



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 32 816 T2 2006.08.31**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 043 976 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 32 816.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE98/02368**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 964 631.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/032091**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.12.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.07.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/20 (2006.01)**

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9704869 22.12.1997 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**KAREHILL, Per-Gunnar, S-431 83 Mölndal, SE;
LUNDBERG, Johan, Per, S-431 83 Mölndal, SE**

(54) Bezeichnung: **ORALE PHARMAZEUTISCHE DOSIERUNGSFORM MIT VERLÄNGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue orale pharmazeutische Dosisformen, die einen Protonenpumpen-Inhibitor, d.h. einen H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitor, enthalten. Bei den neuen Dosisformen handelt es sich um magensaftresistent beschichtete Formulierungen, die eine verlängerte oder kontinuierliche Freigabe des H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitors im Dünn- und/oder Dickdarm liefern, was zu einem verlängerten Blutplasmaprofil führt. Die Formulierungen enthalten eine hydrophile oder hydrophobe Matrix, die zu einer verlängerten Freigabe des H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitors für mindestens 2 und höchstens 12 Stunden führt. Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung derartiger pharmazeutischer Formulierungen mit verlängerter Wirkstofffreigabe und deren Verwendung in der Medizin.

Hintergrund der Erfindung und Stand der Technik

[0002] Beispiele für säurelabile H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitoren, die auch als Magenprotonenpumpeninhibitoren bezeichnet werden, sind unter den Freinamen Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lémiprazol bekannte Verbindungen. Einige dieser Verbindungen werden in EP-A1-0005129, EP-A1-124495, WO 94/27988, EP-A1-174726, EP-A1-166287 und GB 2163747 beschrieben.

[0003] Diese pharmazeutisch wirksamen Substanzen eignen sich zur Hemmung der Magensäuresekretion bei Säugetieren einschließlich Menschen durch Regulierung der Magensäuresekretion im letzten Schritt des säuresekretorischen Wegs und reduzieren somit die basale und stimulierte Magensäuresekretion unabhängig vom Stimulus. In allgemeinerem Sinne können sie zur Prävention und Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Erkrankungen bei Säugetieren und Menschen verwendet werden, einschließlich z.B. Refluxoesophagitis, Gastritis, Duodenitis, Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren und Zollinger-Ellison-Syndrom. Des weiteren können sie zur Behandlung von anderen gastrointestinalen Störungen verwendet werden, bei denen eine magensäurehemmende Wirkung wünschenswert ist, z.B. bei Patienten unter NSAID-Therapie, bei Patienten mit Dyspepsie ohne einhergehende Geschwüre (Non Ulcer Dyspepsia) und bei Patienten mit symptomatischem gastrooesophagealem Reflux (GORD). Sie können auch bei Intensivpatienten, bei Patienten mit akuten Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, prä- und postoperativ zur Verhinderung von Magensäureaspiration und zur Prävention und Behandlung von Streßulcusbildung verwendet werden. Ferner können sie bei der Behandlung von Psoriasis sowie bei der Behandlung von Helicobacter-Infektionen und damit in Zusammenhang stehenden Krankheiten verwendet werden.

[0004] Bei allen diesen Krankheiten ist die therapeutische Regulierung der Magensäuresekretion von grundlegender Bedeutung, jedoch sind der Grad und die Dauer der Säurehemmung, die für eine optimale klinische Wirkung erforderlich sind, noch nicht ganz verstanden.

[0005] In der WO 97/48380 (veröffentlicht am 24. Dezember 1997, also nach dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung) wurde von der Anmelderin nahegelegt, daß ein Verabreichungsprogramm, das Blutplasma-spiegel von 2-12 Stunden ergibt (auf einem von mehreren Wegen), zur Hemmung eines größeren Teils der Protonenpumpen führt. So sollte ein verlängerter Blutplasma-spiegel zu einer effektiveren Hemmung der Säuresekretion führen, was zu einer verbesserten Wirksamkeit bei GORD, einer schnelleren Heilung von Magengeschwüren und einer verbesserten Ausmerzung von H. Pylori führt. Die vorliegende Erfindung stellt pharmazeutische Dosisformen bereit, die derartige verlängerte Plasmaspiegel durch eine verlängerte Freigabe des Arzneistoffs erreichen.

[0006] Eine pharmazeutische Dosisform von Omeprazol oder irgendeinem anderen Protonenpumpen-Inhibitor wird am besten durch eine magensaftresistente Schicht vor saurem Magensaft geschützt. Derartige magensaftresistente Zubereitungen werden in US 4,786,505 und US 4,853,230 beschrieben. Diese Zubereitungen haben einen Kern, der ein alkalisches Salz des Arzneistoffs enthält, oder einen Kern, der den Arzneistoff zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung enthält, und der Kern ist mit einer wasserlöslichen oder in Wasser schnell zerfallenden Trennschicht und dann mit einer magensaftresistenten Schicht überzogen. In WO 96/01623 und WO 96/01624 werden tablettierte Dosisformen von Omeprazol und anderen Protonenpumpen-Inhibitoren beschrieben, bei denen magensaftresistent beschichtete Pellets zu einer tablettierten Multiple-Unit-Dosisform verpreßt werden. Wesentlich ist bei diesen tablettierten Formulierungen, daß die magensaftresistente Schicht den Kompressionskräften widerstehen kann. Keine dieser von der Anmelderin vorbeschriebenen Formulierungen ergab eine verlängerte Freigabe des Arzneistoffs, die zu einem verlängerten Blutplasma-spiegel führte.

[0007] In der WO 97/02020 wird eine Dosisform für Pantoprazol zusammen mit einer antibiotischen Substanz beschrieben, die eine die Wirkstofffreigabe verlangsamende Membran in Form einer Zwischenschicht aufweist. Die Membran enthält einen wasserunlöslichen Filmbildner als wichtiges Merkmal der Dosisformen. In der WO 97/02021 wird die gleiche Art von Dosisform für einen reversiblen Protonenpumpen-Inhibitor in Kombination mit einer antibiotischen Substanz beschrieben.

[0008] Ein im Vergleich zum Aufbringen einer semipermeablen Membran erleichterter Weg zur Herstellung von Dosisformen mit verlängerter Wirkstofffreigabe besteht in der Herstellung einer Dosisform mit einer Matrixeinheit. Vorteilhaft sind bei derartigen Matrices beispielsweise einfachere Verarbeitungsmethoden, hauptsächlich durch Verwendung von gemeinsamen Granulier- und Tablettiereinrichtungen, und manchmal auch im Hinblick auf Lösungsmittelhandhabung, Energie- und Produktionszeitgewinn usw.

[0009] Die Verwendung von Tabletten mit hydrophiler Matrix als Prinzip für die verlängerte Arzneistofffreigabe wurde zuerst Anfang der 60er Jahre beschrieben, siehe beispielsweise US-PS 3,065,143. Auch das Prinzip der Tablette mit hydrophober Matrix für die verlängerte Wirkstofffreigabe stammt aus den 60er Jahren; beispielsweise waren 1963 Chinidin-Dureles auf dem Markt.

[0010] Dosisformen mit verlängerter Wirkstofffreigabe, die verschiedene Arzneistoffe in einer Matrix erhalten, sind im Stand der Technik beschrieben worden. Keine dieser Matrixdosisformen eignet sich jedoch als solche für einen H^+,K^+ -ATPase-Inhibitor.

[0011] Einige Dosisformen mit hydrophiler Matrix und mit verlängerter Wirkstofffreigabe sind in der Literatur beschrieben worden, beispielsweise in Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 84, Nr. 3, März 1995, wo Kim Theophyllin oder Diltiazem-hydrochlorid enthaltende Dosisformen beschreibt. In der US-PS 5,273,758 werden Dosisformen beschrieben, die beispielsweise Clemastinfumarat enthalten. In der EP 0249587 werden Felodipinformulierungen erörtert. Ein Bezodiazepinderivat enthaltende Dosisformen werden von Franz et al. in Journal of Controlled Release 1987, 5, 159-72, beschrieben.

[0012] Dosisformen mit einer hydrophoben Matrix mit verlängerter Wirkstofffreigabe sind beispielsweise von Romero et al. in International Journal of Pharmacy, 1991, 73, 239-48, beschrieben worden.

[0013] Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe, die eine zusätzliche Überzugsschicht enthalten, sind beispielsweise von Sangalli et al. in International Journal of Pharmacy, 91 (1993), 151-6, beschrieben worden. Als Beispiele für Arzneistoffe werden Metoprolol-tartrat und Benfluorex angeführt. Die beschriebene Dosisform weist einen undurchlässigen Überzug auf, der zur Bildung eines Lochs in der Mitte der Tablette perforiert ist, wodurch eine Anfangsoberfläche für die Auflösung des inneren Kerns, d.h. die Auflösung des aktiven Arzneistoffs, freigelegt wird.

[0014] Eine ziemlich komplizierte Dosisform wird in der US-PS 5,178,867 beschrieben. Die Dosisform weist einen einen Arzneistoff enthaltenden Kern auf, der mit einer semipermeablen Wand (die während der Lebenszeit der Dosisform ihre physikalische Integrität behält) mit mindestens einem dadurch gebohrten Loch als Austrittsöffnung für den gelösten Arzneistoff beschichtet war. Es wird auch erwähnt, daß eine magensaftresistente Schicht zur Beschränkung der Arzneistoffzufuhr im Magen und zur Bereitstellung von Arzneistofffreigabe im Dünndarm aufgebracht werden kann. Diese Dosisform ist in der Herstellung viel komplizierter als eine Matrixeinheit. Es findet sich keine nähere Beschreibung einer hergestellten Dosisform, die eine Protonenpumpen-Inhibitorverbindung enthält, und der Prüfung einer derartigen Dosisform zur Gewährleistung, daß kein saurer Magensaft durch die semipermeable Membran dringt und daß der Wirkstoff dem Resorptionsort intakt zugeführt wird.

[0015] Keine dieser Dosisformen stellt eine leicht herzustellende Matrixdosisform bereit, die eine säureempfindliche Substanz, wie einen Protonenpumpen-Inhibitor, gegen Abbau, der bei Kontakt mit einem sauren Milieu, wie dem im Magen anzutreffenden, stattfindet.

Kurze Darstellung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine magensaftresistent beschichtete Formulierung mit verlängerter Wirkstofffreigabe, die eine hydrophile oder hydrophobe Matrix enthält, in welche ein H^+,K^+ -ATPase-Inhibitor oder ein Einzelenantiomer davon oder ein alkalisches Salz des H^+,K^+ -ATPase-Inhibitors oder eines seiner Einzelenantiomere eingearbeitet ist.

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt eine Lösung für das Problem der Herstellung derartiger einen säureempfindlichen H^+,K^+ -ATPase-Inhibitor, wie Omeprazol oder einen anderen Protonenpumpen-Inhibitor, enthaltenden Dosisformen mit verlängerter Wirkstofffreigabe auf vereinfachte Art und Weise bereit. Ein spezielles Problem besteht darin, daß die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Dosisformen bestimmte Anforderungen hinsichtlich der Magensäurebeständigkeit für magensaftresistent beschichtete Erzeugnisse gemäß der US-Pharmakopöe (23. Auflage) erfüllen müssen. Eine derartige Dosisform muß durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden, um die sichere Zufuhr des intakten Arzneistoffs zum richtigen Ort im Magen-Darm-Kanal, an dem er resorbiert werden kann, sicherzustellen.

[0018] Erfindungsgemäß wird das verlängerte Plasmaprofil eines Protonenpumpen-Inhibitors durch einmal tägliche Verabreichung einer magensaftresistent beschichteten Dosisform, die den Protonenpumpen-Inhibitor über einen verlängerten Zeitraum, über einen Mindestzeitraum von 2 Stunden und einen Höchstzeitraum von 12 Stunden freigibt, bereitgestellt. Somit soll die komplette Dosis innerhalb von 2 Stunden oder höchstens 12 Stunden zugeführt worden sein. Die therapeutische Wirkung von Omeprazol und ähnlichen Substanzen kann durch Bereitstellung eines verlängerten Plasmaprofils und durch Bereitstellung einer derartigen Dosisform für eine einmal tägliche Verabreichung verbessert werden.

[0019] Die erfindungsgemäßen Formulierungen mit verlängerter Wirkstofffreigabe zeigen gegenüber einem Verabreichungsprogramm mit aufeinanderfolgender Verabreichung von zwei oder mehr Einzeldosen über einen Tag eine verbesserte Patienten-Compliance.

Nähere Beschreibung der Erfindung

[0020] Bei den eine verlängerte Wirkstofffreigabe ergebenden erfindungsgemäßen Dosisformen handelt es sich um Einheiten in Form von magensaftresistent beschichteten Tabletten. Alternativ dazu handelt es sich bei den Einheiten um magensaftresistent beschichtete Pellets, die in eine Kapsel gefüllt oder zusammen mit Tablettenträgerstoffen zu einer tablettierte Multiple-Unit-Dosisform verpreßt sind.

[0021] Die einzelnen Einheiten, d.h. Tabletten oder Pellets, können konstruiert sein als

- ein gegebenenfalls auf einen Keim/ein Kügelchen aufgebracht Kernmaterial, das eine den Wirkstoff und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthaltende hydrophile oder hydrophobe Matrix umfaßt, und
- gegebenenfalls eine umgebende, Trennschicht und schließlich
- eine magensaftresistente Schicht.

Kernmaterial

[0022] Das Kernmaterial für die Einheiten, d.h. die Tabletten oder die einzelnen Pellets, kann nach verschiedenen Prinzipien zusammengesetzt sein. Das Kernmaterial kann homogen oder heterogen sein.

1) Homogenes Kernmaterial

[0023] Wenn das Kernmaterial homogen ist, ist der Wirkstoff homogen über das Kernmaterial verteilt.

[0024] Der Wirkstoff wird mit eine hydrophile oder hydrophobe Matrix bildenden Substanzen und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vermischt. Das Kernmaterial sollte frei von sauren Substanzen sein. Somit darf die hydrophile oder hydrophobe Matrix in Kombination mit anderem Material im Kern keine saure Reaktion im Kernmaterial hervorrufen, die für die säureempfindliche Protonenpumpen-Inhibitorverbindung schädlich wäre. Bei Absorption von Wasser in der Kernmaterialmischung oder Zugabe von etwas Wasser zu der Mischung sollte die Mikroumgebung um die Protonenpumpen-Inhibitorverbindung vorzugsweise einen pH-Wert von mindestens $pH = 7$ und vorzugsweise mindestens $pH = 8$ aufweisen.

[0025] Der Wirkstoff kann mit weiteren Komponenten vermischt werden, um bevorzugte Handhabungs- und Verarbeitungseigenschaften und eine geeignete Wirkstoffkonzentration in der fertigen Mischung zu erhalten. Beispiele für derartige Komponenten sind Bindemittel, Tenside, Schmiermittel, Gleitmittel, Füllstoffe, alkalische Additive oder andere pharmazeutisch annehmbare Bestandteile für sich alleine oder im Gemisch.

[0026] Das Kernmaterial kann entweder durch Direktverpressen der gemischten Bestandteile oder durch Granulation der Bestandteile und nachfolgendes Verpressen des getrockneten granulierten Materials hergestellt werden.

[0027] Beim Direktverpressen werden die Bestandteile unter Verwendung herkömmlicher Tablettiereinrichtungen vermischt und verpreßt.

[0028] Für die Granulation gibt es zahlreiche in der Literatur erwähnte Granulationsverfahren, Trockenverfahren wie Walzenkompaktierung (Chilsonator) und Feuchtverfahren unter Verwendung von Granulierlösungen, gegebenenfalls mit Bindemittelzusatz. Eine Variante der Feuchtverfahren ist die Sprühgranulierung in einer Wirbelschicht.

[0029] Bei den Feuchtgranulationsverfahren kann man für die Herstellung der Granulierlösungen entweder organische Lösungsmittel, wäßrige Lösungen oder reines Wasser verwenden. Aus Umweltschutzgründen wird reines Wasser bevorzugt. Für einige der als hydrophile Matrixkomponenten verwendeten Materialien können die technischen Eigenschaften jedoch bei Verwendung von organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, besser sein, was für Hydroxypropylmethylcellulose besonders deutlich ist.

[0030] Für die Granulation der hydrophoben Matrixkomponenten ist es ebenfalls bevorzugt, bei Feuchtgranulationsmethoden alkoholische Lösungsmittel zu verwenden. Als Bindemittel in diesen Lösungen können ein oder mehrere der nachstehend als matrixbildende Polymere aufgeführten Polymere gewählt werden.

[0031] Als allgemeines Prinzip werden die Wirkstoffe zusammen mit den matrixbildenden Polymeren und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vermischt und granuliert. Getrocknetes Granulat wird gegebenenfalls mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vermischt und dann unter Verwendung gängiger Einrichtungen zu Tabletten verpreßt.

[0032] Die Größe der formulierten Kernmaterialien liegt bei einer Tablettenzubereitung ungefähr zwischen 2 und 14 mm, vorzugsweise zwischen 3 und 9 mm und bei einer Pelletzubereitung zwischen 0,1 und 4 mm, vorzugsweise zwischen 0,1 und 2 mm.

II) Heterogenes Kernmaterial

[0033] Alternativ dazu kann das Kernmaterial heterogen sein mit einer inneren Zone, beispielsweise einem Keim oder einem Kügelchen, der bzw. das keinen Wirkstoff enthält. Dieser Keim bzw. dieses Kügelchen wird mit einer Schicht aus einer den Wirkstoff enthaltenden hydrophilen oder hydrophoben Matrix umgeben, und gegebenenfalls werden in die Matrix pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe eingearbeitet.

[0034] Der Keim bzw. das Kügelchen kann löslich oder unlöslich sein. Gegebenenfalls kann man den Keim bzw. das Kügelchen (innere Zone) zur Herstellung einer glatten Oberfläche mit einer inerten Schicht überziehen, bevor man die Wirkstoff und hydrophile oder hydrophobe erodierende Substanz(en) enthaltende Schicht auf den Keim bzw. das Kügelchen aufbringt.

[0035] Unlösliche Keime/Kügelchen können verschiedene Oxide, Cellulosen, organische Polymere und andere Materialien allein oder im Gemisch enthalten. Wasserlösliche Keime/Kügelchen können verschiedene anorganische Salze, Zucker und andere Materialien allein oder im Gemisch enthalten. Die Größe der Keime kann zwischen ungefähr 0,1 und 2 mm variieren. Die Herstellung der mit der den Wirkstoff enthaltenden Matrix beschichteten Keime erfolgt entweder durch Pulverbeschichtung oder durch Beschichtung aus Lösung/Suspension, beispielsweise unter Verwendung von Granulierern oder Sprühbeschichtern.

Pharmazeutisch annehmbare Additive

[0036] Bindemittel für eine hydrophile Matrix können unter den nachstehend aufgeführten hydrophilen erodierenden Matrices sowie Zuckern, Polyvinylpyrrolidin, Stärken und Gelatine ausgewählt werden.

[0037] Bindemittel für eine hydrophobe Matrix können unter den nachstehend aufgeführten hydrophoben erodierenden Matrices ausgewählt werden.

[0038] Unter den folgenden Komponenten aufgeführte Additive eignen sich sowohl für eine hydrophile als auch für eine hydrophobe Matrix.

[0039] Geeignete alkalische Additive können unter Substanzen wie den Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Aluminiumsalzen von Phosphorsäure, Kohlensäure, Citronensäure oder anderen geeigneten schwachen anorganischen oder organischen Säuren; Aluminiumhydroxid/Natriumhydrogencarbonat-Coppräzi-

pitat; üblicherweise in Antacidum-Zubereitungen verwendeten Stoffen, wie Aluminium-, Calcium- und Magnesiumhydroxiden; Magnesiumoxid oder zusammengesetzten Substanzen, wie z. B. $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{Mg} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ oder ähnlichen Verbindungen; organischen pH-Puffersubstanzen, wie z.B. Trihydroxymethylaminomethan, basischen Aminosäuren wie Arginin und ihren Salzen oder anderen ähnlichen, pharmazeutisch annehmbaren pH-Puffersubstanzen ausgewählt sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0040] Geeignete Tenside finden sich in den Gruppen pharmazeutisch annehmbarer nichtionischer Tenside, wie Polysorbat 80, oder ionischer Tenside, wie z.B. Natriumlaurylsulfat.

[0041] Schmiermittel sind beispielsweise Magnesiumstearat, Natriumstearylformurat (PruvTM) und Cetylpalmitat.

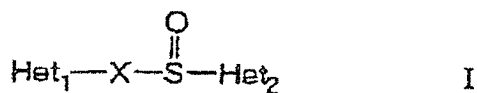
[0042] Füllstoffe sind beispielsweise Natriumaluminiumsilicat, Lactose, Calciumphosphat und andere.

[0043] Gleitmittel sind beispielsweise Talk und Aerosil.

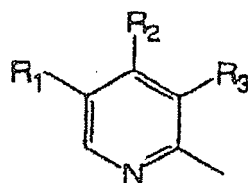
[0044] Gegebenenfalls können Antioxidantien zugesetzt werden.

Wirkstoff

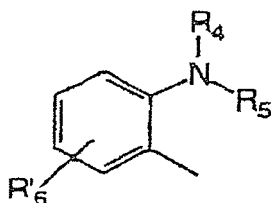
[0045] Von Interesse für die neuen erfindungsgemäßen Dosisformen mit verlängerter Wirkstofffreigabe sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, ein alkalisches Salz davon, eines der Einzelenantiomere davon oder ein alkalisches Salz eines der Enantiomere



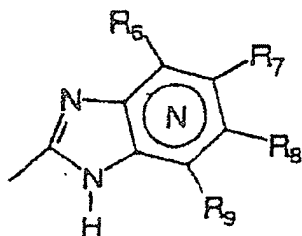
worin
Het₁ für



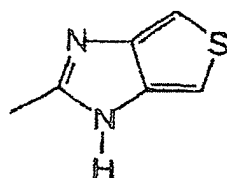
oder



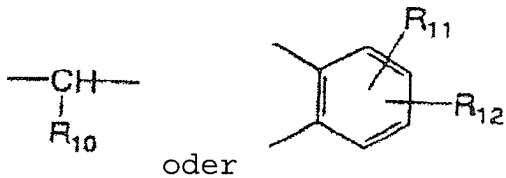
steht,
Het₂ für



oder



steht,
X =



worin

N in der Benzimidazolgruppierung bedeutet, daß eines der durch R₆-R₉ substituierten Ringkohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Stickstoffatom ohne Substituenten ersetzt sein kann;

R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls durch Fluor substituiertes Alkoxy, Alkylthio, Alkoxyalkoxy, Dialkylamino, Piperidino, Morpholino, Halogen, Phenyl und Phenylalkoxy ausgewählt sind;

R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Arylalkyl ausgewählt sind;

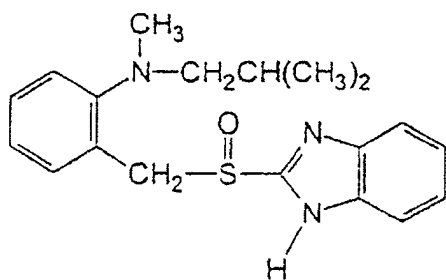
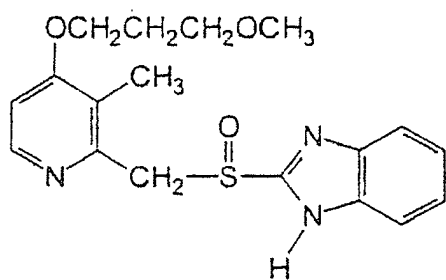
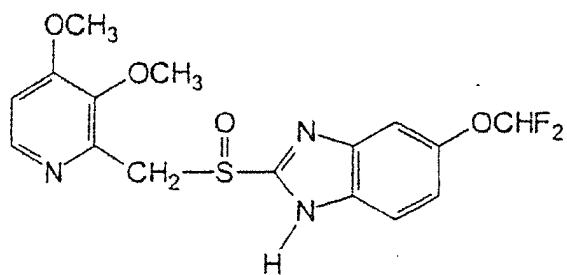
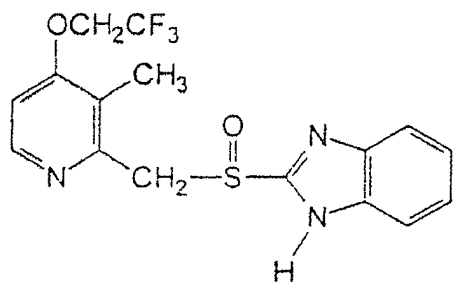
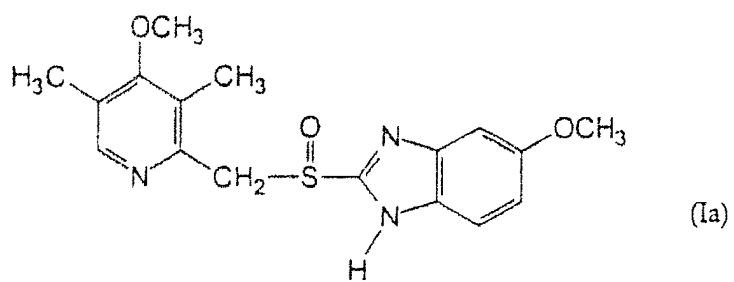
R₆' für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht;

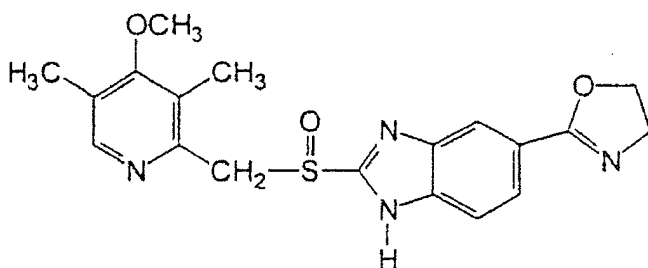
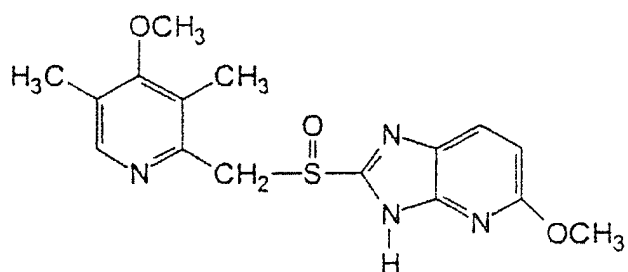
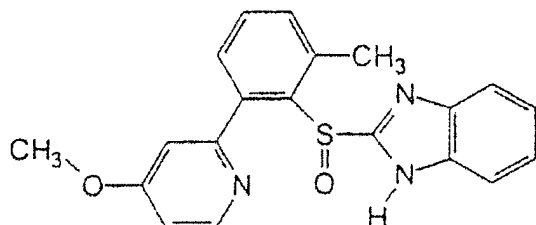
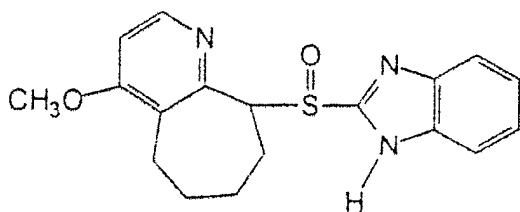
R₆-R₉ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Halogenalkoxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Oxazolinyll und Trifluoralkyl ausgewählt sind oder benachbarte Gruppen R₆-R₉ gegebenenfalls weiter substituierte Ringstrukturen bilden;

R₁₀ für Wasserstoff steht oder gemeinsam mit R₃ eine Alkylkette bildet und

R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen oder Alkyl ausgewählt sind.

[0046] Als Beispiele für interessante Verbindungen der Formel I seien im einzelnen genannt:





[0047] Die zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Formulierungen mit verlängerter Wirkstofffreigabe geeigneten Verbindungen können in neutraler Form oder in Form eines alkalischen Salzes, wie beispielsweise der Mg^{2+} -, Ca^{2+} -, Na^+ - oder K^+ -Salze, vorzugsweise der Mg^{2+} -Salze, verwendet werden. Ferner können die Verbindungen in Form eines ihrer Einzelantimere oder als alkalisches Salz des Einzelantimere verwendet werden.

[0048] Bevorzugte Verbindungen für die erfindungsgemäßen oralen pharmazeutischen Zubereitungen sind Omeprazol, ein Magnesiumsalz von Omeprazol oder ein Magnesiumsalz des (-)-Enantiomers von Omeprazol. Omeprazol und verwandte Substanzen sowie deren Herstellung werden in EP 5129, EP 124 495, WO 95/01977 und WO 94/27988 beschrieben, worauf hiermit in vollem Umfang ausdrücklich Bezug genommen wird.

[0049] Die obigen Verbindungen sind gegenüber Abbau/Transformation in sauren und neutralen Medien empfindlich. Der Abbau wird im allgemeinen durch sauer reagierende Verbindungen katalysiert, und die Wirkstoffe werden mit alkalisch reagierenden Verbindungen stabilisiert. Im Stand der Technik werden verschiedene magensaftresistent beschichtete Zubereitungen mit Omeprazol sowie anderen Protonenpumpen-Inhibitoren beschrieben, siehe beispielsweise US-A-4,853,230, WO 95/01783 und WO 96/01623. In der letztgenannten Druckschrift werden insbesondere alternative Fertigungsverfahren zur Herstellung von magensaftresistent beschichteten Pellets mit Omeprazol und ähnlichen Verbindungen beschrieben. Auf diese Patentschriften wird

hiermit in vollem Umfang ausdrücklich Bezug genommen.

Hydrophile Matrix

[0050] Der Wirkstoff, d.h. der Arzneistoff, ist in ein hydrophiles Polymer eingebettet, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen. Geeignete hydrophile Polymere sind beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyethylenoxide, Polyvinylalkohole, Tragant und Xanthan. Diese Polymere können für sich alleine oder miteinander vermischt verwendet werden.

[0051] Die Menge des hydrophilen Polymers in der Matrix beträgt vorzugsweise 15-80% (bezogen auf das Einheitsgewicht), und das hydrophile Polymer bzw. die hydrophilen Polymere wird bzw. werden unter den oben aufgeführten ausgewählt.

[0052] Besonders bevorzugte Polymere in der Einheit mit hydrophiler Matrix sind Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxide.

[0053] In der Matrix bevorzugte Hilfsstoffe sind Füllstoffe, die gute technische Tablettiereigenschaften ergeben, d.h. Natriumaluminiumsilicat, Mannit oder Calciumphosphat (Emcompress™). Eine bevorzugte Matrix enthält 15-80 Gew.-% (bezogen auf das Einheitsgewicht) eines wie oben ausgewählten hydrophilen Polymers und 10-60 Gew.-% (bezogen auf das Einheitsgewicht) Natriumaluminiumsilicat oder Calciumphosphat (Emcompress™).

Hydrophobe Matrix

[0054] Der Wirkstoff, d.h. der Arzneistoff, ist in ein hydrophobes Polymer eingebettet, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen. Die hydrophobe Matrix enthält ein Hydrophobierungsmittel und/oder ein hydrophobes Polymer. Geeignete Materialien für die hydrophobe Matrix sind beispielsweise Hydrophobierungsmittel, wie Cetanol, Cetostearylalkohol, Cetylpalmitat, Wachse wie Carnaubawachs, Paraffin, Magnesiumstearat, Natriumstearylfumarat und mittel- oder langkettige Glycerinester alleine oder im Gemisch. Als Beispiele für hydrophobe Polymere seien Polyvinylchlorid, Ethylcellulose, Polyvinylacetat und Acrylsäure-Copolymere, wie Eudragin™ RS und RL, genannt. Die Polymere können für sich alleine oder als Gemische verwendet werden.

[0055] Als Bindemittel für die hydrophobe Matrix können entweder hydrophile oder hydrophobe Polymere verwendet werden.

[0056] Es ist wichtig, daß die Matrix mindestens eine Komponente enthält, die in Medien wie den Darmsäften löslich ist. Diese Komponente löst sich auf und hinterläßt ein poröses Netzwerk, das für den Durchgang von auflösenden Fluiden und gelöstem Arzneistoff offen ist. Bei dieser löslichen Komponente kann es sich um den Arzneistoff selbst oder eine lösliche Komponente, wie einen Zucker, handeln. Vorzugsweise liegt die lösliche Komponente in einer Menge von mindestens 2 Gew.-% (bezogen auf das Einheitsgewicht) und bis zu 60% vor.

[0057] Vorzugsweise enthält die Matrix mindestens 10 Gew.-% (bezogen auf das Einheitsgewicht) und bis zu 80% eines Hydrophobierungsmittels oder eines hydrophilen Polymers, die beide oben beschrieben worden sind, oder beliebiger Kombinationen davon.

[0058] Eine andere bevorzugte Matrix enthält als Additiv eine schwer lösliche oder weniger lösliche Komponente. Als derartige Komponenten kann eine der folgenden Substanzen zugegeben werden: Natriumaluminiumsilicat, Calciumphosphat, Aerosil, Titandioxid, Magnesiumcarbonate oder andere neutrale oder alkalische Verbindungen, die schwer löslich oder weniger löslich sind, hierin in bezug auf Löslichkeit in Wasser. Schwer löslich ist entsprechend der Europäischen Pharmakopöe (3. Auflage) unter der Überschrift „General notices“ definiert. Eine derartige Matrix enthält 10-80 Gew.-% (bezogen auf das Einheitsgewicht) eines Hydrophobierungsmittels oder eines hydrophilen Polymers oder beliebiger Kombinationen davon zusammen mit 10-60% einer schwer löslichen oder weniger löslichen Komponente. Als derartige Komponente ist Natriumaluminiumsilicat besonders bevorzugt.

[0059] Das letztendliche Auflösungsprofil kann zuweilen durch kurzzeitige Wärmebehandlung der Einheit mit hydrophiler Matrix zur Erreichung von Temperaturen bei oder über der Erweichungstemperatur der Hydrophobierungsmittel eingestellt werden. Eine derartige Behandlung erfolgt am zweckmäßigsten nach Abschluß des

Aufbringens des magensaftresistenten Überzugs.

[0060] Magensaftresistente Schicht(en) und Trennschicht(en) Vor dem Aufbringen einer magensaftresistenten Schicht auf das Kernmaterial kann man das Pellet oder die Tablette gegebenenfalls mit einer oder mehreren Trennschichten versehen, die pharmazeutische Hilfsstoffe, gegebenenfalls einschließlich alkalischer Verbindungen, wie z.B. pH-Pufferverbindungen, enthalten. Diese Trennschicht trennt den Wirkstoff in den Pellets oder Tabletten von der äußeren magensaftresistenten Schicht.

[0061] Die Aufbringung der Trennschicht kann durch Beschichtungsverfahren in geeigneten Vorrichtungen, wie z.B. Dragierkesseln, Beschichtungsgranulatoren, Zentrifugalgranulatoren oder Wirbelschichtapparaturen (einschließlich des Wurster-Typs), unter Verwendung von Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln für das Beschichtungsverfahren erfolgen. Die Aufbringung der Schicht(en) kann aber auch durch Pulverbeschichtungs- oder Preßbeschichtungstechniken erfolgen.

[0062] Geeignete Materialien für die Trennschicht sind pharmazeutisch annehmbare Verbindungen, wie beispielsweise Zucker, Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und andere, die für sich allein oder im Gemisch verwendet werden. Außerdem können in der Trennschicht auch Additive, wie z.B. Weichmacher, Farbmittel, Pigmente, Füllstoffe, Antiklebmittel und Antistatika, wie beispielsweise Magnesiumstearat, Titandioxid, Talk, pH-Puffersubstanzen und andere Additive mitverwendet werden.

[0063] Wird die fakultative Trennschicht auf die Pellets oder Tabletten aufgebracht, so kann sie eine variable Dicke aufweisen. Die Maximaldicke der fakultativen Trennschicht wird normalerweise nur durch die Verarbeitungsbedingungen begrenzt. Die Trennschicht kann als Diffusionsbarriere dienen und als pH-Pufferzone fungieren. Durch die fakultative Trennschicht werden möglicherweise die chemische Stabilität des Wirkstoffs und/oder die physikalischen Eigenschaften der Dosisform verbessert.

[0064] Schließlich werden die Einheiten, d.h. die Tabletten oder Pellets, nach einer geeigneten Beschichtungsmethode mit einer oder mehreren magensaftresistenten Schichten versehen. Dabei kann das Material für magensaftresistente Schichten entweder in Wasser oder in geeigneten organischen Lösungsmitteln gelöst oder dispergiert werden. Als Polymere für magensaftresistente Schichten können eine oder mehrere der folgenden Verbindungen einzeln oder kombiniert verwendet werden; z.B. Lösungen oder Dispersionen von Methacrylsäurecopolymeren, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Polyvinylacetatphthalat, Celluloseacetatrimellitat, Carboxymethylethylcellulose, Schellack oder andere geeignete Polymere für magensaftresistente Schichten.

[0065] Der magensaftresistenten Schicht können auch Additive, wie z.B. Dispergiermittel, Farbmittel, Pigmente, zusätzliche Polymere, z.B. Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat), Antiklebmittel und Antischaummittel einverleibt werden. Zur Erhöhung der Filmdicke und zur Verminderung der Diffusion von sauren Magensäften in das säureempfindliche Material kann man auch noch andere Verbindungen zusetzen. Die Dicke der magensaftresistenten Schicht(en) beläuft sich auf ungefähr mindestens 10 µm, vorzugsweise mehr als 20 µm. Die Maximaldicke der aufgetragenen magensaftresistenten Schicht(en) ist normalerweise nur durch die Verarbeitungsbedingungen begrenzt.

[0066] Die magensaftresistenten Schichten können außerdem auch noch pharmazeutisch annehmbare Weichmacher enthalten, damit die gewünschten mechanischen Eigenschaften erhalten werden. Beispiele für derartige Weichmacher sind u.a. Triacetin, Citronensäureester, Phthalsäureester, Dibutylsebacat, Cetylalkohol, Polyethylenglykole, Glycerinmonoester, Polysorbate oder andere Weichmacher und Mischungen davon. Die Weichmachermenge wird vorzugsweise für jede Formel in bezug auf das gewählte Polymer bzw. die gewählten Polymere, den gewählten Weichmacher bzw. die gewählten Weichmacher und die aufgetragene Menge des Polymers bzw. der Polymere optimiert.

Fertige Dosisform

[0067] Die magensaftresistent beschichteten Tabletten oder Pellets werden gegebenenfalls in Abmischung mit Tablettenhilfsstoffen in eine Kapsel gefüllt oder zu einer tablettierte Multiple-Unit-Dosisform verpreßt. Hergestellte magensaftresistent beschichtete Tabletten werden gegebenenfalls mit einem oder mehreren filmbildenden Mitteln beschichtet, damit eine glatte Tablettenoberfläche erhalten und die Stabilität der Tablette beim Verpacken und beim Transport weiter erhöht wird. Eine derartige Tablettenschicht kann außerdem auch noch Additive, wie Antiklebmittel, Farbmittel und Pigmente oder andere Additive enthalten, damit man eine Tablette

mit guter Optik erhält.

[0068] Die erfindungsgemäßen Dosisformen sind für die orale Verabreichung geeignet. Die Dosis hängt von der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit ab. Die Dosis kann auch je nach Alter, Körpergewicht und Reaktion des einzelnen Patienten variieren. Für Kinder und Patienten mit Leberkrankheiten sowie Patienten unter Langzeitbehandlung sind im allgemeinen etwas unter dem Durchschnitt liegende Dosierungen günstig. Bei der Behandlung anderer Beschwerden werden über dem Durchschnitt liegende Dosierungen verwendet. Die Dosisform kann auch in Kombinationen mit anderen geeigneten Dosisformen, die beispielsweise, NSAID(s), motilitätsfördernde Substanzen, antibakterielle Substanzen und/oder Antacida enthalten, verabreicht werden.

[0069] Eine Einzeldosis des Protonenpumpen-Inhibitors wird mindestens einmal täglich verabreicht. Die orale pharmazeutische Formulierung hält eine verlängerte Wirkstofffreigabe der pharmazeutisch wirksamen Substanz von mindestens 2 und höchstens 12 Stunden und vorzugsweise mindestens 4 und höchstens 8 Stunden, aufrecht. Eine derartige Zubereitung mit verlängerter Wirkstofffreigabe kann bis zu 500 mg der Substanz enthalten, vorzugsweise enthalten die Dosen etwa 5-100 mg der Substanz und besonders bevorzugt 10-80 mg.

Beispiele

[0070] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele ausführlicher erläutert, aber nicht eingeschränkt.

Beispiel 1

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit Omeprazol-Mg (ungefähr 20 mg)

[0071] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

Omeprazol-Mg	45
Polyethylenoxid (MG ungefähr 4.000.000),	
Polyox [®] WSR 301	195
95%iges Ethanol (w/v)	97

[0072] Die Pulver wurden in einem Mischer vermischt und dann in gleichmäßigem Strom mit dem Ethanol versetzt. Die Masse wurde in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet.

[0073] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulate für Tablettenkern	235
Natriumstearyl-fumarat (Pruv [®])	1

[0074] Das Mischen wurde in einem Kenwood-Mischer durchgeführt, und die Mischung wurde auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 123 mg verpreßt.

[0075] Die Auflösungsrate wurde durch Analyse einzelner Tabletten unter Verwendung der Auflösungsapparatur Nr. 2 (Rührflügel) gemäß USP mit stationärem Körbchen bei 100 U/min und 37°C geprüft. Als Auflösungsmedium diente Phosphatpuffer, pH 6,8. Die erhaltene Auflösungsrate (n = 2) ist in nachstehender Tabelle aufgeführt.

Zeit (Stunden)	Freigegeben (% der Dosis)
0,5	4-4
1	7-8
3	20-21
5	31-33
10	59-67
15	84-86
20	95-96

[0076] Die hergestellten Tabletten können gemäß Beispiel 3 oder 4, d.h. Aufbringen eines magensaftresistenten Überzugs auf die Tablette, weiterverarbeitet werden.

Beispiel 2

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 32 mg)

[0077] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

S-Omeprazol-Mg-Salz	300
Hydroxypropylmethylcellulose, 50 cP	80
95%iges Ethanol (w/v)	356
Polyvinylpyrrolidon K-90	40

[0078] Die Pulver wurden in einem Mischer vermischt und dann in gleichmäßigem Strom mit dem Ethanol versetzt. Die Masse wurde in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet.

[0079] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulat für Tablettenkern	380
Natriumstearyl fumarat (Pruv®)	4

[0080] Das Mischen wurde in einem Kenwood-Mischer durchgeführt, und die Mischung wurde auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 175 mg verpreßt.

[0081] Die hergestellten Tabletten können gemäß Beispiel 3 oder 4, d.h. Aufbringen eines magensaftresistenten Überzugs auf die Tablette, weiterverarbeitet werden.

Beispiel 3

Magensaftresistent beschichtete Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 32 mg)

[0082] Tabletten aus Beispiel 2 wurden zunächst in einer Wirbelschichtbeschichtungsapparatur mit einer Beschichtungssuspension der folgenden Zusammensetzung beschichtet:

99,5%iges EtOH (w/v)	85 Gewichtsteile
Gereinigtes Wasser	85 Gewichtsteile
Hydroxypropylmethylcellulose, 6 cP	10 Gewichtsteile
Talk, mikronisiert	2 Gewichtsteile
Summe:	182 Teile.

[0083] 200 g der Tabletten wurden verarbeitet, und es wurde so lange beschichtet, bis das durchschnittliche Tablettengewicht sich auf 181 mg belief.

[0084] Die mit einer Trennschicht versehenen Tabletten wurden in der gleichen Apparatur wie im vorhergehenden Beschichtungsschritt mit einer magensaftresistenten Schicht versehen. Die verwendete Beschichtungslösung hatte die folgende Zusammensetzung:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP-55®)	19 Gewichtsteile
Cetanol	1 Gewichtsteil
Aceton	182 Gewichtsteile
Ethanol (95% w/v)	78 Gewichtsteile
Summe:	280 Teile

[0085] 100 g der mit einer Trennschicht versehenen Tabletten wurden verarbeitet, und es wurde so lange beschichtet, bis das durchschnittliche Tablettengewicht sich auf 194 mg belief.

[0086] Auf die Tabletten wurde 2 Stunden 0,1 M HCl einwirken gelassen. Die Säurebeständigkeit wurde zu 98% bestimmt.

Beispiel 4

Magensaftresistent beschichtete Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz
(ungefähr 32 mg)

[0087] Die Tabletten aus Beispiel 2 wurden direkt in einer Wirbelschichtbeschichtungsapparatur mit einer magensaftresistenten Schicht versehen. Die verwendete Beschichtungslösung hatte die folgende Zusammensetzung:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP-55®)	19 Gewichtsteile
Cetanol	1 Gewichtsteil
Aceton	182 Gewichtsteile
Ethanol (95% w/v)	78 Gewichtsteile
Summe:	280 Teile

[0088] 100 g der Tabletten wurden verarbeitet, und es wurde so lange beschichtet, bis das durchschnittliche Tablettengewicht sich auf 187 mg belief.

[0089] Auf die Tabletten wurde 2 Stunden 0,1 M HCl einwirken gelassen. Die Säurebeständigkeit wurde zu 99% bestimmt.

Beispiel 5

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 45 mg)

[0090] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

S-Omeprazol-Mg-Salz	45
Polyethylenoxid (MG ungefähr 4.000.000), Polyox [®] WSR 301	145
Natriumaluminiumsilicat	50
Propylgallat	0,1
99,5%iges Ethanol (w/v)	140

[0091] Die Pulver wurden in einem Mischer vermischt und mit dem Ethanol befeuchtet, wonach die Masse in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet wurde.

[0092] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulat für Tablettenkern	232
Natriumstearyl fumarat (Pruv [®])	1

[0093] Die Bestandteile wurden vermischt, wonach die Mischung auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 241 mg verpreßt wurde.

[0094] Die Auflösungsrate wurde wie in Beispiel 1 beschrieben geprüft. Die erhaltene Freigaberate (n = 2) ist in nachstehender Tabelle aufgeführt.

Zeit (Stunden)	Freigegeben (% der Dosis)
2	16-16
4	29-29
6	41-42
8	53-54
10	65-66
12	76-78
14	88-88
16	95-96
18	100-100
20	109-109*)

*) Anmerkung: die komplette Dosis ist freigegeben worden.

Beispiel 6

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 45 mg)

[0095] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

S-Omeprazol-Mg-Salz	45
Polyethylenoxid (MG ungefähr 4.000.000), Polyox® WSR 301	72,5
Polyethylenoxid (MG ungefähr 100.000), Polyox® WSR N10	72,5
Natriumaluminiumsilicat	50
Propylgallat	0,1
99,5%iges Ethanol (w/v)	140

[0096] Die Pulver wurden in einem Mischer vermischt und mit dem Ethanol befeuchtet, wonach die Masse in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet wurde.

[0097] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulat für Tablettenkern	234
Natriumstearyl fumarat (Pruv®)	1

[0098] Die Bestandteile wurden vermischt, wonach die Mischung auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 241 mg verpreßt wurde. Die Auflösungsrate wurde wie in Beispiel 1 beschrieben geprüft.

[0099] Die erhaltene Freigaberate (n = 2) ist in nachstehender Tabelle aufgeführt.

Zeit (Stunden)	Freigegeben (% der Dosis)
2	14-14
4	29-29
6	44-47
8	60-65
10	73-78
12	87-89
14	99-101
16	101-102*)
18	101-105*)

*) Anmerkung: die komplette Dosis ist freigegeben worden.

Beispiel 7

[0100] Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 45 mg) Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

S-Omeprazol-Mg-Salz	45
Polyethylenoxid (MG ungefähr 100.000), Polyox® WSR N10	145
Natriumaluminiumsilicat	50
Propylgallat	0,1
99,5%iges Ethanol (w/v)	140

[0101] Die Pulver wurden in einem Mischer vermischt und mit dem Ethanol befeuchtet, wonach die Masse in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet wurde.

[0102] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Rezeptur (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulat für Tablettenkern	229
Natriumstearyl fumarat (Pruv®)	1

[0103] Die Bestandteile wurden vermischt, wonach die Mischung auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 241 mg verpreßt wurde.

[0104] Die Auflösungsrate wurde wie in Beispiel 1 beschrieben geprüft.

[0105] Die erhaltene Freigaberate (n = 2) ist in nachstehender Tabelle aufgeführt.

Zeit (Stunden)	Freigegeben (% der Dosis)
2	67-68
4	107-110*)
6	107-111*)

*) Anmerkung: die komplette Dosis ist freigegeben worden.

Beispiel 8

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 45 mg)

[0106] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

Omeprazol-Mg-Salz	80
Hydroxypropylmethylcellulose, 50 cP	300
Polyvinylpyrrolidon K-90	40
99,5%iges Ethanol (w/v)	400

[0107] Das Polyvinylpyrrolidon (PVP) wurde in dem Alkohol gelöst. Die anderen beiden Bestandteile wurden in einem Mischer vermischt und dann mit der PVP-Lösung befeuchtet. Danach wurde die erhaltene Masse in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet.

[0108] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulat für Tablettenkern	412
Natriumstearyl-fumarat (Pruv®)	4

[0109] Die Bestandteile wurden vermischt, wonach die Mischung auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 265 mg verpreßt wurde.

Beispiel 9

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 45 mg)

[0110] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

S-Omeprazol-Mg-Salz	74
Hydroxypropylmethylcellulose, 50 cP	210
Hydroxypropylmethylcellulose, 10.000 cP	90
Polyvinylpyrrolidon K-90	40
99,5%iges Ethanol (w/v)	400

[0111] Das Polyvinylpyrrolidon (PVP) wurde in dem Alkohol gelöst. Die anderen Bestandteile wurden in einem Mischer vermischt und dann mit der PVP-Lösung befeuchtet. Danach wurde die erhaltene Masse in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet.

[0112] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

Granulat für Tablettenkern	378
Natriumstearyl-fumarat (Pruv®)	4

[0113] Das Mischen wurde in einem Mischer durchgeführt, wonach die Mischung auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 261 mg verpreßt wurde.

[0114] Die Auflösungsrate wurde wie in Beispiel 1 beschrieben in Phosphatpuffer, pH 6,8, geprüft. Die erhaltene Freigaberate (n = 6) ist in nachstehender Tabelle aufgeführt.

<u>Zeit (Stunden)</u>	<u>Durchschnittlich (min.-max.) freigegeben (% der nominellen Dosis)</u>
1	8 (8-8)
2	16 (16-17)
3	26 (25-27)
4	35 (34-36)
6	54 (52-56)
8	72 (70-75)
10	86 (83-91)
12	92 (90-99)

Beispiel 10

Matrixtabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe mit S-Omeprazol-Mg-Salz (ungefähr 55 mg)

[0115] Granulat für Tablettenkerne wurde gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) hergestellt:

S-Omeprazol-Mg-Salz	40
Polyvinylalkohol, MG 22.000, Hydrolysegrad 97,5-99,5%	160
Polyvinylpyrrolidon K-90	14
99,5%iges Ethanol (w/v)	49

[0116] Das Polyvinylpyrrolidon (PVP) wurde in dem Alkohol gelöst. Die anderen beiden Bestandteile wurden in einem Mischer vermischt und dann mit der PVP-Lösung befeuchtet. Danach wurde die erhaltene Masse in einem Trockenofen bei 50°C getrocknet.

[0117] Nach Mahlen in einer Schwingmühle über ein 1,0-mm-Sieb wurde das erhaltene Granulat gemäß der folgenden Zusammensetzung (Gewichtsteile) mit Tablettenschmiermittel vermischt:

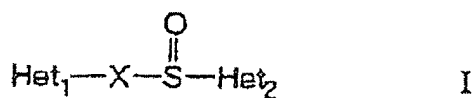
Granulat für Tablettenkern	215
Natriumstearyl fumarat (Pruv®)	2

[0118] Die Bestandteile wurden vermischt, wonach die Mischung auf einer Einstempel-Tablettiermaschine (Diaf) zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 310 mg verpreßt wurde.

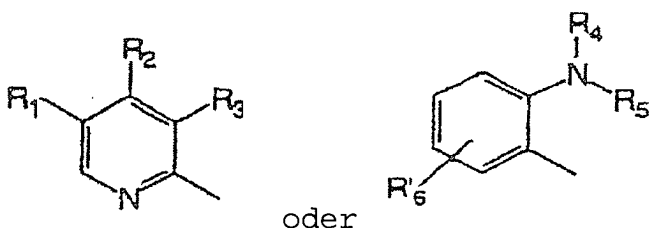
[0119] Die Auflösungsrate wurde wie in Beispiel 1 beschrieben in Phosphatpuffer, pH 6,8, geprüft. Die erhaltene Freigaberate (n = 2) ist in nachstehender Tabelle aufgeführt.

Patentansprüche

1. Magensaftresistent beschichtete pharmazeutische Dosisform eines H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitors mit verlängerter Wirkstofffreigabe, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dosisform ein Kernmaterial aus einer hydrophilen Matrix oder einer hydrophoben Matrix, die zu einer verlängerten Freigabe des H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitors für mindestens 2 und höchstens 12 Stunden führt, und den H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitor enthält und es sich bei dem H⁺,K⁺-ATPase-Inhibitor um eine Verbindung der Formel I, ein alkalisches Salz davon, eines der Einzelenantiomere davon oder ein alkalisches Salz eines der Enantiomere einer Verbindung der Formel I

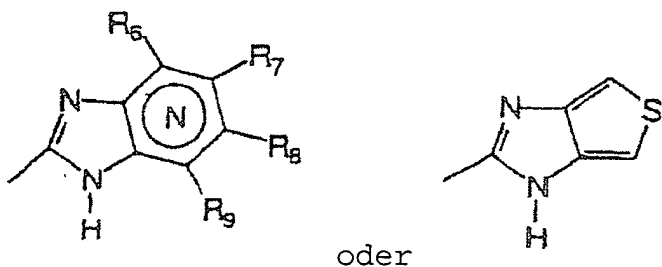


worin
Het₁ für



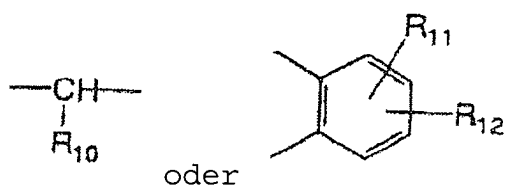
steht,

Het₂ für



steht,

X =



worin

N in der Bezimidazolgruppierung bedeutet, daß eines der durch R₆-R₉ substituierten Ringkohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Stickstoffatom ohne Substituenten ersetzt sein kann;

R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls durch Fluor substituiertes Alkoxy, Alkylthio, Alkoxyalkoxy, Dialkylamino, Piperidino, Morpholino, Halogen, Phenyl und Phenylalkoxy ausgewählt sind;

R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Arylalkyl ausgewählt sind;

R₆' für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht;

R₆-R₉ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Halogenalkoxy, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Oxazolinyll und Trifluoralkyl ausgewählt sind oder benachbarte Gruppen R₆-R₉ gegebenenfalls weiter substituierte Ringstrukturen bilden;

R₁₀ für Wasserstoff steht oder gemeinsam mit R₃ eine Alkylkette bildet und

R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen oder Alkyl ausgewählt sind;

handelt.

2. Dosisform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem H⁺, K⁺-ATPase-Inhibitor um eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Omeprazol, einem alkalischen Salz von Omeprazol, dem (-)-Enantiomer von Omeprazol und einem alkalischen Salz des (-)-Enantiomers von Omeprazol handelt.

3. Dosisform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem alkalischen Salz um ein Magnesiumsalz handelt.

4. Dosisform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem H⁺, K⁺-ATPase-Inhibitor um eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Lansoprazol, Pantoprazol, alkalischen Salzen davon, einem Einzelantionomer davon und einem alkalischen Salz davon handelt.

5. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmaterial mit einer unter der magensaftresistenten Schicht liegenden Trennschicht beschichtet ist.

6. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmaterial ferner pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthält.

7. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmaterial ferner alka-

liche Additive enthält.

8. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmaterial einen Keim umfaßt, der mit dem H^+ , K^+ -ATPase-Inhibitor und der hydrophilen oder hydrophoben Matrix und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbarem Hilfsstoff beschichtet ist.

9. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmaterial eine Mikroumgebung um den H^+ , K^+ -ATPase-Inhibitor mit einem pH-Wert von mindestens 7 erzeugt.

10. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Matrix zumindest teilweise aus einem hydrophilen Polymer aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyethylenoxiden, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkoholen, Tragant und Xanthan oder Gemischen davon besteht.

11. Dosisform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem hydrophilen Polymer um Hydroxypropylmethylcellulose handelt.

12. Dosisform nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Matrix ferner einen Füllstoff wie Natriumaluminiumsilicat enthält.

13. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophobe Matrix ein hydrophobes Polymer und ein Hydrophobierungsmittel enthält, wobei das Hydrophobierungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Cetanol, Cetostearylalkohol, Cetylpalmitat, Wachsen wie Carnaubawachs, Paraffin, Magnesiumstearat, Natriumstearylfumarat und mittel- oder langkettigen Glycerinestern alleine oder Gemischen davon ausgewählt ist.

14. Dosisform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophobe Polymer aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylchlorid, Ethylcellulose, Polyvinylacetat und Acrylsäure-Copolymeren ausgewählt ist.

15. Dosisform nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophobe Matrix ferner eine schwer lösliche oder weniger lösliche Komponente aus der Gruppe bestehend aus Natriumaluminiumsilicat, Calciumphosphat, Aerosil, Titandioxid und Magnesiumcarbonaten enthält.

16. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem H^+ , K^+ -ATPase-Inhibitor um ein Magnesiumsalz des (-)-Enantiomers von Omeprazol handelt.

17. Dosisform nach einem der Ansprüche 1-16 zur Verwendung bei der Therapie.

18. Verfahren zur Herstellung einer magensaftresistent beschichteten Dosisform gemäß Anspruch 1, die einen H^+ , K^+ -ATPase-Inhibitor und eine hydrophile Matrix oder eine hydrophobe Matrix, die zu einer verlängerten Freigabe des H^+ , K^+ -ATPase-Inhibitors für mindestens 2 und höchstens 12 Stunden führt, und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Kernmaterial, das den H^+ , K^+ -ATPase-Inhibitor und die hydrophile Matrix bzw. hydrophobe Matrix und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff enthält, formt,
- b) gegebenenfalls auf das Kernmaterial eine Trennschicht aufbringt und
- c) auf das Kernmaterial aus Schritt a) bzw. b) eine magensaftresistente Schicht aufbringt.

19. Verwendung einer oralen pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1-17 bei der Herstellung eines Arzneimittels mit verbesserter Inhibierung der Magensäuresekretion.

20. Verwendung einer oralen pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1-17 bei der Herstellung eines Arzneimittels mit verbesserter therapeutischer Wirkung bei der Behandlung von mit übermäßiger Magensäuresekretion einhergehenden gastrointestinalen Störungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen