

**COMPOSICIÓN MEJORADA DE LANSOPRAZOL Y SIMETICONA Y PROCESO
PARA PREPARARLA.**

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

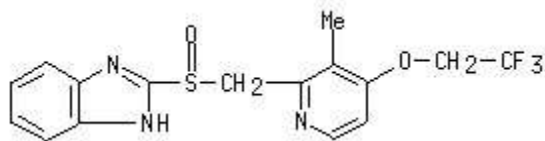
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, que comprende la combinación a dosis fija de Simeticona en microgránulos de alta concentración y Lansoprazol o su enantiómero (Dexlansoprazol) en microgránulos de liberación entérica y el proceso para obtener los microgránulos de alta concentración de Simeticona.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto **Lansoprazol**, fue revelado como producto en la patente europea **EP 174726 B1** y sus equivalentes, su titular fue TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES y la fecha de prioridad fue 16-08-1984 (JP). La nomenclatura IUPAC es 2-(((3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-2-il) metil) sulfinil)-1H- benzimidazol, y está representado por la Fórmula (I),

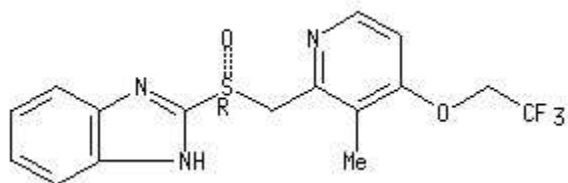
25



Fórmula (I)

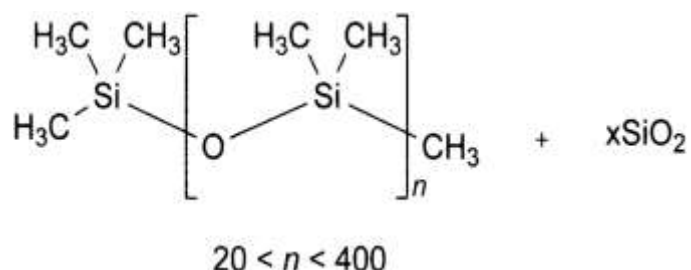
Este compuesto, perteneciente a la familia de benzimidazoles sustituidos, es un inhibidor de la bomba de protones, ya que suprime la secreción ácida gástrica por inhibición específica del sistema enzimático H^+ , K^+ - ATPasa (bomba de protones) en la superficie secretoria de las células parietales gástricas. La H^+ , K^+ - ATPasa de la membrana apical de la célula parietal es el mediador final de la secreción ácida, es decir que Lansoprazol bloquea el último paso en la producción de ácido. A pH neutro, el Lansoprazol es una base débil, químicamente estable, liposoluble, carente de actividad inhibitoria, y es destruido en ácido gástrico. De modo que, si es administrado en una forma farmacéutica sólida oral, debe ser protegido del contacto con jugos gástricos ácidos, y debe ser transferido sin modificación estructural a la fracción del tracto gastrointestinal donde el pH es cercano al neutro, que es donde ocurre la absorción rápida de dicho compuesto. Este compuesto es especialmente útil en pacientes con hipergastrinemia y es valioso en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

El Lansoprazol es una mezcla racémica de los isómeros Dexlansoprazol y Levolansoprazol (también denominados R-Lansoprazol y S-Lansoprazol, respectivamente). El enantiómero que ha demostrado mejores resultados clínicos es el Dexlansoprazol, cuya fórmula IUPAC está representada por la fórmula (II):



Fórmula (II)

El compuesto **Simeticona**, es una mezcla de Dimeticona con Dióxido de silicio. Su nomenclatura IUPAC es α - (trimetilsilil) - ω - metilpoli [oxi (dimetilsilileno)],
5 mezclado con dióxido de silicio, y está representado por la Fórmula (III):



10 Formula (III)

El método de preparación de polímeros de metil siloxano fue descrito en la patente estadounidense **US 2,441,098**, cuya fecha de prioridad fue 09-09-1946 (US), y su titular fue

15 CORNING GLASS WORKS.

En la revista **Journal of Clinical Pharmacology**, publicada el 12 de noviembre de 1974, fue incluido un artículo sobre la evaluación clínica del uso de Simeticona en el tracto gastrointestinal superior, de los autores Joel E. Bernstein y Anthony M. Kasich.

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Se excreta tal como fue ingerido, en las heces y sin evidencia de circulación entero hepática. La Simeticona altera la tensión superficial de las burbujas de gases que se forman en el tracto gastrointestinal, ya sea en el proceso digestivo mismo o por

intolerancia a la lactosa. Su acción permite que las burbujas de gases se rompan y se formen otras mucho más pequeñas que son fácilmente eliminadas tanto por vía oral como por vía rectal. El uso clínico de la Simeticona está basado en su
5 propiedad antiespuma demostrada *in vitro*. Este compuesto es indicado en el tratamiento de condiciones gastrointestinales funcionales en la cual la retención de gases puede ser un problema.

La patente europea **EP 1,108,425 B1**, cuyo titular es
10 Laboratorio Medinfar-Productos farmacéuticos S.A. y la fecha de prioridad es 16-12-1999 (PT), reivindica pellets estables conteniendo derivados de bencimidazol, sobre un núcleo inerte, con un recubrimiento polimérico y por último un recubrimiento entérico. No incluye Simeticona como principio
15 activo.

La solicitud de patente estadounidense **US 2004/0092511**, cuyo titular es Billstein S.A. y con fechas de prioridad de 10-12-1999 y 27-11-2000 (US), reivindica combinaciones de
20 agonistas del receptor 5-HT₄, o antagonistas de 5-HT₃, con un co-agente, para tratar desórdenes gastrointestinales y víscero-abdominales.

La solicitud de patente internacional **WO 2008/056200**,
25 cuyo titular es Ranbaxy Laboratories Limited, y fecha de prioridad 10-11-2006 (IN), reivindica una composición farmacéutica oral conteniendo Simeticona adsorbida en un material inerte, Sal de silicato y excipientes en forma de comprimido masticable. Incluye combinaciones con uno o más
30 antiácidos, antidiarreicos, antiespasmódicos, laxantes, antieméticos y anticolinérgicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 El objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en una dosis unitaria conteniendo una combinación de Simeticona en la forma de microgránulos de alta concentración y Lansoprazol o su enantiómero (Dexlansoprazol) en la forma de microgránulos de liberación entérica, en cantidades terapéuticamente efectivas,
10 contenidos en cápsulas o sobres. La composición está diseñada para el tratamiento de los desórdenes gastrointestinales funcionales en especial la dispepsia con una forma farmacéutica que resulte fácil de ingerir.

15 Para obtener la combinación de los dos principios activos mencionados, bajo una dosis unitaria, fue necesario compatibilizar dos compuestos de características físicas y químicas disímiles. La **Simeticona**, es una molécula inerte,
20 que no se metaboliza y tampoco se absorbe, actúa sobre la tensión superficial de las burbujas de gas formadas en el tracto gastrointestinal. Este compuesto en forma pura es un líquido muy viscoso, casi una pasta, siendo esta característica física un importante impedimento técnico ya
25 que dificulta su manipulación, su incorporación en una forma farmacéutica sólida, y su combinación con otro principio activo.

Para incorporar este compuesto en una forma farmacéutica
30 se evaluó la posibilidad de adsorberlo en materiales sólidos inertes como pueden ser Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina y Fosfato de Calcio entre otros. Esta

metodología fue descartada debido a que se necesitan en proporción dos o tres partes de material inerte para adsorber una parte de Simeticona, generando un volumen final elevado de Simeticona adsorbida, y como consecuencia, una unidad de dosificación grande y difícil de ingerir. Con los procedimientos conocidos no es posible obtener concentraciones de Simeticona mayores a 500 mg de Simeticona por gramo de granulado, o sea, no es posible obtener concentraciones mayores al 50%. Además, el granulado obtenido es muy frágil y esto es perjudicial para su dosificación en la forma farmacéutica escogida, ya que no tiene buena fluidez generando variaciones en la dosificación y apelmazamiento del granulado al momento de dosificar el producto ya sea en cápsulas o en sobres.

15

Para lograr concentrar la dosis deseada de Simeticona en microgránulos, desarrollamos un procedimiento novedoso que consiste en colocar en una paila de recubrimiento de pared sólida o en un equipo de lecho fluido tipo rotor tangencial Esferas de Azúcar y mientras se encuentran en rodamiento humectarlas a intervalos regulares con Simeticona y utilizar una mezcla definida de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio para secar cada etapa de humectación. Repetir los ciclos de humectación y secado hasta llegar a obtener microgránulos con la concentración deseada de Simeticona.

25

En el caso del Lansoprazol y su enantiómero, estos compuestos se degradan en medio gástrico (ácido) y son estables en medio neutro a alcalino. Se absorben, en el intestino delgado llegando a través del torrente sanguíneo al sitio de acción, las células parietales, en donde son

30

hidrolizados en metabolitos activos que se combinan con la H⁺, K⁺- ATPasa (bomba de protones), inhibiéndola de esa manera. De modo que el Lansoprazol y su enantiómero deben ser formulados de manera gastrorresistente (liberación entérica).

5 Se decidió que la formulación más adecuada para Lansoprazol o su enantiómero es utilizar microgránulos entéricos.

De acuerdo con lo anterior, la solución técnica hallada consistió en obtener microgránulos de alta concentración de la dosis deseada de Simeticona y encapsularlos o ensobrarlos
10 junto con microgránulos entéricos de Lansoprazol o su enantiómero.

El hecho de utilizar Simeticona en forma de microgránulos de alta concentración permite su administración
15 conjuntamente con el Lansoprazol o su enantiómero, en una forma farmacéutica única, de pequeño volumen y fácil de ingerir, y por otro lado permite que sean dosificados en cápsulas o en sobres con facilidad y utilizando equipos
20 convencionales.

Por ejemplo, el encapsulado de los microgránulos de ambos principios activos, puede obtenerse utilizando una encapsuladora convencional equipada con dos dosificadores de
25 microgránulos, trabajando en las condiciones operativas características del encapsulado de sólidos.

Por último, los ensayos de liberación *in vitro* de la forma farmacéutica obtenida que contienen la combinación de
30 los dos principios activos, cumplieron las especificaciones requeridas, liberándose la Simeticona de forma inmediata y el

Lansoprazol o su enantiómero en el tracto intestinal, cumpliendo este último la gastrorresistencia.

5 Los aspectos mencionados previamente hacen que esta composición se diferencie de otras composiciones que contienen los mismos principios activos y que incorporan la Simeticona adsorbida y es, por consiguiente, el objeto principal de la presente invención.

10 Por lo tanto, en un aspecto la invención, se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, comprendiendo la combinación a dosis fija de Simeticona y Lansoprazol o su enantiómero, en dosis terapéuticamente efectivas y excipientes farmacéuticos. La Simeticona está
15 bajo la forma de microgránulos de alta concentración Y el Lansoprazol o su enantiómero está bajo la forma de microgránulos de liberación entérica, estando ambos contenidos en cápsulas duras o sobres.

20 Las dosis terapéuticamente efectivas de Simeticona, están comprendidas en el rango de 20 a 1000 mg, según Martindale: *The complete drug reference*, Simeticona, Volumen A, Edición 38, 2014, 1886:1887.

25 Las dosis terapéuticamente efectivas de Lansoprazol o su enantiómero están comprendidas en el rango de 10 mg a 180 mg por día, según el reconocido libro Goodman & Gilman, *Inhibidores de la H⁺, K⁺ ATPasa, Las bases Farmacológicas de la terapéutica*, 1996, 971-973.

30

En otro aspecto la invención, se refiere al proceso para obtener los microgránulos de alta concentración de Simeticona.

5 Dichos microgránulos, se obtienen aplicando en intervalos regulares la Simeticona sobre las esferas de azúcar en rodamiento en una paila de paredes solidas o en un equipo de lecho fluido rotor tangencial. Se alternan ciclos de humectación de los microgránulos con Simeticona y ciclos
10 de secado consistentes en el espolvoreando una cantidad definida de una mezcla de Dióxido de silicio coloidal y Carbonato de magnesio, siendo esta etapa de secado muy importante para lograr fijar la Simeticona en los microgránulos manteniendo una alta concentración de
15 Simeticona.

Se dejan rodar los microgránulos obtenidos hasta que estén completamente secos y opcionalmente se recubren con una membrana protectora. La membrana protectora está formada por
20 un polímero soluble, preferentemente Polivinilpirrolidona.

A continuación, en los siguientes ejemplos de realización se describen los procesos de la presente invención a detalle.

25

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

EJEMPLO 1. Cápsulas de Simeticona 120 mg + Lansoprazol **15 mg**

30

Se describe el proceso para preparar una formulación farmacéutica de administración oral, que comprende la

combinación a dosis fija de microgránulos de alta concentración de 120 mg de Simeticona y microgránulos de liberación entérica de 15 mg de Lansoprazol, estando ambos contenidos en una cápsula dura.

5

Fórmula unitaria y por lote:

Microgránulos de Simeticona de liberación inmediata	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Simeticona	120.00	12.00
Esferas de Azúcar (diámetro 300-500 micrones)	30.00	3.00
Dióxido de silicio coloidal	30.00	3.00
Carbonato de magnesio	20.00	2.00

Contenido teórico de Simeticona en los microgránulos:
600 mg/g de microgránulos.

Microgránulos entéricos de Lansoprazol	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Lansoprazol	15.00	1.50
Esferas de Azúcar	31.80	3.18
Manitol	9.75	0.975
Carboximetilcelulosa cálcica	8.25	0.825
Carbonato de magnesio	9.00	0.90
Fosfato disódico hidrogenado	9.00	0.90

Azúcar	36.00	3.60
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	18.00	1.80
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	28.50	2.85
Dióxido de titanio	1.50	0.15
<i>Solventes que se evaporan durante el proceso de elaboración:</i>		
Agua purificada		12.60
Cloruro de metileno		18.80
Alcohol etílico		18.80

Contenido teórico de Lansoprazol en los microgránulos:

89.9 mg/g de microgránulos.

MÉTODO DE ELABORACIÓN

5

Microgránulos de alta concentración de Simeticona (600 mg/g elaborados en paila de pared sólida)

10 1) Mezclar el Dióxido de Silicio Coloidal y el Carbonato de Magnesio. Dividir la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio en 6 fracciones de igual peso.

2) Fraccionar la Simeticona en 6 fracciones de igual peso.

15 3) Colocar las esferas de azúcar en una paila de recubrimiento convencional de pared sólida (no perforada) y fijar la velocidad de rotación del tambor entre 10 y 15 rpm y

el aire de entrada a 35° C con caudal de aire de 25 pies cubico por minuto.

4) Rociar con spray la primera fracción de Simeticona sobre las esferas de azúcar utilizando las siguientes
5 condiciones operativas: Bomba peristáltica Marca LongerPump modelo BT100 o similar con caudal de aplicación de entre 25 - 50 ml/min, usando una pistola de spray de 3 vías marca Spraying System o similiar con pico 2050 y boquilla 67228-45°-SS de la marca Spraying System o similar. Presión de
10 atomización: 1.5 - 2.0 bar y aire de cilindro: 0.5 bar.

5) Secar las esferas humectadas utilizando una fracción de la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

6) Repetir las etapas 4 y 5 hasta haber aplicado la
15 totalidad de las fracciones de Simeticona y de la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

7) Dejar rodar el producto en la paila durante 5 minutos.

8) Tamizar por mallas de 2.0 mm de poro. Los
20 microgránulos obtenidos tendrán entre 0.7 y 1.5 mm de diámetro.

Microgránulos de Lansoprazol de liberación entérica

25 1) Preparar un jarabe disolviendo el azúcar en 3.6 kg de agua purificada, calentando a 40° - 45° C con agitación hasta homogeneizar.

2) Tamizar por malla 100: Lansoprazol, Carbonato de magnesio, Manitol, Carboximetilcelulosa cálcica y Fosfato
30 disódico hidrogenado y mezclar en un mezclador de volteo a velocidad media durante 15 minutos.

3) Espolvorear la mezcla obtenida en el paso 2) sobre las esferas de azúcar en una paila de acero inoxidable a 36 rpm, empleando el jarabe de azúcar obtenido en el paso 1) como adhesivo, hasta alcanzar microgránulos de tamaño entre
5 0.4 y 0.9 mm de diámetro.

4) Secar los microgránulos obtenidos en el paso c) a 45°C durante 8 horas o hasta obtener no más de 1 % de humedad.

5) Tamizar los microgránulos secos por malla de 1.0 mm
10 de tamaño de poro.

6) Disolver hidroxipropilmetilcelulosa E5 en 9 kg de agua purificada, agitando hasta lograr una solución coloidal.

7) Colocar los microgránulos en el lecho fluido y rociarlos con la solución coloidal obtenida en el punto 6,
15 bajo corriente de aire caliente para secar la cubierta. Continuar colocando el recubrimiento hasta utilizar la totalidad de la solución coloidal.

8) En un recipiente adecuado agregar hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y dióxido de titanio en la
20 mezcla de cloruro de metileno y alcohol etílico. Agitar hasta homogenizar la preparación. Pasar la preparación por un molino coloidal durante 10 minutos por el paso más fino.

9) Colocar los microgránulos obtenidos en el punto 7, en el lecho fluido y rociarlos con la solución obtenida en el
25 punto 8, bajo corriente de aire caliente para secar la cubierta. Colocar la totalidad de la solución de recubrimiento.

11) Tamizar por 1.4 mm de poro los microgránulos con recubrimiento entérico. Los microgránulos obtenidos tendrán
30 entre 0.5 y 1.2 mm de diámetro.

Encapsulado:

Encapsular en cápsulas número 1 ambos microgránulos
obtenidos utilizando una encapsuladora de doble estación
5 colocando:

Dosificador 1, Microgránulos de Lansoprazol: $166.80 \text{ mg} \pm 5\%$ ($158.46 \text{ mg} - 175.14 \text{ mg}$).

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: $200.00 \text{ mg} \pm 5\%$ ($190.00 \text{ mg} - 210.00 \text{ mg}$).

10 Contenido neto por cápsula: $366.80 \text{ mg} \pm 10\%$ ($330 \text{ mg} - 403 \text{ mg}$)

EJEMPLO 2. Cápsulas de Simeticona 120 mg + Lansoprazol
30 mg

15

Utilizando los microgránulos elaborados en el Ejemplo 1
se preparan cápsulas conteniendo 120 mg de Simeticona y 30 mg
de Lansoprazol.

Se llena en cápsulas de gelatina número 0 elongada ambos
20 microgránulos utilizando una encapsuladora de doble estación
colocando:

Dosificador 1, Microgránulos de Lansoprazol: $333.60 \text{ mg} \pm 5\%$ ($316.92 \text{ mg} - 350.28 \text{ mg}$)

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: $200.00 \text{ mg} \pm 5\%$ ($190.00 \text{ mg} - 210.00 \text{ mg}$)

25 Contenido neto por cápsula: $533.60 \text{ mg} \pm 10\%$ ($480 \text{ mg} - 587 \text{ mg}$)

EJEMPLO 3. Sobres para suspensión oral de Simeticona 120 mg + Lansoprazol 15 mg

Utilizando los microgránulos elaborados en el Ejemplo 1 se preparan sobres conteniendo 120 mg de Simeticona y 15 mg de Lansoprazol.

Ingrediente	mg por sobre
Microgránulos de Simeticona (conteniendo 120 mg de Simeticona)	200.0
Microgránulos de Lansoprazol (conteniendo 15 mg de Lansoprazol)	166.8
Almidón de maíz	100.0
Sucralosa polvo	10.0
Goma Xantana RD Ionizada	200.0
Ácido cítrico anhidro	20.0
Óxido de Hierro rojo	5.0
Esencia de banana polvo	30.0
Esencia de frutilla polvo	40.0
Azúcar	190.0
Manitol granular	3038.2

MÉTODO DE ELABORACIÓN

El método de elaboración de Los microgránulos de Simeticona y los microgránulos de Lansoprazol es el método descrito en el Ejemplo 1.

5 **Los excipientes para la suspensión se preparan de la siguiente manera:**

10 a) Mezclar Almidón de maíz, Óxido de hierro rojo, Sucralosa polvo, Ácido cítrico anhidro, Esencia de banana polvo, Esencia de frutilla polvo y Azúcar y Manitol, durante 10 minutos a 12 rpm

b) Moler la mezcla obtenida en el punto a) por molino Fitzpatrick, a 4800 rpm. con malla 40, martillos adelante.

15 c) Mezclar la molienda obtenida en el paso b) con el Manitol granular y Goma Xantana RD Ionizada y previamente molida por molino Fitzpatrick con malla 1.7 mm a 400 rpm, martillos adelante durante 20 minutos a 12 rpm.

Ensobrado

20

Ensobrar los microgránulos y la mezcla de excipientes utilizando una ensobradora equipada con tres dosificadores con las siguientes cantidades:

25 Dosificador 1, Microgránulos de Lansoprazol: 166.80 mg ± 5% (158.46 mg - 175.14 mg)

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: 200,00 mg ± 5% (190.00 mg - 210.00 mg)

30 Dosificador 3, Mezcla de excipientes: 3633.2 mg ± 5% (3451.54 mg - 3814.86)

Contenido neto por sobre: 4000.0 mg $\pm$ 5 % (3800.0 mg - 4200.0 mg)

EJEMPLO 4. Cápsulas de Simeticona 200 mg + Dexlansoprazol

5 **60 mg**

10 Se describe el proceso para preparar una formulación farmacéutica de administración oral, que comprende la combinación a dosis fija de microgránulos de alta concentración de 200 mg de Simeticona y microgránulos de liberación entérica de 60 mg de Dexlansoprazol, estando ambos contenidos en una cápsula dura.

Microgránulos de Simeticona de liberación inmediata	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Simeticona	200.00	20.00
Esferas de Azúcar (diámetro 300-500 micrones)	70.00	7.00
Dióxido de silicio coloidal	70.00	7.00
Carbonato de magnesio	60.00	6.00

Contenido teórico de Simeticona en los microgránulos:

15 **500 mg/g de microgránulos.**

Microgránulos entéricos de Dexlansoprazol	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Dexlansoprazol sesquihidrato	64.60	6.46

micronizado (Equivalente a 60 mg de Dexlansoprazol)		
Esferas de Azúcar	96.00	9.60
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	20.00	2.00
Carbonato de magnesio	28.00	2.80
Hidroxipropilcelulosa LF	16.00	1.60
Lauril sulfato de sodio	2.00	0.20
Eudragit L100	16.00	1.60
Eudragit S100	48.00	4.80
Trietilcitrato	6.40	0.64
Talco	3.00	0.30
Agua purificada		120.00
Alcohol Etílico		80.00

Contenido teórico de Dexlansoprazol en los microgránulos: 200.0 mg/g de microgránulos.

MÉTODO DE ELABORACIÓN

5 Microgránulos de alta concentración de Simeticona (500 mg/g elaborados en lecho fluido con rotor tangencial)

1) Mezclar el Dióxido de Silicio Coloidal y el Carbonato de Magnesio. Dividir la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio en 8 fracciones de igual peso.

2) Fraccionar la Simeticona en 8 fracciones de igual peso.

3) Colocar las esferas de azúcar en Lecho fluido equipado con rotor tangencial marca Vector o similar y fijar el aire de entrada a 35° C con caudal de entre 80 y 120 pies cúbicos por minuto y la velocidad de rotación del rotor a 50-100 rpm.

4) Rociar con spray la primera fracción de Simeticona sobre las esferas de azúcar utilizando las siguientes condiciones operativas: Bomba peristáltica con caudal de aplicación de entre 30 - 60 ml/min. Presión de atomización: 2.0 - 3.0 bar y aire de cilindro: 1.0 bar. Pico de 1.2 mm

5) Utilizando un dosificador de polvos, aplicar la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio sobre esferas humectadas utilizando una velocidad de dosificación de entre 40 y 50 gramos por minuto.

6) Repetir las etapas 4 y 5 hasta haber aplicado la totalidad de las fracciones de Simeticona y de la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

7) Dejar rodar el producto en rotor durante 5 minutos a 20 rpm.

8) Tamizar por mallas de 2.0 mm de poro. Los microgránulos obtenidos tendrán entre 0.7 y 1.5 mm de diámetro.

Microgránulos de Dexlansoprazol de liberación entérica

1) Preparación de la suspensión de aplicación de principio activo: Disolver la Hidroxipropilmetilcelulosa E5 en 70 kg de agua purificada. Agregar a la solución el Lauril sulfato de sodio y el carbonato de magnesio. Agregar a la suspensión el Dexlansoprazol previamente tamizado por malla

100 para romper eventuales grumos. Mantener la suspensión en agitación.

2) Aplicación de principio activo: Colocar las esferas de azúcar en un equipo de lecho fluido y rociar con spray la
5 suspensión del paso anterior.

3) Aplicación de la capa aislante: Disolver la hidroxipropilcelulosa LF en 50 kg de agua purificada y aplicar esta solución sobre los microgránulos obtenidos en el paso anterior.

10 4) Secado intermedio: secar los microgránulos en lecho fluido. Verificar contenido de agua residual es menor a 4%.

5) Recubrimiento gastrorresistente: Disolver el Eudragit L100-55, el Eudragit S100 y el trietilcitrato en el alcohol etílico. Dispersar el talco en la solución. Aplicar la
15 solución de recubrimiento sobre los microgránulos secos obtenidos en el paso d).

6) Tamizado: Pasar los microgránulos secos por malla de 1.4 mm de tamaño de poro.

20 Encapsulado:

Encapsular en cápsulas número 00 ambos microgránulos obtenidos utilizando una encapsuladora de doble estación colocando:

25 Dosificador 1, Microgránulos de Dexlansoprazol: 300.00 mg $\pm$ 5% (285.00 mg - 315.00 mg)

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: 400.00 mg $\pm$ 5% (380.00 mg - 420.00 mg)

Contenido neto por cápsula: 700.0 mg $\pm$ 10 % (630.00 mg - 770.00 mg)

Ejemplo 5. Pruebas de encapsulado

5

Utilizando los microgránulos del Ejemplo 4, se verificó manualmente la entrada en capsula de distintas dosis.

	Peso microgránulos de Simeticona	Peso microgránulos de Dexlansoprazol	Peso total contenido	Verificación de entrada en Cápsula
Simeticona 120 mg + Dexlansoprazol 15 mg	240.00 mg	75.00 mg	315.00 mg	Nr. 1
Simeticona 120 mg + Dexlansoprazol 30 mg	240.00 mg	150.00 mg	390.00 mg	Nr. 0
Simeticona 120 mg + Dexlansoprazol 60 mg	240.00 mg	300.00 mg	540.00 mg	Nr. 0 Elongada
Simeticona 200 mg + Dexlansoprazol 30 mg	400.00 mg	150.00 mg	550.00 mg	Nr. 0 Elongada
Simeticona 200 mg + Dexlansoprazol 90 mg	400.00 mg	450.00 mg	820.00 mg	No entra en capsula Nr. 00

10

EJEMPLO 6. DETERMINACIONES FARMACOTECNICAS Y PRUEBAS IN

VITRO

Se realizaron determinaciones farmacotécnicas y pruebas *in vitro* para evaluar las características físicas de los microgránulos de los ejemplos 1 y 4, y la disolución de las formulaciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 4.

15

Determinaciones farmacotécnicas: metodología y equipos.

Densidad: se utiliza el equipo VANDERKAMP o equivalente para obtener la densidad. En una probeta graduada de 50 ml con tapa, se pesan con exactitud alrededor de 30 g de muestra, se ajusta sobre la base del equipo y se aplican 15 segundos de movimiento. Se empareja la superficie y se lee el volumen final.

10

La Densidad compactada obtenida debe estar entre: 0.6 - 1.0 g/ml.

	Microgránulos de Lansoprazol o enantiómero	Microgránulos de Simeticona
Ejemplo 1	0.81 g/ml	0.77 g/ml
Ejemplo 4	0.79 g/ml	0.74 g/ml

15

Diámetro promedio de los microgránulos: se mide por medio de una Analizador de tamaño de partículas Malvern modelo Mastersizer 2000, Equipado con un transmisor Laser y un detector.

	Microgránulos de Lansoprazol o enantiómero	Microgránulos de Simeticona
Ejemplo 1	0.980 mm	1.100 mm
Ejemplo 4	1.040 mm	1.145 mm

Valoración de Lansoprazol y enantiómero: por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance) según la monografía de Lansoprazol Cápsulas de la Farmacopea de los Estados Unidos 32 (USP, por sus siglas en inglés).

Valoración Simeticona: por Espectrofotometría Infrarroja.

Ensayo de Gastrorresistencia: según la USP 32 (Farmacopea de los Estados Unidos 32), Pruebas Generales y Ensayos <711>.

Actividad antiespuma: según la USP 32 (Farmacopea de los Estados Unidos 32). Ensayo realizado sobre microgránulos a granel.

Ensayo de disolución Lansoprazol o enantiómero: según USP 32 (Farmacopea de los Estados Unidos 32) Pruebas Generales y Ensayos <711>. Se utilizó el equipo SOTAX Type AT7 o su equivalente.

Parámetro	<u>EJEMPLO 1</u>	<u>EJEMPLO 2</u>	<u>EJEMPLO 3</u>	<u>EJEMPLO 4</u>
Valoración de Lansoprazol o enantiómero (expresado como mg por unidad y como % del teórico)	14.9 mg/capsula (99.3%)	29.5 mg/capsula (98.3%)	14.3 mg/sobre (95.3%)	57.3 mg/capsula (95.5%)
Valoración Simeticona	112 mg/capsula (93.3%)	111 mg/capsula (92.5%)	115 mg/sobre (95.8%)	197 mg/capsula (98.5%)
Simeticona, Actividad antiespuma: El tiempo requerido para el colapso de la espuma no debe	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

ser superior a 45 segundos.				
Ensayo de gastrorresistencia (porcentaje de principio activo no disuelto con respecto al contenido teórico por dosis)	Promedio: 98.3%	Promedio: 99.7%	Promedio: 95.2%	Promedio: 100.5%
Disolución Promedio	Promedio: 90.5%	Promedio: 93.0%	Promedio: 88.1%	Promedio: 81.3%