



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178135**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁶ A 61 K 9/30**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	891935	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	12.05.89	søknadsnummer	
(24) Løpedag	12.05.89	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	20.11.89	(30) Prioritet	18.05.88, JP, 121233/88
(44) Utlegningsdato	23.10.95		

(71) Patentsøker	Eisai Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112, JP
(72) Oppfinner	Yasuharu Saeki, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Noritoshi Koyama, Kitasouma-gun, Ibaraki, JP Sumio Watnabe, Niwa-gun, Aichi, JP Shigeru Aoki, Hashima-gun, Gifu, JP
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av et peroralt preparat**

(56) **Anførte publikasjoner** EP 244380, US 247983

(57) **Sammendrag** Peroralt preparat av en syre-ustabil forbindelse som omfatter

- (1) en kjerne som inneholder den syre-ustabile forbindelse,
- (2) et første lag, belagt på kjernen, omfattende et vanskelig vannoppløselig, filmdannende material og fine partikler av en vanskelig vannoppløselig substans, suspendert i materialet, og
- (3) et annet lag, belagt på det første lag, av enterisk film.

Den syre-ustabile forbindelse er en benzimidazol-forbindelse.

Fremstillingen av preparatet er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat inneholdende en syreustabil forbindelse.

Disse og andre trekk ved oppfinnelsen fremgår av patentkravene.

Benzimidazolderivater med en H^+ - K^+ ATPase-inhiberingseffekt, som nå er under utvikling, er nyttige i behandling av ulcus, da de intenst vil undertrykke sekresjonen av magesyre. Da disse forbindelser utøver sterke og vedvarende effekter, har de tiltrukket seg offentlig oppmerksomhet som nye legemidler for behandling av digestiv ulcus og som erstatning for histamin H_2 reseptorantagonister slik som cimetidin. Dyreforsøk har indikert at natrium-2-[(4-(3-metoksypropoksy)-3-metylpýridin-2-yl)metylsulfinyl]-1H-benzimidazol, blant disse forbindelser, har en særlig sterk virkning på undertrykkelse av magesyresekresjon og har en passende virkningstid. Forbindelsen er således ventet å være klinisk anvendbar.

De ovennevnte benzimidazolderivater har imidlertid dårlig stabilitet. De vil særlig raskt bli nedbrutt og misfarget under fuktige forhold eller i en sur til nøytral vandig løsning. Når disse forbindelser skal fremstilles i form av et preparat for oral tilførsel, bør dette derfor belegges med et enterisk belegg for dermed å forhindre spalting ved hjelp av magesyre. Et enterisk belegg er imidlertid et surt material som er uoppløselig i vann under sure betingelser og oppløselig i vann under nøytrale til alkaliske betingelser. Således vil belegning av en kjerne omfattende en syreustabil forbindelse, for eksempel et benzimidazolderivat med et slikt enterisk belegg generelt gi spalting av nevnte syreustabile forbindelser. Slik spalting skjer selv under det enteriske belegningsstrinn utført ved en vanlig anvendt metode, for eksempel ved anvendelse av en belegningsanordning med fluidisert sjikt, noe som resulterer i misfarging av kjerneoverflaten. Videre kan lagringstabiliteten for den belagte kjerne så vel som stabiliteten i sur løsning av den samme nedsettes derved.

I et forsøk på å unngå disse problemer er det i begge de japanske patentpublikasjoner nr. 258316/1987 og nr. 258320/1987 angitt en metode omfattende en mellomliggende belegning av kjernen inneholdende en syreustabil forbindelse med et material som er oppløselig i vann eller som kan nedbrytes i vann hvorpå den samme ytterligere belegges med et enterisk belegg. Disse metoder kan imidlertid ikke stabilisere en syreustabil forbindelse tilstrekkelig og ytterligere forbedring er påkrevd.

Man har nå utført omfattende studier for ytterligere å stabilisere en syreustabil forbindelse inneholdt i en kjerne. Som et resultat, har man funnet at de vanlig anvendte metoder kan forbedres ved mellomliggende belegning av den nevnte kjerne med både fine partikler av et material som er tungt oppløselig i vann og med et filmdannende material som er tungt oppløselig i vann.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat av en syreustabil forbindelse som er kjennetegnet ved at en kjerne inneholdende en syreustabil benzimidazolforbindelse belegges med et første lag omfattende et i vann tungt oppløselig filmdannende material valgt fra etylcellulose og polyvinylacetat inneholdende fine partikler av en i vann tungt oppløselig substans valgt fra gruppen bestående av magnesiumoksyd, kiseltsyreanhydrid, kalsiumsilikat, magnesiumhydroksyd, magnesiumkarbonat, aluminiumhydroksyd, kalsiumstearat, magnesiumstearat og sukrosefetttsyreestere som er suspendert i nevnte material, hvorefter det på det første lag belegges et annet lag omfattende en enterisk film.

Et peroralt preparat av en syreustabil forbindelse fremstilt i henhold til oppfinnelsen omfatter (1) en kjerne inneholdende den syreustabile forbindelse, (2) et første lag, belagt på kjernen, omfattende et i vann tungt oppløselig filmdannende material og fine partikler av en i vann tungt oppløselig

substans suspendert i materialet, og (3) et annet lag, belagt på det første lag, av en enterisk film.

Benzimidazolforbindelsen som anvendes i henhold til den foreliggende oppfinnelse er gitt i EP-A 268 956.

Kjernen kan inneholde en farmakologisk effektiv mengde av en farmakologisk effektiv, syreustabil forbindelse. En svært foretrukket syreustabil forbindelse er natriumsaltet av 2-((4-(3-metoksypropoksy)-3-metylpyridin-2-yl)metylsulfinyl)-1H-benzimidazol.

Det er foretrukket at vektforholdet mellom substansen og materialet er minst 5 %.

Den foreliggende oppfinnelse skal nå beskrives mere detaljert. Betegnelsen "kjerne" som anvendes heri refererer til dem som vanlig anvendes for oral tilførsel, slik som tabletter, granuler, fine subtilier og kapsler. Kjernen kan fremstilles på vanlig måte. For eksempel kan en kjerne i tablettform oppnås ved å blande en syreustabil forbindelse med hjelpestoffer slik som mannitol eller laktose og bindemidler slik som hydroksypropylcellulose eller polyvinylpyrrolidon, hvorpå den oppnådde blanding granuleres ved fluidisert sjiktgranulering eller trommelgranulering hvorpå granulene tabletteres. Som den syreustabile forbindelse vil særlig benzimidazolderivatet, natrium-2[(4-(3-metoksypropoksy)-3-metylpyridin-2-yl)metylsulfinyl]-1H-benzimidazol og som i det etterfølgende kun omtales som materialet S, foretrukket anvendes.

Eksempler på det i vann tungt oppløselige fine substansmaterial som anvendes som det mellomliggende belegningslag ifølge fremgangsmåten for den foreliggende oppfinnelse omfatter som nevnt magnesiumoksyd, kiselisyreanhydrid, kalsiumsilikat, magnesiumhydroksyd, magnesiumkarbonat, aluminiumhydroksyd, kalsiumstearat, magnesiumstearat og sukrosefetttsyrestere. Hver av disse substanser eller en blanding av

disse kan anvendes ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse. Eksempler på det i vann tungt oppløselige filmdannende material omfatter etylcellulose og polyvinylacetat. Foretrukket anvendes minst 5 vekt%, ytterligere foretrukket minst 10 vekt%, av det i vann tungt oppløselige fine substansmaterial på basis av det i vann tungt oppløselige filmdannende material. Når forholdet mellom det nevnte substansmaterial og det filmdannende material er mindre enn 5 vekt%, vil nedbrytningen av kjernen ta lengre tid og således forsinkes frigivelsen av den aktive bestanddel. Forholdet mellom det nevnte substansmaterial og det filmdannende material kan økes opp til et nivå slik at belegningsprosedyren ikke inhiberes.

I henhold til fremgangsmåten for den foreliggende oppfinnelse kan dannelsen av det mellomliggende belegningslag ved belegning av kjernen med både nevnte i vann tungt oppløselige fine substansmaterial og nevnte i vann tungt oppløselige filmdannende material gjennomføres på følgende måte. Det filmdannende material oppløses i et løsningsmiddel slik som etanol og deretter suspenderes det fine substansmaterial inngående deri ved anvendelse av for eksempel Polytron. Den oppnådde suspensjon kan sprøytes på kjernen på vanlig måte, for eksempel ved anvendelse av en belegningsanordning med fluidisert sjikt for dermed å forme det tilsiktede mellomliggende belegningslag.

Deretter belegges kjernen som således er belagt med det mellomliggende belegningslag med ytterligere et enterisk belegg for dermed å gi et stabilisert peroalt preparat av en syreustabil forbindelse. Belegningen med et enterisk belegg kan gjennomføres på vanlig måte. Det enteriske material oppløses eller suspenderes i et løsningsmiddel, eventuelt sammen med en mykner, og den således oppnådde løsning påføres på kjernen belagt med det mellomliggende lag på vanlig måte med for eksempel en belegningsanordning med fluidisert sjikt.

Eksempler på det enteriske material som anvendes i henhold til fremgangsmåten for oppfinnelsen omfatter hydroksypropylmetylcelluloseftalat, celluloseacetatftalat, metakrylsyre/metylmetakrylatkopolymer og polyvinylacetatftalat.

For ytterligere å illustrere den foreliggende oppfinnelse er følgende eksempler gitt, hvori alle deler er i vektdeler og prosentdelar er i vekt%, dersom annet ikke er indikert.

Eksempel 1

Material S, mannitol og magnesiumoksyd ble blandet sammen. Til den oppnådde blanding ble det tilsatt hydroksypropylcellulose oppløst i etanol. Blandingen ble granulert, tørket og ført gjennom en 28-mesh sikt til å gi granuler (A). Kyrstallinsk cellulose ble separat blandet med maisstivelse og hydroksypropylcellulose oppløst i vann ble tilsatt dertil. Den oppnådde blanding ble granulert, tørket og passert gjennom en 28-mesh sikt til å gi granuler (B). Granulene (A) og (B), karboksymetylcellulose, talkum og magnesiumstearat ble blandet sammen og behandlet i en tablettfremstillingsmaskin (fra Okada Seiko K.K.). Således ble ubelagte tabletter med følgende sammensetning oppnådd, idet hver tablett veide 120,2 mg.

Sammensetning	Deler
Material S	5
Mannitol	45,3
Magnesiumoksyd	40
Hydroksypropylcellulose	2,5
Krystallinsk cellulose	10
Maisstivelse	10
Kalsium-karboksymetylcellulose	5
Talkum	2
Magnesiumstearat	0,2

60 g etylcellulose ble oppløst i 540 g etanol og 40 g kisel-syreanhydrid ble dispergert i den oppnådde løsning. De oppnådde ubelagte tabletter ble belagt, for dannelsen av et mellomliggende lag, med den således oppnådde dispersjon ved

anvendelse av en belegningsanordning med fluidisert sjikt (GLATT WSG-3). Således ble det oppnådd tabletter belagt med et mellomliggende lag og hver tablett veide 122,8 mg.

Deretter ble 300 g hydroksypropylmetylcelloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g av en glyserolfettsyreester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. De ovennevnte tabletter ble belagt med den således oppnådde løsning i en belegningsanordning med fluidisert sjikt. Således ble det oppnådd enteriske tabletter som hver veide 131,7 mg.

Eksempel 2

50 g etylcellulose ble oppløst i 500 g etanol og 50 g magnesiumoksyd ble dispergert i den oppnådde løsning. De ubelagte tabletter oppnådd i eksempel 1 ble belagt med et mellomliggende lag i form av den ovennevnte dispersjon. Således ble det oppnådd tabletter belagt med et mellomliggende lag og hver tablett veide 122,6 mg. Deretter ble 300 g hydroksypropylmetylcelloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g glyserolfettsyreester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. Tablettene belagt med det mellomliggende lag beskrevet over ble deretter belagt med den oppnådde løsning i en belegningsanordning med fluidisert sjikt. Det ble således oppnådd enteriske tabletter som hver veide 132,0 mg.

Eksempel 3

Materialet S ble blandet med mannitol. Til den oppnådde blanding ble det tilsatt hydroksypropylcellulose oppløst i etanol. Den oppnådde blanding ble granulert, tørket og ført gjennom en 28-mesh sikt til å gi granuler (A) som ble blandet med krystallinsk cellulose, maisstivelse, kaliumkarboksymetylcellulose, talkum og magnesiumstearat. Blandingen ble behandlet i en tablettfremstillingsmaskin til å gi ubelagte tabletter med følgende sammensetning og som hver veide 99,7 mg.

Sammensetning:	Deler
Material S	5
Mannitol	65,3
Hydroksypropylcellulose	2,5
Krystallinsk cellulose	10
Maisstivelse	10
Kalsiumkarboksymetylcellulose	5
Talkum	2
Magnesiumstearat	0,2

60 g etylcellulose ble oppløst i 540 g etanol og 6 g kisel-syreanhydrid ble dispergert i den oppnådde løsning. De ubelagte tabletter oppnådd over ble belagt med et mellomliggende lag som utgjøres av denne dispersjon i en belegningsanordning med fluidisert sjikt. Således ble det oppnådd tabletter belagt med et mellomliggende lag og hver tablett veide 102,5 mg. Deretter ble 300 g hydrok-sypropylmetylcelluloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g glyserolfettsyreester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. De oppnådde tablettene belagt med et mellomliggende lag ble ytterligere belagt med den oppnådde løsning i en belegningsanordning med fluidisert sjikt. Det ble således oppnådd enteriske tabletter som hver veide 112,2 mg.

Referanseeksempel (ifølge de ovennevnte japanske patent-publikasjoner)

30 g hydroksypropylcellulose ble oppløst i 600 g etanol. De oppnådde ubelagte tabletter i eksempel 1 ble belagt med et mellomliggende lag som utgjøres av den oppnådde løsning i en belegningsanordning med fluidisert sjikt. Det ble således oppnådd tabletter belagt med mellomliggende lag og hver tablett veide 122,8 mg. Deretter ble 300 g hydrok-sypropylmetylcelluloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g glyserolfettsyreester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. De ovennevnte tabletter belagt med et mellomliggende lag ble

ytterligere belagt med den således oppnådde løsning. Således ble det oppnådd enteriske tabletter som hver veide 131,4 mg.

Eksempel 4

60 g etylcellulose ble oppløst i 740 g etanol og 80 g kalsiumsilikat ble dispergert i den oppnådde løsning. De ubelagte tabletter oppnådd i eksempel 3 ble belagt med et mellomliggende lag som utgjøres av den oppnådde dispersjon. Således ble det oppnådd tabletter belagt med et mellomliggende lag og hver tablett veide 101,9 mg. Deretter ble 300 g hydroksypropylcelluloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g glyserolfettsyreester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. De ovennevnte tabletter belagt med et mellomliggende lag ble ytterligere belagt med den oppnådde løsning. Således ble det oppnådd enteriske tabletter som hver veide 112,0 mg.

Eksempel 5

60 g etylcellulose ble oppløst i 540 g etanol og 30 g kalsiumstearat og 30 g sukrosedi- og tri-stearat ble dispergert i den oppnådde løsning. De ubelagte tabletter oppnådd i eksempel 3 ble belagt med det mellomliggende lag som utgjøres av den oppnådde dispersjon. Således ble det oppnådd tabletter belagt med et mellomliggende lag og hver tablett veide 100,8 mg. Deretter ble 300 g hydroksypropylmetylcelluloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g glyserolfettsyreester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. De ovennevnte tabletter belagt med et mellomliggende lag ble ytterligere belagt med den oppnådde løsning. Således ble det oppnådd enteriske tabletter som hver veide 109,5 mg.

Eksempel 6

60 g etylcellulose ble oppløst i 540 g etanol og 30 g magnesiumkarbonat ble dispergert i den oppnådde løsning. De ubelagte tabletter oppnådd i eksempel 3 ble belagt med et mellomliggende lag og som utgjøres av den resulterende dispersjon. Således ble det oppnådd tabletter belagt med et

mellomliggende lag og hver tablett veide 102,0 mg. Deretter ble 300 g metakrylsyre/metylmetakrylat-kopolymer, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g triacetylgliserol oppløst og/eller dispergert i en blanding av etanol med metylenklorid. De ovennevnte tabletter belagt med et mellomliggende lag ble ytterligere belagt med den resulterende løsning. Således ble det oppnådd enteriske tabletter som hver veide 112,5 mg.

Eksempel 7

60 g polyvinylacetat ble oppløst i en blanding av etanol og metylenklorid (1:1) og 60 g magnesiumoksyd ble dispergert i den oppnådde løsning. De ubelagte tabletter oppnådd i eksempel 3 ble belagt med et mellomliggende lag som utgjøres av den oppnådde dispersjon. Således ble tabletter belagt med et mellomliggende lag og hver tablett veide 101,0 mg oppnådd. Deretter ble 300 g hydroksypropylmetylcelluloseftalat, 15 g titanoksyd, 30 g talkum og 30 g av en glyserolfettysrester (Myvacet 9-40T) oppløst og/eller dispergert i en blanding av 80 % etanol med vann. De ovennevnte tabletter belagt med et mellomliggende lag ble ytterligere belagt med den oppnådde løsning. Således ble det oppnådd enteriske tabletter som hver veide 110,4 mg.

For ytterligere å illustrere virkningene av preparatet fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse, er følgende testeksempler gitt.

Testeksempel 1

De enteriske tabletter oppnådd i ovennevnte eksempler 1 og 2 og referanseeksemplet ble rystet i det første fluid som spesifisert i "the Pharmacopoeia of Japan" og utseendet av hver tablett ble observert. Tabell 1 viser resultatene.

Tabell 1

Prøve/Tid (time)	2	4	6	8
Eksempel 1	-	-	-	-
Eksempel 2	-	-	-	-
Ref. eksempel	-	±	±	+

Bemerk: -: Ikke forandret (hvit)
 ±: Noe forandret (lett gul)
 +: Forandret (gulbrun)

Tabell 1 indikerer klart at utseendet av tabletten fra referanseeksempelet forandrer seg etter rysting i fire timer, mens tablettene i eksempel 1 og 2 ikke viste noen forandring etter rysting i åtte timer.

Testeksempel 2

Enteriske tabletter oppnådd i ovennevnte eksempeler 1 og 2 og referanseeksemplet ble lagret, enten ved 25°C og ved en relativ fuktighet (RH) på 75 % eller ved 40°C og ved en relativ fuktighet på 75 % i en uke. Deretter ble utseendet til hver tablett observert.

Tabell 2 viser resultatene.

Tabell 2

Prøve/Temperatur RH forhold	25°C, RH 75%	40°C, RH 75%
Eksempel 1	-	±
Eksempel 2	-	±
Ref. eksempel	±	+

Bemerk: -: Ikke forandret (hvit)
 ±: Noe forandret (lett gul)
 +: Forandret (blåsort)

Tabell 2 indikerer klart at tabletten oppnådd i referanse-eksemplet viste en forandring ved 25°C og ved en relativ fuktighet på 75 % og var betydelig misfarget ved 40°C og en relativ fuktighet på 75 %. På den annen side, viste tabletene fra eksemplene 1 og 2 ingen forandring ved 25°C og ved en relativ fuktighet på 75 % og en lett misfarging ved 40°C og en relativ fuktighet på 75 %.

Testeksempel 3

Nedbrytningsperiodene for tabellene oppnådd i ovennevnte eksempler 1 og 2 og referanseeksemplet ble bestemt i henhold til nedbrytningstesten (med andre fluid) spesifisert i "The Pharmacopoeia of Japan". Tabell 3 viser resultatene.

Tabell 3

Prøve	Nedbrytningsperiode (time)
Eksempel 1	7.4 - 7.8
Eksempel 2	7.7 - 8.0
Ref.eksempel	7.2 - 7.8

Tabell 3 indikerer klart at de enteriske tabletter i eksemplene 1 og 2 er sammenlignbare med tablettene fra referanse-eksemplet med hensyn til nedbrytningsperioden uten å vise noen forlengelse av denne.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat av en syreustabil forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at en kjerne inneholdende en syreustabil benzimidazolforbindelse belegges med et første lag omfattende et i vann tungt oppløselig filmdannende material valgt fra etylcellulose og polyvinylacetat inne-

holdende fine partikler av en i vann tungt oppløselig substans valgt fra gruppen bestående av magnesiumoksyd, kiselsyre-anhydrid, kalsiumsilikat, magnesiumhydroksyd, magnesium-karbonat, aluminiumhydroksyd, kalsiumstearat, magnesiumstearat og sukrosefettsyreestere som er suspendert i nevnte material, hvorefter det på det første lag belegges et annet lag omfattende en enterisk film.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,
karakterisert ved at den syreustabile forbindelse er natriumsaltet av 2((4-(3-metoksypropoksy)-3-metylpyridin-2-yl)metylsulfinyl)-1H-benzimidazol.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,
karakterisert ved at vektforholdet mellom substansen og materialet er minst 5 %.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,
karakterisert ved at den enteriske film er oppnådd fra en film valgt fra gruppen bestående av hydroksy-propylmetylcelluloseftalat, celluloseacetatftalat, en kopolymer av metakrylsyre og metylmetakrylat, polyvinylacetatftalat.

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,
karakterisert ved at det andre lag inneholder en mykner.

6. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,
karakterisert ved at kjernen ytterligere inneholder magnesiumoksyd og mannitol.