



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337921

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20055631	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.05.07 PCT/EP2004/50729
(22)	Inng.dag	2005.11.29	(85)	Videreføringsdag	2005.11.29
(24)	Løpedag	2004.05.07	(30)	Prioritet	2003.05.08, EP, 03010328 2004.01.28, EP, 04001754
(41)	Alm.tilgj	2005.11.29			
(45)	Meddelt	2016.07.11			
(73)	Innehaver	Takeda GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, DE-78467 KONSTANZ, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Rango Dietrich, Im Tiergarten 16, DE-78465 KONSTANZ, Tyskland Hartmut Ney, Peter-Thumb-Strasse 46, DE-784654 KONSTANZ, Tyskland Isabel Anstett-Klein, Neuffenstr 13, DE-70771 LEINFELDEN-ECHTERDINGEN, Tyskland Marc Schiller, Finkenweg 1, DE-78315 RADOLFZELL, Tyskland Manfred Hartmann, Gutenbergweg 3, DE-78467 KONSTANZ, Tyskland Sabine Schäfer-Preuss, Hittisheimerstrasse 18D, DE-78224 SINGEN, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Doseringsform inneholdende pantoprazol som aktiv ingrediens			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9932091 A1 US 5997903 A			
(57)	Sammendrag				

Doseringsformer for oral administrasjon av magnesiumsaltet av pantoprazol er beskrevet.

Teknisk felt

Foreliggende oppfinnelse vedrører feltet for farmasøytisk teknologi og beskriver en doseringsform for oral administrasjon av magnesiumsaltet av pantoprazol. Oppfinnelsen vedrører dessuten anvendelser av doseringsformen.

Teknikkens stand

Det er generelt kjent å belegge perorale administrasjonsformer, f.eks. tabletter eller pelleter som inneholder en syrelabil aktiv forbindelse, med et enterisk belegg som, etter passasje gjennom magesekken, raskt løser seg i det alkaliske medium i tarmen. Eksempler på slike syrelabile aktive forbindelser er syrelabile protonpumpeinhibitorer (H^+/K^+ ATPase-inhibitorer), spesielt pyridin-2-ylmetylsulfinyl-1H-benzimidazoler, slik som beskrevet, for eksempel, i EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 og EP-A-0 268 956. På grunn av deres H^+/K^+ ATPase-hemmende virkning, er disse av betydning i terapien av sykdommer som skyldes økt gastrisk syresekresjon. Eksempler på aktive forbindelser fra denne gruppe som er kommersielt tilgjengelige er 5-metoksy-2-[(4-metoksy-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: omeprazol), 5-difluormetoksy-2-[(3,4-dimetoksy-2-pyridinyl)metylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metyl-4-(2,2,2-trifluoretoksy)-2-pyridinyl)metylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: lansoprazol) og 2-[4-(3-metoksypropoksy)-3-metylpyridin-2-yl]-metylsulfinyl-1H-benzimidazol (INN: rabeprazol).

På grunn av deres sterke tendens til å dekomponere i et nøytralt og, spesielt, i et surt miljø, hvor sterkt fargede dekomponeringsprodukter også dannes, er det for orale preparater også nødvendig i dette tilfelle å beskytte de aktive forbindelser fra virkningen av syrer. I tilfellet med de ytterst syrelabile pyridin-2-ylmetylsulfinyl-1H-benzimidazoler er det dessuten nødvendig å bearbeide disse i tablettkjernen eller i pelleter i form av deres alkalialter, for eksempel som natriumsalter, eller sammen med alkaliske substanser. Siden substansene egnet for enteriske belegg er de som har frie karboksylgrupper, oppstår problemet at det enteriske belegg delvis løses eller til og med løses fra innsiden på grunn av det alkaliske medium i det indre, og de frie karboksylgrupper fremmer dekomponeringen av de aktive forbindelser. Det kan derfor være nødvendig å sørge for et isolerende mellomliggende sjikt (underbelegg) mellom det enteriske belegg og den alkaliske tablettkerne eller pelletet. Det er foreslått i EP-A-0 244 380 å belegge kjerner som inneholder den aktive forbindelse sammen med alkaliske forbindelser eller som et alkalisk salt med minst ett sjikt av ikke-sure, inerte farmasøytisk akseptable substanser, som er løselige i vann eller raskt dekomponerer i vann, før det enteriske sjikt påføres. Det mellomliggende sjikt eller de mellomliggende sjikt virker som pH-bufferende soner hvor hydrogenionene som diffunderer i fra utsiden kan reagere med hydroksylionene som diffunderer fra den alkaliske kerne. For å øke bufferkapasiteten til det mellomliggende sjikt, er det

foreslått å inkorporere buffersubstanser i de(t) mellomliggende sjikt. I praksis er det mulig ved denne prosess å oppnå ganske stabile preparater. Imidlertid er relativt tykke mellomliggende sjikt nødvendige for å unngå de stygge misfarginger som skjer selv i tilfellet av bare svak dekomponering. Dessuten må en betydelig innsats gjøres i fremstillingen for å unngå spor av fuktighet.

I EP-A-0 519 365 er en formulering basert på prinsippet med den alkaliske kjerne belagt med et vannløselige mellomliggende sjikt og et enterisk belegg foreslått for den aktive forbindelse pantoprazol, hvor forbedret stabilitet oppnås ved bruk av polyvinylpyrrolidon og/eller hydroksypropylmetylcellulose som bindemidler for den alkaliske kjerne. Det er beskrevet at som bindemiddel anvendes et polyvinylpyrrolidon med høyere molekylvekt.

EP-A-0 342 522 bringer for dagen en formulering for syresensitive benzimidazoler hvor, mellom den alkaliske kjerne og det enteriske belegg, et mellomliggende sjikt er plassert som er sammensatt av bare svakt vannløselig filmdannende materiale, slik som etylcellulose og polyvinylacetat, og et svakt vannløselig fint kornet uorganisk eller organisk materiale suspendert deri, slik som, for eksempel, magnesiumoksid, silisiumoksid eller sukrosefettsyreestere.

EP-A-0 277 741 beskriver sfæriske granuler som har en kjerne som er belagt med spraypulver, hvilket inneholder lavsubstituert hydroksypropylcellulose og en benzimidazolforbindelse som har antiulcus aktivitet. Disse granuler kan belegges med et enterisk beleggmiddel.

EP-A-1 213 015 beskriver en oral farmasøytisk sammensetning med forsinket frigivelse av protonpumpemotorer.

Som den ovennevnte tidligere teknikk viser, krever produksjonen av perorale administrasjonsformer for syrelabile aktive forbindelser teknisk kompliserte prosesser.

Den internasjonale patentsøknad WO97/41114 beskriver en spesifikk fremgangsmåte for fremstillingen av magnesiumsalter av pyridin-2-ylmetylsulfinyl-1H-benzimidazoler. Blant annet er fremstillingen av magnesiumsaltet av pantoprazol også beskrevet eksempelvis. I henhold til de indikerte analysedata er det fremstilte salt pantoprazolmagnesium i vannfri form.

Internasjonal patentsøknad WO00/10995 beskriver dihydratet av magnesiumsaltet av pantoprazol. Det er beskrevet at dihydratet av magnesiumsaltet av pantoprazol blant annet har forbedret stabilitetsegenskaper sammenlignet med pantoprazol selv eller pantoprazol-natrium-sesquihydrat.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Det er et mål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en doseringsform for oral administrasjon av pantoprazol-magnesiumsalt, hvilken doseringsform kan fremstilles uten stor teknisk kompleksitet, som tar hensyn til pantoprazols syrelabilitet og som gjør pantoprazol-magnesiumsaltet effektivt tilgjengelig for kroppen på en slik måte at en optimal aktiv ingrediensprofil og således virkningsprofil oppnås.

Orale farmasøytiske doseringsformer av pantoprazol-magnesium, tilgjengelige som forsinkede frigivelsesformer er funnet å ha forlengede oppløsningstider in-vitro sammenlignet med tilsvarende doseringsformer inneholdende pantoprazol-natrium. Fra et farmakokinetisk synspunkt kan det således forventes at orale doseringsformer av pantoprazol-magnesium kan ha kliniske ulemper, f.eks. forsinket virkningsinntreden sammenlignet med orale doseringsformer av pantoprazol-natrium. Overraskende har det nå blitt funnet at orale doseringsformer av pantoprazol-magnesium har uventede frigivelsesprofiler av aktiv ingrediens og kliniske fordeler.

I ett aspekt vedrører oppfinnelsen derfor en oral farmasøytisk doseringsform omfattende pantoprazol-magnesium sammen med farmasøytisk akseptable eksipienser.

Overraskende har det nå også blitt funnet at orale doseringsformer for pantoprazol-magnesiumsalt omfattende lavmolekylær polyvinylpyrrolidon som eksipiens viser stabilitet og en distinkt forbedret frigivelsesprofil for den aktive ingrediens sammenlignet med orale doseringsformer for pantoprazol-magnesiumsalt kjønt fra faget.

Oppfinnelsen vedrører derfor også en doseringsform for oral administrasjon av pantoprazol-magnesiumsalt omfattende en terapeutisk effektiv mengde av pantoprazol-magnesiumsaltet sammen med lavmolekylær polyvinylpyrrolidon og én eller flere andre passende farmasøytiske eksipienser.

En doseringsform betyr, spesielt, en medisinsk doseringsform slik som en tablett, en belagt tablett, en multipartikulær form slik som pelleter eller pelleter og mikrotabletter i en kapsel eller en tablettert multipl doseringsformsenhet (slik som beskrevet i WO 96/01623), hvor doseringsformen fordelaktig er utformet slik at pantoprazol-magnesiumsaltet frigis, eller gjøres effektivt tilgjengelig for kroppen, på en slik måte at en optimal aktiv ingrediensprofil, og således virkningsprofil, oppnås. Enhet i sammenheng med den tabletterte multiple doseringsformsenhet refererer til en individuell enhet inneholdende pantoprazol-magnesiumsaltet, hvilken individuelle enhet kan være et lite korn, partikkel, granul eller pellet, i sammenheng med oppfinnelsen også referert til som pellet. Passende doseringsformer er for eksempel beskrevet i EP-A-0 519 365, EP-A-0 244 380, EP-A-1 213 015, EP-A-1 105 105, EP-A-1 037 634, EP-A-1 187 601 og EP-A-1 341 528.

Den orale doseringsform kan være en doseringsform med modifisert frigivelse av den aktive ingrediens, spesielt med forsinket frigivelse av aktiv ingrediens. Spesielt foretrukket er en enterisk

belagt doseringsform, omfattende ett enterisk beleggsjikt som er stabilt og ikke frigir den aktive ingrediens under sure betingelser, men raskt løses i nøytrale betingelser og spesielt i det alkaliske medium i tarmen. I en ytterligere foretrukket utførelsesform inneholder doseringsformen i henhold til oppfinnelsen i tillegg til det enteriske beleggsjikt ett mellomliggende sjikt (underbeleggsjikt).

Pantoprazol er INN (internasjonalt ikke-beskyttet navn) for forbindelsen 5-difluormetoksy-2-[[3,4-dimetoksy-2-pyridinyl]metylsulfinyl]-1H-benzimidazol. Magnesiumsaltet av pantoprazol er den kjemiske forbindelse magnesium-bis[5-[difluormetoksy]-2-[[3,4-dimetoksy-2-pyridinyl]metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolid]. I forbindelse med oppfinnelsen kan pantoprazol-magnesiumsaltet også fremstilles i hydratform (f.eks. monohydrat, sesquihydrat eller dihydrat). Et spesielt foretrukket hydrat i sammenheng med oppfinnelsen er dihydratet av magnesiumsaltet av pantoprazol med det kjemiske navn magnesium-bis[5-[difluormetoksy]-2-[[3,4-dimetoksy-2-pyridinyl]metyl]sulfinyl]-1Hbenzimidazolid]-dihydrat. Syntesen av magnesiumsaltet av pantoprazol er beskrevet for eksempel i internasjonal patentsøknad WO97/41114 og syntesen av dihydratet av magnesiumsaltet av pantoprazol er beskrevet i internasjonal patentsøknad WO00/10995.

På grunn av en stor tendens til å dekomponere i et nøytralt og, spesielt, surt miljø, som også resulterer i sterkt fargede dekomponeringsprodukter, er det for orale sammensetninger foretrukket på den ene side å holde magnesiumsaltet av pantoprazol i et alkalisk miljø og, på den andre side, å beskytte det fra eksponering for syrer. Det er generelt kjent å belegge tablett eller pelleter, som inneholder en syrelabil aktiv ingrediens med et enterisk belegg som, etter passasje gjennom magesekken, raskt løses i det alkaliske medium i tarmen. I tilfellet av pantoprazol, som er svært syrelabil, er det foretrukket å bearbeide den i tablettkjernen eller i pelleter i form av dens alkalialter, og fortrinnsvis sammen med alkaliske substanser. Siden substansene passende for enteriske belegg inneholder frie karboksylgrupper, oppstår et problem når det enteriske belegg er delvis eller til og med fullstendig løst fra innsiden på grunn av det alkaliske medium i det indre, og de frie karboksylgrupper fremmer dekomponering av de aktive ingredienser. Det er derfor foretrukket å sørge for et forseglende mellomliggende sjikt (underbelegg) mellom det enteriske belegg og en alkalisk tablett- eller pellettkjerne. EP-A 0244380 foreslår å belegge kjerner, hvilke inneholder den aktive ingrediens sammen med alkaliske forbindelser eller som alkaliesalt med minst ett sjikt, hvilket er løselig i vann eller raskt desintegrerer i vann, av ikke-sur, inert farmasøytisk akseptabel substans før det enteriske sjikt påføres.

Det mellomliggende sjikt eller de mellomliggende sjikt virker som pH-bufferende soner hvor hydrogenioner, som diffunderer inn fra utsiden, er i stand til å reagere med hydroksylionene som diffunderer ut av den alkaliske kjerne. For å øke bufferkapasiteten til det mellomliggende sjikt, er det foreslått å inkorporere buffersubstans i de(t) mellomliggende sjikt. Det er mulig i praksis ved denne metode å oppnå ganske stabile sammensetninger.

Oppfinnelsen vedrører derfor også en oral doseringsform i tablettform for magnesiumsalt av

pantoprazol sammen med én eller flere andre farmasøytiske eksipienser i en tablettkjerne, ett underbelegg (mellomliggende sjikt) og et ytre enterisk sjikt som er løselig i tynntarmen.

Denne beskrivelse vedrører ytterligere en oral doseringsform i pellet- eller tablettform for magnesiumsalt av pantoprazol omfattende en terapeutisk effektiv mengde av magnesiumsaltet av pantoprazol sammen med én eller flere andre farmasøytiske eksipienser i en alkalisk pellet eller tablettkjerne, minst ett underbelegg (mellomliggende sjikt) og et ytre enterisk sjikt som er løselig i tynntarmen.

Denne beskrivelse vedrører også en oral doseringsform i pellet- eller tablettform for magnesiumsalt av pantoprazol omfattende en terapeutisk effektiv mengde av magnesiumsaltet av pantoprazol sammen med polyvinylpyrrolidon og eventuelt én eller flere andre farmasøytiske eksipienser i en alkalisk pellet eller tablettkjerne, minst ett underbelegg (mellomliggende sjikt) og et ytre enterisk sjikt som er løselig i tynntarmen.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen også en oral doseringsform i tablettform for magnesiumsalt av pantoprazol sammen med PVP90 og eventuelt én eller flere andre farmasøytiske eksipienser i en tablettkjerne, ett underbelegg (mellomliggende sjikt) og et ytre enterisk sjikt som er løselig i tynntarmen.

Denne beskrivelse vedrører også en oral doseringsform i pellet- eller tablettform for magnesiumsalt av pantoprazol omfattende en terapeutisk effektiv mengde av magnesiumsaltet av pantoprazol sammen med lavmolekylær polyvinylpyrrolidon og eventuelt én eller flere andre farmasøytiske eksipienser i en alkalisk pellet eller tablettkjerne, minst ett underbelegg (mellomliggende sjikt) og et ytre enterisk sjikt som er løselig i tynntarmen.

I én utførelsesform av oppfinnelsen er den orale doseringsform en tablettert multipl doseringsformsenhet, med individuelle lagdelte enheter med enterisk belegg inneholdende pantoprazol-magnesiumsalt og eventuelt andre eksipienser.

Ytterligere passende farmasøytiske eksipienser, som kan anvendes i doseringsformen i henhold til oppfinnelsen er farmasøytisk eksipienser slik som fyllstoffer, (ytterligere) bindemidler, desintegrerende midler eller ellers smøremidler og frigivelsesmidler. Andre passende eksipienser, som kan være til stede i doseringsformen av oppfinnelsen er, for eksempel, smakssubstanser (slik som smaksstoffer og søtemidler), buffersubstanser, preservativer, fargende substanser (slik som jernoksidgult eller -rødt), fuktemidler, surfaktanter (slik som natriumlaurylsulfat) eller ellers emulgeringsmidler. Smaksstoffer tilsettes vanligvis i en andel på fra 0,05 til 1 vektprosent. Andre smakssubstanser er eksempelvis syrer slik som sitronsyre, søtemidler slik som sakkarin, aspartam, cyclamatnatrium eller maltol, som tilsettes i henhold til det ønskede resultat.

Passende bindemidler som kan anvendes for fremstilling av tablett- eller pelletkjernen er polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, gelatin, hvorved PVP er foretrukket.

I en foretrukket utførelsesform vedrører oppfinnelsen også en doseringsform for oral administrasjon av pantoprazol-magnesiumsalt sammen med polyvinylpyrrolidon (PVP) som et bindemiddel og én eller flere andre passende farmasøytiske eksipienser.

Polyvinylpyrrolidon (PVP) anvendt som bindemiddel kan ha molekylvekt i området fra 2.000 – 1.500.000. I én utførelsesform i henhold til oppfinnelsen kan PVP 90 (gjennomsnittlig molekylvekt ca 1.000.000 – 1.500.000) nevnes som foretrukket. PVPen kan være en vannløselig PVP med en lav gjennomsnittlig molekylvekt og anvendes fortrinnsvis som bindemiddel i doseringsformen. Lav gjennomsnittlig molekylvekt refererer til PVP med en gjennomsnittlig molekylvekt under 300 000, fortrinnsvis under 100 000, spesielt foretrukket under 70 000, mer spesielt foretrukket under 60 000, mest spesielt foretrukket under 40 000. Eksempler som kan nevnes er Kollidon 12 PF (molekylvekt 2 000-3 000), Kollidon 17 PF (molekylvekt 7 000-11 000), Kollidon 25 (molekylvekt 28 000-34 000) og Kollidon 30 (molekylvekt 44 000-54 000), hvorved Kollidon 25 er foretrukket.

Andelen (i vektprosent basert på den ferdige doseringsform) av PVP som et bindemiddel (og, hvor passende, ytterligere andre bindemidler) kan fortrinnsvis være i henhold til oppfinnelsen fra 0,5 til 15 vektprosent. Andelen av PVP er fortrinnsvis fra 1 til 5 vektprosent, spesielt foretrukket fra 1,5 til 3,5 vektprosent.

Passende fyllstoffer i forbindelse med oppfinnelsen er mannitol, laktose, stivelse, cellulose og kalsiumfosfat, hvorved mannitol er foretrukket. I én utførelsesform av oppfinnelsen er mannitol det eneste fyllstoff anvendt for de orale doseringsformer i henhold til oppfinnelsen.

For en basisk reaksjon av pellet- eller tablettkjernen (= alkalisk tablett- eller pelletkjerne) blandes den (hvor nødvendig økning i pH ikke oppnås simpelthen ved å anvende et salt av aktiv ingrediens) med en uorganisk base. Det kan i denne sammenheng nevnes, for eksempel, de farmakologisk passende (tolererbare) alkalimetall-, alkalijordmetall- eller jordmetallsalter av svake syrer og de farmakologisk passende hydroksider og oksider av alkalijord- og jordmetaller. Natriumkarbonat kan nevnes som en base som skal fremheves eksempelvis.

I tillegg til fyllstoff og bindemiddel anvendes andre tilsetningssubstanser, spesielt smøremidler og ikke-klebende midler, og tablett-desintegrerende midler, i fremstillingen av tablettkjerne. Eksempler på smøremidler og ikke-klebende midler, som kan nevnes, er høyere fettsyrer og deres alkaliemetall- og alkalijordmetallsalter, slik som kalsiumstearat. Passende desintegrerende midler er, spesielt, kjemisk inerte

midler. Tablettedesintegrerende midler, som kan nevnes som foretrukne, er kryssbundet polyvinylpyrrolidon, kryssbundet natriumkarboksymetylcelluloser, natriumstivelseglykolat og pregelatinisert stivelse.

I én utførelsesform av oppfinnelsen er den orale doseringsform i henhold til oppfinnelsen en tablett og omfatter som eksipienser for tablettkjernen natriumkarbonat, mannitol, krysspovidon, polyvinylpyrrolidon og kalsiumstearat.

Denne beskrivelse vedrører en oral doseringsform i pelletform på basis av nonpareille/kjerner og pelletkjernen omfatter stivelse som eksipiens. Det har overraskende blitt funnet at ved å anvende stivelse som eksipiens i pelletkjernen (basert på nonpareille / kjerner) er frigivelsen av pantoprazolmagnesiumet fra pelletkjernen raskere og økt sammenlignet med pelleter uten stivelse i pelletkjernen. Passende stivelsestyper som kan anvendes i denne sammenheng er forskjellige typer stivelse slik som maisstivelse, potetstivelse, risstivelse, hvetestivelse, fortrinnsvis pregelatinisert stivelse og spesielt pregelatinisert maisstivelse (Stivelse 1500). Mengden av pregelatinisert stivelse til stede i pelletkjernen kan være i området fra 0,5 – 4 vektprosent (basert på den totale vekt av pelletkjernen), spesielt foretrukket i området fra 1 – 3 vektprosent.

Pelletkjernen kan inneholde ytterligere eksipienser slik som de nevnt over og de nevnt i forbindelse med tablettkjerner (f.eks. bindemidler, stabilisatorer, desintegrerende midler, surfaktanter og fuktemidler).

Fuktemidler refererer i denne sammenheng fortrinnsvis til syntetiske tensider (slik som polysorbat, spans, brij), sulfat- og sulfonatsalter av fettsyrer (slik som natriumdodekylsulfat), ikke-ioniske tensider (slik som poloxamer) og glyserolestere av fettsyrer. I en foretrukket utførelsesform er SDS (natriumdodekylsulfat) til stede. Bindemidler som kan være til stede er for eksempel PVP, HPMC, hydrokso-propylcellulose (HPC) og gelatin. Desintegrerende midler, som kan være til stede er kryssbundet polyvinylpyrrolidon, kryssbundne natriumkarboksymetylcelluloser og natriumstivelseglykolat.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den orale doseringsform i henhold til oppfinnelsen som eksipienser natriumkarbonat og polyvinylpyrrolidon.

Hva angår de(t) mellomliggende sjikt som skal påføres på en pelletkjerne eller tablettkjerne, kan referanse gjøres spesielt til de vannløselige sjikt slik som vanligvis anvendes før påføring av sjikt som er bestandige mot magesaft, eller slike som er beskrevet f.eks. i DE-OS 39 01 151. Eksempler som kan nevnes på filmpolymerer hvilke kan anvendes for det mellomliggende sjikt er hydroksopropylmetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon, til hvilke myknere (slik som, for eksempel, propylenglykol) og/eller andre additiver (f.eks. talk som et antiklebende middel) og hjelpestoffer (f.eks. buffere, baser eller pigmenter) også kan tilsettes hvis ønsket.

I én utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den orale doseringsform i henhold til oppfinnelsen mellomliggende sjikt basert på hydroksypropylmetylcellulose som filmpolymer.

Den fagkyndig vet, på grunnlag av hans tekniske kunnskap, hvilke ytre sjikt som er bestandige mot magesaft som kan anvendes. Eksempler på passende polymerer for det enteriske belegg er metakrylsyre/metyl-metakrylat-kopolymer eller metakrylsyre/etyl-akrylat-kopolymer (Eudragit® L, S, eller Eudragit® L30D) eller cellulosederivater, slik som karboksymetyletylcellulose (CMEC, Duodcel®), celluloseacetatftalat (CAP), celluloseacetattrimellitat (CAT), hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HP50, HPSS), hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) eller polyvinylacetatftalat, til hvilke det også er mulig å tilsette, hvis ønsket, mykner (slik som propylenglykol eller trietylцитrat) og/eller andre additiver og hjelpesubstanser (f.eks. buffere, baser, slik som, fortrinnsvis, aluminiumhydroksid, eller pigmenter).

I én utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den orale doseringsform i henhold til oppfinnelsen et enterisk belegg basert på metakrylsyre/metyl-metakrylat-kopolymer eller metakrylsyre/etyl-akrylat-kopolymer. Eudragit® L30D er spesielt foretrukket (Eudragit® L30D er sammensatt av metakrylsyre-kopolymer (type C) med molekylvekt 250.000, natriumdodekylsulfat og polysorbat 80).

Sjiktene påføres på konvensjonelle måter ved å anvende utstyr vanlig for disse formål.

Den orale doseringsform av oppfinnelsen kan fremstilles for eksempel ved prosesser kjent for den erfarne arbeider for å fremstille tableter og pelleter (for eksempel som beskrevet i de forskjellige patentdokumenter som vedrører orale doseringsformer for protonpumpeinhibitorer; prosessen nevnt i EP-A-0 519 365 eller EP-A-0 244 380 kan nevnes eksempelvis).

Pelleter kan oppnås alt etter som ved applikasjon av en preliminær isolasjon på sukrose startpelleter og etterfølgende applikasjon av en 10-20 % suspensjon av den aktive forbindelse i vann med - polyvinylpyrrolidon (PVP) som bindemidlet.

Isolasjonssjiktet kan også appliseres, analogt med tableter, ved å anvende tilsvarende bruksklare dispersjoner (f.eks. opadry) i en fluidisert sjiktbelegger. Beleggingen med et sjikt, som er bestandig mot magesaft, utføres ved en prosedyre analog med den for tableter, ved å anvende fluidisert sjiktteknologi.

Den farmasøytiske doseringsform i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles ved å fremstille en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol i en vandig løsning av PVP og spraying av suspensjonen på en blanding av farmasøytiske eksipienser for å danne granuler. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

I tilfellet av ytterligere bearbeiding av granulene til enterisk belagt tableter kan granulene prosesseres

sammen med desintegrerende og smøremiddelkomponenter ved produksjonsprosesser velkjente for den erfarne arbeider til tablett og sammen med filmdanner, mykner og fargestoffkomponenter for å oppnå de enterisk belagte tablett i henhold til oppfinnelsen.

En oral doseringsform i form av tablett eller pelleter inneholdende magnesiumsaltet av pantoprazol kan fremstilles ved de følgende trinn:

- (a) fremstilling av en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol eventuelt sammen med ytterligere farmasøytiske eksipienser i en vandig løsning av PVP;
- (b) tilveiebringelse av en blanding av farmasøytiske eksipienser og
- (c) granulering av blandingen oppnådd fra (b) med suspensjonen oppnådd fra (a).

PVPen kan være lavmolekylær PVP.

I tilfelle av doseringsformer av oppfinnelsen i form av tablett kan granulene oppnådd fra (c) sammentrykkes etter tørking og blanding med smøremidler og hvor passende med ytterligere farmasøytiske eksipienser til tablett på en tabletteringsmaskin og pålegges lag for å danne enterisk belagte tablett.

I tilfelle av doseringsformer av oppfinnelsen i form av multipartikulære materialer kan granulene prosesseres til pelleter ved ekstrusjon og sfæronisering. Derved kan magnesiumsaltet av pantoprazol suspenderes i løsningen av PVP (a) og deretter blandes med andre eksipienser (c). Blanding kan bearbeides ved ekstrusjon/sfæronisering ved å anvende passende prosessutstyr. Størrelsen på de oppnådd kjernepelleter er omtrent mellom 0,2 og 3 mm og fortrinnsvis mellom 0,25 og 2 mm. I en foretrukket utførelsesform er PVPen lavmolekylær PVP.

De fremstilte ekstrusjonspelleter kan videre pålegges lag med ingredienser velkjente for den erfarne arbeider. De enterisk belagte pelleter kan bearbeides etter tørking ved produksjonsprosesser velkjente for den erfarne arbeider for å gi enterisk belagte pelleter som kan fylles i kapsler etter blanding med glidemidler eller sammentrykkes til tablett etter blanding med ytterligere farmasøytiske eksipienser.

Alternativt kan suspensjonen oppnådd fra (a) sprayes på korn (f.eks. nonpareille omfattende sukker, cellulose eller HPMC). De oppnådde pelleter kan bearbeides etter tørking ved produksjonsprosesser velkjente for den erfarne arbeider for å gi enterisk belagte pelleter som kan fylles i kapsler etter blanding med glidemidler eller sammentrykkes til tablett etter blanding med ytterligere farmasøytiske eksipienser.

Doseringsformene av oppfinnelsen kan fremstilles i form av tablett ved granulering av en blanding av mannitol og uløselig PVP med en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol, natriumkarbonat og

natriumdodekylsulfat i en vandig løsning av PVP, tørking av granulene, blanding med smøremiddel og sammentrykking til tabletter på en tabletteringsmaskin, etterfulgt av beleggingsprosessene. PVPen kan være lavmolekylær.

Doseringsformene kan fremstilles i form av multipartikulære materialer basert på nonpareille-teknologi ved å spraye en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol, natriumkarbonat og natriumdodekylsulfat i en vandig løsning av PVP på startpelletter, tørking av pelletene, pålegging av lag på dem med underbelegg og enterisk belegg, blanding med glidemidler hvor passende og fylling i kapsler. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

En doseringsform basert på nonpareille-teknologi kan fremstilles ved å spraye en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol, natriumkarbonat, pregelatinisert stivelse og natriumdodekylsulfat i en vandig løsning av PVP på startpelletter, tørking av pelletene, lagpålegging av dem med underbelegg og enterisk belegg, blanding med glidemidler hvor passende og fylling i kapsler. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

Doseringsformene kan fremstilles i form av ekstrusjonspelletter ved granulering av en blanding av mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumkarbonat, natriumstivelseglykolat, natriumkarboksymetylcellulose med en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol i en vandig løsning av PVP, ekstrudering av den fuktige masse og avrunding av den ved å anvende en sfæroniserer eller marumerizer. De oppnådde pelletkjerner tørkes ved å anvende en fluidsjiktørker eller andre passende tørketeknikker. Etterpå pålegges pelletene lag med underbelegg og gastrisk bestandig belegg, blandes med glidemidler hvor passende og fylles i kapsler. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

Den farmasøytiske form av oppfinnelsen kan fremstilles i form av tabletter ved granulering av en tørr blanding av magnesiumsaltet av pantoprazol og farmasøytiske eksipienser med en vandig løsning av PVP, tørking av granulene og blanding av dem med ytterligere farmasøytiske eksipienser hvor passende. Granulene kan sammentrykkes til tabletter på en tabletteringsmaskin etter blanding med ytterligere farmasøytiske eksipienser. Fortrinnsvis fortsetter granuleringen ved å anvende en fluidsjiktgranulator under beleilge betingelser. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

En fremgangsmåte for å fremstille en oral doseringsform i form av tabletter eller multipartikulære materialer inneholdende magnesiumsaltet av pantoprazol kan omfatte de følgende trinn:

- (a) fremstilling av en tørr blanding av magnesiumsaltet av pantoprazol og farmasøytiske eksipienser og
- (b) granulering av blandingen oppnådd fra (a) med en vandig løsning av PVP.

PVPen kan være lavmolekylær PVP.

I tilfelle av doseringsformer i form av ekstrusjonspelleter kan den ovennevnte blanding bearbeides til pelleter ved ekstrusjon og sfæronisering. Derved kan magnesiumsaltet av pantoprazol blandes med andre eksipienser (a) og granuleres med en vandig løsning av PVP (b). PVPen kan være lavmolekylær PVP. Blandingen kan bearbeides ved ekstrusjon/sfæronisering ved å anvende passende prosessutstyr. Størrelsen på de oppnådde kjernepelleter er omtrent mellom 0,2 og 3 mm og fortrinnsvis mellom 0,25 og 2 mm.

Doseringsformene av oppfinnelsen i form av tabletter kan fremstilles ved granulering av en blanding av magnesiumsaltet av pantoprazol, mannit og natriumkarbonat og uløselig PVP ved å anvende en vandig løsning av PVP, tørking av granulene, blanding med smøremidler og sammentrykking til tabletter på en tabletteringsmaskin, etterfulgt av beleggingsprosessene. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

Doseringsformene i form av ekstrusjonspelleter kan fremstilles ved granulering av en tørr blanding av mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumkarbonat, natriumstivelseglykolat, natriumkarboksymetylcellulose og magnesiumsaltet av pantoprazol med en vandig løsning av PVP, ekstrudering av den fuktige masse og avrunding av den ved å anvende en sfæroniserer eller marumerizer. De oppnådde pelletkjerner tørkes ved å anvende en fluidsjiktørker eller andre passende tørketeknikker, etterfulgt av de ovennevnte beleggingsprosesser. PVPen kan være lavmolekylær PVP.

Beskrivelse av figurene

Figur 1

Figur 1 viser frigivelsen av magnesiumsaltet av pantoprazol fra tablettkjerner inneholdende forskjellige typer PVP med forskjellige molekylvekter. Granulene i eksempel B9 ble fremstilt ved å granulere dem ved å anvende en suspensjon av magnesiumsaltet av pantoprazol i en vandig løsning av PVP. Granulene i eksemplene B8, B10, B11, B12 og referanseeksempelet C1 ble fremstilt ved granulering av en tørr blanding av magnesiumsaltet av pantoprazol og farmasøytiske eksipienser ved å anvende en vandig løsning av PVP.

Figur 2

Figur 2 viser forskjellen i frigivelse av magnesiumsaltet av pantoprazol fra en tablett sammenlignet med frigivelsen av natriumsaltet av pantoprazol fra en tablett med sammenlignbar sammensetning.

Fremstillingen av doseringsformer i henhold til oppfinnelsen er beskrevet eksempelvis under. De følgende eksempler forklarer oppfinnelsen i mer detalj uten å begrense den.

Eksempler

A. Syntese av magnesium-bis[5-[difluormetoksy]-2-[[3,4-dimetoksy-2-pyridinyl]metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolid]-dihydrat

3,85 kg (8,9 mol) pantoprazol-Na-sesquihydrat [natrium [5-[difluormetoksy]-2-[[3,4-dimetoksy-2-pyridinyl]metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolid]sesquihydrat] løses ved 20-25 °C i 38,5 l renset vann i et rørekar. En løsning av 1,0 kg (4,90 mol) magnesiumdiklorid-heksahydrat i 8 l renset vann tilsettes med omrøring ved 20-30 °C i løpet av 3 til 4 h. Etter omrøring i ytterligere 18 h sentrifugeres det presipiterte faste stoff, vaskes med 23 l renset vann, omrøres ved 20-30 °C i 1 til 2 h i 35 l renset vann, sentrifugeres igjen og vaskes igjen med 30-50 l renset vann. Det faste produkt tørkes ved 50 °C in vacuo (30-50 mbar) inntil et restvanninnhold på < 4,8 % oppnås. Produktet males deretter.

Tittelforbindelsen oppnås som et hvitt til beige pulver, som anvendes direkte i videre farmasøytisk bearbeiding.

Utbytte: 3,40 kg (90 % av teoretisk); vanninnhold: 4,5-4,6 %; smeltepunkt: 194-196 °C med dekomponering.

CHN-analyse	C	H	N	S
Teori	46,58	3,91	10,19	7,77
Funnet	46,33	3,89	10,04	7,83

Alternativt kan tittelforbindelsen fremstilles ved å anvende blandinger av organiske løsningsmidler med vann. For dette løses pantoprazol-Na-sesquihydrat i et organisk løsningsmiddel ved 50-60 °C. 0,5 molekvalenter av magnesiumsaltet (f.eks. magnesiumklorid-heksahydrat), løst i vann, tilsettes dråpe for dråpe og løsningen tillates å avkjøle med omrøring. Det presipiterte faste stoff filtreres fra, vaskes med det tilsvarende organiske løsningsmiddel og tørkes in vacuo ved 50 °C til konstant vekt. Tittelforbindelsen oppnås som et fargeløst pulver. Eksempler på forskjellige løsningsmidler er gitt i den følgende tabell 1.

Tabell 1:

pantoprazol-Na-sesquihydrat	organisk løsningsmiddel	vann	utbytte av tittelforbindelse	smeltepunkt °C	vanninnhold %
50 g	isopropanol 300 ml	300 ml	45,4 g	196 – 197	4,4 – 4,5
50 g	isopropanol 300 ml	120 ml	45,9 g	196 – 197	4,3

pantoprazol-Na-sesquihydrat	organisk løsningsmiddel	vann	utbytte av tittelforbindelse	smeltepunkt ° C	vanninnhold %
50 g	etanol 300 ml	300 ml	45,8 g	197 – 198	4,6
50 g	aceton 300 ml	300 ml	45,6 g	195 - 196	4,6, - 4,7

Alternativt kan tittelforbindelsen fremstilles ved å reagere pantoprazol med et basisk magnesiumsalt, slik som magnesiummetylat, for eksempel på den følgende måte: 90 g pantoprazol løses i 700 ml 2-propanol ved 60-70 °C. 13,4 g (0,5 mol) fast magnesiummetylat tilsettes, løsningen tillates å avkjøle med omrøring og filtreres. Etter tilsetning av 36 ml vann filtreres det dannede krystallinske faste stoff fra, vaskes med vann og tørkes in vacuo ved 50 °C til konstant vekt. Tittelforbindelsen med smeltepunkt 194-196 °C (vanninnhold 4,8 %) oppnås som beige fast stoff.

B. Fremstilling av doseringsformer i henhold til oppfinnelsen

Eksempel B.1

Pelleter laget av Wurster coating (Nonpareille):

I. Aktive pelleter:

a.) Sukrose startpelleter (0,425-0,5 mm)	500,0 g
b.) Natriumkarbonat	30,0 g
c.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	300,0 g
d.) Polyvinylpyrrolidon K 25	35,0 g

a. sprayes med en vandig dispersjon av b., c. og d. i en fluidisert sjiktprosess (Wurster-utstyr) eller annet passende utstyr (f.eks. beleggingspanne).

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

e.) Hydroksypropylmetylcellulose	120,0 g
f.) Titandioksid	2,0 g
g.) LB Jernoksid gult	0,2 g
h.) Propylenglykol	24,0 g

e. løses i vann (A). f. og g. suspenderes i vann ved å anvende en høyskjæringsblander (B). A og B kombineres og etter tilsetning av h. siktes den resulterende suspensjon gjennom en passende sikt. Suspensjonen sprayes på 500 g av de aktive pelletter oppnådd under I ved å anvende en fluidisert sjiktprosess (Wurster) eller andre passende prosesser (f.eks. beleggingsspanne).

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

i.) Eudragit® L 30 D	230,0 g
j.) Trietylcitrat	7,0 g

i. suspenderes i vann og etter tilsetning av j. siktes den resulterende dispersjon gjennom en passende sikt. III sprayes på 500 g av de isolerte pelletter oppnådd under II i et Wurster fluidisert sjiktapparat eller annet passende utstyr (f.eks. beleggingsspanne).

De resulterende enterisk belagte pelletter kunne fylles i harde gelatinkapsler med passende størrelse (f.eks. størrelse 2) eller tableteres ved å anvende passende tableteringsingredienser (f.eks. mikrokrystallinsk cellulose eller laktose-monohydrat) på en alminnelig tablettpresse (se eksempler B6/7).

Eksempel B.2

Pelletter laget av Wurster coating (Nonpareille):

I. Aktive pelletter:

a.) Cellulose pelletter (0,6-0,7 mm)	1000,0 g
b.) Natriumkarbonat	75,0 g
c.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	650,0 g
d.) Polyvinylpyrrolidon K 25	80,0 g

a. sprayes med en vandig dispersjon av b., c. og d. i en fluidisert sjiktprosess (Wurster-utstyr) eller annet passende utstyr (f.eks. beleggingsspanne).

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

e.) Hydroksypropylmetylcellulose	250,0 g
f.) Titandioksid	5,0 g
g.) LB jernoksidgult	0,45 g

e. løses i vann (A). f. og g. suspenderes i vann ved å anvende en høyskjæringsblander (B). A og B kombineres og den resulterende suspensjon siktes gjennom en passende sikt. Suspensjonen sprayes på

1000 g av de aktive pelleter oppnådd under I ved å anvende en fluidisert sjiktprosess (Wurster) eller andre passende prosesser (f.eks. beleggingsspanne).

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

h.) Eudragit® L 30 D	365,0 g
i.) Trietylцитrat	15,0 g

h. suspenderes i vann og etter tilsetning av i. siktes den resulterende dispersjon gjennom en passende sikt. III sprayes på 1000 g av de isolerte pelleter oppnådd under II i et Wurster fluidisert sjiktapparat eller andre passende utstyr (f.eks. beleggingsspanne).

De resulterende enterisk belagte pelleter kunne fylles i harde gelatinkapsler av passende størrelse (f.eks. størrelse 2) eller tableteres ved å anvende passende tableteringsingredienser (f.eks. mikrokrystallinsk cellulose eller laktose-monohydrat) på en alminnelig tablettpresse (se eksempler B6/7).

Eksempel B.3

Pelleter laget av Wurster coating (Nonpareilles):

I. Aktive pelleter:

a.) Cellulosepelleter (0,4-0,5 mm)	2000,0 g
b.) Natriumkarbonat	136,0 g
c.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	1420,0 g
d.) Polyvinylpyrrolidon K 25	117,0 g
e.) Natriumdodekylsulfat (SDS)	16,4 g

For å fremstille kjernemateriale utføres suspensjonslagpåføring i et fluidsiktapparat eller annet passende utstyr som beskrevet i eksempel B1.

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

f.) Hydroksypropylmetylcellulose	600,0 g
g.) Polyvinylpyrrolidon K 25	8,0 g
h.) Titandioksid	10,0 g
i.) LB jernoksidgult	1,0 g

Pelletene dekket med mellomliggende sjikt fremstilles som beskrevet i eksempel B1.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

j.) Hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuccinat	800,0 g
k.) Trietylцитrat	250,0 g
l.) Etanol	7250,0 g

Det enteriske beleggsjikt påføres på de isolerte pelleter ved å anvende fluidisert sjiktutstyr fra en vann/etanolløsning.

De resulterende enterisk belagte pelleter kunne fylles i harde gelatinkapsler av passende størrelse (f.eks. størrelse 2) eller tabletteres ved å anvende passende tabletteringsingredienser (f.eks. mikrokrystallinsk cellulose eller laktose-monohydrat) på en alminnelig tablettpresse (se eksempler B6/7).

Eksempel B.4

Pelleter laget ved ekstrusjon/sfæronisering:

I. Fremstilling av pelleter ved å anvende ekstrusjon/sfæronisering:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	250,0 g
b.) Mikrokrystallinsk cellulose	150,0 g
c.) Natriumstivelseglykolat	20,0 g
d.) Natriumkarbonat	32,5 g
e.) Natriumkarboksymetylcellulose	25,0 g
f.) Polyvinylpyrrolidon K 25	35,0 g

a.-c. blandes ved å anvende en passende blander. d.-f. løses i vann og den resulterende bindemiddel-løsning settes til pulverblandingen. Etter tilsetning av løsningen og blanding av ekstruderes massen ved å anvende en skrueekstruder. Etterpå avrundes granulene ved å anvende en sfæroniserer og tørkes i et fluidisert sjiktapparat.

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

Påføringen av det mellomliggende sjikt utføres ved en prosedyre analog med den beskrevet for nonpareille pelletene (eksempel B1 til B3) ved å anvende fluidisert sjikt eller annet passende utstyr.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft:

Påføringen av det gastrisk bestandige sjikt utføres ved en prosedyre analog med den beskrevet for nonpareille pelletene (eksempel B1 til B3) ved å anvende fluidisert sjikt eller annet passende utstyr.

De resulterende enterisk belagte pelleter kunne fylles i harde gelatinkapsler av passende størrelse

(f.eks. størrelse 2) eller tabletteres ved å anvende passende tabletteringsingredienser (f.eks. mikrokrystallinsk cellulose eller laktose-monohydrat) på en alminnelig tablettpresse (se eksempler B6/7).

Eksempel B.5

Pelleter laget ved ekstrusjon/sfæronisering:

I. Fremstilling av pelleter ved å anvende ekstrusjon/sfæronisering:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	1300,0 g
b.) Mikrokrystallinsk cellulose	700,0 g
c.) Laktose-monohydrat	150,0 g
d.) Hydroksypropylmetylcellulose	110,0 g
e.) Natriumkarbonat	180,0 g
f.) Pregelatinisert stivelse	125,0 g
g.) Polyvinylpyrrolidon K 25	200,0 g

Ekstrusjonspelletene fremstilles som beskrevet i eksempel B4.

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

Påføringen av det mellomliggende sjikt utføres ved en prosedyre analog med den beskrevet for nonpareille pelletene (eksempel B1 til B3) ved å anvende fluidisert sjikt eller annet passende utstyr.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft:

Påføringen av det gastrisk bestandige sjikt utføres ved en prosedyre analog med den beskrevet for nonpareille pelletene (eksempel B1 til B3) ved å anvende fluidisert sjikt eller annet passende utstyr.

De resulterende enterisk belagte pelleter kunne fylles i harde gelatinkapsler av passende størrelse (f.eks. størrelse 2) eller tabletteres ved å anvende passende tabletteringsingredienser (f.eks. mikrokrystallinsk cellulose eller laktose-monohydrat) på en alminnelig tablettpresse (se eksempler B6/7).

Eksempel B.6

Tablettert multipl doseringsformsenhet laget fra nonpareille pelleter:

I. Aktive pelleter:

a.) Cellulosepelleter (0,6-0,7 mm)	2500,0 g
b.) Natriumkarbonat	180,0 g
c.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	1700,0 g
d.) Polyvinylpyrrolidon K 25	250,0 g
e.) Natriumdodekylsulfat	18,0 g

a. sprayes med en vandig dispersjon av b., c., d. og e. i en fluidisert sjiktprosess (Wurster-utstyr) eller andre passende utstyr (f.eks. beleggingsspanne).

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

f.) Hydroksypropylmetylcellulose	600,0 g
g.) Talkum (mikronisert)	100,0 g
h.) Magnesiumstearat	80,0g

f. løses i vann (A). g. og h. suspenderes i vann ved å anvende en høyskjæringsblander (B). A og B kombineres og den resulterende suspensjon siktes gjennom en passende sikt. Suspensjonen sprayes på 2500 g av de aktive pelleter oppnådd under I ved å anvende en fluidisert sjiktprosess (Wurster) eller andre passende prosesser (f.eks. beleggingsspanne).

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

i.) Metakrylsyre-kopolymer	925,0 g
j.) Polyetylglykol 400	28,0 g

i. suspenderes i vann og etter tilsetning av j. siktes den resulterende dispersjon gjennom en passende sikt. III sprayes på 2500 g av de isolerte pelleter oppnådd under II i et Wurster fluidisert sjiktapparat eller andre passende utstyr (f.eks. beleggingsspanne).

IV. Tabletter:

k.) Mikrokrystallinsk cellulose	3750,0 g
l.) Kryssbundet polyvinylpyrrolidon	100,0 g
m.) Magnesiumstearat	7,0 g

2500 g enterisk belagte pelleter blandes med tableteringseksipiensene og sammentrykkes til tabletter ved å anvende en enkeltstempel tableteringsmaskin utstyrt med 11 mm rundstempler. Mengden av pantoprazol er omtrent 20 mg.

Eksempel B.7

Tablettert multi-doseringsformsenhet laget fra ekstrusjonspelleter:

I. Fremstilling av pelleter ved å anvende ekstrusjon/sfæronisering:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	433,0 g
b.) Mikrokrystallinsk cellulose	240,0 g
c.) Laktose-monohydrat	55,0 g
d.) Hydroksypropylmetylcellulose	35,0 g
e.) Natriumkarbonat	60,0 g
f.) Natriumdodekylsulfat	5,5 g
g.) Pregelatinisert stivelse	35,0 g
h.) Polyvinylpyrrolidon K 25	70,0 g

Ekstrusjonspelletene fremstilles som beskrevet i eksempel B5.

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

i.) Hydroksypropylmetylcellulose	190,0 g
j.) Polyvinylpyrrolidon K 25	8,0 g
j.) Talkum (mikronisert)	32,0 g
k.) Magnesiumstearat	14,0g

Påføringen av det mellomliggende sjikt utføres ved en prosedyre analog med den beskrevet for nonpareille pelletene (eksempel B1 til B3) ved å anvende fluidisert sjikt eller annet passende utstyr.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

l.) Metakrylsyre-kopolymer	296,0 g
m.) Glyceroltriacetat	28,0 g

Påføringen av det gastrisk bestandige sjikt utføres ved en prosedyre analog med den beskrevet for nonpareille pelletene (eksempel B1 til B3) ved å anvende fluidisert sjikt eller annet passende utstyr.

IV. Tabletter:

n.) Mikrokrystallinsk cellulose	1200,0 g
o.) Kryssbundet polyvinylpyrrolidon	32,0 g
p.) Polyetylen glykol 4000	38,0 g
q.) Magnesiumstearat	4,5 g

De enterisk belagte ekstrusjonspelletter tabletteres med tableteringseksipiensene over som beskrevet i eksempel B6 av en mengde på omtrent 40 mg pantoprazol.

Eksempel B.8

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg
c.) Mannitol	52,66 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 25	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Kalsiumstearat	3,00 mg

a. tørrblandes med en del av b., en del av c. og d. og puttes i karet til en fluidsjiktgranulator; e. løses i f. sammen med den andre del av b. og c. for å danne granuleringsvæsken. Løsningen sprayes på blandingen under passende betingelser. Etter tørking og blanding med g. sammentrykkes blandingen til tabletter ved å anvende en roterende tabletteringsmaskin utstyrt med 7 med mer rundstempler. Tablettvekt er ca 156,7 mg, tilsvarende 40 mg pantoprazol (dvs. 43,04 mg pantoprazol-Mg-dihydrat).

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

h.) Hydroksypropylmetylcellulose	11,87 mg
i.) Polyvinylpyrrolidon K 25	0,24 mg
j.) Titandioksid	0,21 mg
k.) LB jernoksidgult	0,02 mg
l.) Propylenglykol	2,66 mg

h. løses i vann (A). j. og k. suspenderes i en løsning av i. i vann ved å anvende en høyskjæringsblander (B). Etter sikting av B, kombineres A og B i. tilsettes til suspensjonen. Suspensjonen sprayes på tablettkjernene oppnådd under I ved å anvende en beleggingsspanne.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

m.) Eudragit® L 30 D	7,27 mg
n.) Trietylcitrat	0,73 mg

n. suspenderes i vann og blandes m. III sprayes på de isolerte tabletter oppnådd under II ved å anvende en beleggingsspanne.

Eksempel B.9

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg
c.) Mannitol	51,94 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 25	5,00 mg
f.) Natriumdodekylsulfat	0,72 mg
g.) Renset vann	7,42 mg
h.) Kalsiumstearat	3,00 mg

f. og en del av b. løses i vann, en del av c. tilsettes og a. suspenderes i løsningen. En løsning av e. i vann tilsettes til suspensjonen. Den andre del av b. og c. blandes med d. og blandingen puttes i karet til en fluidsjiktgranulator. Suspensjonen sprayes på blandingen under passende betingelser. Etter tørking og blanding med h. sammentrykkes blandingen til tabletter ved å anvende en roterende tabletteringsmaskin utstyrt med 7 med mer rundstempler. Tablettvekt er ca 156,7 mg.

Tablettkjernene isoleres og pålegges lag med et enterisk belegg som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel B.10

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg
c.) Mannitol	52,66 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 30	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Kalsiumstearat	3,00 mg

Tablettkjernene fremstilles som beskrevet i eksempel B8.

Tablettkjernene pålegges lag med et isolerende belegg og et enterisk belegg som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel B.11

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg
c.) Mannitol	52,66 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 17	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Kalsiumstearat	3,00 mg

Tablettkjernene fremstilles som beskrevet i eksempel B8.

Tablettkjernene pålegges lag med et isolerende belegg og et enterisk belegg som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel B.12

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg
c.) Mannitol	52,66 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 12	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Kalsiumstearat	3,00 mg

Tablettkjernene fremstilles som beskrevet i eksempel B8. Tablettkjernene pålegges lag med et isolerende belegg og et enterisk belegg som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel B.13

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg
c.) Laktose	55,00 mg
d.) Krysspovidon	35,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 25	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Kalsiumstearat	3,00 mg

Tablettkjernene fremstilles som beskrevet i eksempel B8. Tablettvekt ca 154 mg.

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

h.) Hydroksypropylmetylcellulose	12,20 mg
i.) Titandioksid	0,21 mg
j.) LB jernoksidgult	0,02 mg

h. løses i vann (A). i. og j. suspenderes i vann ved å anvende en høyskjæringsblander (B). A og B kombineres og den resulterende suspensjon siktes gjennom en passende sikt. Suspensjonen sprøytes på tablettkjernene oppnådd under I ved å anvende en beleggspanne.

De isolerte tablettkjerne pålegges lag med et enterisk belegg som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel B.14

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Trinatriumfosfat	5,55 mg
c.) Mannitol	55,00 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 25	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Magnesiumstearat	3,00 mg

Tablettkjernene fremstilles som beskrevet i eksempel B8. Tablettvekt ca 159 mg.

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

Tablettkjernene pålegges lag med et isolerende belegg som beskrevet i eksempel B8.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

m.) Metakrylsyre-kopolymer	6,5 mg
n.) Glyseroltriacetat	0,65 mg

Påføringen av det gastrisk bestandige sjikt utføres som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel B.15

I. Tablettkjerne

a) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b) Natriumkarbonat	5,55 mg
c) Mannitol	52,66 mg
d) Krysspovidon	40,00 mg
e) PVP 90 (povidon)	5,00 mg
f) Kalsiumstearat	3,00 mg

a) blandes med noe av b), c) og den fullstendig mengde av d). Restene av b) og c) tilsettes til en klar vandig løsning av e). Granuler oppnås med denne løsning i et fluidisert sjikt. f) tilsettes til de tørre granuler og granulene sammentrykkes på en passende tablettpresse.

II. Preliminær isolasjon (mellomliggende sjikt)

g) HPMC 2910, 3 cps	11,87 mg
h) PVP 25	0,24 mg
i) Titandioksid	0,21 mg
j) Jernoksidgult 100 E 172	0,02 mg
k) Propylenglykol	2,66 mg

Total vekt per preisolert kjerne	172 mg
----------------------------------	--------

g) løses i vann og h) tilsettes og også løst (A). i) og j) suspenderes i vann ved å anvende en passende rører (B). A og B kombineres. Etter tilsetning av k) siktes suspensjonen umiddelbart før ytterligere bearbeiding, under hvilken tablettkjernene oppnådd under l. belegges til en adekvat tykkelse av det mellomliggende sjikt i et passende beleggingsapparat.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft

l) Eudragit L 30 D	7,27 mg
m) Trietylcitrat	0,73 mg

Total vekt per filmbelagte tablett bestandig mot magesaft	180 mg
--	--------

l) fortynnes med vann og m) tilsettes. Dispersjonen siktes før bearbeiding.

De preisolerte tabletter sprayes i passende beleggingsapparater ved å anvende den oppnådde dispersjon.

Eksempel B.16

Pelleter laget av Wurster coating (nonpareille):

I. Aktive pelleter:

a.) Sukrostartpelleter (0,71-0,85 mm)	4,0 kg
b.) Natriumkarbonat	0,27 kg
c.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	2,84 kg
d.) Polyvinylpyrrolidon K 25	0,23 kg
e.) Pregelatinisert stivelse	0,22 kg
f.) Natriumdodekylsulfat	0,03 kg

a. sprayes med en vandig dispersjon av de andre ingredienser i en fluidisert sjiktprosess (Wurster-utstyr) eller andre passende utstyr (f.eks. beleggingspanne).

II. Mellomliggende sjikt (underbelegg):

g.) Hydroksypropylmetylcellulose	1,830 kg
h.) Titandioksid	0,028 kg
i.) LB jernoksidgult	0,003 kg
j.) Polyvinylpyrrolidon K25	0,021 kg

g. og j. løses i vann (A). h. og i. suspenderes i vann ved å anvende en høyskjærblender (B). A og B kombineres og den resulterende suspensjon siktes gjennom en passende sikt. Suspensjonen sprayes på de aktive pelletter oppnådd under I ved å anvende en fluidisert sjiktprosess (Wurster) eller andre passende prosesser (f.eks. beleggingspanne).

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft (enterisk belegg):

k.) Eudragit® L 30 D	4,40 kg
l.) Trietylцитrat	0,13 kg
m.) Talkum	0,06 kg

k. suspenderes i vann og etter tilsetning av l. siktes den resulterende dispersjon gjennom en passende sikt. Dispersjonen sprayes på de isolerte pelletter oppnådd under II i et Wurster fluidisert sjiktapparat eller andre passende utstyr (f.eks. beleggingspanne).

De resulterende enterisk belagte pelletter blandes med talkum (m) og kunne fylles i harde gelatinkapsler av passende størrelse (f.eks. størrelse 2) eller tableteres ved å anvende passende tableteringsingredienser (f.eks. mikrokrystallinsk cellulose eller laktose-monohydrat) på en alminnelig tablettpresse.

C. Fysikalske undersøkelser og sammenlignende tester med doseringsformer hvor høymolekylær PVP ble anvendt som bindemiddel

Eksempel C.1

Tabletter:

I. Tablettkjerne:

a.) Pantoprazol-Mg-dihydrat	43,04 mg
b.) Natriumkarbonat	5,55 mg

c.) Mannitol	52,66 mg
d.) Krysspovidon	40,00 mg
e.) Polyvinylpyrrolidon K 90	5,00 mg
f.) Renset vann	7,42 mg
g.) Magnesiumstearat	3,00 mg

Tablettkjernene fremstilles som beskrevet i eksempel B8.

Tablettkjernene pålegges lag med et isolerende belegg og et enterisk belegg som beskrevet i eksempel B8.

Eksempel C.2

I. Tablettkjerne

a) Pantoprazol-Na-sesquihydrat	45,10 mg
b) Natriumkarbonat	10,00 mg
c) Mannitol	42,70 mg
d) Krysspovidon	50,00 mg
e) PVP 90 (povidon)	4,00 mg
f) Kalsiumstearat	3,20 mg

a) blandes med noe av b), c) og d). Restene av b) og c) tilsettes til en klar vandig løsning av e). Granuler oppnås med denne løsning i et fluidisert sjikt. Restene av d) og f) tilsettes til de tørre granuler og granulene sammentrykkes på en passende tablettpresse.

II. Preliminær isolasjon (mellomliggende sjikt)

g) HPMC 2910, 3 cps	19,00 mg
h) PVP 25	0,38 mg
i) Titandioksid	0,34 mg
j) Jernoksid gult 100 E 172	0,03 mg
k) Propylenglykol	4,25 mg
 Total vekt per preisolerte kjerne	 188 mg

g) løses i vann og h) tilsettes og også løst (A). i) og j) suspenderes i vann ved å anvende en passende rører (B). A og B kombineres. Etter tilsetning av k), siktes suspensjonen umiddelbart før ytterligere bearbeiding, under hvilken tablettkjernene oppnådd under I. belegges til en adekvat tykkelse av det mellomliggende sjikt i et passende beleggingsapparat.

III. Belegging med et sjikt som er bestandig mot magesaft

l) Eudragit L 30 D	14,56 mg
m) Trietylцитrat	1,45 mg
Total vekt per filmbelagte tablett bestandig mot magesaft	204 mg

l) fortynnes med vann og m) tilsettes. Dispersjonen siktes før bearbeiding.

De preisolerte tabletter sprayeres i passende beleggingsapparater ved å anvende den oppnådde dispersjon.

Frigivelsen av magnesiumsaltet av pantoprazol ble bestemt for tablettkjerner tilsvarende eksempel B8, B9, B10, B11 og B12 sammenlignet med en tablettkjerne tilsvarende eksempel C1.

Desintegrasjon av tablettkjerner: desintegrasjonen av tablettkjerner ble bestemt som beskrevet i den europeiske farmakopé.

Frigivelse av aktiv ingrediens: frigivelsen av aktiv ingrediens ble bestemt som beskrevet i US farmakopé (USP XXV; apparat 2; fosfatbuffer pH 6,8; 100 rpm).

Frigivelsen av formuleringene i henhold til eksempel B15 og C2 ble bestemt etter 2 timer i 0,1 N saltsyre og 1 time i fosfatbuffer pH 6,8; 100 rpm). I figur 2 er bare medikamentfrigivelsen i fosfatbuffer vist.

Resultat: Desintegrasjonsresultatene er vist i tabell 1, oppløsningsprofilene er vist i figur 1.

Tabell 1

Eksempel	PVP anvendt som bindemiddel	Desintegrasjon [min]
B8	PVP 25	7
B9	PVP 25	6,5
B10	PVP 30	10,5
B11	PVP 17	9
B12	PVP 12	7,5
C1	PVP 90	10,5

Overraskende er oppløsningen av magnesiumsaltet av pantoprazol fra tablettkjerner hvor lavmolekylær PVP ble anvendt som bindemiddel raskere enn fra tablettkjerner hvor høymolekylær PVP ble anvendt selv om desintegrasjonen for alle tablettkjerner er under 15 minutter.

D. Fysikalske undersøkelser og sammenlignende tester med doseringsformer inneholdende pantoprazol-natrium-sesquihydrat og pantoprazol-magnesium-dihydrat

Figur 2 viser forskjellen i frigivelse av magnesiumsaltet av pantoprazol fra en tablett sammenlignet med frigivelsen av natriumsaltet av pantoprazol fra en tablett med sammenlignbar sammensetning. Doseringsformen med natriumsaltet av pantoprazol som aktiv ingrediens (eksempel C.2) viser etter en kort forsinkelsestid en øyeblikkelig og fullstendig frigivelse av den aktive ingrediens. Overraskende har ikke doseringsformen inneholdende magnesiumsaltet av pantoprazol en forsinkelsestid i frigivelse av aktiv forbindelse og viser en konstant frigivelse av aktiv ingrediens over hele perioden.

E. Resultater av klinisk studie

Helbredelse av pasient som lider av GERD (gastroøsofageal reflukssykdom) I til III (i henhold til Savary/Miller-klassifikasjon modifisert av Siewert) etter behandling med pantoprazol-magnesium-dihydrat 40 mg o.d. (doseringsform i henhold til oppfinnelsen) til sammenligning med en tilsvarende pantoprazol-natrium-sesquihydrat 40 mg o.d. doseringsform har blitt studert. Overraskende har det blitt funnet at pantoprazol-magnesium-dihydratformulering er overlegen pantoprazol-natrium-sesquihydrat-formulering i helbredelsen av GERD I til III, hvorved sikkerhet er sammenlignbar for begge doseringsformer.

Industriell anvendelighet

Doseringsformene i henhold til oppfinnelsen inneholdende magnesiumsaltet av pantoprazol kan anvendes for behandlingen og forebyggingen av alle sykdommene, som kan behandles eller unngås ved anvendelsen av pyridin-2-ylmetylsulfinyl-1H-benzimidazol. Spesielt kan slike doseringsformer i henhold til oppfinnelsen anvendes i behandlingen av magelidelser. Eksempler som kan nevnes i sammenheng med oppfinnelsen er behandlingen eller profylaksen av benignt magesår, gastroøsofageal reflukssykdom, Zollinger-Ellison syndrom, duodenalt ulcus, duodenalt ulcus assosiert med *Helicobacter pylori*, profylakse av NSAID-assosiert magesår eller duodenalt ulcus hos pasienter med en økt risiko for gastroduodenal komplikasjon som trenger vedvarende NSAID-behandling eller kombinasjonsterapi med antibiotika i bekjempelsen av *Helicobacter pylori*. Slike doseringsformer i henhold til oppfinnelsen inneholder mellom 1 og 500 mg, fortrinnsvis mellom 5 og 100 mg, spesielt foretrukket mellom 5 og 80 mg av pantoprazolen. Eksempler som kan nevnes er tabletter eller kapsler som inneholder pantoprazol-magnesiumsaltet i en mengde tilsvarende 10, 20, 40, 50, 80 eller 100 mg pantoprazol (fri syre). Administrasjonen av den daglige dose (f.eks. 40 mg aktiv forbindelse) kan utføres, for eksempel, i form av en individuell dose eller ved hjelp av flere doser av administrasjonsformene i henhold til oppfinnelsen (f.eks. 2 ganger 20 mg aktiv forbindelse).

Oppfinnelsen vedrører derfor også en fremgangsmåte for profylaksen eller behandlingen av en klinisk tilstand i et pattedyr, slik som et menneske, for hvilket en protonpumpeinhibitor er indikert, hvilken omfatter administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pantoprazol-magnesium i en doseringsform i henhold til oppfinnelsen. I én utførelsesform er den kliniske tilstand valgt fra gruppen av benignt magesår, gastroøsofageal reflukssykdom, Zollinger-Ellison syndrom, duodenalt ulcus, duodenalt ulcus assosiert med *Helicobacter pylori*, profylakse av NSAID-assosiert magesår eller duodenalt ulcus i pasienter med en økt risiko for gastroduodenal komplikasjon som trenger vedvarende NSAID-behandling og kombinasjonsterapi med antibiotika i bekjempelsen av *Helicobacter pylori*. I en foretrukket utførelsesform er den kliniske tilstand gastroøsofageal reflukssykdom (GERD), spesielt GERD I til III (i henhold til Savary/Miller-klassifikasjon, eventuelt modifisert i henhold til Siewert).

Doseringsformene i henhold til oppfinnelsen kan kombineres med andre medikamenter, enten i forskjellige kombinasjoner eller i en fast kombinasjon. I sammenheng med administrasjonsformene i henhold til oppfinnelsen, hvilke inneholder magnesiumsalt av pantoprazol som aktive forbindelser, er kombinasjoner med antimikrobielle aktive forbindelser og kombinasjoner med NSAIDer (ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler) spesielt nevneverdige. Kombinasjon med antimikrobielle midler, slik som anvendes for kontrollen av mikroorganismen *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), kan nevnes spesielt.

Eksempler på passende antimikrobielle aktive forbindelser (aktive mot *Helicobacter pylori*) er beskrevet i EP-A-0 282 131. Eksempler på antimikrobielle midler passende for kontrollen av mikroorganismen

Helicobacter pylori som kan nevnes er, for eksempel, vismutsalter [f.eks. vismutsubcitrat, vismutsubsalisylat, ammoniumvismut(III)potassiumcitrat-dihydroksid, vismutnitratoksid, divismuttris(tetraoksodialuminat)], men spesielt β -laktam-antibiotika, for eksempel penicilliner (slik som benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, propicillin, azidocillin, dikloksacillin, flukloksacillin, oksacillin, amoksicillin, bacampicillin, ampicillin, mezlocillin, piperacillin eller azlocillin), cefalosporiner (slik som cefadroxil, cefaclor, cefaleksim, cefixim, cefuroksim, cefetamet, cefadroxil, ceftibuten, cefpodoxim, cefotetan, cefazolin, cefoperazon, ceftizoksim, cefotaksim, ceftazidim, cefamandol, cefepim, cefoxitin, cefodizim, cefsulodin, ceftriaxon, cefotiam eller cefmenoksim) eller andre β -laktamantibiotika (f.eks. aztreonam, lorakarbef eller meropenem); enzyminhibitorer, for eksempel sulbactam; tetracykliner, for eksempel tetracyklin, oksytetracyklin, minocyclin eller doksycyclin; aminoglykosider, for eksempel tobramycin, gentamicin, neomycin, streptomycin, amikacin, netilmicin, paromomycin eller spectinomycin; amfenikoler, for eksempel kloramfenikol eller tiamfenikol; lincomyciner og makrolid antibiotika, for eksempel klindamycin, lincomycin, erytromycin, klaritromycin, spiramycin, roxitromycin eller azitromycin; polypeptid antibiotika, for eksempel colistin, polymixin B, teikoplanin eller vankomycin; gyraseinhibitorer, for eksempel norfloksacin, cinoksacin, ciprofloksacin, pipemidinsyre, enoksacin, nalidiksinsyre, pefloksacin, fleroksacin eller ofloksacin; nitroimidazoler, for eksempel metronidazol; eller andre antibiotika, for eksempel fosfomycin eller fusidinsyre. Spesielt nevneverdig i denne sammenheng er administrasjonen av magnesiumsaltet av pantoprazol med kombinasjonen av et mangfold av antimikrobielle aktive forbindelser, for eksempel med kombinasjonen av et vismutsalt og/eller tetracykliner med metronidazol eller kombinasjonen av amoksicillin eller klaritromycin med metronidazol og amoksicillin med klaritromycin.

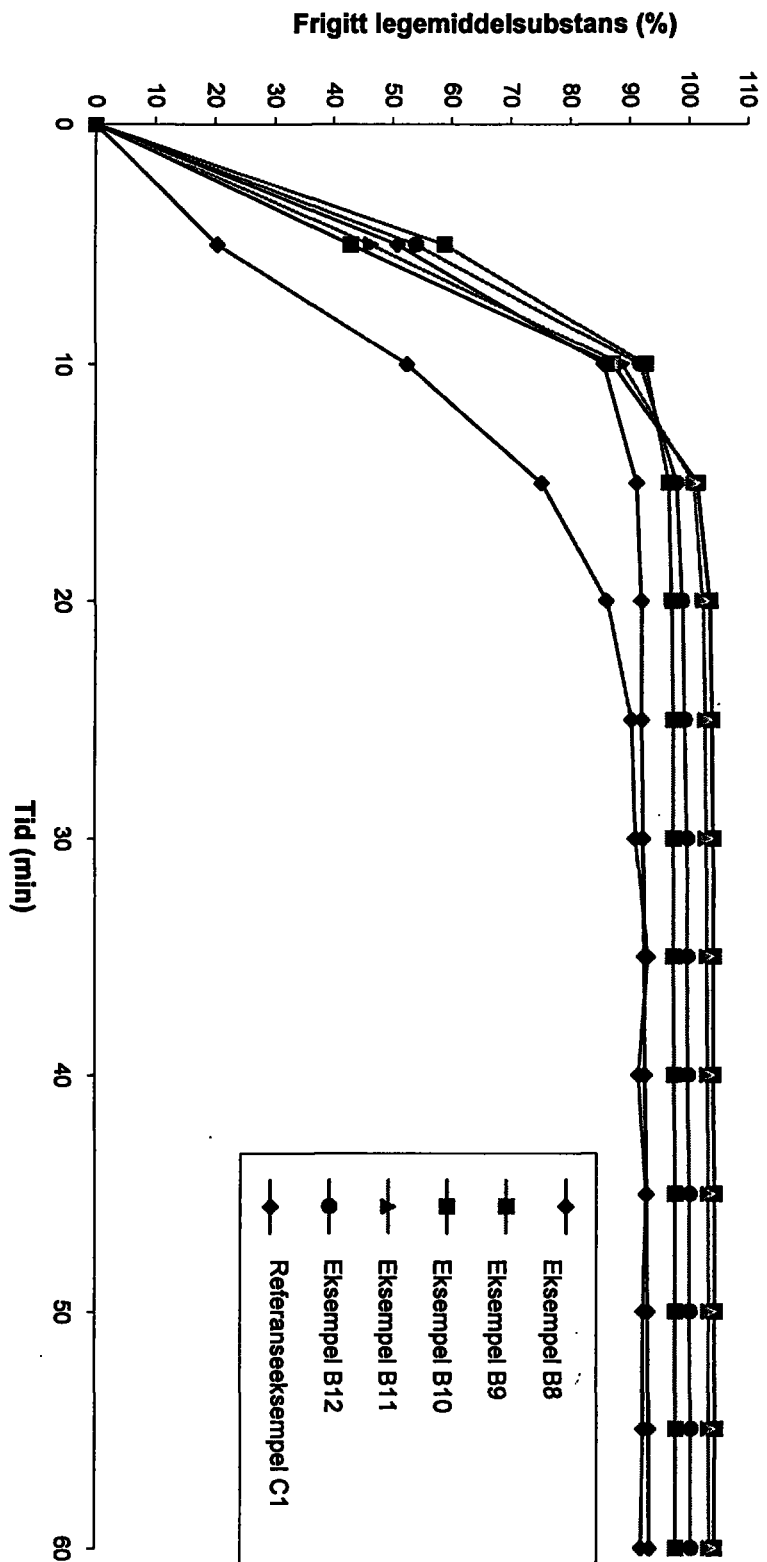
Patentkrav

1. Doseringsform for oral administrasjon av pantoprazol-magnesium dihydrat i tablettform, omfattende en tablettkjerne, et mellomliggende sjikt og et enterisk belegg, hvori
 - a) tablettkjernen omfatter pantoprazol-magnesium dihydrat, natriumkarbonat, mannitol, krysspovidon, PVP 90 (povidon) og kalsiumstearat,
 - b) det mellomliggende sjikt er dannet av HPMC, PVP 25, titandioksid, jernoksidgult og propylenglykol, og
 - c) det enteriske belegg er dannet av en blanding omfattende metakrylsyre kopolymer, natriumdodekylsulfat og polysorbat og trietylcitrat.
2. Doseringsform ifølge krav 1, hvori PVP90 (povidon) er til stede i en mengde i området fra cirka 0.5 til cirka 15 vekt%.
3. Doseringsform ifølge krav 1, hvori PVP90 (povidon) er til stede i en mengde i området fra cirka 1 til cirka 5 vekt%.
4. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori kjernen omfatter fra 5 mg til 100 mg pantoprazol-magnesium dihydrat.
5. Doseringsform ifølge krav 4 inneholdende en mengde av magnesiumsaltet av pantoprazol som tilsvarer 10, 20, 40, 50, 80 eller 100 mg pantoprazol (fri syre).
6. Doseringsform ifølge krav 5, inneholdende en mengde av pantoprazol-magnesium dihydrat, som tilsvarer 40 mg pantoprazol (fri syre).
7. Doseringsform ifølge krav 5, inneholdende en mengde av pantoprazol-magnesium dihydrat, som tilsvarer 80 mg pantoprazol (fri syre).
8. Anvendelse av en doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling av en klinisk tilstand i et pattedyr, slik som et menneske, der en protonpumpeinhibitor er indikert.
9. Anvendelse ifølge krav 8, hvori den kliniske tilstand er valgt fra gruppen av benignt magesår, gastroøsofageal reflukssykdom, Zollinger-Ellison syndrom, duodenalt ulcus, duodenalt ulcus assosiert med *Helicobacter pylori*, profylakse av NSAID-assosiert magesår eller duodenalt ulcus i pasienter med en økt risiko for gastroduodenal komplikasjon som trenger vedvarende NSAID-behandling og kombinasjonsterapi med antibiotika i bekjempelsen av *Helicobacter pylori*.

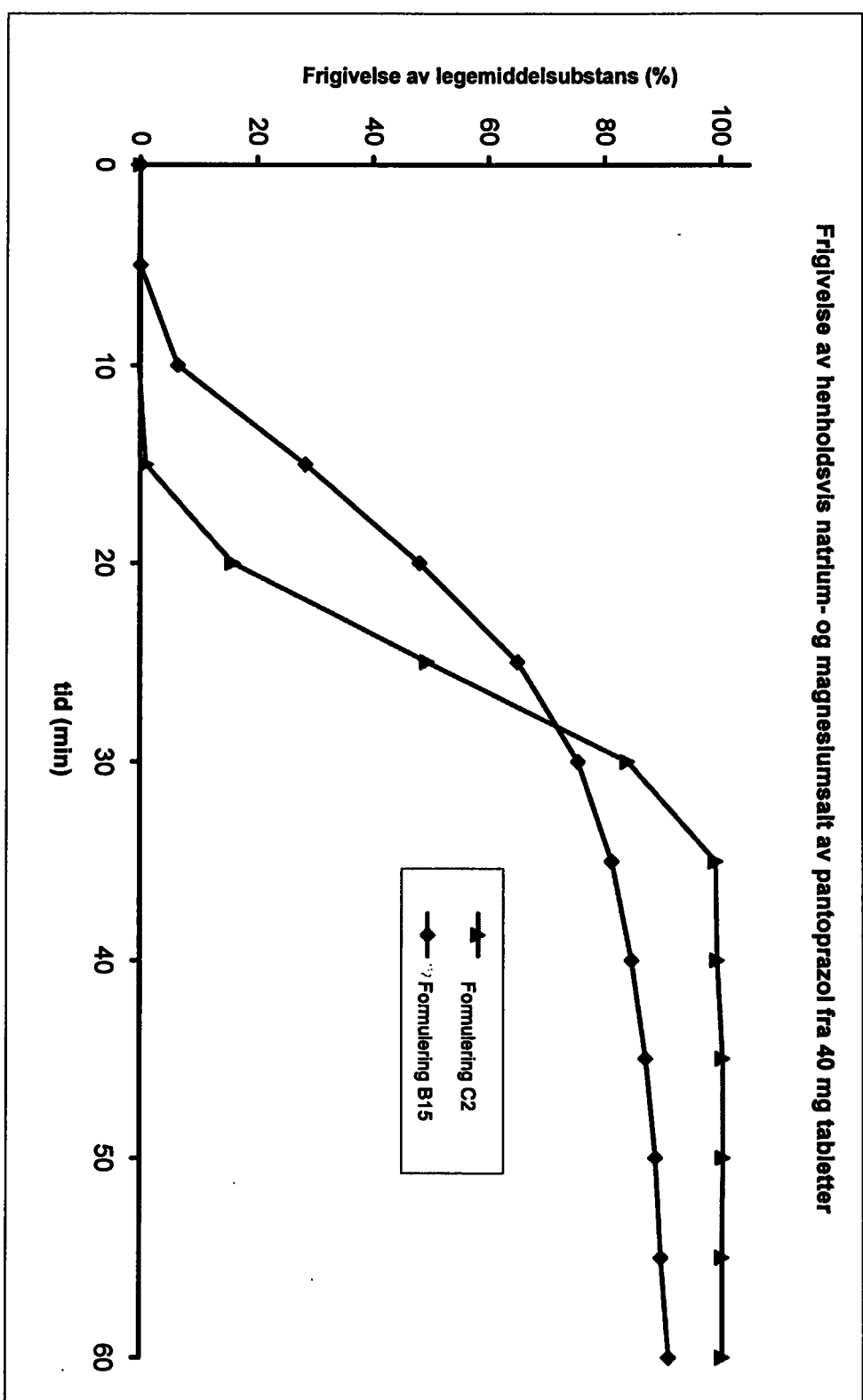
10. Anvendelse av doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for fremstilling av ett medikament for profylakse eller behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GERD).

11. Anvendelse av doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for fremstilling av ett medikament for profylakse eller behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GERD) I til III (i henhold til Savary/Miller-klassifisering).

Frigivelse av pantoprazol-Mg-dihydrat fra 40 mg tablettkjerne



Figur 1



Figur 2