



FI000101598B



## SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 101598 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 31.07.1998

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61K 31/44, 9/20

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 935677

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.12.1993

(24) Alkupäivä - Löpdag 13.06.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 16.12.1993

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/EP92/01341

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

17.06.1991 CH 1788/91 P

(73) Haltija - Innehavare

1. BYK Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, 7750 Konstanz, Germany, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Dietrich, Rango, Im Tiergarten 16, 7750 Konstanz 16, Germany, (DE)

2. Ney, Hartmut, Peter-Thumb-Strasse 46, 7750 Konstanz, Germany, (DE)

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

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä pantopratsolia sisältävien oraalisten lääkevalmisteiden valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av oralt administrerbart läkemedelspreparat som innehåller  
pantoprazol

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 93422 (A 61K 31/44)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee pantopratsolin oraalisia antomuotoja, jotka koostuvat ytimeä, jossa vaikuttava aine tai sen fysiologisesti siedettävä suola on seoksena yhden tai useamman sideaineen, täyteaineen ja haluttaessa muiden tablettilisäaineiden ja haluttaessa yhden tai useamman emäksisesti reagoivan fysiologisesti siedettävän epäorgaanisen yhdisteen kanssa, yhdestä tai useammasta ydintä ympäröivästä inertistä, vesiliukoisesta välikerroksesta ja mahaneiteistä kestävästä ulkokerroksesta, jolloin ytimessä käytetään vaikuttavana aineena pantopratsolia, sideaineena polyvinyylipyrrolidonia ja/tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaa ja haluttaessa täyteaineena manniittia.

Uppfinningen avser oralt administrerbara former för pantoprazol, vilka består av en kärna, i vilken det aktiva nedlet eller dess fysiologiskt fördragbara salt föreligger i blandning med ett eller flera bindemedel, fyllmaterial och, ifall önskvärt, andra tablethjälpämnen och, ifall önskvärt, en eller flera basiskt reagerande, fysiologiskt fördragbara, oorganiska föreningar, ett eller flera denna kärna omgivande, inerta, vattenlösliga mellanskikt och ett magsaftresistent yttre skikt, varvid i kärnan som aktivt medel används pantoprazol, som bindemedel polyvinylpyrrolidon och/eller hydroxipropylmetylcellulosa och, ifall önskvärt, som fyllmaterial mannit.

## Menetelmä pantopratsolia sisältävien oraalisten lääkevalmisteiden valmistamiseksi

### Tekniikan taso

5 EP-hakemusjulkaisussa 244 380 kuvataan sellaisia antomuotoja hapon suhteen labiileille vaikuttaville aineille, jotka ovat  $H^+/K^+$ -ATP-aasiestäjien luokasta ja joilla on pyridyylimetyylisulfinyyli-1H-bentsimidatsolirakenne, joissa antomuodoissa on ydin, välikerros ja mahanesteitä kestävä ulompi kerros. EP-hakemusjulkaisussa 247 983 kuvataan EP-hakemusjulkai-  
10 sussa 244 380 julkaistut valmistemuodot yhdessä  $H^+/K^+$ -ATP-aasiestäjän omepratsolin kanssa ja esitetään patenttivaatimuksissa.

EP-hakemusjulkaisuissa 244 380 ja 247 983 patenttivaatimuksissa esitettyjen antomuotojen yhteydessä happojen suhteen labiilien vaikutusaineiden stabilointi saadaan aikaan lisäämällä emäksiä ytimeen ja siten pH-arvo  
15 kohoaa; riittävän varastointikestävyyden saavuttamiseksi täytyy sekä valmistuksen että varastoinnin yhteydessä olla voimassa tietyt olosuhteet, jotka voidaan saada sopimaan vain huonosti yhteen ihanteellisten galeenisten valmistemuotojen ja ongelmattoman varastossa pidon kanssa. Niinpä hakemusjulkaisussa 247 983 on esitetty sisällön mukaan: "Pitkäaikaisstabiili-  
20 suuden kannalta varastoinnin yhteydessä on oleellista se, että vaikuttavaa ainetta omepratsolia sisältävän antomuodon (mahanesteitä kestäviä päällystettyjä tabletteja, kapseleita ja pellettejä) vesipitoisuus pidetään pienenä, ja se ei ole edullisesti yli 1,5 massa-%. Sen seurauksena loppupakkauksiin, joissa on kovagelatiinikapseleihin laitettuja, mahanesteitä kestäviä päällystettyjä  
25 pellettejä, on laitettava edullisesti kuivausaineita, jotka laskevat gelatiinikuorten vesipitoisuuden niin pieneksi, että pellettien vesipitoisuus ei ylitä arvoa 1,5 massa-%."

Pellettyydinten valmistuksen yhteydessä stabiilisuussyistä pienenä pidettävä vesipitoisuus saa aikaan sen, että pellettien ydinten valmistukseen  
30 ekstrudoitava massa ei ole riittävän plastista, jotta ekstrudoitava aine voitaisiin pyöristää sen jälkeen pallomaisiksi hiukkasiksi. Syntyy pikemminkin sylinterimäisiä kappaleita, jotka seuraavissa päällystysvaiheissa saavat päihin vähemmän paksut lakkakerrokset, ja siten niillä ei ole näissä kohdissa vaa-  
dittua mahanesteen kestoja ja lisäksi ne eivät suojaa ydintä varmasti  
35 mahanestettä kestävältä kerrokselta muodostamalla välikerroksen, mikä on stabiilisuuden kannalta oleellista.

Esitetyt stabiilisuusongelmat esiintyvät myös silloin, kun koetetaan muotoilla  $H^+/K^+$ -ATP-aasiestäjä pantopratsoli (hyväksytty INN-nimi yhdisteelle 5-(difluorimetoksi)-2-[(3,4-dimetoksi-2-pyridyyli)metyylisulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli), niin kuin EP-hakemusjulkaisuissa 244 380 ja 247 983 on kuvattu.

#### Keksinnön kuvaus

Nyt keksittiin yllättävästi, että välttämällä tiettyjä, tablettien apuaineina yleisesti käytettyjä täyteaineita ja sideaineita, jollaisia on esitetty pellettien ja tablettien ydinten valmistukseen EP-hakemusjulkaisuissa 244 380 ja 247 983, kuvattuja stabiilisuusongelmia ei esiinny. Näitä täyteaineita ja sideaineita ovat erityisesti laktoosi, mikrokiteinen selluloosa ja hydroksipropyyliselluloosa.

Keksinnön kohteena on siten menetelmä vaikuttavana aineena pantopratsolia sisältävän, oraalisesti käytettävän, mahanesteitä kestävän pelletteinä tai tabletteina olevan lääkeaineen valmistamiseksi, jossa menetelmässä valmistetaan emäksisesti reagoiva pelletti- tai tablettiydin, joka ympäröidään yhdellä tai useammalla inertillä, vesiliukoisella välikerroksella (-kerroksilla) ja edelleen mahanesteitä kestävällä ulommalla kerroksella ja jolle on tunnusomaista se, että ydinten valmistuksessa käytetään vaikuttavana aineena pantopratsolia tai sen fysiologisesti siedettävää suolaa, sideaineena polyvinyylipyrrolidonia ja/tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaa ja haluttaessa täyteaineena mannitolia.

Pelletti- tai tablettiydinten emäksistä reaktiota varten tähän sekoitetaan - mikäli haluttua pH-arvon kohoamista ei saada aikaan jo käyttämällä vaikuttavan aineen suolaa - epäorgaanista emästä. Tässä mainittakoon esimerkiksi farmakologisesti siedettävät heikkojen happojen alkali-, maa-alkali- tai maametallisuolat sekä farmakologisesti siedettävät maa-alkali- ja maametallien hydroksidit ja oksidit. Esimerkkinä hyvästä emäksestä mainittakoon natriumkarbonaatti.

Täyteaineen ja sideaineen lisäksi tablettien ydinten valmistuksessa käytetään vielä muita lisäaineita, erityisesti liuku- ja erotusaineita sekä tabletinhajoitusaineita.

Liuku- ja erotusaineina mainittakoon esimerkiksi korkeampien rasvahappojen kalsiumsuolat, kuten esimerkiksi kalsiumstearaatti.

Tablettien hajoitusaineina kyseeseen tulevat erityisesti kemiallisesti tehottomat aineet. Edullisena tablettien hajoitusaineena mainittakoon (poikit-

tain) verkkoutunut polyvinyylipyrrolidoni (esimerkiksi Crospovidone).

Pelletti- ja tablettiytimien päälle levitettävän vesiliukoisen välikerroksen (-kerrosten) suhteen kehoitetaan tutustumaan sellaisiin vesiliukosiin kerroksiin, jollaisia käytetään tavallisesti ennen mahanesteitä  
5 kestävien kerrosten levitystä tai jollaisia on kuvattu esimerkiksi julkaisussa DE-OS 3 901 151. Välikerrokseen käyttökelpoisina kalvopolymeereinä mainittakoon esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja/tai polyvinyylipyrrolidoni, joihin voidaan haluttaessa lisätä vielä pehmittimiä (kuten esimerkiksi propyleeniglykolia) ja/tai muita lisä- ja apuaineita (esimerkiksi puskureita,  
10 emäksiä tai pigmenttejä).

Se, mitä mahanesteitä kestäviä ulkokerroksia voidaan käyttää, on alan ammattilaiselle selvää oman ammattitaitonsa perusteella. Edullisesti käytetään (orgaanisten liuottimien välttämiseksi ja koska keksinnön mukaisella ytimellä ei ole tekniikan tason mukaan tunnettua herkkyyttä veden  
15 suhteen) sopivien mahanesteitä kestävien polymeerien kuten esimerkiksi metakryylihapo/metakryylihapon metyyliesterikopolymeraatin vesidispersioita haluttaessa lisäämällä pehmitintä (esimerkiksi trietyyliasetaattia).

Vaikuttava aine pantopratsoli on tunnettu EP-patenttijulkaisusta 166 287. Pantopratsolin suoloina mainittakoon EP-patenttijulkaisussa 166 287  
20 esimerkkeinä mainitut suolat. Edullinen suola on natriumsuola.

Mannitolin käyttö ainoana tablettien täyteaineena vaatii sopivan sideaineen, jonka täytyy antaa ytimelle riittävä kovuus. Ytimen valmistukseen sideaineeksi käytettävän polyvinyylipyrrolidonin yhteydessä kyseessä on erityisesti suurehkon moolimassan (n. 300 000 - 400 000) omaava tuote.  
25 Edullisena polyvinyylipyrrolidonina mainittakoon PVP 90 (moolimassa n. 360 000).

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu oraalinen antomuoto eroaa tekniikan tasosta tunnetuista muista sellaisista  $H^+/K^+$ -ATP-aasiestäjäien antomuodoista, joilla on pyridyylimetyylisulfinyyli-1H-bentsimidat-  
30 solirakenne, erityisesti siinä, että yli 1,5 massaprosentin menevä vesipitoisuus ei johda tablettiytimessä vaikuttavan aineen värjäytymiseen (hajoamiseen). Niinpä myös granulaatin suuremman jäännöskosteuden yhteydessä (esimerkiksi 5 - 8 massa-%) saadaan stabiileja tabletteja.

Pellettejä voidaan saada levittämällä sakkaroosilähtöainepelleteille  
35 esieristys ja sen jälkeen levittämällä 30-prosenttinen isopropanolipitoinen

vaikuttavan aineen liuos, jossa on hydroksimetyylipropyyliiselluloosaa sideaineena.

Eristyskerroksen levitys voi tapahtua samalla tavalla kuin tableteilla myös käyttämällä vastaavia valmiita dispersioita (esimerkiksi Opadry).

5 Mahanesteitä kestävä päällystys tapahtuu samalla tavalla kuin meneteltiin tablettien yhteydessä.

Seuraavat valmistemuotoesimerkit selventävät keksintöä sitä rajoittamatta.

10

### **Esimerkkejä**

#### **1. Tabletit**

##### I. Tablettiydin

	a) Pantopratsoli-Na-seskvihydraatti	45,1 mg
	b) Natriumkarbonaatti	10,0 mg
15	c) Mannitoli	42,7 mg
	d) Crospovidone	50,0 mg
	e) PVP 90 (Povidone)	4,0 mg
	f) Kalsiumstearaatti	<u>3,2 mg</u>
		155,0 mg

20

Komponentti a) sekoitetaan komponenttien b), c) ja d) osan kanssa. Loppu komponenteista b) ja c) laitetaan komponentin e) kirkkaaseen vesipitoiseen liuokseen ja pH säädetään arvoon > 10 komponentin b) avulla. Tätä liuosta käyttäen granuloidaan leijukerrossessa. Kuivattuun granulaattiin lisätään loput komponentista d) sekä f) ja granulaatti puristetaan sopivassa tabletointilaitteessa.

25

##### II. Esieristys (välikerros)

	g) HPMC 2910, 3 cps	15,83 mg
30	h) PVP 25	0,32 mg
	i) Titaanidioksidi	0,28 mg
	j) LB rautaoksidikeltainen 100 E 172	0,025 mg
	k) Propyleeniglykoli	<u>3,54 mg</u>
		20,00 mg

35

Esieristetyn ytimen kokonaismassa 175,00 mg.

Komponentti g) liuotetaan veteen ja lisätään h) samoin liuotettuna (A). Komponentit i) ja j) suspendoidaan veteen käyttäen sopivaa sekoitinta (B). A ja B yhdistetään. Komponentin k) lisäyksen jälkeen suspensio seulotaan välittömästi ennen jatkokäsittelyä, jossa kohdassa l. saadut tablettiytimet  
5 päällystetään sopivassa laitteessa suspensiolla, niin että saadaan riittävä kerrospaksuus.

### III. Mahanesteitä kestävä päällystys

	l) Eudragit L 30 D	13,64 mg
10	m) Trietyylisitraatti	<u>1,36 mg</u>
		15,00 mg

Mahanesteitä kestävä tabletin kokonaismassa 190,00 mg.

Komponentti l) laimennetaan vedellä ja lisätään m). Dispersio  
15 seulotaan ennen jatkokäsittelyä.

Kohdassa II. saaduille esieristetyille ytimille sumutetaan III. sopivissa laitteistoissa.

## 2. Pelletit

### I. Lähtöainepelletit

20	a) Sakkaroosipelletit (0,7 - 0,85 mm)	950,0 g
	b) Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	50,0 g

Komponentti a) sumutetaan komponentin b) vesiliuoksella leijukerroksessa (Wurster-menetelmä).

### II. Aktiivipelletit

25	c) Pantopratsoli-Na-seskvihydraatti	403,0 g
	d) Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	40,3 g

Komponentit c) ja d) liuotetaan peräkkäin 30-prosenttiseen  
30 isopropanoliin ja sumutetaan 900 grammalle kohdassa l. saatuja lähtöainepellettejä leijukerroksessa (Wurster-menetelmä).

### III. Esieristys (välikerros)

Päällystys tapahtuu tableteille kuvatulla tavalla kattilassa tai leijukerroksessa.

### 35 IV. Mahanesteitä kestävä päällystys

Päällystys tapahtuu tableteille kuvatulla tavalla kattilassa tai leijukerrossa.

Sen jälkeen pelleteillä täytetään sopivan suuruisia (esimerkiksi 1) kapseleita.



## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä suun kautta annettavan, mahanesteitä kestävän pelletti- tai tablettimuodossa olevan, vaikuttavana aineena pantopratsolia tai sen fysiologisesti siedettävää suolaa sisältävän lääkkeen valmistamiseksi, jossa menetelmässä

- valmistetaan pelletti- tai tablettimuodossa olevan lääkkeen ydin sekoittamalla vaikuttava aine tai sen fysiologisesti siedettävä suola yhden tai useamman sideaineen, haluttaessa täyteaineen ja haluttaessa muiden tablettisisäaineiden ja haluttaessa yhden tai useamman emäksisesti reagoivan fysiologisesti siedettävän epäorgaanisen yhdisteen kanssa,

- ympäröimällä ydin yhdellä tai useammalla ydintä ympäröivällä inertillä, vesiliukoisella välikerroksella ja

- edelleen mahanesteitä kestävällä ulkokerroksella, tunnettu siitä, että ydin valmistetaan sekoittamalla vaikuttavana aineena käytettävää pantopratsolia tai sen fysiologisesti siedettävää suolaa sideaineena käytettävän polyvinyylipyrrolidonin ja/tai hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja haluttaessa täyteaineena käytettävän mannitolin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä tablettimuodossa olevan lääkkeen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että sideaineena käytetään polyvinyylipyrrolidonia ja/tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaa ja täyteaineena mannitolia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä pellettimuodossa olevan lääkkeen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että sideaineena käytetään polyvinyylipyrrolidonia ja/tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaa.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että fysiologisesti siedettävänä vaikuttavan aineen suolana käytetään natriumpantopratsolia.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että emäksisesti reagoivina, fysiologisesti siedettävänä epäorgaanisina yhdisteinä käytetään heikkojen happojen farmakologisesti siedettäviä alkali-, maa-alkali- tai maametallisuoloja tai maa-alkali- tai maametallien farmakologisesti siedettäviä hydroksideja tai oksideja.

6. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että emäksisesti reagoivana, fysiologisesti siedettävänä epäorgaanisena yhdisteenä käytetään natriumkarbonaattia.



### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av oralt administrerbart, magsaftresistent som aktivt medel pantoprazol eller dess fysiologiskt acceptabel salt innehållande läkemedel i pellet- eller tablettform, i vilket  
5 förfarande

- en kärna av läkemedlet i pellet- eller tablettform framställs genom blandning av ett aktivt medel eller dess fysiologiskt acceptabla salt med ett eller flera bindemedel, ifall önskvärt fyllmedel och, ifall önskvärt, andra  
10 tablett hjälpämnen och, ifall önskvärt, en eller flera basiskt reagerande, fysiologiskt acceptabla, oorganiska föreningar,

- kärnan omges med ett eller flera inerta, vattenlösliga mellanskikt och

- vidare med ett magsaftresistent yttre skikt,  
15 k ä n n e t e c k n a t av att kärnan framställs genom blandning av den som aktivt medel använda pantoprazol eller dess fysiologiskt acceptabla salt, med polyvinylpyrrolidon och/eller hydroxipropylmetylcellulosa som används som bindemedel och, ifall önskvärt, mannitol som används som fyllmedel.

2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av läkemedel i  
20 tablettform, k ä n n e t e c k n a t av att som bindemedel används polyvinylpyrrolidon och/eller hydroxipropylmetylcellulosa och som fyllmedel mannitol.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av läkemedel i  
pelletform, k ä n n e t e c k n a t av att som bindemedel används  
25 polyvinylpyrrolidon och/eller hydroxipropylmetylcellulosa.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3 k ä n n e t e c k n a t av att som fysiologiskt acceptabel salt av det aktiva medlet används natriumpantoprazol.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3 k ä n n e t e c k n a t av  
30 att som basiskt reagerande, fysiologiskt acceptabla, oorganiska föreningar används farmakologiskt acceptabla alkali-, jordalkali- eller jordmetallsalter av svaga syror eller farmakologiskt acceptabla hydroxider eller oxider av jordalkali- eller jordmetaller.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3 k ä n n e t e c k n a t av  
35 att som en basiskt reagerande, fysiologiskt acceptabel, oorganisk förening används natriumkarbonat.