



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 699 302 B1**

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61K 31/4439** (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/58 (2006.01)
A61K 9/62 (2006.01)

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 01252/08

(73) Inhaber:
Mepha GmbH, Dornacherstrasse 114
4147 Aesch (CH)

(22) Anmeldedatum: 11.08.2008

(43) Anmeldung veröffentlicht: 15.02.2010

(72) Erfinder:
Marco Spitz, 79589 Binzen (DE)

(24) Patent erteilt: 15.03.2012

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.03.2012

(74) Vertreter:
Braunpat Braun Eder AG, Reussstrasse 22
4054 Basel (CH)

(54) **Orale pharmazeutische Formulierung für Omeprazol, enthaltend eine spezifische Trennschicht.**

(57) Die Erfindung betrifft eine magensaftresistente orale pharmazeutische Formulierung, enthaltend Omeprazol, ein (erd-)alkalisches Salz von Omeprazol, ein Enantiomeres von Omeprazol oder ein (erd-)alkalisches Salz eines Enantiomeren von Omeprazol, worin die Trennschicht zwischen Wirksubstanz und magensaftresistentem Überzug ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke enthält.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine magensaftresistente orale pharmazeutische Formulierung für Omeprazol, ein alkalisches Salz von Omeprazol, ein Enantiomeres von Omeprazol oder ein alkalisches Salz eines Enantiomeren von Omeprazol, enthaltend eine spezifische Trennschicht. Die Trennschicht zwischen Wirksubstanz und Überzug enthält ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke.

[0002] In der Patentschrift EP 5129 wurden substituierte 2-(Pyridylmethylsulfinyl)-1H-Benzimidazole, sogenannte Prazole, z.B. die heute kommerziell erhältlichen Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol und Rabeprazol, und ihre Eigenschaft als wirksame Protonenpumpe-Inhibitoren beschrieben. Esomeprazol ist die Bezeichnung für das S-Enantiomere von Omeprazol, S-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol. Omeprazol wirkt als Hemmer der Sekretion von Magensäure und eignet sich zur Verwendung als Antiulkusmittel und zur Prävention und Behandlung von mit einer Überproduktion von Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen. Es ist bekannt, dass Pyridylmethylsulfinyl-Benzimidazole wie Omeprazol in Gegenwart von Feuchtigkeit, aber auch von organischen Lösungsmitteln, relativ instabil sind. Besonders instabil sind sie in saurer Umgebung. Eine Möglichkeit, Derivate mit höherer Stabilität zu erhalten, ist die Bildung von (erd-)alkalischen Salzen, z.B. Natrium- oder Magnesiumsalzen, beispielsweise wie für Omeprazol in der Patentschrift EP 124 495 beschrieben.

[0003] Omeprazol wird üblicherweise mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Dabei hat sich als vorteilhaft herausgestellt, eine Trennschicht zwischen der Wirksubstanz (in Form der freien Base oder in Form eines Alkali- oder Magnesiumsalzes) und dem magensaftresistenten Überzug vorzusehen. In der europäischen Patentschrift EP 0 342 522 wird vorgeschlagen, ein säurelabiles Pyridylmethylsulfinyl-Benzimidazol zuerst mit einem wenig wasserlöslichen Feinstoff wie Magnesiumoxid, Siliciumanhydrid, Calciumsilikat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Aluminiumhydroxid, Calciumstearat oder Sucrose-Festsäureester und einem wenig wasserlöslichen Filmmaterial, z.B. Ethylcellulose oder Polyvinylacetat zu überziehen. Danach wird der übliche magensaftresistente Film aufgetragen, z.B. Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymer oder Polyvinylacetatphthalat. Gegenüber wasserlöslichen Überzügen weisen diese vorgeschlagenen Trennschichten Vorteile auf.

[0004] In EP 773 025 wird vorgeschlagen, das säurelabile Pyridylmethylsulfinyl-Benzimidazol gemischt mit Hydroxypropylmethylcellulose und Talkum auf einen Kern aufzutragen und dann mit einer Trennschicht aus Hydroxypropylmethylcellulose und Talkum (und gegebenenfalls Titanoxid als Weisspigment) zu überziehen. Darüber wird der magensaftresistente Überzug aus Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymer und Weichmachern, z.B. Triethylcitrat, aufgetragen.

[0005] In der internationalen Patentanmeldung WO 2006/085335 wird vorgeschlagen, den säurelabilen Wirkstoff mit einer Trennschicht eines wasserunlöslichen Polymers, z.B. Ethylcellulose, Polyvinylacetat, Acryl-Polymere und -Copolymere wie Eudragit RL, Eudragit L, Eudragit RS 30D oder Mischungen davon, zu überziehen. Diesem Polymer wird ein organischer Stabilisator beigelegt, beispielsweise Meglumin oder Tromethamin oder Mischungen davon, ferner gegebenenfalls Weichmacher, z.B. Polyethylenglykol, Castoröl, Sebacinsäuredibutylester, Triethylcitrat oder Mischungen davon, und Talkum, um das Verkleben zu verhindern. Danach wird der magensaftresistente Überzug aus Celluloseacetatphthalat, Hydroxymethylcellulose, Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymer oder Shellack aufgetragen.

[0006] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bemerkenswert stabile Formen von Tabletten, Minipillen, Pellets, Filmpillen, Kapseln und Granulaten von Omeprazol, beispielsweise von Esomeprazol, erhalten werden, wenn man Omeprazol, ein (erd-)alkalisches Salz von Omeprazol, ein Enantiomeres von Omeprazol oder ein (erd-)alkalisches Salz eines Enantiomeren von Omeprazol mit einer spezifischen Trennschicht zwischen Wirksubstanz und magensaftresistentem Überzug versieht, wobei die Trennschicht ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke enthält.

[0007] Ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer ist beispielsweise unter dem Handelsnamen Kollicoat® IR erhältlich. Kollicoat® IR hat ausgezeichnete filmbildende Eigenschaften, niedrige Viskosität in einer Aufsprühhaltung von bis zu 25% Polymerkonzentration, und die Trennschicht bleibt flexibel, klebt nicht und ergibt ohne zusätzlichen Weichmacher eine glatte Oberfläche.

[0008] Erbsenstärke (gegebenenfalls modifiziert) ist beispielsweise unter dem Handelsnamen Lycoat® erhältlich. Lycoat® ergibt ebenfalls eine flexible, nicht klebrige Trennschicht und eine glatte Oberfläche und lässt sich leicht auf Wirkstoffkerne aufsprühen. Die Viskosität lässt sich einfach an vorhandene Sprüngeräte anpassen.

[0009] Die Trennschicht kann noch weitere Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Talkum, Kieselsäuren (Syloid®) und dergleichen.

[0010] Sowohl Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer als auch gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke sind leicht aufzutragen und ergeben Trennschichten von gleichbleibender Qualität, die die Eigenschaften des Wirkstoffs nicht beeinflussen, diesen vor Licht, Feuchtigkeit und insbesondere Säure schützen, jedoch die Auflösung des Wirkstoffes im Darm in keiner Weise behindern.

[0011] Die Erfindung umfasst gleichermassen ein Verfahren zur Herstellung von festen, mit einem magensaftresistenten Überzug versehenen oralen Darreichungsformen, enthaltend Omeprazol, ein alkalisches Salz von Omeprazol, ein Enantiomeres von Omeprazol oder ein alkalisches Salz eines Enantiomeren von Omeprazol, worin der Wirkstoff gegebenenfalls mit Zusatzstoffen auf einen Kern aufgetragen, dann mit einer Trennschicht, enthaltend ein Polyvinylalkohol-Poly-

ethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke überzogen und schliesslich mit einem magensaftresistenten Überzug, enthaltend Celluloseacetatphthalat, Hydroxymethylcellulose, Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymer und/oder Shellack versehen wird.

[0012] Besonders bevorzugt ist die Formulierung, worin der Wirkstoff das Magnesiumsalz von Esomeprazol ist, insbesondere in Form von dessen Hydraten wie Dihydrat und Trihydrat.

[0013] Ganz besonders bevorzugt ist die Formulierung, worin der Wirkstoff Esomeprazol-Magnesium Dihydrat ist.

[0014] Als feste orale Darreichungsformen werden Tabletten, Minitabletten, Pellets, Filmtabletten, Kapseln, beispielsweise Weichgelatine kapseln, Granulate und verwandte Formen in Betracht gezogen.

[0015] Die Darreichungsformen bestehen neben Omeprazol, einem alkalischen Salz von Omeprazol, einem Enantiomeren von Omeprazol oder einem alkalischen Salz eines Enantiomeren von Omeprazol gegebenenfalls noch aus folgenden Optimierungsstoffen oder sogenannten Hilfsstoffen, die pharmazeutisch akzeptable orale Dosisformen bilden:

[0016] In Betracht gezogene Hilfsstoffe für feste orale Darreichungsformen sind Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Xanthan, Guargummi, Siliciumdioxid, Magnesiumaluminiumsilikat, Calciumsilikat, Calcium- und Magnesiumphosphate), Aluminiumoxid, Titandioxid, Verdünner (z.B. Calciumcarbonat, Calciumsulfat, hydrogeniertes vegetables Öl, Kaolin, Magnesiumcarbonat, Talkum, Natriumchlorid), Binder (z.B. Guargummi, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Tragant, Alginat, Carboxymethylcellulose-Calcium oder -Natrium, Carrageen, Xanthan), Sprengmittel (z.B. Croscarmellose, Crospovidon (vernetztes Polyvinylpyrrolidon), kolloidales Siliciumdioxid, Natrium-Stärke-Glykolat, Natriumcarboxymethylstärke), Gleitmittel (z.B. kolloidales Siliciumdioxid, Stärke, tribasisches Calciumphosphat, Talkum) und Formentrennmittel (z.B. Calciumstearat, Zinkstearat, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Fumarsäure, Glycerinmonostearat, Glycerinpalmitostearat, Mineralöl, Natriumbenzoat, Natriumlaurylsulfat, Natriumstearylumarat, Talkum, gehärtetes Ricinusöl, hydrogeniertes Castoröl).

[0017] Filmtabletten enthalten gegebenenfalls zusätzlich Filmbildner (z.B. Carboxymethylcellulose-Natrium, Carnaubawachs, Celluloseacetatphthalat, Cetylalkohol, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylalkohol (PVA), Polymethacrylat, mikrokristallines Wachs, Schellack, Talkum, Titandioxid), Suspendierhilfsmittel (z.B. hochdisperses Siliciumdioxid, Kaolin, Talkum), Gleitmittel (z.B. Calciumstearat, Magnesiumstearat, Glycerinmonostearat, Glycerinpalmitostearat, Mineralöl, Natriumbenzoat, Natriumlaurylsulfat, Natriumstearylumarat, Stearinsäure, Talkum, Zinkstearat, hydrogeniertes Castoröl) und Farbpigmente (z.B. Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin verlackt, Erythrosin verlackt).

[0018] Weitere in Betracht gezogene Hilfsstoffe sind Polyhydroxyverbindungen, beispielsweise Ethylenglykol, Propylenglykol oder Butylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Tetraethylenglykol und Polyethylenglykol, Glycerin oder teilweise mit Ethylenoxid veretherter Glycerinderivate. Diese flüssigen Hilfsstoffe werden nur in solchen Mengen eingesetzt, dass der Wirkstoff in pulverförmigem Zustand verbleibt.

[0019] Es können auch Stickstoff enthaltende basische organische Verbindungen zugesetzt werden, beispielsweise Lysin, Arginin, Histidin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Propanolamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Meglumin, Tromethamin, Cholin, Procain (4-Aminobenzoessäure-diethylaminoethylester), Chloroprocain oder Procainamid.

[0020] Zucker sind ebenfalls geeignete Hilfsstoffe für Omeprazol, beispielsweise Mannit, Sorbit, Dextrine, Maltodextrine, Inositol, Isomalt, Lactit, Maltit und Xylit, oder der oben erwähnte Aminozucker Meglumin.

[0021] Einer oder mehrere der obenerwähnten Zusatzstoffe können statt dem Wirkstoff oder zusätzlich zum Wirkstoff auch der Trennschicht aus Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke beigemischt werden, beispielsweise Siliciumdioxid, Titandioxid, Talkum oder ein Farbpigment. Es ist auch möglich, der Trennschicht eine Base zuzusetzen, beispielsweise eine anorganische Base wie Natriumhydroxid oder eine organische Base, beispielsweise eines der obengenannten organische Amine.

[0022] Als Kapseln kommen beispielsweise Weichgelatine-, Hartgelatine-, HPMC-, Polysaccharid- oder Stärkekapseln als Steckkapseln, geschweisste oder verklebte Kapseln, von verschiedener Grösse, Farbe und Wassergehalt, in Betracht.

[0023] Granulate, beispielsweise abgefüllt in Sachets oder Flaschen und dergleichen, enthalten üblicherweise die oben genannten Verdünner, Binder, Sprengmittel und Gleitmittel.

[0024] Bevorzugt sind die in den Beispielen beschriebenen Verfahren und Produkte.

[0025] Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung, stellen aber keine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes dar.

Beispiel 1

[0026]

Pos.	Material	Menge [kg]
1	Wirkstoffpellets	150.00

CH 699 302 B1

Pos.	Material	Menge [kg]
2	Kollicoat IR	27.00
3	Natriumhydroxid	0.10
4	Talkum	11.40
5	Siliciumdioxid, hochdispers	8.00
6	Titandioxid	3.50
7	Wasser	340.00
	Gesamtmenge Pellets nach der Isolierung	200.00

[0027] Natriumhydroxid wird in 90 kg Wasser unter Rühren gelöst; anschliessend wird in der Lösung Talkum, Siliciumdioxid und Titandioxid suspendiert. Diese Suspension wird in eine Lösung von Kollicoat IR in 250 kg Wasser eingerührt. Mit der entstandenen Überziehflüssigkeit werden in einem Wirbelschichtüberziehgerät die Wirkstoffpellets mit einem Film überzogen. Die Produkttemperatur beim Überziehen sollte zwischen 35 und 40 °C liegen. Nach dem Überziehen werden die Pellets noch 2 Std. bei 60 °C Zuluft nachgetrocknet.

Beispiel 2**[0028]**

Pos.	Material	Menge [kg]
1	Wirkstoffpellets	140.00
2	Kollicoat IR	20.00
3	Talkum	10.00
4	Titandioxid	3.00
5	Wasser	280.00
	Gesamtmenge Pellets nach der Isolierung	173.00

[0029] Talkum und Titandioxid werden in 80 kg Wasser suspendiert. Diese Suspension wird in eine Lösung von Kollicoat IR in 200 kg Wasser eingerührt. Mit der entstandenen Überziehflüssigkeit werden in einem Wirbelschichtüberziehgerät die Wirkstoffpellets mit einem Film überzogen. Die Produkttemperatur beim Überziehen sollte zwischen 25 und 30 °C liegen. Nach dem Überziehen werden die Pellets noch 2 Std. bei 50 °C Zuluft nachgetrocknet.

Beispiel 3**[0030]**

Pos.	Material	Menge [kg]
1	Wirkstoffpellets	150.00
2	Lycoat RS 780 (modifizierte Erbsenstärke)	27.00
3	Talkum	13.00
4	Titandioxid	5.00
5	Wasser	350.00
	Gesamtmenge Pellets nach der Isolierung	195.00

[0031] Talkum und Titandioxid werden in 80 kg Wasser suspendiert. Diese Suspension wird in eine Lösung von Lycoat RS 780 in 270 kg Wasser eingerührt. Mit der entstandenen Überziehflüssigkeit werden in einem Wirbelschichtüberziehgerät die Wirkstoffpellets mit einem Film überzogen. Die Produkttemperatur beim Überziehen sollte zwischen 35 und 40 °C liegen. Nach dem Überziehen werden die Pellets noch 2 Std. bei 55 °C Zuluft nachgetrocknet.

Beispiel 4**[0032]**

Pos.	Material	Menge [kg]
1	Wirkstoffpellets	150.00
2	Lycoat RS 780 (modifizierte Erbsenstärke)	17.00
3	Talkum	8.00
4	Titandioxid	3.75
5	Eisenoxid rot	1.25
6	Wasser	200.00
	Gesamtmenge Pellets nach der Isolierung	180.00

[0033] Talkum, Eisenoxid rot und Titandioxid werden in 50 kg Wasser suspendiert. Diese Suspension wird in eine Lösung von Lycoat RS 780 in 150 kg Wasser eingerührt. Mit der entstandenen Überziehflüssigkeit werden in einem Wirbelschicht-überziehgerät die Wirkstoffpellets mit einem Film überzogen. Die Produkttemperatur beim Überziehen sollte zwischen 35 und 40 °C liegen. Nach dem Überziehen werden die Pellets noch 2 Std. bei 55 °C Zuluft nachgetrocknet.

Beispiel 5**[0034]**

Pos.	Material	Menge [kg]
1	Wirkstoffpellets	120.00
2	Kollicoat IR	5.50
3	Lycoat RS 780 (modifizierte Erbsenstärke)	5.50
4	Talkum	5.50
5	Titandioxid	3.50
6	Wasser	110.00
	Gesamtmenge Pellets nach der Isolierung	140.00

[0035] Talkum und Titandioxid werden in 40 kg Wasser suspendiert. Diese Suspension wird in eine Lösung von Lycoat RS 780 und Kollicoat IR in 110 kg Wasser eingerührt. Mit der entstandenen Überziehflüssigkeit werden in einem Wirbelschichtüberziehgerät die Wirkstoffpellets mit einem Film überzogen. Die Produkttemperatur beim Überziehen sollte zwischen 40 und 45 °C liegen. Nach dem Überziehen werden die Pellets noch 2 Std. bei 60 °C Zuluft nachgetrocknet.

Patentansprüche

1. Magensaftresistente orale pharmazeutische Formulierung, enthaltend Omeprazol, ein (erd-)alkalisches Salz von Omeprazol, ein Enantiomeres von Omeprazol oder ein (erd-)alkalisches Salz eines Enantiomeren von Omeprazol, worin die Trennschicht zwischen Wirksubstanz und Überzug ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke enthält.
2. Formulierung gemäss Anspruch 1, worin die Trennschicht zwischen Wirksubstanz und Überzug ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol Pfropfcopolymer enthält.
3. Formulierung gemäss Anspruch 1, worin die Trennschicht zwischen Wirksubstanz und Überzug modifizierte Erbsenstärke enthält.
4. Formulierung gemäss Anspruch 1, enthaltend Omeprazol.
5. Formulierung gemäss Anspruch 1, enthaltend ein (erd-)alkalisches Salz von Omeprazol.
6. Formulierung gemäss Anspruch 1, enthaltend Esomeprazol.
7. Formulierung gemäss Anspruch 1, enthaltend ein (erd-)alkalisches Salz von Esomeprazol.
8. Formulierung gemäss Anspruch 1, enthaltend das Magnesiumsalz von Esomeprazol.

9. Formulierung gemäss Anspruch 1 enthaltend Esomeprazol-Magnesium Dihydrat.
10. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9 als Mittel zur Bekämpfung von Ulkus und zur Prävention und Bekämpfung von mit einer Überproduktion von Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen.
11. Verfahren zur Herstellung von festen mit einem magensaftresistenten Überzug versehenen oralen Darreichungsformen enthaltend Omeprazol, ein (erd-)alkalisches Salz von Omeprazol, ein Enantiomeres von Omeprazol oder ein (erd-)alkalisches Salz eines Enantiomeren von Omeprazol, worin der Wirkstoff gegebenenfalls mit Zusatzstoffen auf einen Kern aufgetragen, dann mit einer Trennschicht enthaltend ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer und/oder gegebenenfalls modifizierte Erbsenstärke überzogen und schliesslich mit einem magensaftresistenten Überzug, enthaltend Celluloseacetatphthalat, Hydroxymethylcellulose, Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymer und/oder Shellack versehen wird.