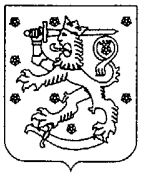
FI000111220B



(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 111220 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **30.06.2003**

(51) Kv.Ik.7 - Int.kl.7

A61K 31/4439, 9/50

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **945904**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **15.12.1994**

(24) Alkupäivä - Löpdag **16.06.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **15.12.1994**

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan **PCT/FR93/00582**

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

16.06.1992 FR 9207249 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Ethypharm, Centro Colon, Marques de la Ensenada,16, 24004 Madrid, ESPANJA, (ES)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Debregeas,Patrice, 30 rue des Saints Pères, 75007 Paris, RANSKA, (FR)
2 •Leduc,Gérard, La Grange La Brosse, 45330 Malesherbes, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä stabiilin omepratsolimikroraekoostumuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en stabil omeprazolkomposition i form av mikrogranulater

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 237506 (A61K 9/16), EP A 324981 (A61K 9/22), EP A 470047 (A61K 9/54)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Esillä oleva keksintö koskee stabiilia omepratsolimikroraekoostumusta, joka käsittää sokerista ja tärkkelyksestä koostuvan neutraalin ytimen, ja jolle on tunnusomaista, että se käsittää aktiivisen kerroksen, joka koostuu omepratsolin laimennoksesta mannitolissa oleellisesti samoina määrinä. Se koskee samoin menetelmää tällaisten koostumusten saamiseksi.

Föreliggande uppfinning avser en stabil omeprazolkomposition i form av mikrogranulater, vilken omfattar en neutral kärna av socker och stärkelse och vilken karakteriseras av, att den innehåller ett aktivt skikt bestående av en utspädning av omeprazol i mannitol i väsentligen lika stora mängder. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställningen av sådana kompositioner.

Menetelmä stabiilin omepratsolimikroraekoostumuksen valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää galeenisen omepratsolikoostumuksen valmistamiseksi mahalaukun vaikutuksilta suojattujen mikrorakeiden muodossa, joka koostumus on stabiili farmaseuttisiin vaatimuksiin sopivan ajan.

Omepratsoli eli 5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli, haavaumia vastustava aine, joka vähentää maha- ja suolistohappojen eritystä, tunnetaan hyvin ja sitä on kuvattu etenkin SE-patenttijulkaisussa nro 780 4231 (Aktiebolaget Hässle Fack).

Samoin tiedetään, että omepratsoli on hyvin niukkaliukoinen veteen, jolloin kuitenkin se on sitä vastoin hyvin liukoinen alkalisiin liuoksiin ja hajoaa hyvin nopeasti happamassa ympäristössä. Sen hajoamisen puoliintumisaika on 10 minuuttia vesiliuoksissa, joiden pH on alle 4, 18 tuntia pH:ssa 6,5 ja noin 300 päivää pH:ssa 11.

Käytettäessä omepratsolia oraalista tietä on siten välttämätöntä suojata aktiivisen aineen galeeninen muoto (gelatiinikapselit, tabletit tai jauhe) mahalaukun vaikutuksilta siten, että vältetään tämän kaikki kosketus happamaan ympäristöön mahalaukun tasolla toteuttaen samalla nopea liukeneminen suoliympäristössä, jolla tasolla omepratsolin täytyy tulla absorboiduksi, toisin sanoen sitten kun ympäristön pH on yli 6,8.

Omepratsolin oraalisen koostumuksen liukenemisen in vitro ominaisuuksia sekä ihmisessä saatavia biosaatavuustuloksia käyttämällä näitä oraalisia koostumuksia, jotka koostuvat suojatuista rakeista, on kuvattu julkaisussa Journal de Gastro-entérologie Scandinave 20 (lisäosa 108) (1985) 113 - 120, Pilbran A. Cederberg C.

Kuitenkin on havaittu, että tavanomaiset enteeriset rakeet eivät osoita stabiilisuutta riittävää aikaa, jotta niitä voitaisiin käyttää tyydyttävässä farmaseuttisessa

muodossa (gelatiinikapselit tai mikroraetabletit), koska havaitaan nopeasti vaikuttavan aineosan hajoaminen sijoitettaessa ne tavanomaisiin käyttöolosuhteisiin (ympäristön lämpötila 25 °C, kosteusaste 40 - 75 %), jolloin ilmaantuu vahingollisia hajoamistuotteita, jollaisia kuvataan esimerkiksi julkaisussa Acta Chemica Scandinavia 43 (1989) 536 - 548 (Arne Brändström et al.).

Näiden haittojen lievittämiseksi on etenkin ehdotettu (EP-A-0 247 983, Hässle A-G) riittävän määrän omepratsolia ja natriumin, kaliumin, magnesiumin, kalsiumin alkalisen suolan tai alkalisten ammoniumsuolojen sekoittamista päällystävään ja hajottavaan selluloosajohdannaismassaan siten, että ekstruusiolla saadaan ydin, jonka koostumus on puskuroitu ja jonka alkalinen pH on 7 - 12.

Näin valmistetut mikrorakeet ovat siis tavanomaisesti mahalaukun vaikutuksilta suojattuja ja ne vastaavat liukenemis- ja gastrovastustusnormeja, jotka määritellään tuotteen optimaaliselle käytölle oraalisesti, eli liukeneminen on yli 75 % 30 minuutin kuluttua vesiympäristössä, jonka pH on 6,8, ja gastrovastustus on 85 % 2 tunnin kuluttua pH-ympäristössä 1,2.

Kuitenkin tällaisella toteutustavalla on useita merkittäviä haittoja sekä tekniseltä että taloudelliselta kannalta. Aivan ensiksi tämä pakottaa valmistamaan tuotteiden ja seoksien yhdistelmiä, joihin liittyvät vaarat yleisestä myrkyllisyydestä ja epästabiilisuudesta valmistusmenetelmän aikana. Lisäksi on käytettävä kalliita spesifistä tyyppiä edustavia laitteistoja, jotka nostavat vaikuttavan aineosan korkeaa hintaa, millä on taipumusta nostaa liikaa lopputuotteen hintaa massiiviseen käyttöön maailmanlaajuisella tasolla, jolloin tälläisen tuotteen käyttöön liittyvä päivittäisen hoidon kustannus on hyvin paljon korkeampi kuin se, joka saadaan käyttämällä vismuttisuola- ja metronidatsoli- tai makrolidityypin hoitoa, jotka vaikuttavat happoa estävästi ja Helicobacter pyloria (aine, joka on

vastuussa valtaosasta mahan ja suolen alueen haavaumista) tuhoavina aineina.

Keksinnön kohde lievittää näitä haittoja. Se koskee menetelmää uuden mahalaukun vaikutuksilta suojatun stabiilin omepratsolimikroraekoostumuksen valmistamiseksi edullisissa taloudellisissa olosuhteissa.

Keksinnön mukaan omepratsolia käytetään jauheen muodossa, joka on laimennettu oleellisesti samaan määrään mannitolia homogeenisen ja stabiilin suspension saamiseksi ja siten, että varmistetaan omepratsolin pitoisuuden parempi yhtenäisyys käytössä neutraaleilla rakeilla, jotka koostuvat sokerin ja tärkkelyksen seoksesta.

Esillä oleva keksintö koskee siten menetelmää stabiilin omepratsolimikroraekoostumuksen valmistamiseksi, joka käsittää sokerista ja tärkkelyksestä koostuvan neutraalin ytimen ja aktiivisen kerroksen, joka koostuu omepratsolin laimennoksesta mannitolissa oleellisesti samoina määrinä, ja valinnaisesti ulkoisen, mahalaukun vaikutuksilta suojaavan kerroksen, joka koostuu hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattityyppiä ja talkkia sisältävästä mahalaukun vaikutuksia vastustavasta päällyksestä, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että sokerista ja tärkkelyksestä koostuville neutraaleille rakeille levitetään kuivaa mannitoli- ja omepratsolilaimennosta käyttämällä hydroksipropyylimetyy-liselluloosatyyppistä sideliuosta, jonka viskositeetti on korkea, liuoksena seoksessa, jossa on vähintään 80 % etanolia ja korkeintaan 20 % vettä, minkä jälkeen levitetään tarvittaessa täydentävä suojakerros ja/tai mahalaukun vaikutuksia vastustava päällys.

Laimennetulla jauheella tarkoitetaan keksinnön mukaan seosta omepratsolijauheesta, mannitolijauheesta, natriumlauryylisulfaatista ja karboksimetyylitärkkelyksestä.

Edullisesti sekoitettujen jauheiden raekoko on oleellisesti sama, alle 100 mikronia.

Oleellisesti samoilla määrillä tarkoitetaan painosuhdetta omepratsolijauhe/mannitolijauhe noin 1, eli 0,9 - 1,2.

Neutraalien, sokerista ja tärkkelyksestä koostuvien ytimien painosuhteissa noin 4 osaa kohden 1 osaa jauhemaista omepratsolia keskimääräinen halkaisija on 0,7 mm - 0,9 mm.

Vaikuttavan ainekerroksen tai aktiivisen kerroksen, joka levitetään neutraaleille rakeille, paksuus on edullisesti noin 100 - 300 µm (0,1 - 0,3 mm).

Vaikuttavan aineen hyvän stabiilisuuden varmistamiseksi keksinnön mukaisten mikrorakeiden varastoinnin aikana aktiivisen kerroksen kosteusaste on alle 1 %, edullisesti alle 0,5 %.

Lisäksi keksinnön mukainen mikrorae käsittää edullisesti aktiivisen kerroksen täydentävän suojakerroksen, joka koostuu mannitolista ja sideaineesta, ytimen, jolle omepratsoli on levitetty, lopulliseksi eristämiseksi ulkoisesta päällyskerroksesta, jonka on määrä varmistaa aktiivisten ytimien suojaus mahalaukun vaikutuksilta.

Edullisesti sideaine on hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (HPMC), kun taas mahalaukun vaikutusta vastustava kerros käsittää hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia (HPMCP) tai metakryylihapon ammoniakkikopolymeerejä ja talkkia.

Omepratsolimikrorakeiden liukenemisen <u>in vitro</u> kriteerien tyydyttämiseksi, joiden kriteerien mukaan vähintään 75 %:n omepratsolista on oltava liuennut 30 minuutin kuluttua sijoitettaessa mikrorakeet vesiympäristöön, jonka pH on 6,8 ja lämpötila 37 °C, alkuperäiseen omepratsoli- ja mannitoliseokseen lisätään noin 10 % karboksimetyylitärkkelystä (Explotab^{R}, jota myy yritys Mendell) rakeiden täydellisen hajoamisen saamiseksi pH:ssa 6,8 sekä noin 5 % pinta-aktiivista ainetta kuten natriumlauryylisulfaattia, joka parantaa omepratsolin liukoisuutta suolistoympäristössä.

Lisäksi käytetään sideliuoksina aktiivisen kerroksen levittämiseksi neutraaleille rakeille ja täydentäväksi suojaamiseksi mannitolilla liuoksia, joiden viskositeetti on korkea noin 15 centipoisea (15 x 10^{-3} P.s.) ja jotka käsittävät hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (HPMC) (Pharmacoat^{R}, jota myy yritys Shinetsu) ja joita käytetään liuoksena seoksessa, jossa on vähintään 80 % etanolia ja korkeintaan 20 % vettä, esimerkiksi seos, jossa on 10 osaa vettä kohden 90 osaa 95-%:ista etanolia, ja alhaisten määrien mukaan rakeiden liuotin- ja vesipitoisuuden maksimaaliseksi rajoittamiseksi aktiivisten rakeiden valmistuksen aikana.

Lopuksi keksinnön mukaisten stabiilien omepratsolirakeiden yhden toteutusmuodon mukaan mikrorakeiden mahalaukun vaikutusta vastustava päällys, joka koostuu hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatista (HPMCP) (HP 50 R, jota myy yritys Shin-Etsu) 7,5-%:isena liuoksena 80:20-painoseoksessa asetonia ja 95-%:ista etanolia, levitetään ulkoisina kerroksina aktiivisten omepratsoli- ja mannitolimikrorakeiden esikäsittelyn jälkeen pulverisoimalla 33-%:isella sakkaroosisiirapilla painoseoksessa vesi/etanoli 44:56, jolloin tämän sokerisiirapin kokonaispaino sakkaroosia on noin 25 % suhteessa lopulliseen mahalaukun vaikutusta vastustavan päällyksen määrään. Tämä ulkoinen kerros voi käsittää talkkia voiteluaineena.

Eri levitys- ja päällystämisvaiheiden keston kokonaisuudessaan aikana rakeiden lämpötila pidetään 32 - 38 °C:ssa ja kunkin vaiheen välillä suoritetaan kuivaus lämpötilassa, joka on 35 - 40 °C siten, että liuottimien ja veden pitoisuudet olisivat minimaaliset, jolloin loppupitoisuus on alle 1 % vedelle ja 2 000 miljoonaosaa etanolille.

Keksinnön muut ominaisuudet ja edut ilmenevät seuraavien esimerkkien valossa.

Esimerkki 1

Menetelmä omepratsolimikrorakeiden valmistamiseksi, joissa pitoisuus on 8,41 paino-%

Kaikki mainitut määrät ilmaistaan kg:oina kuivaa massaa kohden loppumäärää, joka on 237,80 kg mikrorakeita, joissa pitoisuus on 84,1 mg omepratsolia kohden grammaa mikrorakeita.

Koostumus

neutraaleja sokeri- ja tärkkelysrakeita	80,00
Aktiivinen kerros:	
omepratsoli	20,00
mannitoli	20,00
karboksimetyylitärkkelys (CMA)	4,00
natriumlauryylisulfaatti	2,00
Täydentävä suojakerros:	
mannitoli	50,00
sakkaroosi	8,00
HPMC 15 centipoisea	3,20
Mahalaukun vaikutusta vastustava kerros:	
HPMCP	32,00
talkki	18,60
	237,80

Keksinnön mukaisessa menetelmässä valmistetaan laimennos, jossa on 20 kg omepratsolia 20 kg:ssa mannitolia, kun läsnä on 4 kg CMA:ta ja 2 kg natriumlauryylisulfaattia, minkä jälkeen tämä kuiva laimennos sidotaan 80 kg:lle neutraaleja sokeri- ja tärkkelysrakeita, joiden halkaisija on 0,7 - 0,9 mm, käyttämällä 4-%:ista HPMC-liuosta (1,6 kg) vedessä (20 osaa) ja 95-%:isessa etanolissa (80 osaa) kiertoturbiinissa, jossa on kallistettu tasainen pohja, minkä jälkeen näin saadut aktiiviset rakeet suojataan käyttämällä 50 kg mannitolia, joka levitetään lopun HPMC-liuoksen (eli 1,6 kg) avulla, minkä jälkeen näin suojatut rakeet päällystetään 33-%:isella sokerisiirappiliuoksella (8 kg sakkaroosia), joka koostuu 44 osasta vettä kohden 56 osaa 95-

%:ista etanolia, minkä jälkeen lopuksi levitetään mahalaukun vaikutuksilta suojaava päällys, jossa on 32 kg HPMCP:tä liuotettuna 7,5-%:iseksi liuokseksi seokseen, jossa on 80 osaa 95-%:ista etanolia kohden 20 osaa asetonia.

Näin saadut rakeet osoittavat mahalaukun vaikutusten yli 85 %:n vastustusta ympäristössä, jonka pH on 1,2, koska 2 tunnin kuluttua 37 °C:ssa tähän ympäristöön eivapautuneen omepratsolin määrä on 91,7 %. Vesiympäristössä, jonka pH on 6,8, rakeiden liukeneminen osoittaa 30 minuutin kuluttua 92 %:n omepratsolipitoisuutta, eli yli 75 %:n määrää, joka on hyväksyttävä miniminormi.

12 ja 24 kuukauden kuluttua vastaavat mahalaukun vaikutusten vastustusarvot ovat 92,1 % ja 92,8 % ja liukenevuudet pH:ssa 6,8 91,4 % ja 93,8 % samoissa suoritusolosuhteissa.

Lisäksi gelatiinikapseleina ympäristön lämpötilassa ja 60 %:n ulkoisessa kosteudessa lasipulloissa, joissa on vettä poistavalla kapselilla varustettu kalvo, säilytettyjen mikrorakeiden hyvin kirkas vaaleanruskea väri säilyy vakiona vähintään 24 kuukauden aikajakson ajan.

Esimerkki 2

Stabiilisuustesti

Omepratsolin stabiilisuutta tutkittiin 4 erällä keksinnön mukaisia mikrorakeita käsittäviä gelatiinikapseleita ja yhdellä erällä mikrorakeita. Kontrolloidut erät, säilytysolosuhteet, analyysimenetelmät sekä tulokset esitetään seuraavassa.

1. Kontrolloidut erät

Omepratsoligelatiinikapselit

C458-1-2, C458-1-6, C458-2-3 ja C458-2-4

Omepratsolimikrorakeet

UQM 001-3

Erä	**Valmistuspvm**	**Säilytysaika (kk)**
C458-1-2	kesäkuu 1983	36
C458-1-6	helmikuu 1984	36
C458-2-3	syyskuu 1984	24
C458-2-4	lokakuu 1984	24
UQM 001-3	lokakuu 1990	3

2. Säilytysolosuhteet

25 °C, suhteellinen kosteus 60 %

30 °C, suhteellinen kosteus 30 - 40 %, 60 %

37 °C, suhteellinen kosteus 20 - 30 %, 90 %

50 °C, suhteellinen kosteus 80 %

jääkaappi

3. Näytteiden analyysi

a. Gelatiinikapselit

Näyteliuos

A. Omepratsolin määrittämiseksi 5 gelatiinikapselin sisältö kaadetaan 250 ml:n mittalasiin, minkä jälkeen lisätään 200 ml metanoli-ammoniakkiliuosta (95:5) ja sekoitetaan magneettisesti 30 minuutin ajan. Täytetään samalla liuottimella. Suodatetaan ja laimennetaan 10 ml suodosta 100 ml:n mittalasiin käyttäen 30 ml dikloorimetaania ja täytetään tilavuus käyttäen metanoli-ammoniakki-dikloorimetaaniliuosta (24:1:75).

B. Hajoamistuotteiden määrittämiseksi 2 gelatiinikapselin sisältö liuotetaan 8 ml:aan metanoli-ammoniakkiliuosta (95:5) sekoittaen magneettisesti 30 minuutin ajan. Suodatetaan ja laimennetaan 2,5 ml suodosta 100 ml:ksi dikloorimetaaniin. Ruiskutetaan välittömästi.

Laitteistot ja olosuhteet

UV-detektorilla varustettu HPLC-laite

silikageeliesikolonni, 7 µm, pituus 15 mm, sisähalkaisija 3,2 mm (Brownlee tai vastaava)

Lichrosorb Si 60 -kolonni, 5 µm, pituus 124 mm ja sisähalkaisija 4 mm (Hibar Merck tai vastaava)

virtaus: 1 ml/min

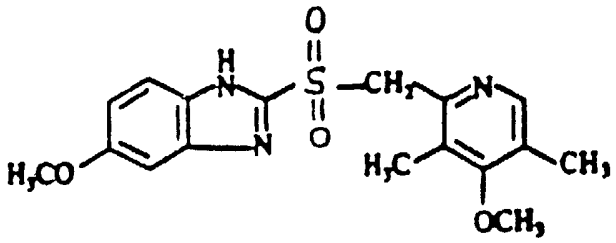
luenta 280 nm:ssä

ruiskutus: 40 µl

Systeemin kontrollointi

Kun pohjalinjan stabiilisuus on saatu, systeemiä kontrolloidaan seuraavalla tavalla:

Liuotetaan 5 mg omepratsolistandardia ja 5 mg vastaavaa sulfonia H 168/66 (jonka kehitetty kaava esitetään jäljempänä) 100 ml:aan liikkuvaa faasia. Ruiskutetaan useaan kertaan 40 µl, kunnes saadaan retentioaikojen vakio (ero kahden ruiskutuksen välillä < 1 %).



Omepratsolin retentioaika on 10 minuuttia ja sulfonin H 168/66 8 minuuttia.

b. Mikrorakeet

Mikrorakeiden omepratsolipitoisuuden määritys

Mikrorakeiden omepratsolipitoisuus määritetään UV-spektrofotometrisesti erotuksen HPLC:llä jälkeen.

Reagenssit

HPLC-asetonitriiliä (esimerkiksi Carlo Erba ref. 412409)

kaksiemäksistä natriumfosfaattia (Na_2HPO_4)

yksiemäksistä natriumfosfaattia (NaH_2PO_4, H_2O)

tislattua vettä

verrokkiaine: omepratsoli

Laitteisto

Nestekromatografialaite, jossa on UV-detektori (280 nm):

*2 ruostumattomasta teräksestä valmistettua kolonnia sarjassa:

esikolonni: pituus 1,5 cm, sisähalkaisija 3,2 mm, raekoko 7 µm

kolonni: pituus 12,5 cm, sisähalkaisija 4 mm, raekoko 5 µm

*stationaarifaasi: Lichrosorb RP 18

*injektiosysteemi: 20 µl:n määrille (esimerkiksi automaattinen WISP 712 -injektori)

*integraattori: LCI 100 Perkin Elmer tai Waters 645 Data Module

Mahalaukun vaikutusten vastustus- ja liukenemiskokeet

Mikrorakeita sekoitetaan 2,5 tunnin ajan sopivissa väliaineissa vakiolämpötilassa (37 +/- 0,5 °C) liuotuslaitteessa.

Laitteisto

Käytetty liuotuslaite on kirjassa Pharmacopie Européenne kuvattu lapalaite.

Pyörimisnopeus: 100 kierrosta/min

Käytetty tilavuus: 500 ml väliainetta, jonka pH on 1,2

Lisätään 400 ml väliainetta, jonka pH on 7,6.

Väliaineet

Väliaine 1: hapon vastustusväliaine

1 litran mittalasiin mitataan 2 g natriumkloridia ja 7 ml konsentroitua kloorivetyhappoa (37-%:ista). Tilavuus täytetään puhdistetulla vedellä. Sekoitetaan kunnes tapahtuu liukeneminen. Tämän liuoksen pH:n on oltava 1,2+/- 0,05.

Väliaine II: väliaine, jonka oH on 7,6 (lisä)

0,235 M kaksiemäksinen natriumfosfaattiliuos (Na_2HPO_4)

Valmistetaan 1 litra liuosta kohden 2 astiaa.

4. Tulokset ja johtopäätökset

Tulokset on koottu seuraaviin taulukoihin.

Epäpuhtauksien pitoisuuden määrityksen puitteissa todetaan kaksi pääasiallista epäpuhtautta kaikista eristä. Tulostaulukoissa ne identifioidaan määreillä I ja I'.

A: Säilytysaikajakso (kk)

B: Säilytysolosuhteet - °C, suhteellinen kosteus

C: Aspekti

Omepratsoligelatiinikapselit erä C458-1-2

A	B		C	D	E		F	Muut
						I	*I'*	
						%	%	%
0			a	6	20,3	<0,5	<0,5	<0,2
6	25	60	a	5	20,6	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	a	7	20,1	<0,5	<0,5	<0,2
	50	80	c	7	19,4	<0,5	<0,5	<0,3
12	25	60	a	5	20,5	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	b	6	20,5	<0,5	<0,5	<0,2
18	25	60	a	6	19,8	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	b	6	20,1	<0,5	<0,5	<0,2
24	25	60	a	6	20,7	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	c	7	20,2	<0,5	<0,5	<0,3
30	25	60	a	6	20,3	<0,5	<0,5	<0,3
36	25	60	b	6	19,9	<0,5	<0,5	<0,3
jääkaappi			a	6	20,8	<0,5	<0,5	<0,2

a = valkoinen, b = värillinen, mukainen, c = värillinen, ei mukainen

Omepratsoligelatiinikapselit erä C458-1-6

A		B	C	D	E		F	Muut
						I	*I'*	
						%	%	%
0			a	5	19,4	<0,5	<0,5	<0,2
6	25	60	a	5	19,6	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	a	6	19,5	<0,5	<0,5	<0,2
	50	80	c	7	18,7	<0,5	<0,5	<0,4
12	25	60	a	5	19,2	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	b	6	19,3	<0,5	<0,5	<0,2
18	25	60	a	5	19,7	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	b	5	19,1	<0,5	<0,5	<0,3
24	25	60	a	6	19,0	<0,5	<0,5	<0,2
	30	60	c	6	19,2	<0,5	<0,5	<0,3
30	jääkaappi		a	6	19,8	<0,5	<0,5	<0,2
	25	60	a	5	19,3	<0,5	<0,5	<0,2
36	jääkaappi		a	6	19,8	<0,5	<0,5	<0,2
	25	60	b	5	19,2	<0,5	<0,5	<0,2

a = valkoinen, b = värillinen, mukainen, c = värillinen, ei mukainen

Omepratsoligelatiinikapselit erä C458-2-3

A	B	C	D	E	I %	F I' %	Muut %
0		a	<5	21,2	<0,5	<0,5	<0,2
6	jääkaappi	a	<5	20,9	<0,5	<0,5	<0,2
	25 60	a	5	21,1	<0,5	<0,5	<0,2
12	jääkaappi	a	5	20,8	<0,5	<0,5	<0,2
	25 60	a	<5	20,7	<0,5	<0,5	<0,2
18	jääkaappi	a	<5	20,6	<0,5	<0,5	<0,2
	25 60	a	5	20,4	<0,5	<0,5	<0,2
24	25 60	a	6	20,7	<0,5	<0,5	<0,2

a = valkoinen, b = värillinen, mukainen, c = värillinen, ei mukainen

Omepratsoligelatiinikapselit erä C458-2-4

A	B	C	D	E	I %	F I' %	Muut %
0		a	6	20,7	<0,5	<0,5	<0,2
6	25 60	a	<5	20,8	<0,5	<0,5	<0,2
12	25 60	a	5	20,3	<0,5	<0,5	<0,2
18	25 60	a	6	20,5	<0,5	<0,5	<0,2
24	jääkaappi	a	5	20,0	<0,5	<0,5	<0,2
	25 60	b	5	20,4	<0,5	<0,5	<0,5

a = valkoinen, b = värillinen, mukainen, c = värillinen, ei mukainen

Omepratsolimikrorakeet UQM 001-3

A: Säilytysaikajakso (kuukautta)

B: Säilytysolosuhteet, °C, suhteellinen kosteus

C: Aspekti

D: Omepratsoliannos (mg/g)

E: Mahalaukun vaikutuksien vastustuskoe

F: Liukenemiskoe, %

A	B		C	D	E	F
0			a	78,0	95,9	95,0
1	25	55-65	a	80,8	93,9	94,0
	30	30-40	a	81,2	94,4	95,0
	37	20-40	a	80,4	97,0	97,0
	37	90	a	77,6	97,5	100,0
3	25	56-65	a	81,4	91,6	92,0
	30	30-40	a	79,1	95,7	96,0
	37	20-40	a	80,2	92,0	93,0
	37	90	c	41,9	-	-

a = valkoinen, b = värillinen, mukainen, c = värillinen, ei mukainen

Gelatiinikapselien stabiilisuus on hyvä jääkaapissa ja 25 °C:ssa aina 36 kuukauden säilytykseen. Kaikkien epäpuhtauksien pitoisuus on alle 0,50 %.

Epäpuhtauksien pitoisuus kasvaa vähän suuremmaksi lämpötilan ja kosteuden mukana, ja se saattaa olla riittävä aiheuttamaan rakeiden värjääntymisen.

Irtotavarana säilytettyjen mikrorakeiden stabiilisuus on hyvä 3 kuukauden ajan ympäristön lämpötilassa ja suhteellisessa kosteudessa 55 - 65 %, 30 °C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 30 - 40 % ja 37 °C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 20 - 30 %, ja 1 kuukauden ajan 37 °C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 90 %.

Kelpoisuusaika

Saatujen tulosten valossa erikoisuus on stabiili 36 kuukauden ajan ehdolla, ettei se ylitä 25 °C tämän aikajakson aikana.

Normit

1. Aspekti	kovat gelatiinikapselit, jotka sisältävät lähes valkoisista enemmän tai vähemmän tummanruskeaan rakeita ilman vieraita hiukkasia
2. Keskimääräinen paino	noin 235 mg +/- 10 %
3. Omepratsolipitoisuus	18,0 - 22,0 mg/kapseli (90 - 110 %)
4. Vastustus happamassa ympäristössä	≥ 85 %
5. Vapautuminen pH:ssa 6,8	≥ 75 %
6. Hajoamistuotteet	kokonaispitoisuus ≤ 2,0 %, yksittäiset pitoisuudet ≤ 0,5 %

Huomattakoon, että alan ammattilainen voi tuoda variantteja keksinnön mukaisten mikrorakeiden toteutustapoihin, erityisesti käyttämällä sellaisia päällystyslaitteita kuin fluidisointipedit tässä kuvattujen tasapohjaisten turbiinien asemesta, tai edelleen käyttämällä metakryylipolymeerejä mahalaukun vaikutuksilta suojaavana materiaalina (esimerkiksi Eudragit^{R} L 100-55 tai L 30 D yritykseltä Rohm & Hass) tai muita mahalaukun vaikutusta vastustavia polymeerejä poikkeamatta tällöin keksinnön kattavuudesta ja suojapiiristä.

Sitä vastoin keksinnön tarkoituksena ei ole valmistaa mikrorakeita jo alan teknisen tason puitteissa kuvatuilla tavanomaisilla ekstruusiotekniikoilla, jolloin nämä

tekniikat edellyttävät omepratsolin käyttämistä liuoksena massassa, joka sisältää liuottimia ja vettä, mikä vältetään edellä kuvatun menetelmän suoritusmuodoilla omepratsolin epästabiilisuuden tällaisissa olosuhteissa aiheuttamien seuraamusten lievittämiseksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä stabiilin omepratsolimikroraekoostumuksen valmistamiseksi, joka käsittää sokerista ja tärkkelyksestä koostuvan neutraalin ytimen ja aktiivisen kerroksen, joka koostuu omepratsolin laimennoksesta mannitolissa oleellisesti samoina määrinä, ja valinnaisesti ulkoisen, mahalaukun vaikutuksilta suojaavan kerroksen, joka koostuu hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattityyppiä ja talkkia sisältävästä mahalaukun vaikutuksia vastustavasta päällyksestä, t u n n e t t u siitä, että sokerista ja tärkkelyksestä koostuville neutraaleille rakeille levitetään kuivaa mannitoli- ja omepratsolilaimennosta käyttämällä hydroksipropyylimetyyliselluloosatyyppistä sideliuosta, jonka viskositeetti on korkea, liuoksena seoksessa, jossa on vähintään 80 % etanolia ja korkeintaan 20 % vettä, minkä jälkeen levitetään tarvittaessa täydentävä suojakerros ja/tai mahalaukun vaikutuksia vastustava päällys.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kutakin kuivan laimennoksen levitystä seuraa kuivaaminen lämpötilassa, joka on 35 - 40 °C, ajan, joka tekee mahdolliseksi aktiivisten mikrorakeiden vesipitoisuuden laskemisen 1 %:iin ja niiden etanolipitoisuuden laskemisen 2 000 miljoonasosaan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään neutraaleja mikrorakeita, joiden koko on 0,7 - 0,9 mm.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aktiivisen laimennoksen ja mahalaukun vaikutuksilta suojaavien päällysten levittämiseksi käytetään tasapohjaisia turbiineja.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, aktiivinen omepratsolikerros käsittää oleellisesti 10 paino-% karboksimetyylitärkkelystä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, aktiivinen omepratsolikerros käsittää oleellisesti 5 % natriumlauryylisulfaattityyppistä pinta-aktiivista yhdistettä.

7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että koostumus käsittää aktiivisen omepratsolikerroksen pinnalla täydentävän suojakerroksen, joka koostuu mannitolista.

8. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että omepratsolin laimennos mannitolissa ja mainittu suojakerros levitetään käyttämällä hydroksipropyylimetyyliselluloosatyyppistä sideainetta, jonka viskositeetti on korkea.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en stabil omeprazolkomposition i form av mikrogranulater, vilken omfattar en neutral kärna av socker och stärkelse och ett aktivt skikt, som består av en utspädning av omeprazol i mannitol i väsentligen lika stora mängder, och valfritt ett yttre skikt för gastroskydd, som består av ett gastroresistent överdrag som innehåller hydroxipropylmetylcellulosaftalat och talk, kännetecknat av att på de neutrala granulaterna av socker och stärkelse anbringas en torr utspädning av mannitol och omeprazol genom användning av en bindemedelslösning av typen hydroxipropylmetylcellulosa med hög viskositet som en lösning i en blandning av åtminstone 80 % etanol och högst 20 % vatten, varefter man vid behov anbringar det kompletterande skyddsskiktet och/eller det gastroresistenta överdraget.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att varje anbringande av den torra utspädningen följs av torkning vid en temperatur mellan 35 och 40 °C under en tidsperiod, som tillåter sänkning av vattenhalten i de aktiva mikrogranulaterna till 1 % och sänkning av deras etanolhalt till en 2 000 miljontedel.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknat av att man använder neutrala mikrogranulater, vilkas storlek är 0,7 - 0,9 mm.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3, kännetecknat av att man för anbringandet av den aktiva utspädningen och gastroskyddsöverdragen använder flatbottnade turbiner.

5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att det aktiva omeprazolskiktet omfattar väsentligen 10 vikt-% karboximetylstärkelse.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, kännetecknat av att det aktiva omeprazolskiktet omfattar väsentli-

gen 5 vikt-% av en ytaktiv förening av typen natriumlaurylsulfat.

7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att kompositionen omfattar på ytan av det aktiva omeprazolskiktet ett kompletterande skyddsskikt, som består av mannitol.

8. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att utspädningen av omeprazol i mannitol och nämnda skyddsskikt anbringas genom användning av ett bindemedel av typen hydroxipropylmetylcellulosa med hög viskositet.