um sintoma presente em várias patologias do aparelho digestivo. Em cada caso se apresenta com intensidade, duração e características próprias. Está presente em úlcera gástrica, refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva, hipersecreção patológica como síndrome de Zollinger-Ellison, erosões ou úlceras duodenais ou gástricas associadas com a administração de antiinflamatórios não esteróides, infecção por *Helicobacter pylori*, úlcera por estresse (*Dollery, Colin e cols.; Therapeutic Drugs, Vol. 2; Edic. Churchill Livingstone, U.K, 1991*), consumo de substâncias que produzem lesões gástricas (como por exemplo, café, álcool, etc.).

[003] A hiperacidez provocada pela produção anormal ou excessiva de ácido leva à inflamação do estômago ou gastrite. Leva também a um comprometimento esofágico quando se produz refluxo do estômago para o esôfago.

[004] Numerosos medicamentos demonstraram ser efetivos para controlar ou suprimir a hiperacidez como sintoma.

[005] Esses medicamentos têm características particulares de comportamento, efetividade e duração de ação.

[006] Assim, por exemplo:

1. Antiácidos

[007] Geralmente são sais inorgânicos solúveis ou pouco solúveis, sozinhos ou associados. Entre eles: carbonatos de cálcio e magnésio, bicarbonato de sódio, hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e outros.

[008] Depois de entrar no estômago neutralizam a acidez gástrica de forma imediata. Agem no local e não requerem absorção prévia.

[009] Têm efeito terapêutico imediato mas de curta duração.

2. Ácido algínico e seus sais de sódio ou magnésio

[0010] O ácido algínico e seus sais associados com bicarbonato de sódio ou potássio demonstraram que ao entrar no meio ácido estomacal formam uma suspensão viscosa (ou gel) que exerce uma atividade protetora sobre a mucosa gástrica. A bibliografia de patentes e científica sobre sua atividade é ampla. Assim, por exemplo:

➤ Mandel K.G.; Daggy B.P.; Brodie D.A.; Jacoby, H.L., 2000. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment. Pharmacol. Ther. 14, 669-690;

➤ Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury. Man Tang, Peter Dettmar, Hannah Batchelor - International Journal of Pharmaceutics 292 2005 -169-177.

[0011] Também é grande a quantidade de produtos com alginatos presentes no mercado terapêutico mundial. Assim, por exemplo, no MIMS (Monthly Index of Medical Specialities) da Grã Bretanha são mencionados produtos farmacêuticos com alginato de sódio e bicarbonato de potássio (Gaviscon Advance) para ardor, refluxo esofágico e dispepsia, Gaviscon Líquido que contém alginato de sódio, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio. Também uma composição formada somente por alginatos de sódio e magnésio (Gaviscon Infant).

3. Antagonistas dos receptores de histamina H₂

[0012] Diminuem a produção de histamina que estimula a formação de ácido no estômago através de um bloqueio seletivo dos receptores H_2 .

[0013] Comparados com os antiácidos anteriores têm efeito e duração de ação mais prolongada (6 a 12 horas) (*Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica; Vol. I, pág. 1025, X Edição, Mc. Graw Hill, 2003*).

[0014] São exemplos destacados: cimetidina, nizatidina, famotidina e ranitidina.

4. Inibidores da bomba de prótons:

[0015] É o grupo farmacológico mais moderno para este tipo de terapêutica. Agem através de um bloqueio seletivo e específico da enzima H^+-K^+ -ATPase da célula parietal estomacal. Provocam uma marcada diminuição da produção de ácido pelas células parietais do estômago.

[0016] Assim, por exemplo, em pacientes com úlcera duodenal a administração oral de 20 mg de omeprazol mantém o pH gástrico em 3 ou mais de 3 durante 17 horas. O efeito máximo é atingido dentro dos 4 dias de tratamento.

[0017] São exemplos destacados: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e outros.

[0018] O uso de cada uma das alternativas mencionadas está relacionado com a característica específica e intensidade da patologia que provoca a hiperacidez.

[0019] Os antiácidos e alginatos demonstraram efeito imediato por agir no estômago e não requerer absorção prévia. O controle da hiperacidez é rápido mas de curta duração.

[0020] Por outro lado, os inibidores da bomba de prótons não têm efeito imediato. Seu efeito é prolongado porque necessariamente têm que ser absorvidos para exercer sua atividade. Assim, por exemplo, a absorção do omeprazol é realizada no intestino delgado e se completa às 3-6 horas.

[0021] Esse comportamento gera alguns inconvenientes técnicos para a elaboração de uma composição farmacêutica. Já que:

a) O Omeprazol requer, em jejum, pelo menos 20 ou 30 minutos para atingir o intestino.

b) Requer também um tempo adicional para sua absorção intestinal.

c) Sendo uma substância pouco estável em meio ácido, durante a permanência no meio gástrico, é de fácil destruição antes de chegar ao intestino e como consequência, necessariamente deve ser protegido dessa acidez gástrica.

[0022] A baixa estabilidade do omeprazol em um meio ácido está amplamente documentada a partir de 1985 (*Pilbrant and Cederberg - SCAND. J. GASTROENTEROLOGY (1985), 20 (Suppl. 108) - p. 113-120*) (*Lindberg Per et al. - J. MED. CHEM. (1986), 29 - p. 1327-1329*). O tempo de vida média em água e com um pH inferior a 4 é menor a 10 minutos, sendo aproximadamente de 14 horas com um pH ao redor de 7.

[0023] Numerosas alternativas foram testadas para elaborar formas farmacêuticas estáveis destinadas principalmente a resolver os 2 principais problemas (pH e umidade) que afetam a estabilidade do omeprazol. Assim, por exemplo:

[0024] - Na patente britânica GB N° 2.189.698 (1987) descreve-se a elaboração de uma forma oral de omeprazol caracterizada por ter um núcleo formado pelo princípio ativo (omeprazol) com um reativo alcalino, sendo que esse núcleo é revestido por uma ou mais camadas protetoras solúveis em água e uma camada externa de revestimento entérico. O procedimento e produtos obtidos demonstraram adequada resistência ao suco gástrico e boa estabilidade do princípio ativo que contêm (omeprazol) em suco gástrico e também quando são armazenados durante um período prolongado de tempo.

[0025] - Phillips J. et al. descreveram um método para preparar

suspensões de omeprazol usando bicarbonato de sódio e paladarizado para crianças (Phillips J. et al. – *A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. Crit. Care Med.* 1996; 24:1793-800).

[0026] - Em 1997 Quercia R. et al. demonstraram que é possível preparar de forma extemporânea uma suspensão com 2 mg/ml de omeprazol para uso oral e estável durante 14 dias a 24°C partindo de cápsulas contendo grânulos de omeprazol com revestimento entérico e uma solução de bicarbonato de sódio (Quercia R. et al. - *Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid* - Vol. 54, Aug. 15, 1997. *Am. J. Health - Syst. Pharm.* -p. 1833).

[0027] - Em WO 2005/007117 A_Z (2005) descreve-se uma formulação em forma de pó para suspensão que contém pelo menos um antiácido solúvel, um inibidor da bomba protônica e um agente de suspensão preferentemente goma xantano. Nessa patente destaca-se a importância do tamanho das partículas do inibidor da bomba protônica e da presença do agente de suspensão na formulação para obter uma boa suspensibilidade. Também que a presença de antiácidos na composição aumenta o nível de pH do fluido gastrointestinal, inibindo a degradação do inibidor da bomba protônica em meio gástrico.

[0028] - Em EP 0813428 B₁ (2002) descreve-se uma composição do tipo comprimidos multiparticulados que contém um inibidor da bomba protônica junto com alginato e um ou mais agentes antiácidos. O inibidor da bomba protônica encontra-se sob a forma de pellets com revestimento entérico. O que torna imprescindível a incorporação de uma etapa industrial prévia e específica para a elaboração dos mencionados pellets.

[0029] Os procedimentos acima citados e a maioria dos descritos na literatura mencionam várias condições necessárias para garantir a estabilidade e efetividade do inibidor da bomba protônica. Por exemplo: elaboração prévia

de pellets entéricos, micronização do inibidor, incorporação de agentes de suspensibilidade, incorporação aos pellets de substâncias básicas, etc.. Todos eles requerem operações industriais e equipamentos adicionais (micronizadores, leito fluido, secadores, etc.) e em geral muito mais tempo do que é necessário com os procedimentos habituais para a elaboração das formas farmacêuticas que descrevem.

[0030] A associação da presente invenção (alginato de sódio, antiácido solúvel e inibidor da bomba protônica) utiliza somente os equipamentos industriais habituais para a elaboração de formas farmacêuticas destinadas à administração oral.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0031] A presente invenção refere-se a uma nova associação para uso oral e o procedimento para a sua elaboração que contém alginato de sódio, um inibidor da bomba protônica e um ou mais antiácidos solúveis ou parcialmente solúveis destinada ao tratamento da hiperacidez e com atividade imediata e prolongada.

[0032] O antiácido e o alginato de sódio da composição neutralizam de forma rápida a hiperacidez agindo diretamente no trato digestivo e sem necessidade de absorção prévia. O inibidor da bomba protônica, prévia absorção a nível intestinal, outorga à composição farmacêutica um controle prolongado da hiperacidez.

[0033] O procedimento para a elaboração da associação, objeto da presente invenção, caracteriza-se principalmente por 3 elementos de importância prática. São eles:

1. Realizar uma anulação úmida do inibidor da bomba protônica com a totalidade do agente ou agentes antiácidos da composição outros componentes e até 30% do alginato da composição, proceder posteriormente à sua secagem.

[0034] - É objetivo desta operação contribuir para uma maior estabilidade do inibidor da bomba protônica através da distribuição

homogênea do mencionado inibidor e parte do alginato da composição (ou alginato interno) sobre a superfície do agente antiácido.

2. Misturar posteriormente a mistura anterior com o resto de alginato de sódio presente na formulação e outros componentes da mesma.

[0035] - Para favorecer a rápida dispersão do resto do alginato de sódio da composição (ou alginato externo) e aumentar rapidamente a viscosidade da solução ou suspensão ao misturar a composição com água prévia à ingestão.

3. Utilizar como alginato de sódio externo especificamente alginato de sódio caracterizado pelo seu baixo peso molecular, estrutura granular e previamente secado até atingir uma umidade inferior a 2% para favorecer a rápida formação de uma suspensão homogênea de todos os componentes da composição depois de sua reconstituição com água ou outra bebida. De preferência, essa reconstituição é realizada em menos de 2 minutos.

[0036] A escolha dos componentes da formulação e o procedimento de elaboração demonstraram que permitem obter composições de uso oral com características farmacêuticas e de estabilidade adequadas.

DESCRIÇÃO DE FIGURAS

[0037] FIGURA A: Mistura sem granular de:

Bicarbonato de sódio - Alginato de sódio e Omeprazol.

[0038] FIGURA B: Granulado com água, conforme a presente invenção, de:

Bicarbonato de sódio - Alginato de sódio e Omeprazol.

[0039] Microscópio eletrônico:

Marca Philips 505 SEM.

Adquirente de Imagem:

ÀDDA.

[0040] Amostras montadas sobre fita de grafite e depositada uma camada de Au (15 nm).

[0041] **FIGURA C:** Comportamento do granulado monodose contendo 20 mg de omeprazol

[0042] Prévia suspensão em água de uma unidade monodose que contém 20 mg de omeprazol, que foi incorporado a uma solução também aquosa que contém 2,5 miliequivalentes de ácido clorídrico e à qual foi incorporada a cada 2 minutos ácido clorídrico 0, IN até um total de 20 miliequivalentes ao chegar aos 30 minutos. Observou-se que o pH se manteve acima de 6,0 durante os primeiros 25 minutos e próximo a 6,0 aos 30 minutos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0043] A elaboração industrial de uma composição farmacêutica em forma de pó destinada a preparar por diluição com água uma solução ou suspensão com capacidade de neutralizar rapidamente a hiperacidez gástrica, ter atividade antiácida prolongada e certa capacidade protetora da mucosa gástrica requer a presença de vários componentes com funções específicas e determinadas na mesma.

[0044] A presente invenção exige a presença na composição farmacêutica de:

1. Um antiácido solúvel em água ou parcialmente solúvel

[0045] - Pode-se escolher entre: Bicarbonato de sódio ou potássio, associações de bicarbonato e carbonato de sódio, bicarbonato de sódio associado a carbonato de cálcio e magnésio, bicarbonato de sódio e hidróxido de cálcio ou alumínio.

2. Ácido algínico ou seus sais de sódio ou magnésio

3. Um inibidor da bomba protônica

[0046] - Pode-se escolher entre: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol.

4. Além de excipientes, açúcar, aglutinante, essências, adoçante e outros.

[0047] - As essências que se utilizam durante a presente invenção podem estar em pó ou recobertas (Por exemplo: marca Durarome da empresa

~NICH ou similares).

[0048] Foi demonstrado experimentalmente que a simples mistura dos componentes da composição não é suficiente para a elaboração de um produto farmacêutico adequado e estável.

[0049] A simples operação da mistura dos componentes conduz a composições incorretas, geralmente caracterizadas por:

1. Formação de precipitados por gelificação irregular do ácido algínico ou seus sais.

[0050] 2. Baixa fluidez do pó nas etapas de dosagem e embalagem do produto.

[0051] 3. Falta de uniformidade do conteúdo de cada unidade posológica.

[0052] 4. Irregular distribuição do inibidor da bomba protônica sobre o antiácido da composição.

[0053] 5. Irregular estabilidade do inibidor da bomba protônica em meio ácido ao reconstituir a composição farmacêutica com água e antes de sua administração.

[0054] 6. Geralmente as formas farmacêuticas que se obtêm reconstituídas com água ou outras bebidas não são homogêneas. Como consequência, também não são convenientes para seu uso terapêutico.

[0055] Surpreendentemente encontrou-se e demonstrou-se experimentalmente que é possível elaborar, adequadamente, com os mesmos componentes, formas farmacêuticas do tipo pó para reconstituir através do procedimento objeto da presente invenção.

[0056] O procedimento é original e requer várias etapas. São elas:

A) Granulação úmida

Implica

[0057] 1) Misturar 100% do inibidor da bomba protônica em uma granuladora Collette ou similar, junto com até 30% do alginato de sódio da

composição, 100% do bicarbonato da composição, 100% do manitol da composição em máxima velocidade durante 3 ciclos de 4 minutos cada um, em temperatura ambiente.

[0058] 2) Umectar a mistura resultante na mesma granuladora (por ex.: Collette) em velocidade mínima incorporando a água com uma bomba peristáltica durante 1 minuto, amassar depois 2 minutos em velocidade máxima. Usando uma porcentagem total de água em peso não superior a 10% do peso total da composição farmacêutica.

B) Secar a mistura anterior em leito fluido, a vácuo ou sob pressão normal

[0059] - Com temperatura inferior a 50°C e até obter uma umidade residual inferior a 2%. De preferência inferior a 0,7%.

C) Moer e homogeneizar a Granulação seca anterior

[0060] - Utilizando um equipamento Quadro Comill com peneira cônica de 991 microns. Velocidade 2400 rpm e em ambiente seco.

D) Paralelamente misturar os componentes restantes da preparação

[0061] - No misturador Duplo Cone (Peneira 2) a 60 rpm durante 30 minutos em ambiente seco. A umidade final, por perda na secagem, não deverá ser superior a 1,5%.

[0062] E) Finalmente

[0063] a) Depois de proceder à granulação úmida (A), secagem (B), moenda e homogeneização (C), e mistura com os outros componentes (D).

[0064] b) Dosar e envasilhar num material apropriado.

[0065] c) Realizar as seguintes determinações: conteúdo de princípios ativos, uniformidade de conteúdo da composição farmacêutica e umidade residual.

[0066] - As fotografias com microscópio eletrônico anexas permitem observar a diferença de homogeneidade e distribuição entre:

■ Uma mistura física dos componentes (Alginato de sódio, Omeprazol e Bicarbonato de sódio) (FIGURA A) e,

▪ O granulado obtido (e com iguais componentes) através do procedimento descrito (FIGURA B).

[0067] A dosagem e embalagem da composição, objeto da presente invenção, podem ser realizados indistintamente em:

A) Unidades Monodoses, ou então em

B) Unidades Multidoses

[0068] Em embalagens de 50-100 ou 200 gramas com fechamento hermético e dosador de pó anexo. Correspondentes a 10, 20 ou 40 unidades posológicas.

[0069] Um aspecto destacado e surpreendente por seus resultados práticos foi a escolha para a presente invenção do alginato de sódio a ser usado.

[0070] O ácido algínico e seu sal sódico são copolímeros lineares de ácido β (1 $\rightarrow$ 4)-D-manurônico e ácido α -L-gulurônico. Podem ter morfologia e também peso molecular variáveis. O peso molecular pode oscilar entre 20.000 e 200.000. Tais características outorgam a cada um deles propriedades que são particulares.

[0071] Sem ser limitante, o alginato de sódio que se utiliza no procedimento desta invenção se caracteriza por ter uma baixa porcentagem de umidade de até 2% por secagem antes da incorporação da preparação. Preferentemente 0,7%.

[0072] - A maioria dos alginatos alcalinos e ácido algínico comerciais têm umidade alta (8 a 15%) e não são convenientes para serem usados de forma direta na formulação objeto da presente invenção.

[0073] Além disso, o conteúdo de alginato de sódio da composição farmacêutica deve ser inferior a 20% do peso total da formulação. Sendo de preferência entre 2 e 10% do peso total da mesma.

[0074] O alginato de sódio incorporado à composição além de sua atividade terapêutica adiciona à composição as seguintes características

técnicas:

1) Durante a granulação a presença de até 30% do total do alginato de sódio da composição age como aglutinante e melhora notavelmente a fluidez da mistura durante as etapas de fracionamento e embalagem do produto farmacêutico.

[0075] - A propriedade aglutinante dos alginatos é conhecida e amplamente descrita na literatura técnica. Por exemplo:

(Sakr AM, Elsabbagh HM, Shalaby AH, Effect of the technique of incorporating sodium alginate on its binding andor disintegrating effectiveness in sulfathiazole tablets - PHARM. IND. (1978); 40 (10); 1080-1086)

[0076] 2) Também durante a granulação úmida favorece a distribuição homogênea do inibidor da bomba protônica sobre o bicarbonato de sódio e manitol.

[0077] - Para a etapa de granulação não é imprescindível (mas sim conveniente por praticidade) utilizar alginato de sódio com baixa umidade.

[0078] 3) A segunda fração de alginato de sódio do total da composição deve ser necessariamente de baixa umidade, o que garante 3 características importantes:

a) Rápida dissolução sem formação de grumos ou precipitados durante a reconstituição do pó em água. De utilidade prática para a forma farmacêutica destinada à administração oral.

[0079] b) Aumento rápido da viscosidade da solução ou suspensão reconstituída com água. Favorecendo a dispersão homogênea do inibidor da bomba protônica que está aderido aos cristais do granulado.

[0080] c) A rápida dispersão do alginato de sódio (que denominamos "externo") e que foi incorporado depois da granulação úmida favorece também a atividade antiácida e muco protetora desta substância sobre a mucosa gástrica.

[0081] Outro aspecto surpreendente e experimentalmente demonstrado foi que a granulação úmida não destruiu o inibidor da bomba protônica presente no granulado. Mesmo na presença de água e com uma temperatura de até 50°C com uma pressão normal durante um tempo de secagem relativamente considerável. Possivelmente pela formação de um microclima básico protetor gerado pelo bicarbonato de sódio e pelo alginato de sódio em contato íntimo com esse inibidor da bomba protônica. Proteção que foi demonstrada e é mencionada na parte experimental.

[0082] Também foi demonstrado indiretamente que a composição por sua natureza protege o inibidor da bomba protônica do pH gástrico depois da ingestão do produto o tempo necessário e suficiente para atingir a primeira porção do intestino onde o pH do meio é compatível com a estabilidade química desse inibidor.

[0083] Assim, por exemplo:

Observou-se experimentalmente, e assim é descrito na parte experimental, que a composição objeto da presente suporta adequadamente a incorporação de até 20 mEq de ácido clorídrico durante 30 minutos (meio gástrico simulado).

[0084] Também foi demonstrado, e assim é descrito na parte experimental, que a composição em forma de pó tem estabilidade farmacêutica conveniente e é satisfatória para uso humano sob a forma de suspensões extemporâneas.

[0085] Observou-se que a composição objeto da presente invenção apresenta as seguintes características gerais e vantagens:

1) Sendo incorporada uma unidade posológica a um volume de água de 30 a 100 ml sob agitação forma uma suspensão rápida e homogênea.

[0086] 2) O alginato de sódio seco previamente até atingir uma umidade inferior a 2% se dispersa rapidamente e praticamente em sua totalidade. Não decanta e contribui para a suspensão homogênea do inibidor

da bomba protônica e demais componentes.

[0087] 3) Quando a composição é incorporada a um meio gástrico simulado:

a) Em menos de 2 minutos atinge-se um pH superior a 6.

[0088] b) Quando posteriormente é incorporado ácido clorídrico 0,1 N a um ritmo de 0,66 mEq/minuto até um total de 20 mEqivalente, o pH se mantém próximo a 6 durante aproximadamente 30 minutos. Tempo necessário e suficiente para que o inibidor da bomba protônica atinja a primeira porção do intestino delgado, conforme se observa na parte experimental.

[0089] - FIGURA C.

[0090] 4) A estabilidade do inibidor da bomba protônica é satisfatória chegando a ser superior a 95% e inclusive de 99% aos 30 minutos.

[0091] 5) A incorporação de alginato de sódio com as características destacadas anteriormente dá uma certa flexibilidade à fórmula:

[0092] a) Permite modificar o conteúdo de inibidor da bomba protônica e demais componentes da composição sem alterar suas características físico-químicas nem estabilidade.

[0093] b) E cumpre, como foi mencionado anteriormente, 2 funções na composição:

[0094] - O agregado de alginato de sódio até 30% incorporado durante a granulação úmida age como aglutinante e melhora a fluidez e uniformidade de conteúdo na composição, e possivelmente junto com o bicarbonato de sódio presente na granulação úmida protege o inibidor da bomba protônica.

[0095] - O agregado de alginato de sódio restante incorporado posteriormente funciona como agente de gelificação antiácido e protetor da mucosa gástrica.

[0096] 6) As formas farmacêuticas obtidas, reconstituídas com água

ou outras bebidas, são homogêneas e conseqüentemente convenientes para seu uso terapêutico na medicina humana.

[0097] 7) Com a mesma composição é possível elaborar apresentações farmacêuticas: Monodoses e Multidoses.

[0098] 8) A flexibilidade do procedimento permite elaborar composições Monodoses e Multidoses com diferente conteúdo de inibidor da bomba protônica conforme requerido por motivos terapêuticos ou da idade dos pacientes aos quais se destina o produto.

[0099] Os seguintes exemplos, sem ser uma limitação, indicam de modo prático as composições e formas práticas de elaboração.

EXEMPLO 1:

GRANULADO EM ENVELOPES MONODOSES PARA SUSPENSÃO ORAL UTILIZANDO ESSÊNCIAS ENCAPSULADAS (EI)

FÓRMULA:

- Cada envelope contém:

OMEPRAZOL	20 mg
ALGINATO SODICO	50 mg
MANITOL	50 mg
BICARBONATO DE S DIO	1.680 mg
AMIDO DE MILHO SECO	160 mg
ALGINATO SODICO DESSECADO	200 mg
ESSÊNCIA ENCAPSULADA DE MORANGO	75 mg
ESSÊNCIA ENCAPSULADA DE BANANA	75 mg
SUCRALOSE	40 mg
AÇÚCAR GRAU esp.	5.000 mg

ETAPAS:

Etapa I: Granulação úmida:

- Foi preparado granulado em quantidade suficiente para 600 envelopes com:

OMEPRAZOL	12 g
BICARBONATO DE SÓDIO	1.008 g
MANITOL	30 g
ALGINATO SÓDICO	30 g
AGUA DESTILADA (líquido granulador)	60 g

[00100] Foram colocadas em uma granuladora marca Collette as substâncias a serem granuladas (omeprazol, bicarbonato de sódio, manitol e alginato de sódio).

[00101] Foram realizados 3 ciclos de mistura de 4 minutos cada um em

velocidade máxima. Foi incorporada a água destilada através de uma bomba peristáltica durante 1 minuto granulando com velocidade mínima e finalmente aplicou-se um ciclo de mistura de 2 minutos em velocidade máxima.

Etapa II: Secagem, moagem e homogeneização do granulado

[00102] - O granulado úmido obtido foi secado em leito fluido a 50°C durante 3 horas até obter uma umidade residual determinada pela perda por secagem entre 0,5 e 1,5%.

[00103] - O granulado seco foi moído e homogeneizado em um Moinho Quadro Comill (peneira: 991 microns, velocidade: 2400 rpm).

[00104] O granulado obtido dessa maneira apresentou a seguinte distribuição aproximada de tamanho de partículas:

[00105] Retenção malha 30 (600 microns) menor 1%

[00106] Retenção malha 140 (100 microns) maior 95%

Etapa III: Mistura com os outros componentes da composição

[00107] - Alginato de sódio dessecado: 100 gramas de alginato de sódio foram secos previamente a 70°C a vácuo até obter uma umidade residual inferior a 2%.

[00108] - A granulação de omeprazol seco obtido na etapa II anterior (peso 1.080 g) foi misturado com os seguintes componentes da formulação:

ALGINATO SODICO DESSECADO	120 g
AMIDO DE MILHO	96 g
ESSÊNCIA ENCAPSULADA DE MORANGO	15 g
ESSÊNCIA ENCAPSULADA DE BANANA	15 g
SUCRALOSE	24 g
AÇÚCAR	1.650 g

em uma misturadora Duplo Cone durante 30 minutos a 60 rpm.

[00109] - A dosagem (em envelopes monodoses) e embalagem final foi realizada em equipamento marca Rovenha utilizando material adequado: material triplo (papel alumínio-polietileno)

- Peso de conteúdo por envelope: 5 g.

▪ Umidade: 0,5 a 1,5%

▪ Atividade aquosa: 0,4 a 0,6 % Rotronic hydroscop BT. •

Distribuição aproximada do tamanho de partículas:

- [00110] Retenção malha 30 (600 microns) menor 1%
- [00111] Retenção malha 140 (100 microns) maior 95%
- [00112] - A dispersão do conteúdo de um envelope (5 g) em aproximadamente 30 ml de água foi rápida, homogênea e não exigiu mais de 2 minutos.
- [00113] - O sabor da dispersão foi agradável.

EXEMPLO 2:

GRANULADO EM ENVELOPES MONODOSES UTILIZANDO ESSÊNCIAS NÃO ENCAPSULADAS (POR EXEMPLO: MORANGO - BANANA) (E 2)

[00114] Foi utilizado o procedimento e componentes indicados no Exemplo 1 com exceção das essências que não foram encapsuladas. Prepararam-se 600 envelopes.

TESTES:

A) CORRESPONDENTES A SEMI-ELABORADOS PREPARADOS CONFORME EXEMPLOS 1 E 2. E PROVENIENTES DA ETAPA I (GRANULAÇÃO ÚMIDA) E ETAPA II (SECAGEM MOENDA E HOMOGENEIZAÇÃO)

[00115] AI: AVALIAÇÃO: Conteúdo de omeprazol em granulados obtidos conforme Exemplo I e Exemplo II

CONDIÇÕES:

Fase móvel: Acetonitrila: buffer fosfato pH 7,2 (35,65)

Temperatura: 25°C

Vazão: 1 ml/min.

Pressão: 9,65 MPa (1400 PSI)

Comprimento de onda de leitura: 300 nm

	Área média	Fator de resposta
Referência 1 *	8.918,7	0,000175
Referência 2	9.791,4	

* Omeprazol.

	Área média	% omep	Peso (g)
E 1	9.149,92	100,72	1,81

E 2	8.976,12	99,42	1,8
-----	----------	-------	-----

E 1: Granulado de omeprazol ex. 1

E 2: Granulado de omeprazol ex. 2

[00116] As amostras foram colocadas em um matraz de 25 ml e completou-se o volume com diluente *.

[00117] Num equipamento Test-Lab sonicou-se por 15 minutos, resfriou-se e depois agitou-se magneticamente durante 15 minutos.

[00118] Filtrou-se uma porção por filtro de nylon (0,45µm) e realizou-se uma diluição 2 em 10 com diluente *.

[00119] * Diluente: Borato de Sódio 0,01 M-Acetonitrila (3:1).

[00120] A2: ESTABILIDADE DOS GRANULADOS COM OMEPRAZOL OBTIDOS NOS EXEMPLOS 1 E 2

[00121] - Foram colocadas amostras de ambos os granulados em frascos cor caramelo em estufa a 60°C durante 15 dias.

[00122] - O conteúdo de omeprazol determinou-se por HPLC:

CONDIÇÕES:

Fase móvel: Acetonitrila: buffer fosfato pH 7,2 (35,65) Temperatura: 25°C

Vazão: 1 ml/min.

Pressão: 9,65 MPa (1400 PSI) Comprimento de onda de leitura: 300 nm

Amostra	% Omeprazol (Tempo zero)	% Omeprazol (15 dias)
Granulado Ex. 1	99,6	100,1
Granulado Ex. 2	98,3	94,8

[00123] - Observou-se que sob as condições da granulação úmida, posterior secagem a 50°C e conservação a 60°C/15 dias a estabilidade de omeprazol e aspecto físico da composição foram satisfatórios.

B) CORRESPONDENTES A PRODUTO ACABADO (GRANULADO EM ENVELOPES MONODOSES PARA SUSPENSÃO ORAL) ELABORADOS CONFORME AS ETAPAS I, II E III DESCRITAS NOS EXEMPLOS 1 E 2).

[00124] B1: AVALIAÇÃO DOS GRANULADOS EM ENVELOPES MONODOSES PARA SUSPENSÃO ORAL

CONDIÇÕES:

Fase móvel: Acetonitrila: buffer fosfato pH 7,2 (35,65)

Temperatura: 25°C

Vazão: 1 ml/min.

Pressão: 9,65 MPa (1400 PSI)

Comprimento de onda de leitura: 300 nm

	Área média	Fator de resposta
Referência 1*	5.743,2	0,000418
Referência 2	5.351,7	

* omeprazol

	Área média	% omeprazol	Peso (g)
Exemplo 1	4.914,8171	102,14	5,11
Exemplo 2	5.109,0681	101,22	5,36

Ex 1: Envelope Monodose com Essências Encapsuladas (Morango - Banana).

Ex 2: Envelope Monodose com Essências não Encapsuladas (Morango - Banana).

[00125] As amostras são colocadas em um matraz de 100 ml e adicionam-se 50 ml de Diluente*.

[00126] Sonica-se durante 15 minutos, esfria-se e completa-se o volume com Diluente. Agita-se magneticamente durante 15 minutos e filtra-se por nylon 0,45 g.

[00127] * Diluente: Borato de Sódio 0,01 M - Acetonitrila (3:1).

[00128] B2: UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DE OMEPRAZOL EM GRANULADOS EM ENVELOPES MONODOSES PARA SUSPENSÃO ORAL:

[00129] - O conteúdo de omeprazol foi determinado conforme condições indicadas anteriormente.

[00130] - Os resultados foram:

Amostra	Área média	Peso	% omeprazol
A1	4.786,85	4,9886	99,1
A2	4.793,07	4,9442	100,1
A3	4.846,00	5,0436	99,2
A4	4.970,81	5,1499	99,7
A5	4.700,41	4,8769	99,5
A6	4.686,01	4,8263	100,2
A7	4.736,74	5,0025	97,8
A8	4.588,87	5,2330	90,5
A9	4.627,41	4,8709	98,1
A10	4.700,63	4,9078	98,9

[00131] MÉDIA: 98,34

[00132] Coeficiente de variação: 2,89

[00133] A1 a A10: Correspondem a envelopes com granulado monodose que contêm essências em pó não recobertas.

[00134] - Observou-se que a composição farmacêutica obtida pelo procedimento de elaboração descrito tem muito boa uniformidade de conteúdo de omeprazol.

[00135] 133: COMPORTAMENTO DO GRANULADO MONODOSE EM ENVELOPE PARA SUSPENSÃO ORAL CONTENDO 20 mg DE OMEPRAZOL EM UM MEIO GÁSTRICO SIMULADO

[00136] a) O conteúdo total de um envelope (5 g) disperso em água foi incorporado a 250 ml de CIH 0,01 N. A cada 2 minutos (durante um total de 30 minutos), continuou-se incorporando ácido clorídrico 0,1 N até completar o equivalente a 20 mEq de CIH medindo o pH de forma contínua.

[00137] - Observou-se que aos 30 minutos o pH é próximo a 6 e permite manter a estabilidade do inibidor da bomba protônica (omeprazol).

[00138] - Na Figura 3: Observa-se a mudança de pH do meio gástrico simulado depois da incorporação da composição e durante os 30 minutos de incorporação de ácido clorídrico 0,1 N.

[00139] b) Aos 30 minutos foram extraídas amostras da solução testada e determinou-se o conteúdo de omeprazol (Método: HPLC conforme Exemplo II-C). O conteúdo permaneceu estável (99% da quantidade inicial de omeprazol presente no envelope).

EXEMPLO 3:

GRANULADO MONODOSE EM ENVELOPE PARA SUSPENSÃO ORAL CONTENDO RESPECTIVAMENTE 30 E 40 mg DE OMEPRAZOL

[00140] Cada envelope contém:

	(A)	(B)
OMEPRAZOL	30 mg	40 mg
BICARBONATO DE SÓDIO	1,680 mg	1,680 mg
ALGINATO DE SÓDIO	50 mg	50 mg
ALGINATO DE SÓDIO DESSECADO	200 mg	200 mg
AMIDO DE MILHO SECO	160 mg	160 mg
MANITOL	50 mg	50 mg
SUCRALOSE	40 mg	40 mg

BLOQUEADOR DE AMARGOR	4 mg	4 mg
AÇÚCAR csp	5,000 mg	5,000 mg
ESSÊNCIA LIMA-LIMÃO	150 mg	150 mg
ESSÊNCIA LARANJA-LIMÃO	***	150 mg

[00141] - Foram preparados 600 envelopes de cada conteúdo (30 e 40 mg de omeprazol) e controlados conforme Exemplo 1 e 2 (etapas I, II e III).

EXEMPLO 4:

[00142] Foram preparados granulados em envelopes monodoses para suspensão oral conforme o produto indicado nos Exemplos I e II, contendo os seguintes inibidores da bomba protônica: Lansoprazol, Esomeprazol e Pantoprazol.

[00143] As composições em envelopes monodoses para cada inibidor da bomba protônica são resumidas na tabela abaixo:

COMPOSIÇÃO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PANTOPRAZOL	20	****	****	20	****	****	40	****	****
LANSOPRAZOL	****	20	****	****	30	****	****	15	****
ESOMEPRAZOL	****	****	20	****	****	20	****	****	40
BICARBONATO DE SÓDIO	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680
ALGINATO DE SÓDIO	50	50	50	50	50	50	50	50	50
ALGINATO DE SÓDIO DESSECADO	200	200	200	200	200	200	200	200	200
AMIDO DE MILHO SECO	160	160	160	160	160	160	160	160	160
MANITOL	50	50	50	50	50	50	50	50	50
SUCRALOSE	40	40	40	40	40	40	40	40	40
AÇÚCAR esp.	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000
LIMA-LIMÃO	150	150	150	****	****	****	****	****	****
LARANJA-LIMÃO	****	****	****	75+75	75+75	75+75	****	****	****
BANANA-MORANGO	****	****	****	****	****	****	75+75	75+75	75+75

[00144] A suspensão em água, em todos os casos, apresentou um sabor agradável e fresco.

EXEMPLO 5:

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DO TIPO GRANULADOS MULTIDOSES PARA SUSPENSÃO ORAL CUJO PRINCÍPIO ATIVO É INDISTINTAMENTE: OMEPRAZOL ESOMEPRAZOL, LANSOPRAZOL OU PANTOPRAZOL

[00145] - Foram preparadas composições multidoses de acordo com os procedimentos indicados nos Exemplos I, H e IV.

[00146] - Essas composições ou granulados elaborados conforme o indicado foram embaladas em unidades (de vidro, polietileno alta densidade) de fechamento hermético. Preferentemente com fechamento roscado.

[00147] - Em todos os casos foi incorporado:

a) Um envelope com material dessecante (Silicagel) para preservar o conteúdo da unidade incorporada durante o processo de embalagem.

[00148] b) Uma unidade de medida para pó que permite ao paciente dosar de acordo à indicação médica o granulado para suspensão oral conforme a posologia indicada em cada caso (2,5 ou 5,0 gramas).

[00149] - Os granulados multidoses demonstraram um adequado sabor ao serem reconstituídos em água e estabilidade no tempo.

EXEMPLO 6:

[00150] Foi utilizado o procedimento indicado no EXEMPLO 1, substituindo o bicarbonato de sódio (1.680 mg) da composição por uma mistura uniforme constituída por bicarbonato de sódio (800 mg), bicarbonato de potássio (700 mg) e carbonato de sódio anidro (150 mg).

[00151] Foram preparadas 600 unidades de granulado para uso oral embaladas em envelopes monodoses.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica antiácida em forma de pó para a neutralização rápida e prolongada da acidez gástrica com atividade protetora das mucosas, destinada a preparar por dispersão em água uma solução ou suspensão farmacêutica de uso oral, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de pó de duas fases, onde a primeira fase é um granulado que compreende:

- alginato de sódio,
- um agente antiácido solúvel ou uma combinação de antiácidos, e

- um inibidor da bomba protônica;

onde:

até 30% do alginato de sódio presente na preparação junto com o total do inibidor da bomba protônica estão distribuídos homogeneamente sobre a superfície do total do agente antiácido solúvel ou da combinação de antiácidos da composição formando dito granulado;

e onde a segunda fase compreende:

o resto do alginato de sódio presente na formulação, a qual contém uma porcentagem de umidade inferior a 2%, e agentes diluentes e adoçantes.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que apresenta um tempo de dispersão em água preferentemente inferior a 2 minutos.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a umidade residual da composição farmacêutica é inferior a 2% e preferentemente não superior a 0,7%.

4. Composição de acordo com as reivindicações 1 e 3, caracterizada pelo fato de que o alginato de sódio escolhido para a composição tem um conteúdo de umidade inferior a 2% antes da secagem.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o inibidor da bomba protônica que está distribuído homogeneamente com parte do alginato de sódio sobre a superfície do agente antiácido solúvel ou uma combinação de antiácidos permanece estável ao pH gástrico durante pelo menos 30 minutos.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um conteúdo de alginato de sódio compreendido entre 100 e 500 mg, preferentemente 250 mg, por unidade posológica.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os antiácidos solúveis ou combinação de antiácidos estão presentes entre 100 e 2.000 mg por unidade posológica.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém de 10 a 80 mg de inibidor da bomba protônica.

9. Composição de acordo com as reivindicações 5 e 8, caracterizada pelo fato de que o inibidor da bomba protônica é omeprazol, esomeprazol, pantoprazol ou lansoprazol ou seus sais respectivos.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o agente antiácido é selecionado do grupo que compreende bicarbonato de sódio ou potássio, e misturas dos mesmos, associações de bicarbonato e carbonato de sódio, bicarbonato de sódio associado a carbonato de cálcio e magnésio, bicarbonato de sódio e hidróxido de cálcio ou alumínio.

11. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 20 mg de omeprazol.

12. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de

alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 30 mg de omeprazol.

13. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 40 mg de omeprazol.

14. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 15 mg de lansoprazol.

15. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 30 mg de lansoprazol.

16. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 20 mg de esomeprazol.

17. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 40 mg de esomeprazol.

18. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e 20 mg de pantoprazol.

19. Composição de acordo com as reivindicações 6-10, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica contém 250 mg de alginato de sódio, 1.680 mg de bicarbonato de sódio como agente antiácido e

40 mg de pantoprazol.

20. Preparação farmacêutica em forma de pó monodose e multidose que compreende a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica a ser administrada está constituída por 3 a 10 gramas da composição, sendo de preferência 5 gramas.

21. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que cada unidade posológica de 5 g de granulado monodose para suspensão oral contém 5 a 10% de alginato de sódio, 33,6% de bicarbonato de sódio e 0,4 a 0,8% de inibidor da bomba protônica.

22. Procedimento para preparar a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) misturar a totalidade do agente antiácido solúvel ou combinação de antiácidos da composição, o total do inibidor da bomba protônica e até 30% do alginato de sódio da composição até obter a homogeneidade da mistura em temperatura ambiente numa granuladora conveniente;

b) impregnar a mistura de tais componentes com água na mesma granuladora incorporando um peso total de água não superior a 10% do peso total da composição farmacêutica total;

c) secar a mistura assim obtida com pressão normal, a vácuo ou leito fluido com uma temperatura inferior a 50°C até obter uma umidade residual inferior a 2%;

d) incorporar ao granulado obtido na etapa (c) acima, o resto do alginato de sódio da composição e componentes da fórmula também peneirados e com uma umidade inferior a 2% e misturar durante 30 minutos;

e) controlar que a umidade residual da composição seja

inferior a 2%, preferentemente inferior a 0,7%; e finalmente
f) dosar e embalar.

FIGURAS

FIGURA A:

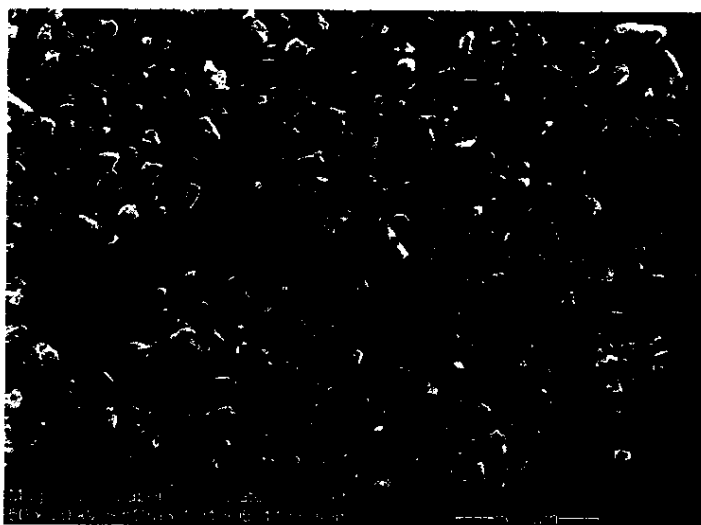


FIGURA B:

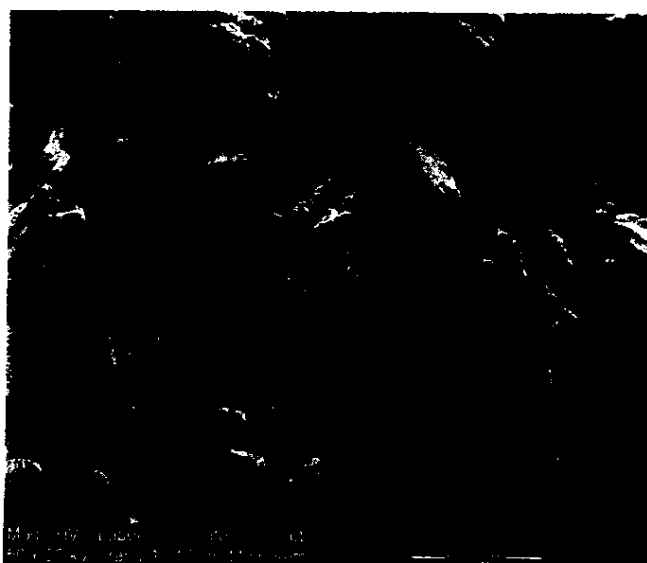


FIGURA C