



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **316425**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

A 61 K 45/06

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19974070	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.12.20, PCT/SE96/01736
(22) Inng. dag	1997.09.04	(85) Videreføringsdag	1997.09.04
(24) Løpedag	1996.12.20	(30) Prioritet	1996.01.08, SE, 9600072
(41) Alm. tilgj.	1997.10.06		
(45) Meddelt dato	2004.01.26		

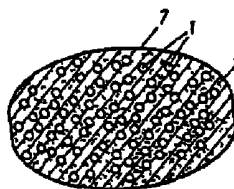
(71) Patenthaver	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner	Helene Depui, S-416 62 Göteborg, SE
	Agneta Hallgren, S-431 38 Mölndal, SE
(74) Fullmektig	Zacco Norway AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Orale, farmasøytiske doseringsformer innbefattende en protonpumpeinhibitor og et prokinetisk middel, fremgangsmåte for fremstilling av slike doseringsformer og anvendelse derav**

(56) Anførte publikasjoner EP 754061
S. Vigneri et al., The New England Journal of Medicine, vol. 333, no. 17, 1995, s. 1106-1110

(57) Sammendrag

Oral farmasøytisk doseringsform omfattende en protonpumpeinhibitor og ett eller flere prokinetiske midler i en fiksert formulering, hvor protonpumpeinhibitoren er beskyttet med et enterisk belegglag. Den fikserte formuleringen er i form av flerlagpåførte tabletter, kapsler eller tabletterte multippelenhet-doseringsformer. Multippelenhet-doseringsformene er mest foretrukket. Den nye fikserte formuleringen er spesielt nyttig i behandlingen av forstyrrelser forbundet med gastroesofagiale reflukssykdommer.



- Foreliggende oppfinnelse vedrører nye orale farmasøytiske preparater spesielt for bruk ved forebyggelsen og behandlingen av forstyrrelser forbundet med gastroøsofageal refluks. Foreliggende preparater omfatter et mavesyresuppresjonsmiddel, slik som en protonpumpeinhibitor, i kombinasjon med ett eller flere prokinetiske midler i en fiksert enhetsdoseringsform, spesielt en tablett. Videre angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av slike preparater og anvendelse av slike preparater i medisinen, spesielt gastroøsofagealreflukssykdommer og andre gastrointestinale forstyrrelser.
- 10 Gastroøsofagealreflukssykdom (GORD) er blant de vanligste forstyrrelsene som sees av gastroenterologer og vanlig praktiserende leger. De sterkt forskjelligartede symptomene og sykdomsalvorlighet som forårsakes av syrerefluks har ledet til behovet for mer individuelle behandlingsstrategier. Terapeutiske midler som er effektive i behandlingen av GORD inkluderer mavesyresuppresjonsmidler, slik som H₂-reseptorantagonister
- 15 protonpumpeinhibitorer og andre midler av interesse er syrenøytraliserende midler/alginater og prokinetiske midler. Forskjellen når det gjelder disse midlene kan kjennes gjennom deres virkningsmekanismer, sikkerhetsprofil, farmakokinetika og indikasjoner.
- 20 Syrenøytraliserende midler og alginater er fremdeles utbredt benyttet. De har en kort virkningsvarighet, men anses som billige og sikre. De gir ikke en "layterm symptom"-resolusjon av GORD.
- H₂-reseptorantagonister er i utbredt grad foreskrevet for GORD. Deres høyere pris har
- 25 blitt kompensert av de kliniske resultatene som oppnås både med hensyn til symptomlindring og heling. Disse fordelene har blitt relatert til deres virkningsmåte, hvilket ga mer potent og langvarig effekt på gastrisk surhet.
- Protonpumpeinhibitorer, slik som omeprazol, tar hurtig andeler fra H₂ reseptor-
- 30 antagonist, spesielt når det gjelder refluksøsofagitt. Omeprazol er kjent for å gi betydelig fordel i forhold til H₂-reseptorantagonister hva angår symptomresolusjon, heling og forebyggelse av tilbakefall med hensyn til refluksøsofagitt.
- Prokinetiske midler av første generasjon, f.eks. betancol, stimulerer kolinerge
- 35 reseptorer, og av andre generasjon, f.eks. domperidon og metoclopramid, blokkerer effekter av endogent dopamin i mave/tarm. Resultatene av placebokontrollerte dobbel-blindprøver i GORD-pasienter har vært motstridende. Virkningen av tredje generasjon

av prokinetiske midler slik som substituerte benzamider, f.eks. cisaprid og mosaprid, skriver seg hovedsakelig, men ikke utelukkende, fra lettelse av acetylkolinfrigjøring fra neuroner i det myenteriske plexus via stimulering av 5-HT₄-reseptorer. Effekten av oralt administrerte benzamider, slik som cisaprid, i pasienter med GORD og refluks-
 5 øsofagitt har blitt studert og det har blitt påvist en overlegen effekt når det gjelder demping av gastroøsofageale symptomer og heling av "low grade"-øsofagitt (ikke-cirkumferensiell erosjon) i de fleste studier.

Pasienter med alvorlige symptomer, alvorlig mukøs skade eller begge deler blir nesten
 10 alltid behandlet med protonpumpeinhibitorer for grundig og langvarig regulering av mavesyresekresjon. Pasienter med milde symptomer og begrenset mukøs skade reagerer best overfor H₂-reseptorantagonister, prokinetiske midler eller protonpumpeinhibitorer.

En kombinasjon av terapi med et prokinetisk middel og en mavesyresenkende
 15 forbindelse er rasjonell og har vist seg å være mer effektiv enn monoterapi bortsett fra full dose av protonpumpeinhibitorer. Det ble påvist at administrasjon av cisaprid og ranitidin ga ytterligere nedsettelse av eksponeringen av øsofagus overfor syre(er) (Inauen W et al, Gut 1993, 34, 1025-1031). Det ble også vist at en slik terapi forbedrer helingstempo (de Boer WA et al, Aliment Pharmacol Ther 1994, 8, 147-157). WO
 20 95/01803 beskriver et farmasøytisk preparat av famotidin, cisaprid og eventuelt simetikon i behandlingen av gastrointestinale lidelser.

Fortsatt terapi er ofte nødvendig for å forebygge tilbakevendende symptomer og øsofagitt. Nylig ble det vist at en kombinasjonsterapi som kombinerer en syreunder-
 25 trykkende medikering med et prokinetisk middel (cisaprid) også var meget effektivt. Videre har Vynen et al (N Engl J Med 1995, 333, 1106-1110) funnet at omeprazol alene eller i kombinasjon med cisaprid var mer effektivt enn ranitidin alene eller cisaprid alene og at omeprazol kombinert med cisaprid var mer effektivt enn ranitidin pluss cisaprid. Slike kombinasjonsterapier må tas i betraktning for pasienter hvis frem-
 30 herskende symptom er regurgitasjon, de hvis symptomer oppstår hovedsakelig om natten, de hvis åndedrettsproblemer slik som posterior laryngitt, astma, kronisk bronkitt, eller tilbakevendende aspirasjon, de med hoste og heshet som er relatert til refluks-sykdom.

En kombinasjonsterapi som omfatter et syresuppresjonsmiddel og et prokinetisk middel er attraktivt, rasjonelt og effektivt. Et syresuppresjonsmiddel pluss et prokinetisk middel kunne være et alternativ for hver av dem separat i tilfelle mislykket utfall. På grunn av

- det store antall av terapeutiske tabletter/piller som må tas hver dag ved en slik terapi, kan imidlertid compliancen for en slik behandling være et problem. Det er velkjent at pasientcompliance er en hovedfaktor med hensyn til oppnåelse av gode resultater ved medisinske behandlinger. Administrasjon av to, tre eller enda flere forskjellige tabletter til en pasient er ikke hensiktsmessig eller tilfredsstillende for oppnåelse av de mest optimale resultatene. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nå nye orale doseringsformer omfattende to eller flere forskjellige aktive substanser kombinert i én fiksert enhetdoseringsform, fortrinnsvis en tablett.
- 10 Det er velkjent at noen av mavesyresuppresjonsmidlene, slik som protonpumpeinhibitorer, er følsomme overfor nedbrytning, omdannelse i syrereagerende og nøytrale media. Med hensyn til stabilitetsegenskapene er det åpenbart at en av de aktive substansene som er en syrefølsom protonpumpeinhibitor, må beskyttes overfor kontakt med sur mavesaft med et enterisk belegglag. Det finnes forskjellige enteriske
- 15 belegglagpåførte preparater av protonpumpeinhibitorer beskrevet i den tidligere teknikk, se f.eks. US-A 4 786 505 (AB Hassle) som beskriver et preparat omfattende omeprazol.

- Det er problemer forbundet med fremstilling av en fiksert enhetdoseringsform omfattende en temmelig stor mengde aktiv substans. Forskjellige aktive substanser med
- 20 varierende fysiske egenskaper i samme preparat gir ytterligere problemer. Fremstilling av en tablettert multippelenhetdoseringsform reiser spesielle problemer når enterisk belegglagpåførte pellets inneholdende syrefølsomme protonpumpeinhibitorer som aktiv substans komprimeres til tabletter. Dersom det enteriske belegglaget ikke tåler kompresjonen av pelletene til en tablett så vil den følsomme aktive substansen bli
- 25 ødelagt av penetrerende sur mavesaft, dvs. syre resistensen til pelletenes enteriske belegglag vil ikke være tilstrekkelig i tablett etter kompresjon.

- Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer orale, fikserte enhetdoseringsformer, dvs. tabletterte multippelenhetdoseringsformer, multilagpåførte tabletter eller kapsler fylt
- 30 med mer enn en farmasøytisk aktiv forbindelse. De aktive forbindelsene som befinner seg i doseringsformen er fortrinnsvis en syrefølsom protonpumpeinhibitor som er beskyttet med et enterisk belegglag, og ett eller flere prokinetiske midler. Disse nye doseringsformene vil forenkle kuren og forbedre pasientcompliance.
- 35 Fig. 1 illustrerer et tverrsnitt hos en tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende en syrefølsom protonpumpeinhibitor i form av enteriske belegglagpåførte pellets (1).

blandet med et prokinetisk middel og farmasøytisk akseptable eksipienser (2) Tabletten er dekket med et filmbelegglag, dvs tablettbelegg (7)

Fig 2 illustrerer et tverrsnitt av en tablett med to separate lag hvorav ett omfatter enteriske belegglagpåførte pellets (1) blandet med eksipienser (3) og det andre laget omfatter det prokinetiske midlet blandet med farmasøytisk akseptable eksipienser (2) Tabletten er dekket med et filmbelegglag (7)

Fig 3 illustrerer et tverrsnitt av en enterisk belegglagpåført tablett omfattende en protonpumpeinhibitor blandet med farmasøytisk akseptable eksipienser i tablettkjernen (5) omgitt av et enterisk belegglag (8) og på dette et lag av det prokinetiske midlet (midlene) blandet med farmasøytisk akseptable eksipienser (6) Tabletten er dekket med et filmbelegglag (7)

Fig 4 illustrerer et tverrsnitt av en tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende en syrefølsom protonpumpeinhibitor i form av enteriske belegglagpåførte pellets (1) i blanding med eksipienser (3) og på den tabletterte multippelenhet-doseringsformen et lag omfattende det prokinetiske midlet (midlene) i blanding med farmasøytisk akseptable eksipienser (6) Tabletten er dekket med et filmbelegglag (7)

Et formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en oral, tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende en syrefølsom protonpumpeinhibitor i form av individuelle enteriske belegglagpåførte enheter sammen med ett eller flere prokinetiske midler i form av et pulver eller granuler komprimert til en tablett Det enteriske belegglaget (-lagene) som dekker de individuelle enhetene av protonpumpeinhibitoren har egenskaper slik at komprimeringen av enhetene til en tablett ikke signifikant påvirker syreressistensen til de individuelle enteriske belegglagpåførte enhetene Videre gir den tabletterte multippelenhet-doseringsformen en god stabilitet når det gjelder de aktive substansene under langvarig lagring

Den nye fikserte doseringsformen er fortrinnsvis i form av en tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende enteriske belegglagpåførte enheter av den ene av den aktive substans som er syrefølsom og granuler av den andre aktive substans, dvs fremstilte prokinetiske granuler som vist på fig 1

Protonpumpeinhibitoren i form av enteriske belegglagpåførte enheter, kan også være blandet med farmasøytisk akseptable eksipienser og komprimeres til en tablett som

deretter filmbelegges med en vandig suspensjon inneholdende den prokinetiske substansen, se fig 4

Et annet formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe et tablettpreparat omfattende en
 5 protonpumpeinhibitor i blanding med tabletteksipenser i en tablettkjerne og et separat lag som omgir tablettkjernen, hvilket lag omfatter ett eller flere prokinetiske midler pressbelagt på tablettkjernen. Tablettkjernen blir enterisk belegglagpåført før det omgivende laget av prokinetiske midler påføres. Et skillelag blir eventuelt også påført på tablettens før det enteriske belegglaget, se fig 3

10

Den fremstilte tablett blir alternativt seksjonert i separate lag, hvor hvert av disse omfatter forskjellige aktive substanser. Ett lag omfatter fortrinnsvis protonpumpeinhibitoren i form av enteriske belegglagpåførte pellets i blanding med farmasøytisk akseptable eksipenser og et annet eller andre lag omfatter det prokinetiske midlet
 15 (midlene) i blanding med farmasøytisk akseptable eksipenser, respektivt, se fig 2

Et ytterligere formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en tablettert multippelenhet-doseringsform som kan deles og er lett å håndtere. En slik tablettert multippelenhet-doseringsform kan dispergeres i en vandig væske og kan gis til pasienter som har
 20 svelgeforstyrrelser og i pediatrien. En slik suspensjon av dispergerte enheter/pellets av passende størrelse kan benyttes for oral administrasjon og også for tilførsel gjennom et nese-maverør.

Videre tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et kapselpreparat omfattende protonpumpeinhibitoren i form av enteriske belegglagpåførte pellets blandet med ett eller flere prokinetiske midler i form av fremstilte granuler eller pellets. De nye fikserte enhet-doseringsformene omfatter som aktive substanser et mavesyresuppresjonsmiddel slik som en syrefølsom protonpumpeinhibitor og ett eller flere prokinetiske midler. De forskjellige terapeutisk aktive komponentene som benyttes i doseringsformene er
 30 definert i det nedenstående.

Den prokinetiske delen av formuleringen kan formuleres i form av formuleringer med øyeblikkelig frigivning, langvarig frigivning eller forlenget frigivning. Alle komponentene i formuleringen kan alternativt formuleres til en brusende formulering

35

Sammenfatningsvis og under henvisning til det ovenstående tilveiebringer oppfinnelsen følgende

1 Oral farmasøytisk doseringsform omfattende en syrefølsom rotonpumpeinhibitor
 sammen med minst ett prokinetisk middel og eventuelt farmasøytisk akseptable
 5 eksipienser, og denne doseringsformen er kjennetegnet ved de trekk som fremgår fra
 medfølgende krav 1 Foretrukne og fordelaktige trekk ved doseringsformen fremgår fra
 medfølgende krav 1-22

2 Fremgangsmåter for fremstilling av en fiksert doseringsform omfattende en
 protonpumpeinhibitor og ett eller flere prokinetiske midler, og disse fremgangsmåtene
 10 er kjennetegnet ved de trekk som fremgår fra kravene 23-26

3 Anvendelse av en doseringsform ifølge hvilket som helst av de medfølgende krav
 1-22 for fremstilling av et legemiddel for behandling av forstyrrelser forbundet med
 gastroøsofagealereflukssykdommer En slik forstyrrelse er en gastrisk forstyrrelse
 15 forbundet med gastroøsofagealereflukssykdommer

Aktive substanser

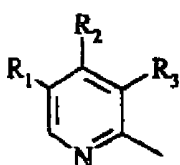
Mavesyresuppresjonsmidlet er fortrinnsvis en syrefølsom protonpumpeinhibitor Slike
 20 protonpumpeinhibitorer er f eks forbindelse av den generelle formel I



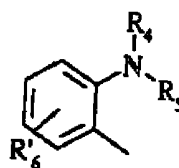
25 hvor

Het₁ er

30

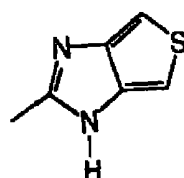
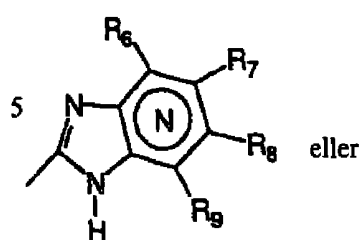


eller

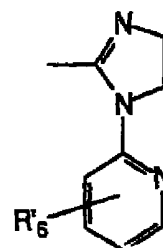


35

Het₂ er



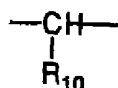
eller



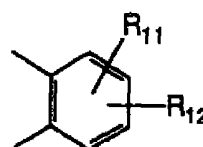
10

X =

15



eller



hvor

- 20 N i benzimidazolgruppdelen betyr at ett av karbonatomene som er substituert med R_6 - R_9 eventuelt kan byttes med et nitrogenatom uten som substituent,

- R_1 , R_2 og R_3 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen, alkyl, alkoksy eventuelt substituert med fluor, alkyltio, alkoksyalkoksy, dialkylamino, piperidino, morfolino, halogen, fenyl og fenylalkoksy,
- 25

R_4 og R_5 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen, alkyl og aralkyl,

R_6' er hydrogen, halogen, trifluormetyl, alkyl og alkoksy,

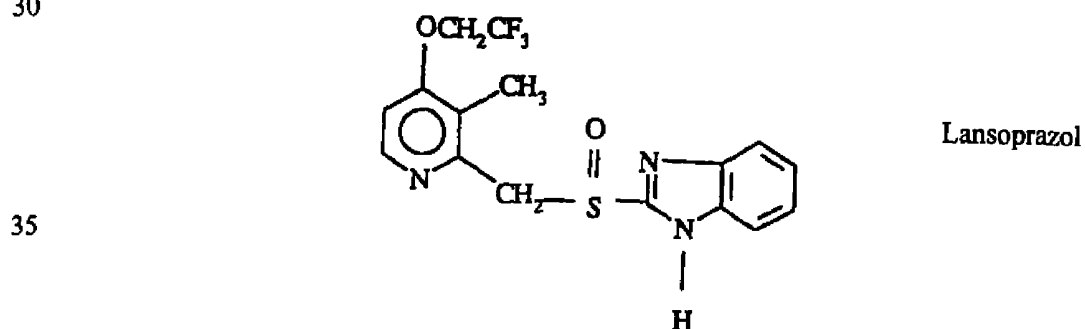
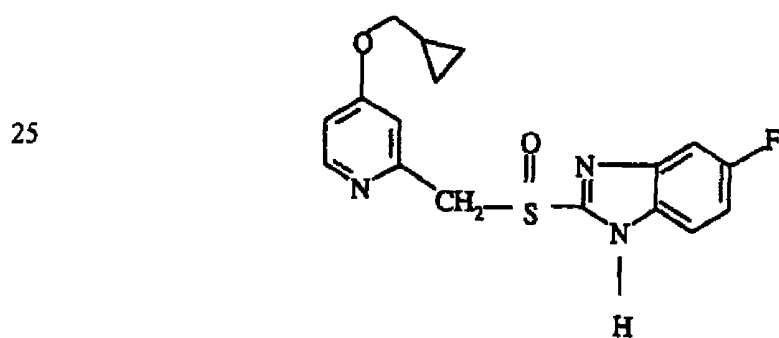
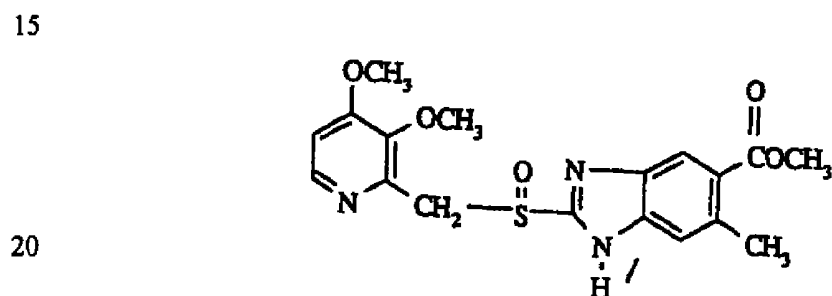
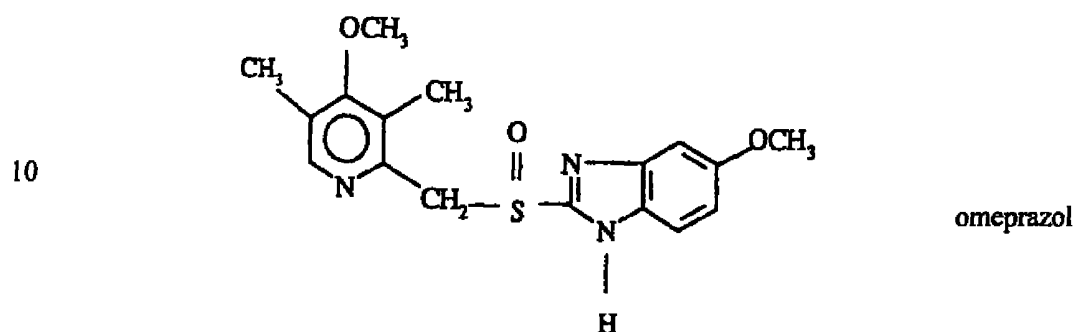
- 30 R_6 - R_9 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen, alkyl, alkoksy, halogen, halogenalkoksy, alkylkarbonyl, alkoksylkarbonyl, oksazolyl, trifluoralkyl, eller tilstøtende grupper R_6 - R_9 danner ringstrukturer som kan være ytterligere substituert,

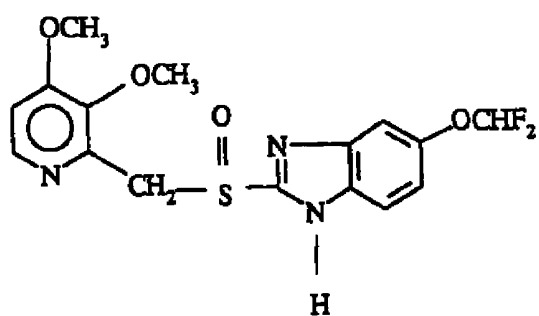
R_{10} er hydrogen eller danner en alkylenkjede sammen med R_3 og

35

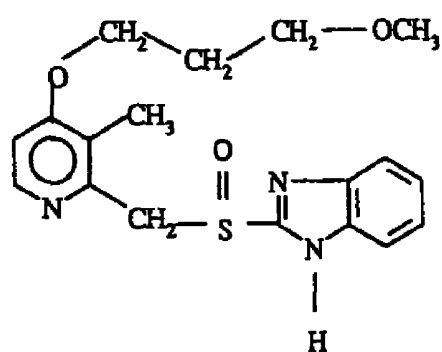
R_{11} og R_{12} er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen, halogen eller alkyl, alkylgrupper, alkoksygrupper og deler derav, de kan forgrenede eller rette C_1 - C_9 -kjeder eller omfatte cykliske alkylgrupper slik som cykloalkylalkyl

5 Eksempler på protonpumpeinhibitorer ifølge formel I er

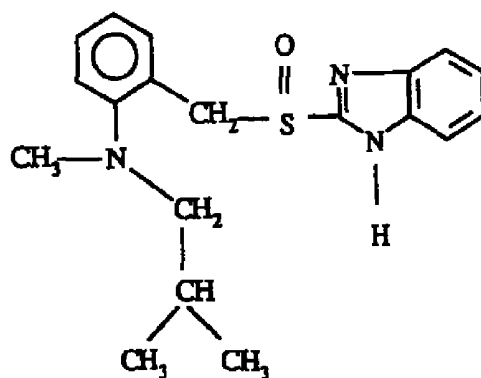




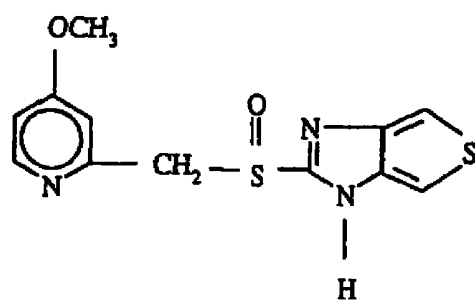
Pantoprazol



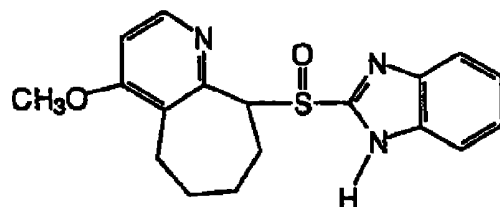
Panprazol



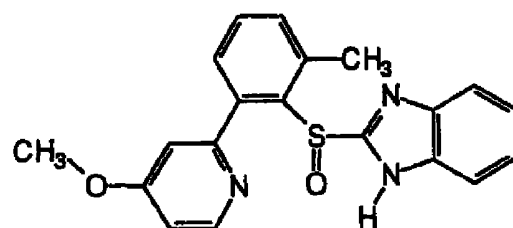
Lemnoprazol



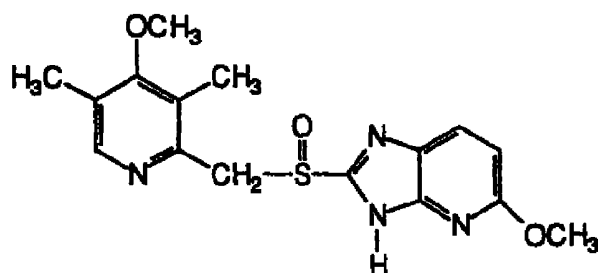
10



5

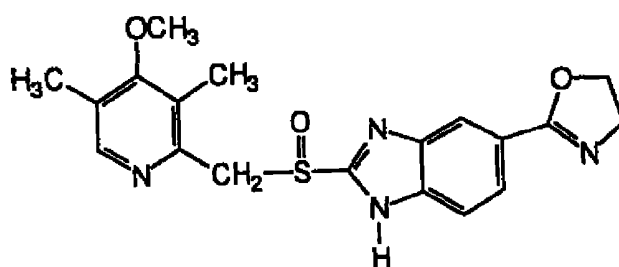


10



15

20



25

30

Protonpumpeinhibitorene som benyttes i foreliggende doseringsformer kan anvende i
 nøytral form eller i form av et alkalisk salt, slik som f.eks. Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ eller Li^+
 saltene, fortrinnsvis Mg^{2+} saltene. Videre kan forbindelsen i listen ovenfor, der det
 passer, benyttes i racemisk form eller i form av en vesentlig ren enantiomer derav, eller
 35 alkaliske salter av enkelt enantiomerene.

Egnede protonpumpeinhibitorer er f.eks. angitt i EP-A1-0005129, EP-A1-174 726, EP-A1-166 287, GB 2 163 747 og WO 90/06925, WO 91/19711, WO 91/19712 og ytterligere spesielt egnede forbindelser er beskrevet i WO 95/01977 og WO 94/26988

- 5 Mavesyresuppresjonsmidlet er fortrinnsvis en syrefølsom protonpumpeinhibitor, men andre mavesyresuppresjonsmidler slik som H_2 -reseptorantagonistene ranitidin, cimetidin eller famotidin, kan benyttes sammen med et prokinetisk middel i foreliggende farmasøytiske preparater
- 10 En rekke forskjellige prokinetiske forbindelser kan benyttes i kombinasjon med en egnet protonpumpeinhibitor i foreliggende enhetdoseringsform. Slike prokinetiske midler inkluderer f.eks. cisaprid, mosaprid, metoclopramid og domperidon. De aktive prokinetiske midlene kan være i standardform eller benyttes som salter, hydrater, estere osv. Det kan benyttes en kombinasjon av to eller flere av de ovenfor beskrevne legemidlene. Et foretrukket prokinetisk middel for den nye fikserte doseringsformen er mosaprid eller cisaprid. Slike egnede prokinetiske midler er beskrevet i EP 0 243 959 og EP 0 076 530.

- Den foretrukne tabletterte multippelenhet-doseringsformen omfattende en protonpumpeinhibitor i form av et racemat, et alkalisk salt eller ett av dets enkeltenantiomer i kombinasjon med en prokinetisk forbindelse, er kjennetegnet på følgende måte:
- Individuelle enteriske belegglagpåførte enheter (små kuler, granuler eller pellets) inneholdende protonpumpeinhibitoren og eventuelle alkalisk reagerende stoffer, blandes med den prokinetiske forbindelsen og konvensjonelle tablettekapslienser.
 - 25 Den prokinetiske forbindelsen og tablettekapsliensene kan tørrblandes eller våtblandes til granuler. Blandingen av enteriske belegglagpåførte enheter, prokinetisk middel (midler) og eventuelle kapslienser komprimeres til de tabletterte multippelenhet-doseringsformene. Med uttrykket "individuelle enheter" menes små kuler, granuler eller pellets, i det følgende referert til som pellets av protonpumpeinhibitoren.

30

- Kompakteringsprosessen (kompresjonen) for formulering av den tabletterte multippelenhet-doseringsformen må ikke i signifikant grad påvirke syreressistensen til de enteriske belegglagpåførte pelletene. Med andre ord må det enteriske belegglagets (-lagenes) mekaniske egenskaper slik som fleksibilitet og hardhet, sikre at betingelsene når det gjelder enteriske belagte artikler i United States Pharmacopeia er gjennomført ved at syreressistensen ikke avtar mer enn 10 % under kompresjonen av pelletene til tabletter.
- 35

- Syreresistensen er definert som mengden av protonpumpeinhibitor i tablettene eller pelletene etter å ha blitt eksponert overfor simulert gastrisk fluid USP, eller overfor 0,1 M HCl (vandig) i forhold til den i ueksponerte tabletter og pellets, respektivt. Testen gjennomføres på følgende måte:
- 5 Individuelle tabletter eller pellets eksponeres overfor simulert gastrisk fluid av en temperatur på 37°C. Tablettene desintegrerer hurtig og frigjør de enteriske belegglagpåførte pelletene til mediet. Etter 2 timer blir de enteriske belegglagpåførte pelletene fjernet og analysert for innhold av protonpumpeinhibitoren ved anvendelse av høytytelse-væskekromatografi (HPLC).
 - 10 Ytterligere spesielle komponenter som benyttes i foreliggende fikserte enhetdoseringsformer er definert i det nedenstående.

Kjernemateriale - for enteriske belegglagpåførte pellets omfattende en protonpumpeinhibitor

- 15 Kjernematerialet for de individuelle enteriske belegglagpåførte pelletene kan settes sammen ifølge forskjellige prinsipper. Kimer lagpåført med protonpumpeinhibitoren, eventuelt blandet med alkaliske stoffer, kan benyttes som kjernemateriale for ytterligere prosessering.
- 20 Kimerne som skal lagpåføres med protonpumpeinhibitoren kan være vannuoppløselige kimer omfattende forskjellige oksyder, celluloser, organiske polymerer og andre materialer, alene eller i blandinger eller vannoppløselige kimer omfattende forskjellige uorganiske salter, sukkerer, non-pareils og andre materialer, alene eller i blandinger.
- 25 Videre kan kimerne omfatte protonpumpeinhibitoren i form av krystaller, agglomerater, kompakte produkter, osv. Kimerens størrelse er ikke vesentlig for foreliggende oppfinnelse, men kan variere mellom ca 0,1 og 2 mm. Kimerne lagpåført med protonpumpeinhibitoren fremstilles enten ved pulver- eller oppløsning/suspensjonslagpåføring ved anvendelse f.eks. av granulerings- eller spraybelegglagpåføringsapparat.
- 30 Før kimerne lagpåføres kan protonpumpeinhibitoren blandes med ytterligere komponenter. Slike komponenter kan være bindemidler, overflateaktive midler, fyllstoffer, desintegreringsmidler, alkaliske additiver eller andre og/eller farmasøytisk akseptable bestanddeler alene eller i blandinger. Bindemidlene er f.eks. polymerer slik som hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC), karboksymetylcellulosenatrium, polyvinylpyrrolidon (PVP), eller sukkerer, stivelser eller andre farmasøytisk akseptable stoffer med kohesive egenskaper. Egnede overflateaktive
- 35

midler finnes i gruppene av farmasøytisk akseptable ikke-ioniske eller ioniske overflateaktive midler slik som f eks natriumlaurylsulfat

- Alternativt kan protonpumpeinhibitoren som eventuelt er blandet med alkaliske stoffer og ytterligere blandet med egnede bestanddeler, formuleres til et kjernemateriale. Nevnte kjernemateriale kan fremstilles ved ekstrudering/sfæronisering, kuledannelse eller kompresjon under anvendelse av konvensjonell prosessapparat. Størrelsen på det formulerte kjernematerialet er mellom ca 0,1 og 4 mm og fortrinnsvis mellom 0,1 og 2 mm. Det fremstilte kjernematerialet kan ytterligere lagpåføres med ytterligere bestanddeler omfattende protonpumpeinhibitoren og/eller benyttes for ytterligere prosessering.

- Protonpumpeinhibitoren blandes med farmasøytiske bestanddeler for oppnåelse av foretrukne håndterings- og prosesseringssegenskaper og en egnet konsentrasjon av substansen i den sluttelige blandingen. Farmasøytiske bestanddeler er slike som fyllstoffer, bindemidler, smøremidler, desintegreringsmidler, overflateaktive midler og andre farmasøytisk akseptable additiver.

- Videre kan protonpumpeinhibitoren også blandes med et alkalisk, farmasøytisk akseptabelt stoff (eller stoffer). Slike stoffer kan velges blant, men er ikke begrenset til, slike som natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- og aluminiumsaltene av fosforsyre, karbonsyre, sitronsyre eller andre egnede svake uorganiske eller organiske syrer, aluminiumhydroksyd/natriumbikarbonat-koutfelling, stoffer som normalt anvendes i syrenøytraliserende preparater slik som aluminium-, kalsium-, magnesiumhydroksyder, magnesiumoksyd eller komposittstoffer slik som $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ eller lignende forbindelser, organiske pH-buffrende stoffer slik som trihydroksymetylaminometan, basiske aminosyrer og deres salter eller andre lignende, farmasøytisk akseptable pH-buffrende stoffer.

- Det ovennevnte kjernemateriale kan alternativt fremstilles ved anvendelse av spraytørke- eller sprayfryseteknikk.

Enterisk(e) belegglag

- Før påføring av det enteriske belegglaget (-lagene) på kjernematerialet i form av individuelle pellets eller tabletter, kan tablettene eller pelletsene eventuelt dekket med ett eller flere skillelag omfattende farmasøytiske eksipienser som eventuelt inkluderer

alkaliske forbindelser slik som pH-buffrende forbindelser Dette/disse skillelagene separerer kjernematerialet fra de ytre lag som er enterisk(e) belegglag Skillelaget (-lagene) som beskytter kjernematerialet av en protonpumpeinhibitor bør være vann-oppløselig eller hurtig desintegrerende i vann

5

- Skillelaget (-lagene) kan påføres på kjernematerialet ved beleggings- eller lagpåførings-prosedyrer i egnet apparatur slik som beleggingsspanne, beleggingsgranulator eller i et virvelsjiktapparat ved anvendelse av vann og/eller organiske oppløsningsmidler for beleggingsprosessen Som et alternativ kan skillelaget (-lagene) påføres på kjerne-
- 10 materialet ved anvendelse av pulverbeleggingsteknikk Materialene for skillelagene er farmasøytisk akseptable forbindelser slik som f eks sukker, polyetylenglykol, poly-vinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyvinylacetat, hydroksypropylcellulose, metyl-cellulose, etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, karboksymetylcellulosenatrium og andre, benyttet alene eller i blandinger Additiver slik som myknere, fargestoffer,
- 15 pigmenter, fyllstoffer, antiklebemidler og antistatiske midler, slik som f eks magnesiumstearat, titandioksyd, talk og andre additiver kan også inkluderes i skillelaget (-lagene)

- Når det eventuelle skillelaget påføres på kjernematerialet så kan det ha en variabel
- 20 tykkelse Den maksimale tykkelsen til skillelaget (-lagene) begrenses normalt bare av prosesseringsbetingelser Skillelaget kan tjene som en diffusjonsbarriere og kan virke som en pH-buffrende sone De pH-buffrende egenskapene til skillelaget (-lagene) kan ytterligere forsterkes ved innføring i laget (lagene) av stoffer valgt fra en gruppe av forbindelser som vanligvis anvendes i syrenøytraliserende formuleringer slik som f eks
- 25 magnesiumoksyd, -hydroksyd eller -karbonat, aluminium- eller kalsiumhydroksyd, -karbonat eller -silikat, aluminium/magnesium-komposittforbindelser slik som f eks $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, aluminiumhydroksyd/natriumbikarbonat-kobunnfall eller lignende forbindelser, eller andre farmasøytisk akseptable pH-buffrende forbindelser slik som f eks natrium-,
- 30 kalium-, kalsium-, magnesium- og aluminiumsaltene av fosforsyre, karbonsyre, sitronsyre eller andre egnede, svake, uorganiske eller organiske syrer, eller egnede organiske baser inkludert basiske aminosyrer og salter derav Talk eller andre forbindelser kan tilsettes for å øke lagets (lagenes) tykkelse og derved forsterke diffusjonsbarrieren Det eventuelt påførte skillelaget (-lagene) er ikke vesentlig for
- 35 oppfinnelsen Skillelaget (-lagene) kan imidlertid forbedre den kjemiske stabiliteten til den aktive substansen og/eller de fysiske egenskapene til den nye, tabletterte multippelenhet-doseringsformen

Skillelaget kan alternativt dannes in situ ved en reaksjon mellom et enterisk beleggpolymerlag påført på kjernematerialet og en alkalisk reagerende forbindelse i kjernematerialet. Det dannede skillelaget omfatter således et salt dannet mellom den enteriske belegglagpolymeren(e) og en alkalisk reagerende forbindelse som er i stand til å danne et salt

Ett eller flere enteriske belegglag påføres på kjernematerialet eller på kjernematerialet dekket med ett eller flere skillelag ved anvendelse av en egnet belegningsteknikk. Det enteriske belegglagmaterialet kan dispergeres eller oppløses i enten vann eller i egnede organiske oppløsningsmidler. Som enteriske belegglagpolymerer kan det anvendes en eller flere, separat eller i kombinasjoner av følgende: f.eks. oppløsninger eller dispersjoner av metakrylsyre-kopolymerer, celluloseacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, polyvinylacetatftalat, celluloseacetattrimellitat, karboksymetyletylcellulose, skjellakk eller annet egnet enterisk belegglagpolymer(er)

De enteriske belegglagene kan inneholde farmasøytisk akseptable myknere for oppnåelse av de ønskede mekaniske egenskapene, slik som fleksibilitet og hardhet hos de enteriske belegglagene. Slike myknere er f.eks., men ikke begrenset til, triacetin, sitronsyreestere, flisyreestere, dibutylsebacat, cetylalkohol, polyetylglykoler, polysorbater eller andre myknere

Mengden av mykner optimaliseres for hver enterisk belegglagformel, i forhold til valgt enterisk belegglagpolymeren(er), valgt mykner(e) og den påførte mengden av nevnte polymer(er), på en slik måte at de mekaniske egenskapene, dvs. fleksibilitet og hardhet til det enteriske belegglaget (-lagene), f.eks. eksemplifisert som Vickers-hardhet, justeres slik at syreressistensen til pelletene dekket med enterisk(e) belegglag ikke avtar signifikant under kompresjonen av pellets til tabletter. Mengden av mykner er vanligvis over 10 vekt-% av den enteriske belegglagpolymeren(e), fortrinnsvis 15-50 % og mer foretrukket 20-50 %. Additiver slik som dispergeringsmidler, fargestoffer, pigmenter, polymerer f.eks. poly(etylakrylat, metylmetakrylat), antiklebemidler og antiskummidler, kan også inkluderes i det enteriske belegglaget (-lagene). Andre forbindelser kan tilsettes for å øke filmtykkelse og for å minske diffusjon av sure magesafter inn i det syrefølsomme materialet

For å beskytte den syrefølsomme, protonpumpemhibitoren og for å oppnå en akseptabel syresistens for doseringsformen ifølge foreliggende oppfinnelse, har det enteriske belegglaget (-lagene) en tykkelse på omkring i det minste 10 µm, fortrinnsvis over 10 µm. Den maksimale tykkelsen til det påførte enteriske belegget begrenses normalt av prosesseringsbetingelser, og den ønskede oppløsningsprofilen

Det enteriske belegglaget som er beskrevet ovenfor kan alternativt benyttes for enterisk belegging av konvensjonelle tabletter omfattende en syrefølsom protonpumpemhibitor. Nevnte enteriske belegglagpåførte tablett blir deretter pressbelagt med et granulært omfattende den prokinetiske forbindelsen

Overbelegglaget

Pellets dekket med enterisk(e) belegglag kan ytterligere dekket med ett eller flere overbelegglag. Dette overbelegglaget (-lagene) bør være vannoppløselig eller hurtig desintegrerende i vann. Overbelegglaget (-lagene) kan påføres på de enteriske belegglagpåførte pelletene ved beleggings- eller lagpåføringsprosedyrer i egnet apparatur slik som beleggingspanne, beleggingsgranulator eller i et fluidisertsjiktapparat som benytter vann og/eller organiske oppløsningsmidler for beleggings- eller lagpåføringsprosessen. Materialene for overbelegglagene velges blant farmasøytisk akseptable forbindelser slik som f.eks. sukker, polyetylen glykol, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyvinylacetat, hydroksypropylcellulose, metylcellulose, etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, karboksymetylcellulosenatrium og andre, benyttet alene eller i blandinger. Additiver slik som myknere, fargestoffer, pigmenter, fyllstoffer, antiklebemidler og antistatiske midler, slik som f.eks. magnesiumstearat, titandioksyd, talk og andre additiver kan også inkluderes i overbelegglaget (-lagene). Nevnte overbelegglag kan ytterligere hindre potensiell agglomerering av enteriske belegglagpåførte pellets, ytterligere beskytte det enteriske belegglaget overfor sprekke dannelse under kompakteringsprosessen og forbedre tabletteringsprosessen. Den maksimale tykkelsen til det påførte overbelegglaget (-lagene) begrenses normalt av prosesseringsbetingelser og den ønskede oppløsningsprofilen.

Det ovenfor beskrevne overbelegglaget kan også anvendes som et tablettfilmbelegg for oppnåelse av tabletter med godt utseende

Prokinetisk preparat

- Den aktive substansen(e) i form av én eller flere prokinetiske forbindelser tørrblandes med inaktive eksipienser og blandingen våtmales med en granuleringsvæske. Den våte massen tørkes fortrinnsvis til et tap ved tørking på mindre enn 3 vekt-%. Deretter blir den tørre massen malt til en egnet størrelse for granulene, slik som mindre enn 4 mm og fortrinnsvis mindre enn 1 mm. Egnede inaktive eksipienser for den prokinetiske blanding er f.eks. laktose, maisstivelse, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat og tverrbundet polyvinylpyrrolidon. Den tørre blandingen omfattende prokinetisk forbindelse våtblandes med en egnet granuleringsvæske omfattende f.eks. hydroksypropylcellulose eller polyvinylpyrrolidon oppløst i rensert vann eller en alkohol eller en blanding derav. Det prokinetiske midlet (midlene) blir alternativt tørrblandet med farmasøytisk akseptable eksipienser ifølge det ovenstående.
- Som et ytterligere alternativ kan det prokinetiske midlet (midlene) være påført i et separat lag på en tablettert multippelenhet-doseringsform eller omgi tablettten omfattende protonpumpeinhibitoren. Det prokinetiske midlet (midlene) dispergeres eller oppløses i en vandig oppløsning eventuelt omfattende bindemidler for suspensjonslagpåføring på tablettten.

Multippelenhettabletter

- De enterisk belegglagpåførte pelletene omfattende en protonpumpeinhibitor blandes med granulene omfattende prokinetisk forbindelse og tabletteksipienser slik som fyllstoffer, bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler og andre farmasøytisk akseptable additiver. Denne blandingen presses til en tablettert multippelenhet-doseringsform. Den komprimerte tablettten blir eventuelt dekket med et filmdannende middel (midler) for oppnåelse av en glatt overflate på tablettten og videre for å forbedre tablettens stabilitet under pakking og transport. Et slikt belegglag kan ytterligere omfatte additiver slik som antiklebemidler, fargestoffer og pigmenter eller andre additiver for oppnåelse av en tablett med godt utseende.
- De enteriske belagte pelletene kan alternativt tørrblandes med den prokinetiske forbindelse og farmasøytisk akseptable tabletteksipienser ifølge det ovenfor angitte, og presses til tabletter (direkte kompresjon).

Egnede smøremidler for tabletteringsprosessen er f.eks. natriumstearyl fumarat, magnesiumstearat og talk

- 5 Videre, de forskjellige aktive substansene kan formuleres til forskjellige lag, hvor laget som omfatter protonpumpeinhibitoren er i form av en tablettert multippelenhet-doseringsform lagpåført med fremstilte prokinetiske granuler. De to lagene kan separeres ved hjelp av et antiklebende lag.

- 10 Som et ytterligere alternativ blir protonpumpeinhibitoren blandet med inaktive eksipienser og presset til en konvensjonell tablett som belegglagpåføres med et enterisk belegg og eventuelt et skillelag blir påført før det enteriske belegget. Deretter presses belegget den enterisk belagte tablett med et prokinetisk preparat. Tablettkjernen kan også formuleres som en tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende protonpumpeinhibitoren, og tablett spraybelegglagpåføres med en suspensjon omfattende
15 det prokinetiske midlet (midlene).

- Fraksjonen av enterisk belegglagpåførte pellets utgjør mindre enn 75 vekt-% av den totale tablettvekten og fortrinnsvis mindre enn 60 %. Ved å øke mengden av granulene som omfatter det prokinetiske midlet kan fraksjonen av enterisk belegglagpåførte pellets
20 av protonpumpeinhibitoren reduseres i den tabletterte multippelenhet-doseringsformen. Ved å velge små enterisk belegglagpåførte pellets i formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse kan antall pellets i hver tablett holdes høyt hvilket igjen gjør tablett delbar med bibehold av doseringsnøyaktighet.

- 25 Den foretrukne multippelenhet-tablettformuleringen består således av enterisk belegglagpåførte pellets inneholdende en aktiv substans i form av en protonpumpeinhibitor, eventuelt blandet med alkalisk reagerende forbindelse(r) presset til tablett sammen med fremstilte prokinetiske blanding og eventuelt tabletteksipienser. Tilsetningen av et alkalisk reagerende materiale til protonpumpeinhibitoren er ikke nødvendig, i noen
30 forstand, men et slikt stoff kan ytterligere forbedre stabiliteten til protonpumpeinhibitoren eller noen av de alkalisk reagerende forbindelsene kan reagere in situ med det enteriske belegg materialet til dannelsen av et skillelag. Det enteriske belegglaget (-lagene) gjør pelletene i doseringsformen uoppløselige i sure media, men desintegrerende/oppløsende i nær nøytrale til alkaliske media slik som f.eks. de væskene
35 som er tilstede i den proksimale delen av tynntarmen, hvor oppløsning av protonpumpeinhibitoren er ønsket. Det prokinetiske midlet (midlene) kan frigives i magen. De enterisk belegglagpåførte pelletene kan ytterligere dekket med et overbelegglag før de

formuleres til tablettene og de kan også inneholde ett eller flere skillelag som eventuelt inneholder alkalisk stoff(er)

Fremgangsmåte

5

Fremgangsmåten for fremstilling av doseringsformen representerer et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen. Etter formulering av pelletene ved spraybelegging eller -lagpåføring av protonpumpeinhibitoren på kimer, eller ved ekstrudering/sfæronisering eller granulering, f.eks. rotorgranulering av homogene pellets, blir pelletene først eventuelt
 10 dekket med skillelaget (-lagene) og deretter med det enteriske belegglaget (-lagene) eller et skillelag blir utviklet spontant in situ mellom det alkaliske kjernematerialet og det enteriske belegglagmaterialet. Beleggingen utføres som beskrevet ovenfor og de medfølgende eksemplene. Fremstillingen av den prokinetiske blandingen er også beskrevet ovenfor og i eksemplene. De farmasøytiske prosessene kan fortrinnsvis være
 15 fullstendig vannbaserte.

De enterisk belegglagpåførte pelletene, med eller uten et overbelegg, blandes med den fremstilte prokinetiske blandingen, eventuelt tabletteksipienser og andre farmasøytisk akseptable additiver og presses til tablett. De enterisk belegglagpåførte pelletene kan
 20 alternativt blandes intimt med tabletteksipienser og forkomprimeres og ytterligere lagpåsføres med den fremstilte prokinetiske blandingen og til slutt presses til en tablett. Som et ytterligere alternativ kan protonpumpeinhibitoren i form av den aktive substansen blandes med tabletteksipienser og presses til en tablett som eventuelt lagpåsføres med et skillelag og deretter enterisk belegglagpåsføres. Nevnte tablett blir deretter pressbelagt
 25 med den fremstilte prokinetiske blandingen. Alternativt blir en tablettert multippelenhet-doseringsform av protonpumpeinhibitoren fremstilt som beskrevet ovenfor. Multippelenhet-doseringsformen spraybelegglagpåsføres med en vandig suspensjon omfattende det prokinetiske midlet (midlene). Suspensjonen kan eventuelt omfatte bindemidler slik som hydroksypropylmetylcellulose, og en alkohol for å oppløse
 30 bindemidlet. Protonpumpeinhibitoren i form av enterisk belegglagpåførte pellets kan også fylles i en kapsel sammen med det prokinetiske stoffet i form av en granulering eventuelt blandet med farmasøytiske eksipienser.

Anvendelse av preparatet

35

Doseringsformene i følge oppfinnelsen er spesielt fordelaktige ved behandlingen av gastroesofagealreflukssykdom og andre gastrointestinale forstyrrelser. De administreres

fra en til flere ganger om dagen, fortrinnsvis en eller to ganger daglig. Den typiske daglige dosen av de aktive substansene varierer og vil avhenge av forskjellige faktorer slik som pasientenes individuelle behov, administrasjonsmåten og sykdommen.

Generelt vil hver doseringsform omfatte 0,1-200 mg av protonpumpeinhibitoren og 0,1-

- 5 100 mg av den prokinetiske forbindelsen. Hver doseringsform vil fortrinnsvis omfatte 10-80 mg av protonpumpeinhibitoren og 3-80 mg av den prokinetiske forbindelsen, og mer foretrukket henholdsvis 10-40 mg av protonpumpeinhibitoren og 15-40 mg av den prokinetiske forbindelsen.
- 10 Multippelenhet-tablettpreparatet er også egnet for dispergering i en vandig væske med svakt sur pH-verdi før den blir administrert oralt eller tilført gjennom et nese-magerør.

Oppfinnelsen illustreres mer detaljert i de følgende eksemplene.

EKSEMPLER**Eksempel 1**

- 5 Multippelenhet-doseringsform omfattende magnesiumomeprazol og mosaprid
(porsjonsstørrelse 500 tabletter)

Kjernemateriale

Magnesiumomeprazol	5 kg
Sukkersferekimer	10 kg
Hydroksypropylmetylcellulose	0,75 kg
Vann, renset	20,7 kg

Skillelag

Kjernemateriale (som ovenfor)	10,2 kg
Hydroksypropylcellulose	1,02 kg
Talk	1,75 kg
Magnesiumstearat	0,146 kg
Vann, renset	21,4 kg

10

Enterisk belegglag

Pellets med et skillelag (som ovenfor)	11,9 kg
Metakrylsyre-kopolymer (30 % suspensjon)	19,8 kg
Trietylcitrat	1,79 kg
Mono- og diglyserider (NF)	0,297 kg
Polysorbat 80	0,03 kg
Vann, renset	11,64 kg

Overbelegglag

Enterisk belegglagpåførte pellets (som ovenfor)	20 kg
Hydroksypropylmetylcellulose	0,238 kg
Magnesiumstearat	0,007 kg
Vann, renset	6,56 kg

Tabletter

Fremstilte pellets omfattende omeprazol (som ovenfor)	41,2 g
Mosapridcitratdihydrat	23,4 g
Mikrokrystallinsk cellulose	138,1 g
Polyvinylpyrrolidon, tverrbundet	2,9 g
Natriumstearyl fumarat	0,29 g

Tablettbelegguppløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, renset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

- 5 Suspensjonslagpåføring ble utført i et apparat med fluidsikt. Magnesiumomeprazol ble sprøytet på sukkersferekimer fra en vannsuspensjon inneholdende det oppløste bindemidlet. Størrelsen på sukkersferekimene var i området 0,25-0,35 mm.

- Det fremstilte kjernematerialet ble dekket med et skillelag i et apparat med et fluidisert sikt ved hjelp av en hydroksypropylcelluloseoppløsning inneholdende talk og magnesiumstearat. Det enteriske belegglaget bestående av metakrylsyre-kopolymer, mono- og diglyserider, trietylcitrat og polysorbat ble sprøytet på pelletene dekket med et skillelag i et fluidisertsiktapparat. I et fluidisertsiktapparat ble enterisk belegglag-påførte pelletene dekket med hydroksypropylmetylcelluloseoppløsning inneholdende magnesiumstearat. De overbelegglagpåførte pelletene ble sortert ved sikting.

- De enteriske belegglagpåførte pelletene med et overbelegglag, mosapridcitratdihydrat, mikrokrystallinsk cellulose, tverrbundet polyvinylpyrrolidon og natriumstearyl fumarat, ble tørrblandet og presset til tabletter ved bruk av en eksenter-tabletteringsmaskin utstyrt med 12 mm stanser. Mengden av omeprazol i hver tablett var ca 10 mg og mengden av mosaprid var ca 30 mg. Tablethardheten ble målt til 70-80 N.

De oppnådde tablettene dekkes med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag.

Eksempel 2

Multippelenhet-doseringsform omfattende magnesiumomeprazol og mosaprid
(pporsjonsstørrelse 500 tabletter)

5

Mosapridgranulat

Mosapridcitratdihydrat	46,8 g
Laktosemonohydrat	350 g
Maisstivelse	184 g
Hydroksypropylcellulose LF	25 g
Vann, rensset	225 g
Hydroksypropylcellulose (L-HPC)	152 g
Magnesiumstearat	7,4 g

Tabletter

Enterisk belegglagpåførte pellets med et overbelegglag (fremstilling og sammensetning som i eksempel 1)	41,2 g
Mosapridgranulat	190 g

Tablettbeleggingsoppløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, rensset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

10

Hydroksypropylcellulose ble oppløst i rensset vann for dannelsen av granuleringsvæsken. Mosapridcitratdihydrat, laktosemonohydrat og maisstivelse ble tørrblandet, granuleringsvæsken ble tilsatt til pulverblandingen og massen ble våtblandet. Den våte massen ble tørket i en dampovn og malt gjennom en 1 mm sikt i et oscillerende mølleapparat. Det fremstilte granulatet ble blandet med lavsubstituert hydroksypropylcellulose og magnesiumstearat.

15

De entenske belegglagpåførte pelletene med et overbelegg og fremstilte granuler ble blandet og presset til tabletter ved bruk av en eksenter-tabletteringsmaskin utstyrt med

11 mm stanser Mengden av omeprazol i hver tablett var ca 10 mg og mengden av mosaprid var ca 15 mg Tabletthardheten ble målt til 30-40 mm

De oppnådde tablettene dekket med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag

5

Eksempel 3

Multippelenhet-doseringsform omfattende magnesiumomeprazol og mosaprid (porsjonsstørrelse 500 tabletter)

10

Kjernemateriale

Magnesiumomeprazol	10 kg
Sukkersferekimer	10 kg
Hydroksypropylmetylcellulose	1,5 kg
Vann, rensset	29,9 kg

Skillelag

Kjernemateriale (som ovenfor)	20 kg
Hydroksypropylcellulose	2 kg
Talk	3,43 kg
Magnesiumstearat	0,287 kg
Vann, rensset	41 kg

Enterisk belegglag

Pellets dekket med skillelag (som ovenfor)	24,5 kg
Metakrylsyre-kopolymer (30 % suspensjon)	32,7 kg
Trietylcitrat	2,94 kg
Mono- og diglysender (NF)	0,49 kg
Polysorbat 80	0,049 kg
Vann, rensset	19,19 kg

15

Overbelegglag

Entersk belegglagpårte pellets (som ovenfor)	37,8 kg
Hydroksypropylmetylcellulose	0,49 kg
Magnesiumstearat	0,0245 kg
Vann, rensset	11,6 kg

Tabletter

Fremstilte tabletter omfattende omeprazol (som ovenfor)	47,45 g
Mosapridcitratdihydrat	34,4 g
Mikrokrystallinsk cellulose	163 g
Polyvinylpyrrolidon, tverrbundet	3,3 g
Natriumstearyl fumarat	0,3

5

Tablettbeleggopløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, rensset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

De enterske belegglagpårte pelletene med et overbelegglag fremstilt som beskrevet i eksempel 1, mosapridcitratdihydrat, mikrokrystallinsk cellulose, tverrbundet polyvinylpyrrolidon og natriumstearyl fumarat, ble blandet og presset til tabletter ved bruk av en eksenter-tabletteringsmaskin utstyrt med 12 mm stanser. Mengden av omeprazol i hver tablett var ca 20 mg og mengden av mosaprid var ca 30 mg. Tablett hardheten ble målt til 70 N.

Tablettene dekket med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag

15

Eksempel 4

Multippelenhet-doseringsform omfattende S-omeprazolmagnesiumsalt og mosaprid
(porsjonsstørrelse 300 tabletter)

5

Kjernemateriale

S-omeprazol, magnesiumsalt	120 g
Sukkersferekimer	150 g
Hydroksypropylmetylcellulose	18 g
Polysorbat 80	2,4 g
Vann, renset	562 g

Skillelag

Kjernemateriale (som ovenfor)	200 g
Hydroksypropylcellulose	30 g
Talk	51,4 g
Magnesiumstearat	4,3 g
Vann, renset	600 g

Enterisk belegglag

Pellets med et skillelag (som ovenfor)	250 g
Metakrylsyre-kopolymer (30 % suspensjon)	333,7 g
Trietylcitrat	30 g
Mono- og diglyserider (NF)	5 g
Polysorbat 80	0,5 g
Vann, renset	196 g

10

Tabletter

Fremstilte pellets omfattende (s)-omeprazol Mg-salt (som ovenfor)	38,2 g
Mosapridcitratdihydrat	14 g
Mikrokrystallinsk cellulose	98,3 g
Polyvinylpyrrolidon, tverrbundet	2,1 g
Natrumstearylfumarat	0,2 g

Tablettbeleggoppløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, rensset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

- Suspensjonslagpåføring ble utført i et fluidisertsjiktapparat S-omeprazol magnesiumsalt ble sprøytet på sukkersfærekimer fra en vannsuspensjon inneholdende det oppløste
- 5 bindemidlet og polysorbat 80 Størrelsen på sukkersfærekimene var i området 0,25-0,35 mm

- Det fremstilte kjernematerialet ble dekket med et skillelag i et fluidsiktapparat med hydroksypropylcelluloseoppløsning inneholdende talk og magnesiumstearat Det
- 10 enterisk belegglaget bestående av metakrylsyre-kopolymer, mono- og diglyserider, trietylцитrat og polysorbat ble sprøytet på pelletene dekket med et skillelag i et fluidisertsjikt-apparat De enterisk belegglagpårte pelletene ble sortert ved sikting

- De enteriske belegglagpårte pelletene, mosapridcitratdihydrat, mikrokrySTALLinsk
- 15 cellulose, tværbundet polyvinylpyrrolidon og natriumstearyl fumarat, ble blandet og presset til tabletter ved bruk av en eksenter-tabletteringsmaskin utstyrt med 12 mm stanser Mengden av S-omeprazol i hver tablett var ca 20 mg og mengden av mosaprid var ca 30 mg Tablethardheten ble målt til 65 N

- 20 Tablettenes dekket med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag

“Syreresistens” dvs % tilbake etter eksponering
overfor 0,1 N HCl i 2 timer

	Tabletter
Eks 1	97 %
Eks 2	90 %
Eks 3	102 %
Eks 4	104 %

Eksempel 5

Multippelenhet-doseringsform omfattende lanzoprazol og mosaprid (porsjonsstørrelse 500 tabletter)

5

Kjernemateriale

Lanzoprazol	400 g
Sukkersferekimer	400 g
Hydroksypropylmetylcellulose	80 g
Natriumlaurylsulfat	3 g
Vann, renset	1500 g

Skillelag

Kjernemateriale (som ovenfor)	400 g
Hydroksypropylcellulose	40 g
Talk	69 g
Magnesiumstearat	6 g
Vann, renset	800 g

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag (som ovenfor)	400 g
Metakrylsyre-kopolymer (30 % suspensjon)	667 g
Trietylcitrat	60 g
Mono- og diglyserider (NF)	10 g
Polysorbat 80	1 g
Vann, renset	420 g

10

Tabletter

Fremstilte pellets omfattende lanzoprazol (som ovenfor)	47 g
Mosapridcitratdihydrat	46,8 g
Mikrokrystallinsk cellulose	261 g
Polyvinylpyrrolidon, tverrbundet	5 g
Natriumstearyl fumarat	0,5 g

Tablettbelegguppløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, rensset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

- Suspensjonslagpåføring ble utført i et fluidisertsjiktapparat. Lanzoprazol ble sprøytet på sukkersfærekimene fra en suspensjon inneholdende det oppløste bindemidlet i en vannoppløsning. Pellets dekket med skillelag og enterisk belegglag ble fremstilt som i eksempel 1.

- De enteriske belegglagpårte pelletene, mosapridcitratdihydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, tverrbundet polyvinylpyrrolidon og natriumstearyl-fumarat, ble tørrblandet og presset til tabletter ved bruk av en eksenter-tabletteringsmaskin utstyrt med 10 mm stanser. Mengden av lanzoprazol i hver tablett var ca 10 mg og mengden av mosaprid var ca 30 mg. Tablethardheten ble målt til 70 N.

- Tablettene dekkes med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag.

Eksempel 6

Magnesiumomeprazol- og mosaprid-pressbelagte tabletter (porsjonsstørrelse 10 000 tabletter)

20

Omeprazoltabletter

Mg-omeprazol	112,5 g
Mannitol	287 g
MikrokrySTALLinsk cellulose	94 g
Natriumstivelseglykolat	30 g
Hydroksypropylmetylcellulose	30 g
Talk	25 g
MikrokrySTALLinsk cellulose	31 g
Natriumstearyl-fumarat	12,5 g
Vann, rensset	200 g

Oppløsning for skillelag (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	300 g
Hydrogenperoksyd (30 %)	0,003 g
Vann, renset	2700 g

Oppløsning for enterisk belegglag (for 10 kg tabletter)

Metakrylsyre-kopolymerdispersjon (30 %)	2450 g
Polyetylglykol 400	80 g
Titandioksydfarge	100 g
Vann, renset	1960 g

5

Pressbelagt tablett

Mg-omeprazoltabletter	10 000 tabl
Mosapridgranulat	
(fremstilling og sammensetning som i eksempel 2)	3800 g

Tablettbelegguppløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, renset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

- 10 Magnesiumomeprazol, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat og hydroksypropylmetylcellulose tørrblandes Pulverblandingen fuktes med renset vann Granulatet tørkes og males gjennom en 1 mm sikt i en egnet mølle De fremstilte granulene omfattende protonpumpeinhibitor blandes med talk, mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumstearyl-fumarat og presses til tabletter ved bruk av en roterende tabletteringsmaskin utstyrt med 5 mm stanser

15

De oppnådde tablettene belegglagpåføres med et skillelag og et enterisk belegglag Nevnte tabletter pressbelegges deretter med mosapridgranulat ved anvendelse av en pressbeleggingsmaskin utstyrt med 11 mm stanser

Tablettene dekkes med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag

Eksempel 7

- 5 En kapselformulering omfattende magnesiumomeprazol og mosaprid (porsjonsstørrelse 100 kapsler)

Kapsler

Entersk belegglagpåførte pellets med et overbelegglag (fremstilling og sammensetning som i eksempel 3)	9,94 g
Mosapridgranulat (fremstilling og sammensetning som i eksempel 2)	38 g

Enterske belegglagpåførte pellets og mosapridgranulat fylles i kapsler, størrelse 00

- 10 Mengden av omeprazol i hver kapsel er ca 20 mg og mengden av mosaprid er ca 15 mg

Eksempel 8

Multipplenhet-doseringsform omfattende magnesiumomeprazol med et tablett-

- 15 belegglag omfattende mosaprid (porsjonsstørrelse 1 000 tabletter)

Tabletter

Enterisk belegglagpåførte pellets med et overbelegg (fremstilling og sammensetning som i eksempel 1)	82,4 g
Mikrokrystallinsk cellulose	179,2 g
Polyvinylpyrrolidon, tverrbundet	3,7 g
Natrumstearyl fumarat	0,4 g

Mosapridbelegglagsuspensjon

Mosapridcitratdihydrat	23,4 g
Hydroksypropylmetylcellulose	13,4 g
Etanol 99 %	132,5 g
Vann, renset	132,5 g

Tablettbeleggoppløsning (for 10 kg tabletter)

Hydroksypropylmetylcellulose	250 g
Polyetylglykol 6000	62,5 g
Titandioksyd	62,5 g
Vann, rensset	2125 g
Hydrogenperoksyd	0,75 g

- De enteriske belegglagpåførte pelletene blandes med mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvidon og natriumstearyl fumarat og presses til tabletter ved bruk av en eksenter-tabletteringsmaskin utstyrt med 9 mm stanser. Tablettene belegglagpåføres deretter i et fluidisertsjiktapparat med suspensjonen omfattende mosaprid. Mengden av omeprazol i hver tablett er ca 10 mg og mengden av mosaprid er ca 15 mg.

Til slutt dekkes tablettene med et konvensjonelt tablettfilmbelegglag.

- 10 Den beste måten for utførelse av oppfinnelsen er ifølge sammensetningene beskrevet i eksemplene 1 og 4.

De enteriske belegglagpåførte pelletene omfattende en protonpumpeinhibitor kan også fremstilles som beskrevet i de følgende eksemplene.

15

Eksempel 9

Fremstilling av enterisk belegglagpåførte pellets ved ekstrudering/sfæronisering

Kjernemateriale

Magnesiumomeprazol	600 g
Mannitol	1000 g
MikrokrySTALLinsk cellulose	300 g
Hydroksypropylcellulose	100 g
Natriumlaurylsulfat	6 g
Vann, rensset	802 g

Skillelag

Kjernemateriale	400 g
Hydroksypropylmetylcellulose	48 g
Vann, renset	960 g

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag	200 g
Metakrylsyre-kopolymer	100 g
Trietylcitrat	30 g
Mono- og diglyserider (NF)	5 g
Polysorbat 80	0,5 g
Vann, renset	309 g

- 5 Natriumlaurylsulfat oppløses i renset vann til dannelse av granuleringsvæsken
Magnesiumomeprazol, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose og hydroksypropyl-
cellulose tørrblandes. Granuleringsvæsken tilsettes til pulverblandingen og massen
våtmales
- 10 Den våte massen presses gjennom en ekstruder utstyrt med sikter av størrelse 0,5 mm
Ekstrudatet sfæroniseres på en friksjonsplate i et sfæroniseringsapparat
Kjernematerialet tørkes i en fluidsiktørker og sorteres. Det fremstilte kjernematerialet
dekkes med et skillelag i et fluidsikt-apparat med en
hydroksypropylmetylcellulose/vann-oppløsning
- 15 Det enteriske belegglaget påføres på pelletene som er dekket med skillelag fra en vandig
dispersjon av metakrylsyre-kopolymer myknet med trietylcitrat hvortil en mono- og
diglyserider/polysorbat-dispersjon er tilsatt. Pelletene tørkes i et fluidisertsjiktapparat
- 20 **Eksempel 10**

Fremstilling av enterisk belegglagpåførte pellets ved bruk av pulver

Kjernemateriale

Magnesiumomeprazol	1500 g
Sukkesferkimer	1500 g

Hydroksypropylcellulose	420 g
Aerosil®	8 g
Vann, renset	4230 g

Skillelag

Kjernemateriale	500 g
Hydroksypropylmetylcellulose	40 g
Talk	67 g
Magnesiumstearat	67 g
Vann, renset	800 g

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag	500 g
Metakrylsyre-kopolymer	200 g
Trietylcitrat	60 g
Vann, renset	392 g

5

Magnesiumomeprazol, en del av hydroksypropylmetylcellulosen og Aerosil® tørrblandes under dannelse av et pulver. Sukkersferkimer (0,25-0,40 mm) lagpåsføres med pulveret i en sentrifugalgranulator med fluidisert belegging under sprøyting av en hydroksypropylmetylcelluloseoppløsning (6 % vekt/vekt)

10

Det fremstilte kjernematerialet tørkes og belegges med et skillelag i en sentrifugalgranulator med fluidisert belegging. Et fluidisertsjuktapparat benyttes for enterisk belegglagpåsføring.

15 Eksempel 11

Fremstilling av enterisk belegglagpåsførte pellets med silisiumdioksydkimer

Kjernemateriale

Magnesiumomeprazol	8,0 kg
Silisiumdioksyd	8,0 kg
Hydroksypropylmetylcellulose	1,41 kg
Natriumlaurylsulfat	0,08 kg

Vann, rensset	28,00 kg
---------------	----------

Skillelag

Kjernemateriale	10,00 kg
Hydroksypropylmetylcellulose	0,80 kg
Vann, rensset	10,00 kg

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag	300 g
Metakrylsyre-kopolymer	124 g
Polyetylglykol 400	25 g
Mono- og diglyserider (NF)	1 g
Polysorbat 80	1 g
Vann, rensset	463 g

5

Suspensjonslagpåføring foretas i et fluidisertsjiktapparat. Magnesiumomeprazol sprøytes på silisumdioksydkimene fra en vannsuspensjon inneholdende det oppløste bindemidlet og en overflateaktiv bestanddel.

- 10 Det fremstilte kjernematerialet dekkes med et skillelag i et fluidisertsjiktapparat med en hydroksypropylmetylcelluloseoppløsning. Det enteriske belegglaget bestående av metakrylsyre-kopolymer, mono- og diglyserider, polyetylglykol 400 og polysorbat sprøytes på pelletene dekket med skillelag i et fluidisertsjiktapparat.

15 **Eksempel 12**

Fremstilling av enterisk belegglagpårte pellets

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag (fremstilling av sammensetning som i eksempel 10)	500 g
Metakrylsyre-kopolymer	250 g
Polyetylglykol 6000	75 g
Mono- og diglyserider (NF)	12,5 g
Polysorbat 80	1,2 g

Vann, rensset	490 g
---------------	-------

Eksempel 13

Fremstilling av enterisk belegglagpåførte pellets

5

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag	500 g
---------------------------------	-------

(fremstilling og sammensetning som i eksempel 1)

Hydroksypropylmetylcelluloseftalat	250 g
------------------------------------	-------

Cetanol	50 g
---------	------

Etanol (95 %)	1000 g
---------------	--------

Aceton	2500 g
--------	--------

Eksempel 14

Fremstilling av enterisk belegglagpåførte pellets

10

Kjernemateriale

Omeprazol	225 g
-----------	-------

Mannitol	1425 g
----------	--------

Hydroksypropylcellulose	60 g
-------------------------	------

Mikrokrystallinsk cellulose	40 g
-----------------------------	------

Laktose, vannfri	80 g
------------------	------

Natriumlaurylsulfat	5 g
---------------------	-----

Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat	8 g
---------------------------------	-----

Vann, rensset	350 g
---------------	-------

Skillelag

Kjernemateriale	300 g
-----------------	-------

Hydroksypropylcellulose	30 g
-------------------------	------

Talk	51 g
------	------

Magnesiumstearat	4 g
------------------	-----

Enterisk belegglag

Pellets dekket med et skillelag	300 g
Metakrylsyre-kopolymer	140 g
Trietylcitrat	42 g
Mono- og diglyserider (NF)	7 g
Polysorbat 80	0,7 g

De tørre bestanddelene for fremstilling av kjernematerialet blandes godt i en blander. Tilsetning av granuleringsvæske utføres og blandingen knas og granuleres til en riktig konsistens. Den våte massen presses gjennom en ekstrudersikt og granulene omdannes til en sfærisk form i en sfæroniseringsanordning. Kjernematerialet tørkes i et fluidisertsjiktapparat og sorteres i et egnet partikkelstørrelsesområde, f.eks. 0,5-1,0 mm. Det fremstilte kjernematerialet dekkes med et skillelag og enterisk belegglag påføres som beskrevet i tidligere eksempler.

10

Fremstilling av aktiv substans

Magnesiumomeprazol som benyttet i noen av eksemplene fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i WO 95/01977, enkeltenantomerene av omeprazolsalter fremstilles som beskrevet i WO 94/27988 og omeprazol fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i EP-A1 0005129.

15

P a t e n t k r a v

1

Oral farmasøytisk doseringsform omfattende en syrefølsom protonpumpeinhibitor
 5 sammen med minst ett prokinetisk middel og eventuelt farmasøytisk akseptable
 eksipienser, k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen er i
 form av en fiksert enhetdoseringsform omfattende minst to farmasøytisk aktive
 komponenter, og ved at protonpumpeinhibitoren er beskyttet med et enterisk belegglag

10 2

Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 doseringsformen er en tablettformulering

3

15 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 doseringsformen er en kapselformulering

4

20 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 protonpumpeinhibitoren er beskyttet med to lag, et enterisk belegglag og et lag som
 skiller det enteriske belegget fra protonpumpeinhibitoren

5

25 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 doseringsformen omfatter en protonpumpeinhibitor og ett prokinetisk middel

6

30 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 protonpumpeinhibitoren er omeprazol, én av dens enantiomerer eller et alkalisk salt
 derav

7

35 Doseringsform ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 protonpumpeinhibitoren er S-omeprazolmagnesiumsalt

8

Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at protonpumpeinhibitoren er lanzoprazol, én av dens enkeltenantiomerer eller et alkalisk salt derav

5

9

Doseringsform ifølge ett av kravene 6-8, k a r a k t e r i s e r t v e d at det prokinetiske midlet er mosaprid

10 10

Doseringsform ifølge ett av kravene 6-8, k a r a k t e r i s e r t v e d at det prokinetiske midlet er cisaprid

11

15 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av protonpumpeinhibitor er i området 10-80 mg og mengden av prokinetisk middel (midler) er i området 3-80 mg

12

20 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av protonpumpeinhibitor er i området 10-40 mg og mengden av prokinetisk middel (midler) er i området 15-40 mg

13

25 Tablettert doseringsform ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen består av to separate lag, ett lag omfattende en protonpumpeinhibitor og det andre laget omfattende ett eller flere prokinetiske midler

14

30 Tablettert doseringsform ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at tablettformuleringen er en tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende protonpumpeinhibitoren i form av enterisk belegglagpåførte pellets presset sammen med et prokinetisk preparat til en tablett, hvorved det enteriske belegglaget som dekker pelletene har mekaniske egenskaper slik at tabletteringen av pelletene sammen
35 med det prokinetiske granulatet og eventuelt farmasøytisk akseptable eksipienser ikke i signifikant grad påvirker syreressistensen til de enterisk belegglagpåførte pelletene

15

Tablettert doseringsform ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t
v e d at syreressistensen til de enterisk belegglagpåførte pelletene er i samsvar med
betingelsene hva angår enterisk belegglagpåførte artikler definert i United States

5 Pharmacopeia

16

Tablettert doseringsform ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t
v e d at syreressistensen til de enterisk belegglagpåførte pelletene ikke avtar mer enn
10 10 % under pressingen av pelletene til den tabletterte multippelenhet-doseringsformen

17

Tablettert doseringsform ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det enteriske belegget til pelletene omfatter et myknet enterisk belegglag-
15 materiale

18

Tablettert doseringsform ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t
v e d at de enterisk belegglagpåførte pelletene er ytterligere dekket med et over-
20 belegglag omfattende farmasøytisk akseptable eksipienser

19

Tablettert doseringsform ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tablettene er delbar
25

20

Tablettert doseringsform ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tablettene er dispergerbar til en svakt sur vandig suspensjon omfattende et
prokinetisk middel og enteriske beleggpellets av en protonpumpeinhibitor
30

21

Tablettert doseringsform ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tablettene er en enterisk belegglagpåført tablett omfattende protonpumpe-
inhibitoren omgitt av et lag omfattende det prokinetiske midlet
35

22

- Tablettert doseringsform ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at en tablettert multippelenhet-doseringsform omfattende protonpumpeinhibitoren er lagpåført med et separat lag omfattende det prokinetiske midlet, eller den
- 5 tabletterte multippelenhet-doseringsformen er omgitt av et lag omfattende det prokinetiske midlet

23

- Fremgangsmåte for fremstilling av en fiksert doseringsform omfattende en protonpumpeinhibitor og ett eller flere prokinetiske midler i en kapsel, k a r a k t e r i s e r t v e d at protonpumpeinhibitoren fremstilles i form av enterisk belegglagpåførte pellets og pelletene fylles i en kapsel sammen med det prokinetiske midlet (midlene) eventuelt blandet med farmasøytisk akseptable
- 15 eksipienser

24

- Fremgangsmåte for fremstilling av en fiksert doseringsform omfattende en protonpumpeinhibitor og ett eller flere prokinetiske midler i en tablettert multippelenhet-doseringsform, k a r a k t e r i s e r t v e d at protonpumpeinhibitoren fremstilles i form av enterisk belegglagpåførte pellets og disse pelletene
- 20 blandes med fremstilt prokinetisk blanding og eventuelt farmasøytisk akseptable tabletteksipienser hvoretter blandingen komprimeres til en multippelenhettablett uten å gi noen signifikant endring av syreressistensen til det enteriske belegglaget

25 25

- Fremgangsmåte for fremstilling av en fiksert doseringsform omfattende en protonpumpeinhibitor og ett eller flere prokinetiske midler i en enterisk belegglagpåført tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at protonpumpeinhibitoren blandes med tabletteksipienser og forkomprimeres til en tablett, hvoretter tabletten dekkes med
- 30 et enterisk belegglag, og at det eventuelt påføres et skillelag før det enteriske belegglaget, og det prokinetiske midlet (midlene) blandes med farmasøytisk akseptable eksipienser og pressbelegges deretter på den enterisk belegglagpåførte tabletten

26

- Fremgangsmåte for fremstilling av en fiksert doseringsform omfattende en protonpumpeninhibitor og ett eller flere prokinetiske midler i en tablettert multippelenhet-doseringsform, k a r a k t e r i s e r t v e d at protonpumpe-
- 5 inhibatoren fremstilles i form av enterisk belegglagpåførte pellets og disse pelletene blandes med farmasøytisk akseptable tabletteksipienser og den tørre blandingen komprimeres til en multippelenhettablett uten å gi noen signifikant endring av syre-
- 10 resistensen til det enteriske belegglaget, og hvoretter den tabletterte multippelenhet-doseringsformen spraybelegglagpåføres med en vandig suspensjon av det prokinetiske midlet (midlene), eller den tabletterte multippelenhet-doseringsforme lagpåføres med et separat lag omfattende det prokinetiske midlet (midlene) i blanding med farmasøytisk akseptable eksipienser

27

- 15 Anvendelse av en doseringsform ifølge hvilket som helst av kravene 1-22 for fremstilling av et legemiddel for behandling av forstyrrelser forbundet med gastroøsofageale reflukssykdommer

28

- 20 Anvendelse ifølge krav 27 hvor forstyrrelsen er en gastrisk forstyrrelse forbundet med gastroøsofageale reflukssykdommer

Fig. 1

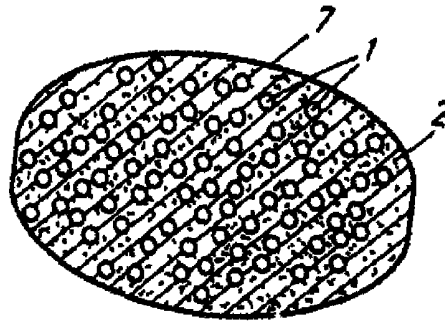


Fig. 2

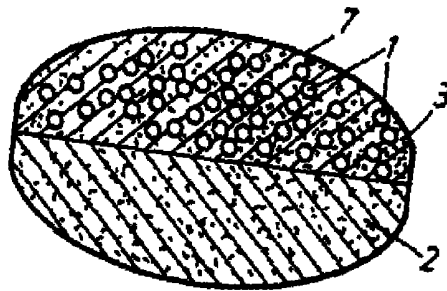


Fig. 3

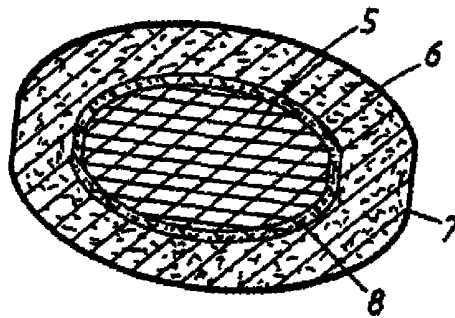


Fig. 4

