

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 961059 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **961059**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/44
A61K 9/20
A61K 9/26

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.06.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.03.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.03.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **07.06.1995 PCT/SE1995/000680**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

08.07.1994 SE 9402431

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Astra Aktiebolag, 151 85 Södertälje, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bergstrand, Pontus John Arvid, Göteborg, SVERIGE, (SE)
2 • Lövgren, Kurt Ingmar, Mölnlycke, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

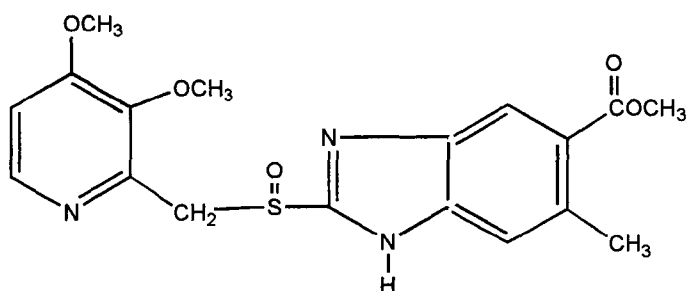
Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

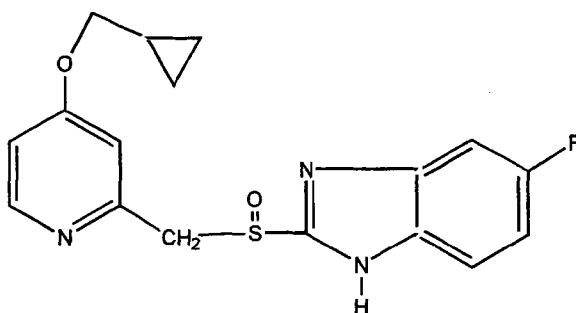
**Protonipumppuinhibiittoria sisältävä tabletoitu moniyksikköannostusmuoto
Tabletterad flerenhetsdoseringsform innehållande protonpumpinhibitor**

Protonipumppuinhibiittoria sisältävä tabletoitu moniyksikköannostusmuoto -
Tabletterad flerenhetsdoseringsform innehållande protonpumpinhibitor

- Tämä keksintö kohdistuu uusiin farmaseuttisiin valmisteisiin tabletoidun moniyksikköannoksen muodossa sisältäen happolabileja heterosyklisiä yhdisteitä tai yhtä sen yksittäistä enantiomeeria tai näiden alkalimetallisuoloja, joilla on mahahapon erityistä ehkäisevä vaikutus. Uusi tabletoitu annostusmuoto on tarkoitettu käytettäväksi oraalisesti. Tämä keksintö kohdistuu lisäksi menetelmään tällaisten valmisteiden valmistamiseksi ja tällaisten valmisteiden käyttöön lääketieteessä.
- 10 Happolabiileja heterosyklisiä yhdisteitä, joilla on mahahapon erityistä ehkäisevä vaikutus, ovat esim. julkaisuissa EP-A1-0005129, WO-90/06925 ja WO-91/19712 selostetut yhdisteet. Seuraavat yhdisteet I ja II ovat erityisen mielenkiintoisia esillä olevan keksinnön mukaiselle uudelle tabletoidulle annostusmuodolle



- 15 5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli ja



5-fluori-2-[[[(4-syklopropyylietoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli.

- 20 Keksinnön mukaisissa seoksissa käytettäviä yhdisteitä I ja II voidaan käyttää neutraalissa muodossa tai alkalimetallisuolan, kuten esim. Mg^{2+} -, Ca^{2+} -, Na^{+} - tai K^{+} -suolojen, edullisesti Mg^{2+} -suolojen muodossa. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää ra-

seemisessä muodossa tai sen yhden yksittäisen enantiomeerin muodossa. Jälkimmäisiä on selostettu julkaisuissa PCT/SE94/00510 ja PCY/SE94/00511, kumpikin jätetty 27. toukokuuta 1994.

- 5 Nämä aktiiviset aineet ovat, kuten jo on mainittu, käyttökelpoisia ehkäistäessä mahahapon erityistä nisäkkäissä ja ihmisessä. Yleisemmin ottaen niitä voidaan käyttää mahahappoon liittyvien sairauksien ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi nisäkkäissä ja ihmisissä, mukaanluettuna esim. takaisinvuotavassa ruokatorventulehduksessa, mahakatarissa, pohjukaissuolen tulehduksessa, mahahaavassa ja pohjukaissuolen haavaumassa. Niitä voidaan lisäksi käyttää hoidettaessa muita maha-suolisairauksia,
- 10 joissa pyritään mahahapon erityistä ehkäisevään vaikutukseen, esim. potilaissa, jotka ovat NSAID-terapiassa, potilaissa, joilla on vatsahaavasta johtumattomia ruoansulatushäiriöitä, potilaissa, joilla on oireellinen maha-ruokatorven takaisinvuotosairaus ja potilaissa, jotka kärsivät gastrinoomasta. Niitä voidaan myös käyttää potilaihin, jotka ovat tehohoidossa, potilaihin, joilla on akuutti verenvuoto ylemmässä maha-
- 15 suoliseudussa, ennen ja jälkeen leikkausta mahahapon henkeenvetämisen ehkäisemiseksi ja ehkäisemään ja hoitamaan stressimahahaavaa. Ne ovat myös käyttökelpoisia hoidettaessa psoriasista, kuten myös hoidettaessa Helicobacter-tulehduksia ja niihin liittyviä sairauksia.

- 20 Nämä mahahapon erityistä ehkäisevät yhdisteet ovat kuitenkin alttiina hajoamiselle/-muuntumiselle happamassa ja neutraalissa väliaineessa. Happamat yhdisteet katalysoivat hajoamista ja niitä stabiloidaan tavallisesti seoksissa emäksisillä yhdisteillä. Yhdisteiden stabiliteettiin vaikuttavat myös kosteus, lämpö, orgaaniset liuottimet ja jossain määrin valo.

- 25 Näiden hapolle herkkien yhdisteiden stabiliteettiominaisuuksien kannalta on ilmeistä, että aktiivinen yhdiste on oraalisessa kiinteässä annostusmuodossa suojattava kosketukselta mahahapon kanssa ja siirrettävä koskemattomassa muodossa maha-suoliseudun siihen osaan, jossa pH on lähes neutraali ja jossa farmaseuttisesti aktiivisen aineen nopea absorptio voi tapahtua.

- 30 Kyseisen aktiivisen yhdisteen farmaseuttinen oraalinen annostusmuoto suojataan parhaiten kosketukselta mahahapon kanssa suolistoliukoisella päällystyskerroksella. Julkaisussa US-A 4 853 230 on selostettu suolistoliukoisesti päällystettyjen happolabiilien aineiden valmisteita. Mainitut valmisteet sisältävät emäksisen ytimen, joka sisältää aktiivisen aineen, välikerroksen ja suolistoliukoisen päällystyskerroksen. Stabiliteetin parantamiseksi edelleen varastoinnin aikana voidaan valmistettu formulaatti lisäksi mahdollisesti pakata kuivatusaineen kanssa.
- 35

On ollut tarvetta kehittää uusia suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja moni-
yksikkövalmisteita, joilla on hyvä kemiallinen ja mekaaninen stabiliteetti mahdollis-
taen hyvin toimivien ja potilasystävällisten pakkausten, kuten esim. kuplapakkauk-
sen valmistuksen. Lisäksi tarvitaan formulaatteja, joita potilaat paremmin hyväksy-
vät, kuten jaettavat ja/tai dispergoitavat tabletit.

Hyvä mekaaninen stabiliteetti voidaan aikaansaada suolistoliukoisella päällysteteellä
kerrostetulla tabletilla (WO 95/01783 selostaa tällaista tablettia, joka sisältää happo-
labiilia yhdistettä, omepratsolia). Ainoastaan suolistoliukoisella päällysteellä kerros-
tettu moniyksikkötabletti voidaan kuitenkin tehdä jaettavaksi ja dispergoituvaksi.

10 Moniyksikköannostusmuodon lisäetuna on, että se dispergoituu antamisen jälkeen
lukuisiin pienempiin yksikköihin vatsassa.

Ennestään on selostettu moniyksikköannostusmuototyyppisiä. Tavallisesti tämän-
tyyppistä formulaattia tarvitaan säädetysti vapautuvissa formulaateissa, kuten hidas-
tetusti vapautuvissa formulaateissa. Moniyksikköformulaatti voi tavallisesti olla

15 tabletti, joka hajoaa vatsassa lukuiseksi päällystetyiksi yksiköiksi tai pelleteiksi,
jotka on täytetty kapseliin (ks. esim. julkaisu EP-0 080 341 ja US-A-3 853 230).

Julkaisussa US-A-4 927 640 on esitetty esimerkki säädetysti vapautuvasta annosyk-
sikkömuodosta, joka vapauttaa aktiivista ainetta kalvon läpi tapahtuvalla diffuusiol-
la, se on moniysikköjärjestelmä, joka sisältää pieniä inerttejä ytimiä päällystettynä

20 aktiivisella aineella ja vapautumista säättävällä polymeerisellä kalvolla. Tällaisten
tableteiksi formuloitujen moniysikköjen mekaanisia ominaisuuksia on selostettu
julkaisussa Pharmaceutical Research, 10 (1993), s. S-274. Muita esimerkkejä sääde-
tysti vapautuvista annostusmuodoista on Aulton M.E. (Churchill Livingstone) selos-
tanut julkaisussa Pharmaceutics: The science of dosage form design (1988), s. 316-

25 321.

Joskin tekniikan tasosta löytyy esimerkkejä, että pellettejä voidaan formuloida table-
teiksi, ei ole mitään esimerkkejä, jotka selostaisivat mitään tällaisten tablettiformu-
laattien seoksia tai menetelmiä tällaisten formulaattien valmistamiseksi, jotka sisäl-
täisivät happolabiilia ainetta. Käytännössä syntyy ongelmia, kun suolistoliukoisella

30 päällysteellä kerrostettuja pellettejä, erityisesti hapolle alttiita aineita sisältäviä pel-
lettejä puristetaan tableteiksi. Jos suolistoliukoinen päällystekerros ei kestä pellet-
tien puristamista tabletiksi herkkä aktiivinen aine tuhoutuu siihen tunkeutuvasta ma-
hahaposta, so. pellettien suolistoliukoisien kerroksen vastustuskyky hapolle ei ole
riittävä tabletissa puristuksen jälkeen. Edellä selostetut ongelmat ilmenevät hyvin

35 seuraavista vertailuesimerkeistä.

Suolistoliukoisista osasista koostuvia säädetysti vapautuvia tabletteja on lisäksi selostettu julkaisussa Drugs Made In Germany, 37 no. (1994), s. 53. Tämän julkaisun sanoma on, että metakryylihappokopolymeerin (L30D-55) ja etyyliakrylaatin ja metyyliakrylaatin (NE30D) kopolymeerin yhdistelmä on sopiva päällystyspolymeeriksi tableteiksi puristetuille osasille, jotka on päällystetty suolistossa liukenevasti. Vertailuesimerkki III osoittaa, että tämä suositus ei päde formuloitaessa tabletoituja moniyksikköannostusmuotoja hapolle herkistä aineista. Tabletiksi puristettujen pellettien kyky kestää happoa on liian heikko. Mainittu julkaisu Drugs Made In Germany mainitsee myös, että kopolymeerin L30D-55 käyttö ilman kopolymeerin NE30D lisäystä suolistossa liukeneviin päällystyskerroksiin johtaa päällystettyihin pelletteihin, jotka eivät kestä puristusvoimia, joita käytetään tabletointiprosessin aikana. Tämän toteamuksen perusteella on yllättävää havaita, että tämän keksinnön mukaisesti L30D-55:llä päällystetyt pelletit, ks. seuraavat esimerkit, on mahdollista puristaa tableteiksi kaikki vaatimuksen täyttäen, mukaanluettuna tabletin hyväksyttävä vastustuskyky happoa vastaan.

Tiedossa ei ole mitään ennestään tunnettua suoritusesimerkkiä tabletoidusta moniyksikköannostusmuodosta, joka sisältäisi happolabiilia heterosyklistä yhdistettä.

On yllättäen havaittu, että esillä olevan keksinnön mukaisia tabletteja, jotka sisältävät suolistossa liukenevalla päällysteellä kerrostettuja yksikköjä, jotka sisältävät yhdisteen I tai II tai sen yksittäisen enantiomeerin tai alkalisuolan muodossa olevaa labiilia heterosyklistä yhdistettä, voidaan valmistaa puristamalla mainittuja yksikköjä tableteiksi kajoamatta merkittävästi suolistoliukoisen päällystyskerroksen ominaisuuksiin. Mikäli suolistoliukoinen päällystyskerros vahingoittuu suolistoliukoisella päällystyksellä kerrostettujen yksikköjen puristuksen aikana niin, kuten on edellä selostettu suolistoliukoisen päällystyskerroksen happoresistanssi valmistetussa tabletissa ei ole riittävä ja valmistetut tabletit eivät täytä suolistoliukoisesti päällystetyille tuotteille asetettuja standardivaatimuksia, kuten esim. on määritelty USA:n farmakopeassa. Seuraavassa ilmaisu "yhdiste I tai II" käsittää mainittujen yhdisteiden yksittäiset enantiomeerit, kuten myös mainitun yhdisteen tai sen yksittäisen enantiomeerin alkalimetallisuolan.

Esillä olevan keksinnön eräänä tarkoituksena on aikaansaada tabletoitu farmaseuttinen moniyksikköannostusmuoto, joka sisältää yhdistettä I tai II tai sen yksittäistä enantiomeeria tai tämän alkalimetallisuolaa, jossa aktiivinen yhdiste on tableteiksi puristettujen erillisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksikköjen muodossa. Aktiivisen yhdisteen yksittäisiä yksikköjä peittävällä suolistoliukoisella päällystyskerroksella (-kerroksilla) on sellaisia ominaisuuksia, että yksikköjen puris-

- taminen tableteiksi ei merkittävästi vaikuta yksittäisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksikköjen happoresistanssiin. Aktiivisen aineen hajoaminen ja liukeneminen happamaan väliaineeseen on estetty ja sillä on hyvä stabiliteetti pitkäaikaisessa varastoinnissa. Yksittäisiä yksikköjä peittävä suolistoliukoinen kerros
- 5 hajoaa/liukenee nopeasti lähes neutraalissa tai emäksisessä väliaineessa.

Esillä olevan keksinnön toisena tarkoituksena on aikaansaada tabletoitu farmaseuttinen moniyksikköannostusmuoto, joka sisältää yhdistettä I tai II tai sen yksittäistä enantiomeeria tai tämän alkalimetallisuolaa, joka soveltuu läpipainettaviin kuplapakkauksiin ja jonka kuluttajat myös paremmin hyväksyvät.

- 10 Lisäksi esillä olevan keksinnön tarkoituksena on aikaansaada tabletoitu moniyksikköannostusmuoto, joka sisältää yhdisteen I tai II tai sen yksittäistä enantiomeeria tai tämän alkalimetallisuolaa, joka on jaettavissa ja helppo käsitellä. Tabletoitu moniyksikköannostusmuoto voidaan dispergoida vesipitoiseen nesteeseen ja voidaan antaa potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia ja lapsille. Tällaista dispergoitujen suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen sopivan kokoisten yksikköjen suspensiota
- 15 voidaan antaa suun kautta ja myös syöttää nenä-mahaletkulla.

- Uutta tabletoitua moniyksikköannostusmuotoa, joka sisältää yhdistettä I tai II tai sen yksittäistä enantiomeeria tai tämän alkalimetallisuolaa, luonnehditaan seuraavalla tavalla. Yksittäisiä suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja yksikköjä, jotka sisältävät aktiivista yhdistettä ja mahdollisesti emäksisiä aineita, sekoitetaan tablettitay-
- 20 teaineiden kanssa ja puristetaan tabletoituiksi moniyksikköannostusmuodoiksi. Ilmaisulla "yksittäisiä yksikköjä" tarkoitetaan pieniä helmiä, osasia, rakeita tai pellettejä, joita kaikkia alla nimitetään yleisesti pelleteiksi.

- Tiivistämisprosessi (puristus) tabletoidun moniyksikköannostusmuodon formuloimiseksi ei saa merkittävästi vaikuttaa suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien happoresistanssiin eli haponkestoon. Suolistoliukoisen päällystyskerroksen mekaanisten ominaisuuksien, kuten joustavuuden ja kovuuden, kuten myös pak-
- 25 suuden tulee ts. varmistaa, että USA:n pfarmakopean vaatimukset suolistoliukoisesti päällystetyille tuotteille saavutetaan ja että happoresistanssi ei alene enemmän kuin
- 30 10 % pellettien tableteiksi puristuksen aikana.

Suolistossa liukenevien päällystyskerroksien joustavuutta/kovuutta voidaan kuvata esim. Vickers-kovuutena, mitattuna tyyppin HMV 2000 Shimadzu-mikrokovuustestilaitteella.

Happoresistanssi määritellään aktiivisen aineen määräksi tableteissa tai pelleteissä simuloitulle mahanesteelle, USP, tai 0,1 M HCl (aq) alttiinaolon jälkeen verrattuna tabletteihin tai pelletteihin, jotka eivät ole olleet alttiina. Testi toteutetaan seuraavasti. Tabletit tai pelletit saatetaan alttiiksi simuloitulle mahanesteelle 37°C:en lämpötilassa. Tabletit hajoavat ja vapauttavat suolistossa liukenevalla päällysteellä kerrostettuja pellettejä väliaineeseen. Kahden tunnin jälkeen pelletit poistetaan ja analysoidaan aktiivisen aineen pitoisuuden suhteen käyttäen suurtehonestekromatografiaa (HPLC). Happoresistanssin esitetyt arvot ovat keskiarvoja vähintään kolmesta erillisestä määrittäyksestä.

10 Ydinaine

Erillisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien ydinaine voidaan muodostaa eri periaatteiden mukaisesti. Ymppejä (seeds) kerrostettuna aktiivisella aineella yhdisteiden I ja II muodossa tai sen toisen enantiomeerin tai alkalimetallisuolan muodossa, mahdollisesti sekoitettuna emäksisten yhdisteiden kanssa, voidaan käyttää ydinaineena jatkoprosessointia varten.

Aktiivisella aineella kerrostettavat ympit voivat olla veteen liukenemattomia ymppejä, jotka sisältävät erilaisia oksideja, selluloosoja, orgaanisia polymeereja ja muita aineita yksinään tai seoksena tai vesiliukoisia ymppejä sisältäen erilaisia epäorgaanisia suoloja, sokereita, nonparelleja ja muita aineita yksinään tai seoksina. Ympit voivat lisäksi sisältää aktiivista ainetta kiteiden, aglomeraattien, puristeiden jne. muodossa. Ymppien koko ei ole olennainen esillä olevassa keksinnössä ja voi vaihdella suurinpiirtein välillä 0,1 ja 2 mm. Aktiivisella aineella kerrostetut ympit voidaan valmistaa joko jauhe- tai liuos/suspensiokerrostuksella käyttäen esim. granulointi- tai ruiskupäällystys/kerrostuslaitteistoa.

Ennen kuin ympit kerrostetaan voidaan aktiivinen aine sekoittaa lisäkomponenttien kanssa. Tällaisia komponentteja voivat olla sideaineet, pinta-aktiiviset aineet, täyteaineet, hienonnusaineet, emäksiset lisäaineet tai muut farmaseuttisesti hyväksyttävät ainesosat yksinään tai seoksina. Sideaineita ovat esim. selluloosat, kuten hydroksi-propyyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyyiliselluloosa ja karboksimeetyyliselluloosa-natrium, polyvinyyli-pyrrolidoni, sokerit, tärkkelykset ja muut farmaseuttisesti hyväksyttävät aineet, joilla on koheesio-ominaisuuksia. Sopivia pinta-aktiivisia aineita löytyy farmaseuttisesti hyväksyttävien nonionisten tai ionisten pinta-aktiivisten aineiden ryhmästä, kuten esim. natriumlauryylisulfaatti.

Vaihtoehtoisesti yhdisteet I tai II mahdollisesti sekoitettuna emäksisten aineiden ja lisäksi sopivien ainesosien kanssa, voidaan formuloida ydinaineeksi. Mainittuja ydinaineita voidaan valmistaa suulakepuristamalla/pallottamalla, puolaamalla (balling) tai puristamalla käyttäen erilaisia prosessilaitteita. Formuloitujen ydinaineiden koko on suurinpiirtein 0,1-4 mm ja edullisesti 0,1-2 mm. Valmistettuja ydinaineita voidaan lisäksi päällystää lisäainelosilla, jotka sisältävät aktiivista ainetta ja/tai käyttää jatkokäsittelyssä.

Aktiivinen aine sekoitetaan farmaseuttisten ainesosien kanssa edullisten käsittely- ja prosessointiominaisuuksien ja aktiivisen aineen sopivan pitoisuuden aikaansaamiseksi lopullisessa seoksessa. Voidaan käyttää farmaseuttisia ainesosia, kuten täyteaineita, sideaineita, voiteluaineita, hienonnusaineita, pinta-aktiivisia aineita ja muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita.

Aktiivinen aine voidaan myös sekoittaa emäksisen farmaseuttisesti hyväksyttävän aineen (aineiden) kanssa. Tällaiset aineet voidaan valita, mutta eivät ole rajoittuneet niihin, sellaisten aineiden joukosta, kuten fosforihapon, hiilihapon, sitruunahapon tai muiden sopivien heikkojen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- ja alumiinisuolojen joukosta; aluminiumhydroksidin/natriumbikarbonaatin yhteissaostumasta, aineiden joukosta, joita tavallisesti käytetään happoa neutraloivissa valmisteissa, kuten aluminium-, kalsium- ja magnesiumhydroksidit, magnesiumoksidi tai komposiittiaineet, kuten $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ tai sentapaisista yhdisteistä, orgaanisista pH-puskuriaineista, kuten trihydroksimetyyliaminometaani, perusaminohapot ja niiden suolat tai muut sellaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät pH-puskuriaineet.

Vaihtoehtoisesti voidaan edellä mainittu ydinaine valmistaa käyttäen suihkukuivaus- tai suihkupakastustekniikkaa.

Aktiivinen aine on 5-fluori-2-[[[(4-syklopropyyli)metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin, 5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin tai jonkin sen yksittäisen enantiomeerin tai alkalimetallisuolan muodossa. Näillä yhdisteillä on asymmetriakeskus rikki-atomissa, so. esiintyvät kahtena optisena isomeerina (enantiomeerina). Sekä puhtaat enantiomeerit, molempien enantiomeerien raseemiset seokset (50 % kumpaakin enantiomeeria) ja epäsuhtaiset seokset soveltuvat esillä olevan keksinnön mukaisiin farmaseuttiin formulaatteihin.

Suolistoliukoinen päällystyskerros (-kerrokset)

Ennen suolistoliukoisen päällystyskerroksen (-kerroksien) levittämistä yksittäisten pellettien muodossa olevalle ydinaineelle, voidaan mainitut pelletit mahdollisesti peittää yhdellä tai useammalla välikerroksella, jotka sisältävät farmaseuttisia täyteaineita, joihin mahdollisesti kuuluvat sellaiset emäksiset yhdisteet kuten esim. pH-puskuroivat yhdisteet. Tämä/nämä välikerros (kerrokset) erottaa (erottavat) ydinaineen ulkokerroksesta (kerroksista), joka on suolistoliukoinen päällystyskerros.

- Välikerros (-kerrokset) voidaan levittää ydinaineelle päällystys- tai kerrostusmenetelmillä sopivassa laitteistossa, kuten päällystyslevyillä, päällystysrakeistimella tai leijupetilaitteella käyttäen vettä ja/tai orgaanisia liuottimia päällystysprosessissa. Vaihtoehtona voidaan välikerros (-kerrokset) levittää ydinaineelle käyttäen jauhepäälllystystekniikkaa. Välikerrosten aineet ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä yhdisteitä, kuten esim. sokeri, polyetyleeniglykoli, polyvinyylipyrrolidoni, polyvinyylialkoholi, polyvinyylisasetaatti, hydroksipropyyliselluloosa, metyyiliselluloosa, etyyiliselluloosa, hydroksipropyylimetyyiliselluloosa, karboksimeetyleeniselluloosa-natrium ja muut käytettynä yksinään tai seoksina. Välikerrokseen (kerrokseen) voidaan myös lisätä lisäaineita, kuten pehmenneaineita, väriaineita, pigmenttejä, täyteaineita, tarttumista estäviä ja antistaattisia aineita, kuten esim. magnesiumstearaattia, titaanidioksidia, talkkia ja muita lisäaineita.
- Kun mahdollisia välikerroksia levitetään ydinaineelle voi niiden paksuus vaihdella. Mahdollisten välikerrosten suurin paksuus on tavallisesti ainoastaan prosessiolosuhteiden rajoittama. Välikerrokset voivat toimia diffuusioesteinä ja voivat toimia pH-puskurivyöhykkeenä. Välikerrosten pH-puskurointiominaisuuksia voidaan vahvistaa lisäämällä kerrokseen aineita, jotka on valittu sellaisesta aineryhmästä, jota tavallisesti käytetään happoa neutraloivissa formulaateissa, kuten esim. magnesiumoksidia, -hydroksia tai -karbonaattia, aluminium- tai kalsiumhydroksidia, -karbonaattia tai -siliikaattia, komposiittialuminium/magnesiumyhdisteitä, kuten esim. $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ aluminiumhydroksidi/natriumbikarbonaattiyhteissakkaa tai sentapaisia yhdisteitä, tai muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä pH-puskuriyhdisteitä, kuten esim. fosforihapon, hiilihapon, sitruunahapon tai muiden sopivien heikkojen, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- ja alumiinisuoloja, tai muita orgaanisia emäksiä mukaanluettuna perusaminohapot ja näiden suolat. Talkkia tai muita yhdisteitä voidaan lisätä kerrosten paksuuden lisäämiseksi ja siten diffuusio-esteen vahvistamiseksi. Mahdollisesti levitetty välikerrokset eivät ole olennaisia kek-

sinnössä. Välikerrokset voivat kuitenkin parantaa aktiivisen aineen kemiallista stabi-
teettia tai tabletoidun uuden moniyksikköannostusmuodon fysikaalisia ominaisuuksia.

- Yksi tai useampi suolistoliukoinen päällystyskerros levitetään ydinaineelle tai väli-
kerroksella (kerroksilla) päällystetylle ydinaineelle käyttäen sopivaa päällystystek-
niikkaa. Suolistoliukoinen päällystyskerrosaine voi olla dispergoitu tai liuotettu joko
5 veteen tai muuhun orgaaniseen liuottimeen. Suolistoliukoisina päällystyskerros-
polymeereinä voidaan käyttää yhtä tai useampaa seuraavaa erikseen tai yhdistelmänä,
esim. metakryylihappokopolymeerien, selluloosa-asetaatiftalaatin, hydroksipropy-
limetyyliselluloosaftalaatin, hydroksipropyylimetyyliselluloosa-asetaatissukkinaatin,
10 polyvinyylisetaatiftalaatin, selluloosa-asetaatitrimellitaatin, karboksimeetyylisellu-
loosan, sellakan tai muun sopivan suolistoliukoisen päällystyskerrospolymeerin (-
polymeerien) liuoksia tai dispersioita.

- Suolistoliukoiset päällystyskerrokset sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttäviä peh-
mennysaineita haluttujen mekaanisten ominaisuuksien, kuten joustavuuden ja ko-
vuuden aikaansaamiseksi suolistoliukoisissa päällystyskerroksissa. Tällaisia peh-
mennysaineita ovat esim., mutta eivät välttämättä, triasetiini, sitruunahappoesterit,
15 ftaalihappoesterit, dibutyylisebasaatti, setyylialkoholi, polyetyleeniklykolit, poly-
sorbaatit tai muut pehmennysaineet.

- Pehmennysaineen määrä on optimoitu kullekin suolistoliukoiselle päällystyskerros-
20 kaavalle suhteessa valittuihin suolistoliukoisiin päällystyskerrospolymeereihin, va-
littuihin pehmennysaineisiin ja mainittujen polymeerien levitettyyn määrään siten,
että suolistoliukoisten päällystyskerroksien mekaaniset ominaisuudet, se on josta-
vuus ja kovuus, esim. Vickers-kovuutena ilmaistuna on säädetty niin, että suolisto-
liukoisella päällystyskerroksella päällystettyjen pellettien happoresistanssi ei alene
25 merkittävästi pellettien puristamisen aikana tableteiksi. Pehmennysaineen määrä on
tavallisesti yli 10 % suolistoliukoisesta päällystyskerrospolymeeristä, edullisesti 15-
50 % ja edullisemmin 20-50 %. Suolistoliukoisiin päällystyskerrokseen voidaan lisä-
tää sellaisia lisäaineita, kuten dispergointiaineita, väriaineita, pigmenttejä, polymeere-
ja, esim. poly(etyyliakrylaattia, metyylietakrylaattia), tarttumista estäviä ja vaah-
30 donestoaineita. Muita yhdisteitä voidaan lisätä kalvon paksuuden lisäämiseksi ja
mahahaponesteiden diffuusion vähentämiseksi hapolle herkkään aineeseen.

- Hapolle herkän aineen suojaamiseksi ja keksinnön mukaisen tabletoidun moniysik-
köannostusmuodon hyväksyttävän happoresistanssin aikaansaamiseksi on suolisto-
35 liukoisen päällystyskerroksen paksuus suurin piirtein ainakin 10 μm , edullisesti yli

20 µm. Tavallisesti ainoastaan prosessointiolosuhteet rajoittavat levitetyn suolistoliukoisen päällystyskerroksen suurinta paksuutta.

Ulkopäällystyskerros

- 5 Suolistoliukoisilla päällystyskerroksilla peitetyt pelletit voidaan lisäksi peittää yhdellä tai useammalla ulkopäällystyskerroksella. Ulkopäällystyskerrokset voidaan levittää suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetuille pelleteille päällystys- tai kerrostusmenetelmillä sopivissa laitteissa, kuten päällystyslevyillä, päällystysrakeistimellä tai leijupetilaitteella käyttäen vettä ja/tai orgaanisia liuottimia päällystys- tai
- 10 kerrostusprosessissa. Aineet ulkopäällystyskerroksia varten ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä yhdisteitä, kuten esim. sokeri, polyetyleeniglykoli, polyvinyylipyrrolidoni, polyvinyylialkoholi, polyvinyyliasetaatti, hydroksipropyyliselluloosa, metyyli-
- 15 selluloosa, etyyli-
- selluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, karboksimeetyyliselluloosanatrium ja muut, käytettynä erikseen tai seoksina. Ulkopäällystyskerrokseen voidaan myös lisätä lisäaineita, kuten pehmenysaineita, väriaineita, pigmenttejä, täyteaineita, tarttumisen esto- ja antistaattisia aineita, kuten esim. magnesiumstea-
- 20 raattia, titaanidioksidia, talkkia ja muita lisäaineita. Mainittu ulkopäällystyskerros voi lisäksi estää päällystettyjen pellettien mahdollista agglomeroitumista, lisäksi suojata suolistoliukoista päällystettä halkeilemiselta tiivistysprosessin aikana ja edistää tabletointiprosessia. Levitettyjen ulkopäällystyskerroksien suurinta paksuutta rajoittavat tavallisesti ainoastaan prosessointiolosuhteet.

Tabletit

- 25 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetut pelletit sekoitetaan tablettitäyteaineiden kanssa ja puristetaan tabletoituiksi moniyksikköannostusmuodoiksi esillä olevan keksinnön mukaisesti. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetut pelletit sekoitetaan ulkopäällystyskerroksen kanssa tai ilman sitä tablettitäyteaineiden, kuten täyte-
- 30 aineiden, sideaineiden, hienonnusaineiden, voiteluaineiden ja muiden farmaseuttisesti hyväksyttävien lisäaineiden kanssa ja puristetaan tableteiksi. Puristettu tabletti päällystetään mahdollisesti kalvoa muodostavan aineen (aineiden) kanssa sileän pinnan aikaansaamiseksi tabletille ja tabletin stabiliteetin parantamiseksi edelleen pakkaamisen ja kuljetuksen aikana. Tällainen tabletin päällystyskerros voi lisäksi sisältää lisäaineita, kuten tarttumisen estoaineita, väriaineita ja pigmenttejä tai muita lisäaineita sellaisen tabletin aikaansaamiseksi, jolla on hyvä ulkonäkö.

- 35 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien määrä muodostaa alle 75 paino-% tabletin kokonaispainosta ja edullisesti alle 60 %. Valitsemalla pieniä suo-

listossa liukenevalla päällysteellä kerrostettuja pellettejä keksinnön mukaisessa formulaatissa, voidaan pellettien lukumäärä kussakin tabletissa pitää korkeana, mikä vuorostaan mahdollistaa tabletin jakamisen annostustarkkuus säilyttäen.

5 Suolistoliukoisen päällystyskerroksen mekaaniset ominaisuudet, so. joustavuus ja kovuus ovat olennaisia tabletoidun moniyksikköannostusmuodon happoresistenssille. Suolistoliukoisen päällystyskerrospinnan joustavuutta/kovuutta voidaan luonnehtia prieliminäärisinä prosessiparametrina Vickers-kovuuden muodossa, mitattuna suolistoliukoisilla päällysteellä kerrostetuilla pelleteillä ennen mainittujen pellettien puristamista tableteiksi. Vickers-kovuus voidaan mitata Shimadzu-mikrokovuustesterillä tyyppiä HMV 2000 (Micro Hardness Testing Machines for Vickers and
10 Knoop Hardness JIS B 7734-1984 ja JIS X 2251-1980). Suolistoliukoisten päällystyskerrosten kyky kestää puristamista tableteiksi on tietenkin sekä levitetyn päällystyskerroksen määrän että mainitun päällystyskerrosaineen mekaanisten ominaisuuksien funktio. Hyvin toimivien suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien saamiseksi kohtuullisella määrällä suolistoliukoista päällystyskerrosainetta ja
15 jotka pelletit voidaan puristaa tableteiksi vaikuttamatta merkittävästi happoresistanssiin, suositetaan suolistoliukoista päällystyskerrospintaa, jonka Vickers-kovuus on alle 8. Siinä tapauksessa, että pelletit on päällystetty ulkopäällystyskerroksella, on suolistoliukoisen päällystyskerroksen Vicker-kovuus mitattava ennen ulkopäällystyskerroksen levittämistä. Kovempi ulkopäällystyskerros (Vicker-kovuus suurempi
20 kuin 8) voidaan levittää joustavan ja pehmeämmän (Vicker-kovuus alle 8) suolistoliukoisen päällystyskerroksen päälle säilyttäen happoresistanssikokoonpuristamisen aikana.

25 Siten keksinnön mukainen formulaatti käsittää ydinaineen, joka sisältää aktiivista ainetta yhdisteiden I ja II muodossa sekoitettuna emäksisen yhdisteen (yhdisteiden) ja täyteaineiden kanssa. Emäksisen aineen lisäys ei ole tarpeen, mutta tällainen aine voi edistää aktiivisen aineen stabiliteettia. Ydinaine on mahdollisesti peitetty yhdellä tai useammalla välikerroksella, jotka mahdollisesti sisältävät alkalisia aineita.

30 Pelletit, jotka mahdollisesti on päällystetty välikerroksilla, peitetään sen jälkeen yhdellä tai useammalla suolistoliukoisella päällystyskerroksella, mikä saa pelletit liukenemattomiksi happamaan väliaineeseen, mutta hajoamaan/liukenemaan lähes neutraaliin - emäksiseen väliaineeseen, kuten esim. ohutsuolen läheisessä osassa läsnäoleviin nesteisiin, paikkaan, jossa liukenemista halutaan. Suolistoliukoisella päällystyksellä kerrostetut pelletit voidaan lisäksi peittää ulkopäällystyskerroksella
35 ennen niiden formuloimista tabletoiduksi moniyksikköannostusmuodoksi.

Menetelmä

Annostusmuodon valmistusmenetelmä muodostaa keksinnön lisäpiirteen. Farmaseuttiset prosessit voivat edullisesti olla täysin veteen perustuvia ja seuraavissa esimerkeissä on esitetty erilaisia vaihtoehtoja.

5 Valmisteen käyttö

- Keksinnön mukainen valmiste on myös erityisen edullinen vähennettäessä mahahaapon eritystä. Tällainen tabletoitu moniyksikköannostusmuoto annetaan yhden tai useamman kerran päivässä. Aktiivisen aineen tyypillinen päiväannos vaihtelee ja riippuu eri tekijöistä, kuten potilaiden yksilöllisistä tarpeista, antotavasta ja sairaudesta, päiväannos on yleensä 1-1000 mg aktiivista ainetta.

Keksinnön mukainen valmiste soveltuu myös dispergoitavaksi vesipitoiseen nesteeseen, jolla on neutraali tai hieman hapan pH-arvo ennen sen antamista oraalisesti tai syöttämistä nenä-mahaletkun kautta.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

15 Esimerkkejä

Esimerkki 1

Ydinaine

- | | |
|--|--------|
| 5-fluori-2-[[[4-syklopropyyli]metoksi-2-pyridinyyli]-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatrium | 312 g |
| 20 Sokeripalloymppejä | 300 g |
| Hydroksipropyylimetyyliselluloosa | 80 g |
| Puhdistettu vesi | 1520 g |

Välikerros

- | | |
|-------------------------------|-------|
| Ydinaine | 300 g |
| 25 Hydroksipropyyliselluloosa | 21 g |
| Talkki | 37 g |
| Magnesiumstearaatti | 2 g |
| Puhdistettu vesi | 400 g |

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella peitetyjä pellettejä	300 g
	Metakryylihappokopolymeeri	285 g
	Trietyylisitraatti	85,5 g
5	Mono- ja diglyserideja	14 g
	Polysorbaatti 80	1 g
	Puhdistettu vesi	557 g

Tabletteja

10	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	150 g
	Mikrokiteinen selluloosa	349 g
	Natriumstearyylifumaraatti	1 g

- 15 Liuoskerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa käyttäen pohjaruiskutustekniikkaa. 5-fluori-2-[[[(4-syklopropyyli-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumia suihkutetaan sokeripalloympeille vesiliuoksesta, joka sisältää liuotetun sideaineen. Sokeripalloymppien koko on 0,25-0,35 mm.

- 20 Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupetilaitteistossa hydroksipropyyliselluloosaluoksella, joka sisältää talkkia ja magnesiumstearaattia. Suolistoliukoinen päällystyskerros suihkutetaan vesidisersiona pelleteille, jotka on päällystetty välikerroksella leijupetilaitteessa. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien Vickers-kovuudeksi mitattiin arvo 2.

- 25 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tablettitäyteaineita sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi käyttäen yhtä ainoaa tabletoimisestopuristinta käyttäen 12 mm pyöreitä meistejä. Tabletin kovuudeksi mitattuna Schleuniger-kovuustestilaitteella saatiin arvoon 95-116 N.

Esimerkki 2Ydinaine

- | | | |
|----|---|--------|
| 30 | 5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesium | 600 g |
| | Mannitoli | 1000 g |
| | Mikrokiteinen selluloosa | 300 g |
| | Hydroksipropyyliselluloosa | 100 g |
| | Natriumlauryylisulfaatti | 6 g |
| 35 | Puhdistettu vesi | 1520 g |

Välikerros

Ydinaine	400 g
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	48 g
Puhdistettu vesi	960 g

5

Suolistoliukoinen päällystyskerros

Välikerroksella peitetyjä pellettejä	200 g
Metakryylihappokopolymeeri	100 g
Trietyylisitraatti	30 g
10 Mono- ja diglyserideja	5 g
Polysorbaatti 80	0,5 g
Puhdistettu vesi	309 g

Tabletteja

15 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	200 g
Mikrokiteinen selluloosa	299 g
Natriumstearyylifumaraatti	1,2 g

20 Natriumlauryylisulfaattia liuotetaan puhdistettuun veteen rakeistusnesteen muodostamiseksi. 5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumia, mannitolia, mikrokiteistä selluloosaa ja hydroksipropyyliselluloosaa sekoitetaan kuivana. Rakeistusneste lisätään jauheseokseen ja massaa sekoitetaan märkänä.

25 Märkä massa pakotetaan suulakepuristimen läpi, joka on varustettu seuloilla, aukkokoko 0,5 mm. Puriste pallotetaan kitkalevyllä pallotuslaitteessa. Ydinaine kuivataan leijupetikuivaimessa ja luokitetaan. Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupetilaitteessa hydroksipropyylimetyyliselluloosa/vesiliuoksella.

30 Suolistoliukoinen päällystyskerros levitetään välikerroksella peitetyille pelleteille metakryylihappokopolymeerin vesidispersiosta, jota on pehmennetty trietyylisitraatilla, johon on lisätty mono- ja diglyseridien/polysorbaatin dispersiota. Pelletit kuivataan leijupetilaitteessa.

35 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetut pelletit, mikrokiteinen selluloosa ja natriumstearyylifumaraatti sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi tablettipainoon, joka vastaa 20 mg aktiivista ainetta käyttäen yhtä ainoaa tabletoimismeistopuristinta varustettuna 10 mm pyöreillä meisteillä.

Esimerkki 3Ydinaine

	(-)-5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesium	600 g
5	Sokeripalloymppejä	600 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosaa	150 g
	Kolloidaalinen piidioksidi	4 g
	Puhdistettu vesi	1800 g

Välikerros

10	Ydinaine	500 g
	Hydroksipropyyliselluloosa	40 g
	Talkki	67 g
	Magnesiumstearaatti	6 g
	Puhdistettu vesi	960 g

15 Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella päällystettyjä pellettejä	500 g
	Metakryylihappokopolymeeri	200 g
	Trietyylisitraatti	60 g
	Puhdistettu vesi	392 g

20

Tabletteja

	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	430 g
	Mikrokiteinen selluloosa	871 g
	Natriumstearyylifumaraatti	3 g

25

(-)-5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumia, osa hydroksipropyylimetyyliselluloosasta ja kolloidaalista piidioksidia sekoitetaan kuivana muodostaen jauhemainen seos. Sokeripalloymppejä (0,25-0,35 mm) kerrostetaan jauheella keskipakoisvoimalla toimivassa leijupäällystysrakeistimessa samalla suihkuttaen hydroksipropyylimetyyliselluloosaliuosta (6 % p/p).

30

Valmistettu ydinaine kuivataan ja peitetään välikerroksella keskipakoisvoimalla toimivassa leijupäällystysrakeistimessa. Leijupetilaitetta käytetään suolistoliukoisen päällysteen kerrostamiseen.

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tablettitäyteaineita sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi käyttäen pyörivää tabletointikonetta varustettuna 6 parilla 10 mm pyöreitä meistejä. Aktiivisen aineen määrä tabletissa on noin 20 mg.

Esimerkki 4

5 Ydinaine

(-)-5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli

400 g

Piidioksidiympejä

400 g

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa

100 g

10 Natriumlauryylisulfaatti

2 g

Puhdistettu vesi

2000 g

Välikerros

Ydinaine

800 g

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa

65 g

15 Puhdistettu vesi

1300 g

Suolistoliukoinen päällystyskerros

Välikerroksella peitettyjä pellettejä

500 g

Metakryylihappokopolymeeri

300 g

Polyetyleeniglykoli 400

60 g

20 Mono- ja diglyserideja

9 g

Polysorbaatti 80

1 g

Puhdistettu vesi

800 g

Tabletteja

25 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä

200 g

Mikrokiteinen selluloosa

598 g

Natriumstearyylifumaraatti

2 g

30 Suspensiokerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa. (-)-5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia suihkuteetaan piidioksidiympeillä (kokoalue 0,15-0,3 mm) vesisuspensiosta, joka sisältää liuotettua sideainetta ja pinta-aktiivista ainetta.

Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupetilaitteessa käyttäen hydroksipropyylimetyyliselluloosaluosta. Suolistoliukoinen päällystyskerrosaine suihkuteetaan vesidispersiona pelleteille leijupetilaitteessa. Suolistoliukoisella päällysteellä

kerrostetut pelletit ja tabletin täyteaineet sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on selostettu esimerkissä 1.

Esimerkki 5

Suolistoliukoinen päällystyskerros

5	Välikerroksella peitettyjä pellettejä (valmistus ja koostumus, kuten esimerkissä 1)	500 g
	Metakryylihappokopolymeeri	250 g
	Polyetyleeniglykoli 6000	75 g
	Mono- ja diglyserideja	12,5 g
10	Polysorbaatti 80	1,2 g
	Puhdistettu vesi	2000 g

Tabletteja

	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	600 g
15	Mikrokiteinen selluloosa	1395 g
	Natriumstearyylifumaraatti	5 g

Suolistoliukoisesti päällystettyjä pellettejä, mikrokiteistä selluloosaa ja natrium-stearyylifumaraattia sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on selostettu esimerkissä 3.

20 Esimerkki 6

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella peitettyjä pellettejä (valmistus ja koostumus, kuten esimerkissä 1)	400 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti	400 g
25	Dietyyliftalaatti	80 g
	Etanoli	1600 g
	Asetoni	4000 g

Tabletteja

30	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	500 g
	Mikrokiteinen selluloosa	1500 g
	Magnesiumstearaatti	5 g

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostaminen suoritetaan suihkuttamalla liuosta leijupetissä. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä, mikrokiteistä

selluloosaa ja magnesiumstearaattia sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on selostettu esimerkissä 3.

Esimerkki 7

Ydinaine

5	(+)-5-fluori-2-[[4-syklopropyyli-2-pyridinyyli]-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli	400 g
	Sokeripalloymppejä (nonparelleja)	400 g
	Hydroksipropyyli-2-metyyliselluloosa	80 g
	Puhdistettu vesi	1600 g

10 Välikerros

	Ydinaine	800 g
	Hydroksipropyyli-2-metyyliselluloosa	40 g
	Talkki	40 g
	Magnesiumstearaatti	8 g
15	Puhdistettu vesi	800 g

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella peitetyjä pellettejä	800 g
	Metakryylihappokopolymeeri	400 g
	Trietyylisitraatti	120 g
20	Mono- ja diglyserideja	8 g
	Polysorbaatti 80	1 g
	Puhdistettu vesi	800 g

Tabletteja

25	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	1000 g
	Kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti, vedetön	1760 g
	Mikrokiteinen selluloosa	440 g
	Magnesiumstearaatti	16 g
30	Suspensiokerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa. (+)-5-fluori-2-[[4-syklopropyyli-2-pyridinyyli]metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia ruiskutetaan sokeripalloymppeille vesisuspensiosta, joka sisältää liuennutta sideainetta. Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupedissä hydroksipropyyli-2-metyyliselluloosaliuoksella, joka sisältää talkkia ja magnesiumstearaattia. Suolistoliukoinen päällystyskerros	
35	ruiskutetaan dispersiona pelleteille, jotka on päällystetty välikerroksella leijupedissä.	

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä, kaksimäksistä kalsiumfosfaattia, vedetöntä, rakeisessa muodossa, mikrokiteistä selluloosaa ja magnesiumsteaattia sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on selostettu esimerkissä 3.

Esimerkki 8

5 Tabletteja

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä

(valmistus ja koostumus, kuten esimerkissä 2)

1,00 kg

Mikrokiteinen selluloosa

1,45 kg

Vedetön laktoosi

0,14 kg

10 Tärkkelys

0,23 kg

Povidoni

0,18 kg

Puhdistettu vesi

0,836 kg

Povidoni liuotetaan veteen. Mikrokiteinen selluloosa, vedetön laktoosi ja tärkkelys kuivasekoitetaan. Povidoniliuos lisätään märkasekoituksen aikana. Märkä massa

15 kuivataan uunissa. Rakeistettu massa jauhetaan käyttäen värähtelevää rakeistinta.

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja valmistettu granulaatti sekoitetaan ja puristetaan kuvioituiksi ja uurretuiksi tableteiksi käyttäen pyörivää tabletointikonetta varustettuna 16 parilla soikion muotoisia 8,5 x 17 mm tabletoimis-

20 Esimerkki 9

Ulkopäällystekerros

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä

(valmistus ja koostumus, kuten esimerkissä 7)

400 g

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa

120 g

25 Puhdistettu vesi

2280 g

Tabletteja

Ulkopäällysteellä kerrostettuja pellettejä

100 g

Mikrokiteinen selluloosa

233 g

30 Leijupetilaitteessa suihkutetaan hydroksipropyylimetyyliselluloosaliuosta suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetuille pelleteille. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettien Vickers-kovuus ennen ulkopäällysteen kerrostamista on 2 ja Vickers-kovuus mitattuna ulkopäällysteellä kerrostetuilla pelleteillä on 11. Ulko-

päällystekerroksella peitettyjä pellettejä ja mikrokiteistä selluloosaa sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on selostettu esimerkissä 2.

Esimerkki 10

Ydinaine

5	5-fluori-2-[[[(4-syklopropyyli)metoksi-2-pyridinyyli]-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli	150 g
	Sokeripalloymppejä	200 g
	Hydroksipropyyli-metyyliselluloosa	75 g
	Puhdistettu vesi	1500 g

10 Välikerros

	Ydinaine	380 g
	Hydroksipropyyli-selluloosa	38 g
	Talkki	65 g
	Magnesiumstearaatti	5 g
15	Puhdistettu vesi	760 g

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella peitettyjä pellettejä	150 g
	Metakryylihappokopolymeeri	60 g
	Trietyylisitraatti	18 g
20	Mono- ja diglyserideja	3 g
	Polysorbaatti 80	0,3 g
	Puhdistettu vesi	117 g

Tabletteja

25	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	90 g
	Mikrokiteinen selluloosa	209 g
	Magnesiumstearyylifumaraatti	1 g

30 Suspensiokerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa. 5-fluori-2-[[[(4-syklopropyyli)metoksi-2-pyridinyyli]metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumia suihkute-
taan sokeripalloymppeille vesisuspensiosta, joka sisältää liuennutta sideainetta.

Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupetilaitteessa. Suolistoliukoinen päällystyskerros suihkutetaan vesidisersiona pelleteille, jotka on peitetty välikerroksella leijupetilaitteessa.

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tablettien täyteaineita sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi käyttäen yhtä ainoaa tabletoimisveistopuristinta käyttäen 8 mm pyöreitä meistejä. Tabletin kovuudeksi mitattiin Schleuniger-kovuus-testilaitteella 95-109 N.

5 Esimerkki 11

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Ydinaine (ei välikerrosta)	500 g
	Metakryylihappokopolymeeri	500 g
	Trietyylisitraatti	150 g
10	Mono- ja diglyserideja	25 g
	Polysorbaatti 80	2,6 g
	Puhdistettu vesi	978 g

Tabletit

15	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	800 g
	Mikrokiteinen selluloosa	1860 g
	Magnesiumstearyylifumaraatti	7 g

20 Ydinaine on valmistettu, kuten esimerkissä 7. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tablettien täyteaineita puristetaan kokoon, kuten on selostettu esimerkissä 3.

Esimerkki 12

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella päällystettyjä pellettejä	200 g
25	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa-asetatisukkinaatti	150 g
	Trietyylisitraatti	55 g
	Etanoli	1200 g
	Puhdistettu vesi	300 g

30 Tabletteja

	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	300 g
	Mikrokiteinen selluloosa	700 g

Välikerroksella päällystettyjä pellettejä valmistetaan esimerkin 10 mukaisesti. Suolistoliukoinen päällystyskerros suihkutetaan liuksena pelleteille. Suolistoliukoisella

päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja mikrokiteistä selluloosaa sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on selostettu esimerkissä 1.

Esimerkki 13

Ydinaine

5	(+)-5-fluori-2-[[[(4-syklopropyyli)metoksi-2-pyridinyyli]-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesium	200 g
	Sokeripalloymppejä	200 g
	Hydroksipropyyliselluloosa	75 g
	Puhdistettu vesi	1500 g

10 Välikerros

	Ydinaine	380 g
	Hydroksipropyyliselluloosa	38 g
	Talkki	65 g
	Magnesiumstearaatti	5 g

15	Puhdistettu vesi	760 g
----	------------------	-------

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella peitettyjä pellettejä	200 g
	Metakryylihappokopolymeeri	150 g
	Trietyylisitraatti	45 g
20	Mono- ja diglyseridejä	4 g
	Polysorbaatti 80	0,4 g
	Puhdistettu vesi	300 g

Tabletteja

25	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	100 g
	Mikrokiteinen selluloosa	250 g
	Magnesiumstearyylifumaraatti	1 g

30	Suspensiokerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa. (+)-5-fluori-2-[[[(4-syklopropyyli)metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumia suihkute- taan sokeripalloymppeille vesisuspensiosta, joka sisältää liuotettua sideainetta.	
----	---	--

Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupetilaitteessa. Suolistoliukoinen päällystyskerros suihkutetaan vesidispersiona pelleteille, jotka on päällystetty välikerroksella, leijupetilaitteessa.

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tabletin täyteaineita sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi käyttäen 10 mm pyöreitä meistejä.

Esimerkki 14

Suolistoliukoinen päällystyskerros

5	Välikerroksella päällystettyjä pellettejä	200 g
	Metakryylihappokopolymeeri	200 g
	Trietyylisitraatti	60 g
	Mono- ja diglyserideja	10 g
	Polysorbaatti 80	1 g
10	Puhdistettu vesi	391 g

Ulkopäällystyskerros

	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	471 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	6 g
15	Magnesiumstearaatti	0,2 g
	Puhdistettu vesi	120 g

Tabletteja

	Ulkopäällysteellä kerrostettuja pellettejä	140 g
20	Mikrokiteinen selluloosa	114 g
	Magnesiumstearyylifumaraatti	0,4 g

Välikerroksella peitettyjä pellettejä valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti. Suolistoliukoinen päällystyskerros ja ulkopäällystyskerros suihkutetaan pelleteille leijupetilaiteessa. Ulkopäällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tabletin täyteaineita puristetaan käyttäen tabletoimispuristinta, jossa on yksi ainoa meisti (12 mm pyöreä).

Esimerkki 15

Suolistoliukoinen päällystyskerros

	Välikerroksella päällystettyjä pellettejä	200 g
	Metakryylihappokopolymeeri	40 g
30	Trietyylisitraatti	12 g
	Mono- ja diglyserideja	2 g
	Polysorbaatti 80	0,2 g
	Puhdistettu vesi	78 g

Ulkopäällystyskerros

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	200 g
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	4 g
Magnesiumstearaatti	0,1 g

5

Tabletteja

Ulkopäällysteellä kerrostettuja pellettejä	69 g
Mikrokiteinen selluloosa	230 g
Magnesiumstearyylifumaraatti	0,7 g

- 10 Välikerroksella päällystettyjä pellettejä valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti. Suolistoliukoinen päällystyskerros ja suojapäällystyskerros suihkutetaan pelleteille leijupetilaitteessa. Tässä esimerkissä käytetyn suolistoliukoisen päällystyskerrosaineen määrä vastaa suolistoliukoisen päällystyskerroksen paksuutta, joka on noin 20 µm. Ulkopäällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tabletin Täyteaineita puristetaan käyttäen
- 15 tabletoimispuristinta, jossa on yksi ainoa meisti (10 mm pyöreä).

Esimerkki 16Suolistoliukoinen päällystyskerros

Välikerroksella päällystettyjä pellettejä	500 g
Selluloosa-asetaatiftalaatti	375 g
20 Dietyyliftalaatti	150 g
Asetoni	2000 g
Etanoli	2000 g

Tabletteja

25 Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	100 g
Mikrokiteinen selluloosa	300 g
Krosspovidoni	8 g
Natriumstearyylifumaraatti	1 g

Välikerroksella päällystettyjä pellettejä valmistetaan, kuten esimerkissä 13.

- 30 Suolistoliukoinen päällystyskerros levitetään leijupedissä asetoni/etanoliliuoksesta. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tabletin täyteaineita sekoi-
- tetaan ja puristetaan tableteiksi, kuten on esitetty esimerkissä 2.

Esimerkki 17Ydinaine

	5-karbometoksi-6-metyyli-2[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli	200 g
5	Sokeripalloymppejä	200 g
	Hydroksipropyyliselluloosa	25 g
	Puhdistettu vesi	623 g

Välikerros

	Ydinaine	200 g
10	Hydroksipropyyliselluloosa	20 g
	Talkki	34 g
	Magnesiumstearaatti	3 g
	Puhdistettu vesi	457 g

Suolistoliukoinen päällystyskerros

15	Välikerroksella päällystettyjä pellettejä	200 g
	Metakryylihappokopolymeeri	150 g
	Trietyylisitraatti	45 g
	Mono- ja diglyserideja	8 g
	Polysorbaatti 80	1 g
20	Puhdistettu vesi	250 g

Tabletteja

	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	100 g
	Mikrokiteinen selluloosa	232 g
25	Magnesiumstearyylifumaraatti	1 g

Suspensiokerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa käyttäen pohjaruiskutustekniikkaa. 5-karbometoksi-6-metyyli-2[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia suihkutetaan sokeripalloymppeille vesiliuoksesta, joka sisältää liuennutta sideainetta.

30	Valmistettu ydinaine peitetään välikerroksella leijupetilaitteessa hydroksipropyyliselluloosaluoksella, joka sisältää talkkia ja magnesiumstearaattia. Suolistoliukoinen päällystyskerros suihkutetaan vesidispersiona pelleteille, jotka on päällystetty välikerroksella leijupetilaitteessa.	
----	--	--

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä ja tabletin täyteaineita sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi käyttäen yhtä ainoaa tabletoimismestopuristinta (Korsch EK0), jossa on 11 mm pyöreitä meistejä. Tablettien kovuus mitattuna Schleuniger-kovuustestauslaitteessa on noin 170 N.

5 Esimerkki 18

Sama tablettiannostusmuoto kuin on selostettu esimerkissä 17, valmistetaan (+)-5-karbometoksi-6-metyyli-2[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumilla aktiivisena aineena.

Seuraavassa taulukossa I on esitetty tulokset suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien ja puristettujen tablettien happoresistanssista.

Taulukko I

Esimerkki No	Happoresistanssi, pellettejä (%)	Happoresistanssi, tabletteja (%)
1	95	93
10	95	86

Kommentit:

Happoresistanssi, tabletit osoittavat yllättäen, että esillä olevan keksinnön mukainen suolistoliukoinen päällystyskerros riittävästi kestää puristusta.

15 Vertailuesimerkki I

Tabletteja

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja omepratsolipellettejä

180 g

Mikrokiteinen selluloosa

219 g

20 Natriumstearyylifumaraatti

1 g

25 Losec® 40 mg kapsleista olevia omepratsolipellettejä sekoitetaan mikrokiteisen selluloosan ja natriumstearyylifumaraatin kanssa ja puristetaan tableteiksi käyttäen yhtä ainoaa tabletoimismestopuristinta. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien Vickers-kovuudeksi mitattiin 22. Tabletoimistyoäkalu on pyöreä ja sen halkaisija on 10 mm. Puristusvoima asetetaan arvoon 3,7 kN.

Vertailuesimerkki IITabletteja

Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja lansopratsoli-pellettejä

276 g

5 (Lanzo® 30 mg kapselien sisältö)

Mikrokiteinen selluloosa

644 g

10 Lansopratsolipellettejä sekoitetaan mikrokiteisen selluloosan kanssa ja tabletoidaan yhdessä ainoassa tabletoimismestopuristimessa. Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien Vickers-kovuudeksi mitattiin 18. Tabletoimistyökalu on pyöreä ja sen halkaisija on 12 mm. Puristusvoima asetetaan arvoon 3,6 kN.

Vertailuesimerkki IIIYdinaine

Magnesiumomepratsoli

15,0 kg

Sokeripalloymppejä

15,0 kg

15 Hydroksipropyylimetyyliselluloosa

2,25 kg

Puhdistettu vesi

40 kg

Välikerros

Ydinaine

15,0 kg

20 Hydroksipropyyliselluloosa

1,5 kg

Talkki

2,57 kg

Magnesiumstearaatti

0,21 kg

Puhdistettu vesi

30 kg

25 Suolistoliukoinen päällystyskerros

Välikerroksella päällystettyjä pellettejä

200 g

30 Suolistoliukoista päällystyskerrosainetta käytetään, kuten on selostettu julkaisussa Drugs Made In Germany 37, no. 2 (1994), s. 53, Taulukko I, Formulaatti no 9. Edellä olevan viitteen mukaisesti lasketun päällystyspolymeerin määrä on 40 % (p/p).

Ulkopäälystyskerros

	Suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja pellettejä	291 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	4 g
	Magnesiumsteraatti	0,2 g
5	Puhdistettu vesi	80 g

Tabletteja

	Ulkopäälysteellä kerrostettuja pellettejä	75 g
	Mikrokiteinen selluloosa	174 g
10	Natriumstearyylifumaraatti	0,6 g

Suspensiokerrostus suoritetaan leijupetilaitteessa. Omepratsolimagnesiumia suihkutetaan sokeripalloympeille vesisuspensiosta, joka sisältää liennuttajaa.

- 15 Välikerros, suolistoliukoinen päällystyskerros ja ulkopäälystekerros suihkutetaan pelleteille leijupetilaitteessa. Ulkopäälystekerros levitetään pellettien estämiseksi tarttumasta toisiinsa ennen tabletointia. Ulkopäälysteellä kerrostettuja pellettejä ja tablettitäyteaineita tabletoidaan, kuten esimerkissä 2. Puristusvoiman ylärajaksi asetetaan 5 kN.

- 20 Seuraavassa taulukossa II on esitetty tulokset testeistä suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen pellettien ja puristettujen tablettien happoresistanssista.

Taulukko II

Vertailuesimerkki No	Happoresistanssi, pellettejä (%)	Happoresistanssi, tabletteja (%)
I	97	6
II	98	25
III	98	82

Kommentteja:

- 25 Kuten nähdään esitetyistä arvoista tutkittujen tuotteiden, mukaanluettuna molemmat markkinoidut tuotteet (vertailuesimerkki I ja II) suolistoliukoisella päällystyskerroksella ei ole niitä mekaanisia ominaisuuksia, joita vaaditaan tableteiksi puristamista varten.

Aktiivisen aineen valmistus

- Esimerkissä käytettyjä 5-fluori-2[[4-syklopropyyli]metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumia ja 5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-demetoksi-2-pyridinyyli]metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia on selostettu julkaisussa WO 90/06925 ja WO 91/19712. Joitakin sen yksittäisiä enantiomeereja valmistetaan alla olevien esimerkkien A-E mukaisesti.

Esimerkki A. (+)-5-fluori-2[[4-syklopropyyli]metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistus

- Kahden alueisomeerisen mantelihappoesterin, nimittäin 5-fluori-2[[4-syklopropyyli]metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin ja 6-fluori-2[[4-syklopropyyli]metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin (5,0 g, 9,8 mmol) seoksen diastereomeereja jaettiin viiteen osaan ja kukin osa kromatografoitiin käänteisfaasikolonnilla (HPLC, Kromasil C8) diastereomeerien erottamiseksi.
- Stereoisomeerit erotettiin helposti eluomalla 0,1 M ammoniumasetatin vesiliuoksen ja asetonitriilin (67,5/32,5) seoksella. Kumpikin erottunut diastereomeeri käsitti kuitenkin molempien alueisomeerien seoksen. Näitä välituotteita käytettiin suoraan niiden liuoksina hydrolyysivaiheen aikana. Lipofiilisemmän diastereomeerin asetonitriili/vesiliuokseen lisättiin NaOH:n 1 M vesiliuoksia, kunnes pH oli noin 12-13.
- Viiden minuutin jälkeen liuokset neutraloitiin NH_4Cl :n 3,0 M vesiliuoksilla, minkä jälkeen liuokset kustakin valmistuksesta yhdistettiin ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaattilla ja liuottimet poistettiin filmihaihdutuksella. Lisäämällä 30 ml asetonitriiliä saatiin tuote kiteytymään ja suodatuksen jälkeen saatiin 260 mg (16 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, so. 152-154°C.
- Optinen puhtaus (e.e) analysoitiin kiraalikolonnikromatografialla 91,2 %:ksi. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +208,6^\circ$ (c = 0,5 %, kloroformi).

Esimerkki B. (+)-5-fluori-2[[4-syklopropyyli]metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumsulan valmistus

- Magnesiumia (7,1 mg, 0,29 mmol) liuotetaan ja saatetaan reagoimaan metanolin kanssa 40°C:ssa katalyyttisellä määrällä metyleenikloridia. Reaktio suoritetaan typpiatmosfäärissä ja on loppu kahdessa tunnissa. (+)-5-fluori-2[[4-syklopropyyli]metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (200 mg, 0,58 mmol), joka on saatu, kuten esimerkissä A, lisättiin sen jälkeen, kun magnesiummetoksidi-liuos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan. Seosta sekoitetaan kaksi tuntia, minkä jäl-

- keen pieni määrä vettä (0,05 ml) lisätään. Vielä tunnin sekoituksen jälkeen pieni määrä epäorgaanisia suoloja poistetaan suodattamalla. Liuos väkevöidään rotavaporissa, kunnes 2 ml liuosta on jäljellä. Jäähdyttäen ja sekoittaen lisätään vettä tipotain, jolloin saadaan tuote saostumaan. Suodatuksen jälkeen tuote käsitellään pienellä (ished) määrällä vettä ja kuivataan tyhjässä. Saadaan 97 mg (47 %) otsikon yhdistettä valkoisena jauheena. $[\alpha]^{20}_D = +191,3^\circ$ (c = 1,0 %, DMSO).

Esimerkki C. (+)-5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistus

- Kahden alueisomeerisen mantelihappoesterin, nimittäin 5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolia ja 6-karbometoksi-5-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolia (1,8 g, 3,3 mmol) seoksen diastereomeerien raakatuotetta jaettiin kolmeen osaan. Kukin osa kromatografoitiin käänteisfaasikolonissa (HPLC, Kromasil C8) diastereomeerien erottamiseksi. Stereoisomeerit erotettiin helposti eluomalla seoksella, jossa oli ammoniumasetatin 0,1 M vesiliuoksen ja asetonitriliä (70/30), mutta kukin erottunut diastereomeeri käsitti kahden alueisomeerien seoksen. Näitä välituotteita käytettiin suoraan niiden liuoksina hydrolyysien aikana. Lipofiilimpien diastereomeerien asetonitrili/vesiliuoksiin lisättiin natriumhydroksidin 1 M vesiliuoksia, kunnes pH oli noin 12-13. Viiden minuutin jälkeen liuokset neutraloitiin NH_4Cl :n 3,0 M vesiliuoksilla. Liuokset kustakin valmistuksesta yhdistettiin ja uutettiin metyleenikloridilla, minkä jälkeen orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuottimien poistaminen ja jäännöksen fleshkromatografointi (piigeeli, metanoli-metyleenikloridigradiendi 1-8 %) antoi 250 ml keltaista öljyä. Tuote kiteytettiin lisäämällä asetonitriliä (3 ml) ja suodatuksen jälkeen saatiin 210 mg (32 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 171-173°C. $[\alpha]^{20}_D = +153,1^\circ$ (c = 0,5 %, kloroformi).

Esimerkki D. (+)-5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan valmistus

- Seokseen, jossa oli (+)-5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (200 mg, 0,51 mmol) ja etanolia (10 ml) lisättiin natriumhydroksidin 2,0 M vesiliuosta (0,26 ml, 0,51 mmol). Liuotin poistettiin filmihaihdutuksella, minkä jälkeen jäännös liuotettiin 2-butanoniin (1 ml). Toluena (5 ml) lisättiin tipottaen sekoittaen. Muodostunut sakka poistettiin sentrifu-

goimalla ja pestiin dietyylieetterillä. Saatiin 170 mg (81 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. (hajoaa) 170-173°C. $[\alpha]^{20}_D = +93,6^\circ$ (c = 1 %, metanoli).

Esimerkki E. (+)-5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumsuolan valmistus

- 5 (+)-5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolaa (100 mg, 0,24 mmol), joka on saatu, kuten esimerkissä D, liuotettiin veteen (2 ml) ja $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (25 mg, 0,12 mmol) liuotettuna veteen (1 ml) lisätään tipottain. Muodostunut sakka erotetaan sentrifugoimalla ja käsitellään vedellä. Tuote kuivataan kuivatuslaitteessa ja saadaan 84 mg (871 %) valkoista jauhetta. $[\alpha]^{20}_D = +170^\circ$ (c = 0,5 %, DMSO).
- 10

Patenttivaatimukset

1. Suun kautta otettava tabletoitu farmaseuttinen moniyksikköannostusmuoto, joka sisältää tablettitäyteaineita ja ydinaineen erillisiä suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja yksikköjä, jotka sisältävät aktiivista ainetta 5-fluori-2[[4-syklopropyyli-
 5 limetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia tai 5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia tai jotakin sen yksittäistä enantiomeeriä tai alkalimetallisuolaa, mahdollisesti sekoitettuna emäksisten aineiden kanssa, päällystettynä yhdellä tai useammalla kerroksella, joista ainakin yksi on suolistoliukoinen päällystyskerros, jolloin suolistoliukoisella päällystyskerroksella on sellaiset mekaaniset ominaisuudet, että tablettitäyteaineiden kanssa sekoitettujen erillisten yksikköjen kokoonpuristaminen tabletoiduksi moniyksikköannostusmuodoksi ei merkittävästi vaikuta yksittäisiin suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksikköjen happoresistanssiin.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että
 15 aktiivinen aine on 5-fluori-2[[4-syklopropyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli tai jokin sen yksittäinen enantiomeeri tai alkalimetallisuola.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että aktiivinen aine on 5-karbometoksi-6-metyyli-2[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli tai jokin sen yksittäinen enantiomeeri tai alkali-
 20 metallisuola.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että erillisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksikköjen happoresistenssi on USA:n farmakopean suolistoliukoisesti päällystetyille tuotteille asetettujen vaatimusten mukainen.
- 25 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että yksittäisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksiköiden happoresistanssi ei alene enemmän kuin 10 % erillisten yksikköjen puristuksen aikana tabletoiduksi moniyksikköannostusmuodoksi.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että
 30 erillisiä yksikköjä peittävä suolistoliukoinen päällystyskerros sisältää pehmennetyn suolistoliukoisen päällystyskerrosaineen.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että suolistoliukoinen päällystyskerros, joka peittää erillisiä yksikköjä, on ainakin 10 µm paksu.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että erilliset suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetut yksiköt on edelleen peitetty ulkopäällystekerroksella, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita.
- 5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että annostusmuoto on jaettavissa.
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että annostusmuoto on dispergoitavissa erillisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksikköjen suspensioksi vesipitoisessa nesteessä.
- 10 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että mahdollisesti levitetty yksi tai useampi välikerros sisältää farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita, jotka ovat liukoisia tai liukenemattomia, mutta hajoavat veteen, ja mahdollisesti emäksisiä yhdisteitä.
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että ydinaine on aktiivisella aineella kerrostettu ympäri.
- 15 13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että ympörien koko on 0,1-2 mm.
- 20 14. Menetelmä tabletoidun farmaseuttisen moniyksikköannostusmuodon valmistamiseksi, joka sisältää tablettitäyteaineita ja erillisiä suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettuja yksikköjä ydinaineesta, joka sisältää aktiivista ainetta, kuten on määritelty vaatimuksessa 1, mahdollisesti sekoitettuna emäksisten yhdisteiden kanssa, jossa ydinaine on mahdollisesti peitetty yhdellä tai useammalla välikerroksella ja lisäksi peitetty yhdellä tai useammalla suolistoliukoisella päällystyskerroksella, minkä jälkeen erilliset suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetut yksiköt sekoitetaan tablettien täyteaineiden kanssa ja puristetaan tabletksi ja jolloin suolistoliukoisella
- 25 päällystyskerroksella on sellaiset mekaaniset ominaisuudet, että erillisten yksikköjen puristaminen tablettitäyteaineiden kanssa tabletoiduksi moniyksikköannostusmuodoksi ei merkittävästi vaikuta erillisten suolistoliukoisella päällysteellä kerrostettujen yksikköjen happoresistanssiin.
- 30 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen tabletoitu annostusmuoto, **tunnettu** siitä, että erilliset suolistoliukoisella päällysteellä kerrostetut yksiköt on lisäksi päällystetty ulkopäällystekerroksella ennen erillisten yksikköjen puristamista tabletoiduksi moniyksikköannostusmuodoksi.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen tabletoitu annostusmuoto käytettäväksi terapiassa.
17. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen tabletoitu annostusmuoto käytettäväksi ehkäistäessä mahahapon eritystä nisäkkäissä ja ihmisessä.
- 5 18. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen tabletoitu annostusmuoto käytettäväksi hoidettaessa maha-suolistotulehdussairauksia nisäkkäissä ja ihmisessä.
19. Menetelmä mahahapon erityksen ehkäisemiseksi nisäkkäissä ja ihmisessä antamalla tarpeessa olevalle isännälle terapeuttisesti tehokas annos jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukaista tabletoitua moniyksikköannostusmuotoa.
- 10 20. Menetelmä maha-suolistotulehdussairauksien hoitamiseksi nisäkkäissä ja ihmisessä antamalla tarpeessa olevalle isännälle terapeuttisesti tehokas annos jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukaista tabletoitua moniyksikköannostusmuotoa.
21. Läpipuristettava rakkulapakkaus, tunnettu siitä, että se sisältää jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukaista tabletoitua moniyksikköannostusmuotoa.