



F1000093422B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****93422****(15) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 04 1995****(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5****A 61K 31/44****S U O M I - F I N L A N D****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	891650
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	06.04.89
(24) Alkupäivä - Löpdag	06.04.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	19.11.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
18.05.88 JP 63-121233 P	

(71) Hakija - Sökande**1. Eisai Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, (JP)****(72) Keksijä - Uppfinnare****1. Saeki, Yasuharu, 23-20, Umezono 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
2. Koyama, Moritoshi, 15-5, Kubogaoka 3-chome, Moriyacho, Kitasouma-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
3. Watanabe, Sumio, 14-2, Nakayoshiike, Saitoh, Fusocho, Niwa-gun, Aichi, Japan, (JP)
4. Aoki, Shigeru, Espoa Ginan 1-A, 98, Tokudanishi, 2-chome, Ginancho, Hashima-gun, Gifu, Japan, (JP)****(74) Asiamies - Ombud: Keijo Heinonen Oy****(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning****Menetelmä oraalisen, hapossa pysymättömän bentsimidatsoliyhdisteiden sisältävän valmisteeseen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett peroralt preparat som innehåller en syraostabil
benzimidazolderivat****(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer****FI A 871913 (A 61K 31/44), FI A 871914 (A 61K 9/20)****(57) Tiivistelmä - Sammandrag**

Keksintö käsittää hapossa pysymättömän yhdisteen sisältävän oraalisen valmisteeseen, joka käsittää (1) ytimen, joka sisältää hapossa pysymättömän yhdisteen, (2) ensimmäisen kerroksen, joka on pinnoitettu ytimen päälle ja joka käsittää vaikeasti veteen liukenevan, filmiä muodostavan materiaalin ja hienojakoisia partikkeleita vaikeasti veteen liukenevaa ainetta, materiaaliin suspendoituna, ja (3) ensimmäisen kerroksen päälle pinnoitetun toisen kerroksen, joka muodostaa enterofilmin. Hapossa pysymättömän yhdiste on bentsimidatsoliyhdiste.

Uppfinningen innefattar en i syra ostabil förening, som innehåller (1) en kärna, som innehåller en i syra ostabil förening, (2) ett första skikt, belagt på kärnan, som består av knappt vattenlösligt, filmformande material och fina partiklar av knappt vattenlösligt ämne, suspenderade in i materialet, och (3) ett andra skikt, belagt på det första skiktet, av en enterofilm. Den i syran ostabila föreningen är en benzimidazolförening.

MENETELMÄ ORAALISEN, HAPOSSA PYSYMÄTÖNTÄ BENTSIMIDATSOLIJOHDANNAISTA SISÄLTÄVÄN VALMISTEEN VALMISTAMISEKSI

Tämä keksintö koskee menetelmää uuden stabiloidun bentsimidatsolijohdannaisista sisältävän oraalisen valmisteen valmistamiseksi.

Tekniikan taso

Bentsimidatsolijohdannaiset, joilla on H^+-K^+-ATP :aasia inhiboiva vaikutus, ja joita nyt kehitellään, ovat käyttökelpoisia hoidettaessa ruoansulatushaavoja, koska ne voimakkaasti alentavat vatsahapon eritystä. Koska näillä yhdisteillä on voimakaat ja pitkään jatkuvat vaikutukset, ne herättävät huomiota uusina lääkkeinä ruoansulatushaavojen hoitoon, jotka korvaavat histamiini- H_2 -reseptoriantagonistit, kuten cimetidiinin. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että 2-[[4-(3-metoksipropoksi)-3-metyylipyridin-2-yyli]metyylisulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumilla, näiden yhdisteiden joukosta, on erityisen voimakas vatsahapon eritystä alentava vaikutus, sekä sopivan pitkä vaikutusaika. Niinpä sen odotetaan olevan kliinisesti käyttökelpoinen.

Yllämainitut bentsimidatsolijohdannaiset ovat kuitenkin heikosti stabiileja. Erityisesti ne hajoavat nopeasti ja värjääntyvät kosteissa oloissa tai happamassa-neutraalissa vesiliuoksessa. Kun näistä yhdisteistä on tarkoitus muodostaa valmiste oraalisesti annettavaksi, se tulisi sen vuoksi päällystää enteropäällysteellä, jolloin estetään sen hajoaminen vatsahapon vaikutuksesta. Enteropäällyste on kuitenkin hapanta materiaalia, joka on veteen liukenematonta happamissa olosuhteissa ja veteen liukoista neutraaleissa-emäksisissä olosuhteissa. Niinpä hapossa pysymättömästä bentsimidatsolijohdannaisesta koostuvan ytimen päällystäminen tällaisella enteropäällysteellä saattaa yleensä aiheuttaa mainitun hapossa pysymättömän yhdisteen hajoamisen. Tällainen hajoaminen tapahtuu jopa valmistamalla enteropäällystys tavallisella menetelmällä, esimerkiksi

käyttämällä pyörresintrausta, mikä johtaa ytimen pinnan värjäytymiseen. Lisäksi pinnoitetun ytimen säilytyskestävyys sekä sen stabiilisuus happamassa liuoksessa saattavat alentua tässä yhteydessä.

Näiden vaikeuksien voittamiseksi japanilaiset patenttijulkaisut nro 258316/1987 ja nro 258320/1987 esittävät kumpikin menetelmän, joka käsittää hapossa kestävämmän yhdisteen sisältävän ytimen välipäällystämisen materiaalilla, joka on veteen liukoinen tai vedessä hajoava, ja edelleen sen päällystämisen enteropäällysteellä. Nämä menetelmät eivät kuitenkaan riittävästi voi stabiloida hapossa pysymätöntä yhdistettä ja siksi vielä tarvitaan lisäparannusta.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön tekijät ovat suorittaneet laajoja tutkimuksia tarkoituksenaan saavuttaa ytimeen sisältyvän hapossa pysymättömän yhdisteen suurempi stabilisuus. Tuloksena tästä on havaittu, että tavanomaisia menetelmiä voidaan parantaa välipinnoittamalla kyseinen ydin sekä veteen vaikealiukoisen aineen hienojakoisilla partikkeleilla että veteen vaikealiukoisella filmiä muodostavalla materiaalilla.

Tämän mukaisesti esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä valmistetaan oraallinen valmiste, jossa on ydin, joka sisältää hapossa pysymättömän bentsimidatsolijohdannaisen, joka ydin on pinnoitettu veteen vaikealiukoisella filmiä muodostavalla materiaalilla, joka sisältää suspendoitua, veteen vaikealiukoista hienojakoista ainetta, ja on edelleen päällystetty enteropäällysteellä. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, mikä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettava hapossa pysymätöntä bentsimidatsolijohdannaista sisältävä oraallinen valmiste käsittää:

(1) ytimen, joka sisältää hapossa pysymätöntä bentsimidatsoli-johdannaista, (2) ensimmäisen kerroksen, ytimen päälle pinnoitettuna, joka käsittää veteen vaikealiukoisen, filmiä muodostavan materiaalin sekä veteen vaikealiukoisen aineen hienojakoisia partikkeleita, suspendoituna materiaaliin, ja (3) toisen, enterofilmistä muodostuvan kerroksen pinnoitettuna ensimmäisen kerroksen päälle.

Keksinnössä käytettävä bentsimidatsolihdiste on esitetty julkaisussa EP-A 268 956.

Ydin voi sisältää farmakologisesti vaikuttavan määrän farmakologisesti vaikuttavaa, hapossa pysymätöntä yhdistettä. Edullisin hapossa pysymätön yhdiste on 2-[(4-(3-metoksi-propoksi)-3-metyylipyridin-2-yyli)metyyli-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin natriumsuola.

On edullista, että hienojakoisen aineen määrä on vähintään 5% filmiä muodostavan materiaalin painosta.

Keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisesti. Termi "ydin" tässä käytettynä viittaa tavanomaisesti käytettäviin oraalisesti annettaviin tuotteisiin, kuten tabletit, rakeet, hienojakoiset nopeavaikutteiset aineet, ja kapselit. Ydin voi olla valmistettu tavallisella tavalla. Esimerkiksi tablettimuodossa oleva ydin voidaan saada sekoittamalla hapossa pysymätön yhdiste täyteaineiden, kuten mannitolin tai laktoosin, ja sideaineiden kanssa, kuten hydroksipropyyliselluloosa tai polyvinyyli-pyrrolidoni, granuloimalla saatu seos pyörresintrausgranulaattorissa tai kieppigranulaattorissa ja tabletoimalla sitten rakeet. Hapossa pysymättömänä yhdisteenä voidaan edullisesti käyttää 2-[(4-(3-metoksi-propoksi)-3-metyylipyridin-2-yyli)metyylisulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumia, johon tässä jäljessä viitataan yksinkertaisesti aineena S.

Esimerkkejä keksinnön mukaisessa menetelmässä välipinnoitekerroksena käytettävästä veteen vaikealiukoisesta hienojakoisesta

aineesta ovat magnesiumoksidi, piihappoanhydridi, kalsiumsiliikaatti, magnesiumhydroksidi, magnesiumkarbonaatti, alumiinihydroksidi, kalsiumstearaatti, magnesiumstearaatti ja sakkarosi-rasvahappoesterit. Mitä tahansa näistä materiaaleista tai niiden seosta voidaan käyttää tässä keksinnössä. Esimerkkejä veteen vaikealiukoisesta filmiä muodostavasta materiaalista ovat etyyliiselluloosa ja polyvinyyliasetaatti. On edullista käyttää ainakin 5 paino-%, edullisemmin ainakin 10 paino-%, veteen vaikealiukoista hienojakoista ainetta, laskettuna veteen vaikealiukoisen filmiä muodostavan materiaalin suhteen. Kun hienojakoisen aineen suhde filmiä muodostavaan materiaaliin on pienempi kuin 5 paino-%, ytimen hajoaminen vie pidemmän ajan ja näin vaikuttavan aineosan vapautuminen hidastuu. Hienojakoisen aineen suhdetta filmiä muodostavaan materiaaliin voidaan nostaa aina sellaiseen arvoon asti, jossa ei hidasteta pinnoitustapahtumaa.

Tässä keksinnössä välipinnoitekerroksen muodostaminen päällystämällä ydin sekä mainitulla veteen vaikealiukoisella hienojakoisella aineella että mainitulla veteen vaikealiukoisella materiaaalilla voidaan suorittaa seuraavalla tavalla. Filmiä muodostava materiaali nimittäin liuotetaan liuottimeen, kuten etanoliin, ja sitten hienojakoinen aine suspendoidaan siihen kauttaaltaan käyttäen esimerkiksi Polytronia®. Saatua suspensiota voidaan suihkuttaa ytimen pinnalle tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käyttämällä pyörresintrauspinnoitinta, jolloin haluttu välipinnoitekerros saadaan muodostettua.

Tämän jälkeen näin välipinnoitekerroksella päällystetty ydin pinnoitetaan edelleen enteropinnoitteella, jolloin syntyy stabiiloitu oraallinen valmiste hapossa pysymättömästä yhdisteestä tämän keksinnön mukaisesti. Enteropinnoitteella pinnoittaminen voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla. Enteromateriaali nimittäin liuotetaan tai suspendoidaan liuottimeen valinnaisesti yhdessä plastisoijan kanssa, ja näin saatu liuos levitetään välipinnoitteella pinnoitetun ytimen päälle tavanomaisella tavalla, esim. pyörresintrauspinnoittimella.

Esimerkkejä tässä keksinnössä käytettävästä enteromateriaalista ovat hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti, selluloosa-asetaatiftalaatti, metakryylihapo/metyylimetakrylaattikopolymeeri ja polyvinyyliasetaattiftalaatti.

Esimerkit

Keksinnön mukaista menetelmää edelleen valaisemiseksi, ei rajoittamiseksi, annetaan seuraavat esimerkit, joissa kaikki osat ja prosentit ovat painosta, ellei toisin mainita.

Esimerkki 1

Materiaali S, mannitoli ja magnesiumoksidi sekoitettiin yhteen. Saatuun seokseen lisättiin etanoliin liuotettu hydroksipropyyliselluloosa. Seos granuloitiin, kuivattiin ja vietiin 28 meshin seulan läpi rakeiden (A) saamiseksi. Sekoitettiin erillään kiteinen selluloosa yhteen maissitärkkelyksen kanssa ja veteen liuotettu hydroksipropyyliselluloosa lisättiin. Saatua seos granuloitiin, kuivattiin ja vietiin 28 meshin seulan läpi rakeiden (B) saamiseksi. Rakeet (A) ja (B), karboksimeytyyliselluloosa, talkki ja magnesiumstearaatti sekoitettiin yhteen ja käsiteltiin yksittäispanostablettikoneella (valm. Okada Seiko K.K.). Näin saatiin päällystämättömät tabletit, joilla oli seuraava koostumus ja joista kukin painoi 120,2 mg.

Koostumus:	osaa
materiaali S	5
mannitoli	45,3
magnesiumoksidi	40
hydroksipropyyliselluloosa	2,5
kiteinen selluloosa	10
maissitärkkelys	10
karboksimeytyyliselluloosakalsium	5
talkki	2
magnesiumstearaatti	0,2.

60 g etyyliiselluloosaa liuotettiin 540 g:aan etanolia ja 40 g pihapon anhydridiä dispergoitiin saatuun liuokseen. Päälystämättömät tabletit, jotka edellä saatiin, päälystettiin välivaiheena näin saadulla dispersiolla käyttäen pyörresint-rauspinnoitinta (GLATT WSG-3). Näin saatiin välipinnoitetut tabletit, joista kukin painoi 122,8 mg.

Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia, 15 g titaanidioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet® 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia veden kanssa. Edellä kuvatut tabletit pinnoitettiin näin saadulla liuoksella pyörresintrauspinnoittimessa. Näin saatiin enterotabletit, jotka kukin painoivat 131,7 mg.

Esimerkki 2

50 g etyyliiselluloosaa liuotettiin 500 g:aan etanolia ja 50 g magnesiumoksidia dispergoitiin saatuun liuokseen. Esimerkissä 1 saadut päälystämättömät tabletit välipinnoitettiin edelläolevalla dispersiolla. Näin saatiin välipinnoitetut tabletit, joista kukin painoi 122,6 mg. Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet® 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia veden kanssa. Edellä kuvatut välipinnoitetut tabletit pinnoitettiin sitten saadulla liuoksella pyörresint-rauspinnoittimella. Näin saatiin enterotabletit, joista kukin painoi 132,0 mg.

Esimerkki 3

Materiaali S sekoitettiin mannitolin kanssa. Saatuun seokseen lisättiin hydroksipropyyliiselluloosa liuotettuna etanoliin. Saatu seos granuloiitiin, kuivatettiin ja vietiin 28 meshin seulan läpi rakeiden (A) saamiseksi, jotka sekoitettiin kiteisen selluloosan, maissitärkkelyksen, karboksimeetyyliiselluloosakaliumin, talkin ja magnesiumstearaatin kanssa. Seos

käsiteltiin yksittäispanostabletointikoneella, jolloin saatiin päällystämättömiä tabletteja, joilla oli seuraava koostumus ja joista kukin painoi 99,7 mg.

Koostumus:	osaa
materiaali S	5
mannitoli	65,3
hydroksipropyyliselluloosa	2,5
kiteinen selluloosa	10
maissitärkkelys	10
karboksimeytyyliselluloosakalsium	5
talkki	2
magnesiumstearaatti	0,2.

60 g etyyliiselluloosaa liuotettiin 540 g:aan etanolia ja saatuun liuokseen dispergoitiin 6 g piihappoanhydridiä. Edellä saadut päällystämättömät tabletit välipäällystettiin tällä dispersiolla pyörresintrauslaitteessa. Näin saatiin välikerroksella päällystetyt tabletit, joista kukin painoi 102,5 mg. Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliselluloosaftaattia, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet® 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia veden kanssa. Edellä saadut välipäällystetyt tabletit päällystettiin edelleen saadulla liuoksella pyörresintrauslaitteessa. Näin saatiin enterotabletteja, joista kukin painoi 112,2 mg.

Vertailuesimerkki

30 g hydroksipropyyliselluloosaa liuotettiin 600 g:aan etanolia. Esimerkissä 1 saadut päällystämättömät tabletit välipäällystettiin saadulla liuoksella pyörresintrauslaitteessa. Näin saatiin välikerroksella päällystettyjä tabletteja, joista kukin painoi 122,8 mg. Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet® 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia

sekä vettä. Edellämainitut välipäällystetyt tabletit päällystettiin edelleen näin saadulla liuoksella. Näin saatiin enterotabletteja, joista kukin painoi 131,4 mg.

Esimerkki 4

60 g etyyliiselluloosaa liuotettiin 740 g:aan etanolia, ja 80 g erikoista kalsiumsilikaattia dispergoitiin saatuun liuokseen. Esimerkissä 3 saadut päällystämättömät tabletit välipäällystettiin saadulla dispersiolla. Näin saatiin välipäällystettyjä tabletteja, joista jokainen painoi 101,9 mg. Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet® 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia sekä vettä. Edelläolevat välituotteella päällystetyt tabletit päällystettiin edelleen saadulla liuoksella. Näin saatiin enterotabletteja, joista jokainen painoi 112,0 mg.

Esimerkki 5

60 g etyyliiselluloosaa liuotettiin 540 g:aan etanolia ja 30 g kalsiumstearaattia ja 30 g sakkaroosidi- ja tristearaattia dispergoitiin saatuun liuokseen. Esimerkissä 3 saadut päällystämättömät tabletit välipäällystettiin saadulla dispersiolla. Näin saatiin välipäällystettyjä tabletteja, joista jokainen painoi 100,8 mg. Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet® 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia sekä vettä. Edellä saadut välipäällystetyt tabletit päällystettiin edelleen saadulla liuoksella. Näin saatiin enterotabletteja, joista kukin painoi 109,5 mg.

Esimerkki 6

60 g etyyliiselluloosaa liuotettiin 540 g:aan etanolia ja 30 g

magnesiumkarbonaattia dispergoitiin saatuun liuokseen. Esimerkissä 3 saadut päällystämättömät tabletit välipäällystettiin saadulla dispersiolla. Näin saatiin välipäällystettyjä tabletteja, joista kukin painoi 102,0 mg. Seuraavaksi 300 g metakryylihappona/metyylimetakrylaattikopolymeeriä, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g triasetyyli glyserolia liuotettiin ja/tai dispergoitiin etanolin ja metyleenikloridin seokseen. Edellä saadut välipinnoitetut tabletit päällystettiin edelleen saadulla liuoksella. Näin saatiin enterotabletteja, joista jokainen painoi 112,5 mg.

Esimerkki 7

60 g polyvinyyliasetaatia liuotettiin etanolin ja metyleenikloridin seokseen (1:1) ja 60 g magnesiumoksidia dispergoitiin saatuun liuokseen. Esimerkissä 3 saadut päällystämättömät tabletit välipäällystettiin saadulla dispersiolla. Näin saatiin välipäällystettyjä tabletteja, joista kukin painoi 101,0 g. Seuraavaksi 300 g hydroksipropyylimetyyliselluloosafutaattia, 15 g titaanioksidia, 30 g talkkia ja 30 g glyserolin rasvahappoesteriä (Myvacet[®] 9-40T) liuotettiin ja/tai dispergoitiin seokseen, jossa oli 80% etanolia sekä vettä. Edellä saadut välipinnoitetut tabletit päällystettiin edelleen saadulla liuoksella. Näin saatiin enterotabletteja, joista kukin painoi 110,4 mg.

Keksinnön vaikutukset

Tämän keksinnön vaikutusten edelleen valaisemiseksi annetaan seuraavat koe-esimerkit.

Koe-esimerkki 1

Edellä esimerkeissä 1 ja 2 sekä vertailuesimerkissä saadut tabletit ravistettiin 1.:ssä Pharmacopoeia of Japan:n määrittelemässä nesteessä ja kunkin tabletin ulkonäkö tutkittiin. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Näyte/aika (h)	2	4	6	8
esim. 1	-	-	-	-
esim. 2	-	-	-	-
vert.-esim.	-	±	±	+

Merkinnät: -: ei muuttunut (valkoinen)

±: jonkin verran muuttunut (hiukan keltainen)

+: muuttunut (keltaisenruskea)

Taulukko 1 osoittaa ilmeisesti, että vertailuesimerkin 1 tabletti muuttui neljän tunnin ravistuksen jälkeen, kun taas esimerkkien 1 ja 2 tabletit eivät muuttuneet vielä 8 tunnin kaan ravistelun jälkeen.

Koe-esimerkki 2

Edellä esimerkeissä 1 ja 2 sekä vertailuesimerkissä saadut enterotabletit säilytettiin joko 25°C:ssa ja suhteellisessa 75%:n kosteudessa, tai 40°C:ssa ja 75%:n suhteellisessa kosteudessa yhden viikon ajan ja kunkin tabletin ulkonäkö tutkittiin. Taulukko 2 esittää tulokset.

Taulukko 2

Näyte/lämp./ RH-olosuht.	25°C, RH 75%	40°C, RH 75%
esim. 1	-	±
esim. 2	-	±
vert.esim.	±	+

Merkinnät: -: ei muuttunut (valkoinen)

±: jonkin verran muuttunut (hiukan keltainen)

+: muuttunut (sinisenmusta).

Taulukko 2 osoittaa ilmeisesti, että vertailuesimerkissä saatu tabletti osoittautui muuttuvan 25°C:n lämpötilassa ja

suhteellisessa kosteudessa 75%, ja osoitti merkittävää värjäytymistä 40°C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 75%. Toisaalta esimerkkien 1 ja 2 tabletit eivät muuttuneet 25°C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 75% ja värjäntyivät hiukan 40°C:ssa ja 75%:n suhteellisessa kosteudessa.

Koe-esimerkki 3

Esimerkeissä 1 ja 2 sekä vertailuesimerkissä saatujen tabletin hajoamisajat määritettiin hajoamiskokeen mukaan (2. neste), joka on määritelty julkaisussa Pharmacopoeia of Japan. Taulukko 3 esittää tulokset.

Taulukko 3

Näyte	hajoamisaika (h)
esim.1	7,4-7,8
esim.2	7,7-8,0
vert.esim.	7,2-7,8

Taulukko 3 osoittaa ilmeisesti, että esimerkkien 1 ja 2 tabletit ovat vertailukelpoisia vertailuesimerkin tablettiin hajoamisajan suhteen, eikä tapahdu mitään hajoamisajan pidentymistä.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä bentsimidatsolihdistettä sisältävän lääkeaineena käyttökelpoisen oraalisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että:

- (1) valmistetaan ydin, joka sisältää farmakologisesti vaikuttavan määrän hapossa pysymätöntä bentsimidatsolihdistettä,
- (2) ydin pinnoitetaan veteen vaikealiukoisella ensimmäisellä pinnoitekerroksella, joka koostuu veteen vaikealiukoisesta, filmiä muodostavasta materiaalista, joka on etyylliselluloosa tai polyvinyyliasetaatti, sekä veteen vaikealiukoisen aineen hienojakoisista, partikkeleista, jotka ovat magnesiumoksidia, piihappoanhydridia, kalsiumsilikaattia, magnesiumhydroksidia, magnesiumkarbonaattia, alumiinihydroksidia, kalsiumstearaattia, magnesiumstearaattia tai sakkaroosi-rasvahappoesteriä, suspendoituna filmiä muodostavaan materiaaliin, ja
- (3) pinnoitetaan toisella pinnoitekerroksella, ensimmäisen kerroksen päälle, joka toinen kerros koostuu enteropolymeerifilmistä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä oraalisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hapossa pysymätön yhdiste on 2-[(4-(3-metoksipropoksi)-3-metyyli-pyridin-2-yyli)metyylisulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin natrium-suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä oraalisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että veteen vaikealiukoisen hienojakoisen aineen määrä on vähintään 5 prosenttia filmiä muodostavan veteen vaikealiukoisen materiaalin painosta.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä oraalisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että enterofilmi on hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia, selluloosa-asetaattiftalaattia, metakryylihapon ja metyylimehtakrylaatin kopolymeeria tai polyvinyyliasetaattiftalaattia.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä oraalisen valmisteeseen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että toinen pinnoitekerros sisältää myös pehmentäjän.

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av ett såsom peroraliskt läkemedel användbart preparat, innehållande en benzimidazol-förening, k ä n n e t e c k n a t av, att man:

- (1) framställer en kärna, som innehåller en i farmakologiskt aktiv mängd syraostabil benzimidazolförening,
- (2) kärnan belägges med en i vatten svårlöslig första ytbeläggning, vilken består av ett i vatten svårlösligt filmbildande material, som består av etylcellulosa eller polyvinylacetat, samt ett finfördelat i vatten svårlösligt ämne i partikelform, som består av magnesiumoxid, kiselsyraanhydrid, kalciumsilikat, magnesiumhydroxid, magnesiumkarbonat, aluminiumhydroxid, kalciumstearat, magnesiumstearat eller sackarosfettsyraester, suspenderat i det filmbildande materialet, och
- 3) belägger med en andra ytbeläggning, på den första beläggningen, vilken andra beläggning består av enteropolymerfilm.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av ett peroraliskt preparat, k ä n n e t e c k n a t av, att den syraostabila föreningen är 2-[(4-(3-metoxipropoxi)-3-metylpyridin-2-yl)metylsulfinyl]-1H-benzimidazol natriumsalt.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställning av ett peroraliskt preparat, k ä n n e t e c k n a t av, att det svårlösliga finfördelade ämnet utgör minst 5 procent av det filmbildande svårlösliga materialets vikt.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställning av ett peroraliskt preparat, k ä n n e t e c k n a t av, att enterofilmen består av hydroxipropylmetylcellulosaftalat, cellulosaacetatftalat, kopolymer av metakrylsyra och metylmetakrylat eller polyvinylacetatftalat.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställning av ett peroraliskt preparat, k ä n n e t e c k n a t av, att den andra beläggningen även innehåller ett uppmjukningsämne.