



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329940

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

*A61K 31/4439 (2006.01)*  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 47/02 (2006.01)*  
*A61K 47/32 (2006.01)*  
*C07D 401/12 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20021875	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.19 PCT/JP2000/07285
(22)	Inng.dag	2002.04.19	(85)	Videreføringsdag	2002.04.19
(24)	Løpedag	2000.10.19	(30)	Prioritet	1999.10.20, JP, 298063/99
(41)	Alm.tilgj	2002.06.04			
(45)	Meddelt	2011.01.24			
(73)	Innehaver	Eisai R & D Management Co, Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, JP-112-8088 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Shigeru Aoki, 2-15, Midoi-machi, Kawashima-cho, JP-501-6027 HASHIMA-GUN, GIFU, Japan Koji Ukai, Step Inoue 203, 3-3-1, Yabuta-minami, Gifu-shi, Gifu, JP-, Japan Satoshi Fujioka, 39-1-204, Aza Funairi, Umayose, Imaisecho, Ichinomiya-shi, Aichi, JP-, Japan Mitsuru Mizuno, Grandage Jun 403, 42, Aza Takanoike, Honkobe, Imaisecho, Ichinomiya-shi, Aichi, JP-, Japan Makoto Yokoyama, Success 21-3 C, 395, Aza Gochu, Miyago, Imaisecho, Ichinomiya-shi, Aichi, JP-, Japan Masao Kawamura, 67-13, Shimonodo, Honjou-shi, Saitama, JP-, Japan			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Anvendelse av crosopvidon med natriumhydroksyd for å stabilisere rabeprazol</b>		
(56)	Anførte publikasjoner	WO 97/12580 A2, WO 98/52564 A1, EP 584588 A1		
(57)	Sammendrag			

Oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for stabilisering av perorale faste preparater som inneholder benzimidazolforbindelser eller fysiologisk akseptable salter derav. Spesifikt, en fremgangsmåte for stabilisering av benzimidazolforbindelser eller fysiologisk akseptable salter derav, som er kjennetegnet ved å blande forbindelsene eller saltene med (1) crosopvidon og, om nødvendig, (2) natrium- hydroksyd og/eller kaliumhydroksyd.

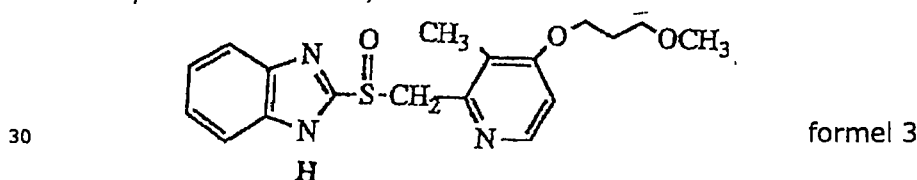
## 1

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av 1) crosopvidon med 2) natriumhydroksyd for å stabilisere 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav.

En benzimidazolbasert forbindelse eller et fysiologisk akseptabelt salt derav har en sterk inhiberende virkning på den såkalte protonpumpen, og er alminnelig anvendt som et terapeutisk middel for magesår, duodenalsår etc., ved å inhibere magesyresekresjon. På den annen side, er forbindelsen av benzimidazoltype kjemisk svært ustabil slik at ulike midler er blitt funnet opp for farmasøytisk fremstilling derav. For eksempel omhandler JP-A 62-277322 en prosess for fremstilling av et stabilisert farmasøytisk preparat omfattende et basisk uorganisk salt av magnesium og/eller kalsium innlemmet i en forbindelse av benzimidazoltype, og JP-A 62-258320 omhandler et oralt farmasøytisk preparat fremstilt ved å innlemme en alkaliforbindelse i den del av en kjerne som inneholder en forbindelse av benzimidazoltype, deretter å belegge den med fyllstoffer for tabletter som er oppløselige i vann eller hurtig nedbrytbare med vann eller med en polymer og vannoppløselig filmdannende forbindelse, og videre å belegge den med et enterisk belegg.

Stabiliteten til slike farmasøytiske preparater er imidlertid likevel utilstrekkelig selv ved den kjente teknikk som er beskrevet ovenfor, slik at det er et behov for ytterligere forbedringer. Det vil si at formålet for oppfinnelsen er å tilveiebringe en ytterligere stabilisering av et farmasøytisk preparat av den faste doseringsformen for innvendig bruk og som omfatter en benzimidazolbasert forbindelse slik som rabeprazol, spesifikt for å hindre den i å bli farget.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av 1) crosopvidon med 2) natriumhydroksyd for å stabilisere 3) rabeprazol med formel 3 eller et fysiologisk akseptabelt salt derav,



hvor en kjerne omfatter en blanding av 1), 2) og 3); et vektforhold av 1) crosopvidon til 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er 0,5 til 5 vektdeler til 1 vektdel; et forhold av 2) natriumhydroksyd til 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er 0,01 til 2 vektdeler til 1 vektdel; og 1) crosopvidon, 2) natriumhydroksyd og 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er i en ensartet blanding av kjernen; og 1) crosopvidon er tilstede i en mengde på mer enn 10 vekt% av blandingen.

For å hindre en benzimidazolbasert forbindelse eller et fysiologisk akseptabelt salt derav i å forandre farge, kan et crospovidon innlemmes i den benzimidazolbaserte forbindelsen.

- 5 I forbindelse med den foreliggende oppfinnelse betyr en kjerne en tablett, en granul og lignende. En benzimidazolbasert forbindelse er ekstremt ustabil ved sure betingelser, og så snart den er tatt oralt nedbrytes den hurtig ved kontakt med magesyre i magen, hvorved den mister sin fysiologiske aktivitet. For det formål å hindre en nedbrytning i magen, kreves følgelig en formulering som er uoppløselig i magen, dvs. en formulering  
10 som benytter et enterisk belegg over en kjerne som inneholder en benzimidazolbasert forbindelse.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er kjernen belagt med et enterisk belegg.

- 15 I en ytterligere utførelsesform er kjernen belagt med et mellomliggende belegg, og deretter ytterligere med et enterisk belegg.

Et enterisk belegg er generelt en sur substans, hvis direkte kontakt med en benzimidazolbasert forbindelse er ønsket å unngå. En inaktiv mellomliggende film kan således tilveiebringes mellom en kjerne inneholdende en benzimidazolbasert forbindelse og et enterisk belegg. Uttrykket "inaktiv" anvendt heri betyr ingen ugunstig effekt på stabiliteten til en benzimidazolbasert forbindelse.

Et material for en slik inaktiv mellomliggende film kan for eksempel være en vannoppløselig polymer, vannoppløselig eller vanddispergerbart material eller et vannuoppløselig material inkluderende et crospovidon, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, laktose, mannitol, stivelse, krystallinsk cellulose, etylcellulose og lignende. Når en mellomliggende film tilveiebringes ved anvendelse av et vannuoppløselig material slik som omhandlet i JP-A 1-290628, kan en mikropartikkel av det  
30 vannuoppløselige material blandes med filmen.

Sammensetningen av en mellomliggende film i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse inneholder særlig foretrukket et crospovidon eller 1) et crospovidon og 2) hydroksypropylcellulose og/eller etylcellulose. I en mellomliggende film inneholdende  
35 1) et crospovidon og 2) hydroksypropylcellulose og/eller etylcellulose, er forholdet av hydroksypropylcellulosen og/eller etylcellulosen foretrukket 0,1 til 1 del på vektbasis basert på 1 del av et crospovidon.

Den benzimidazolbaserte forbindelsen i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er som nevnt rabeprazol eller dets salter med natrium, kalium, magnesium og lignende. En særlig utmerket effekt utøves med rabeprazol eller dets natriumsalt.

5

En benzimidazolbasert forbindelse eller dens fysiologisk akseptable salt refereres i det etterfølgende til sammen som en benzimidazolbasert forbindelse.

En benzimidazolbasert forbindelse i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å benytte en metode omhandlet i enhver av JP-A 52-62275, JP-A 54-141783 og JP-A 1-6270.

10

En benzimidazolbasert forbindelse i et preparat og/eller en formulering supplert med alminnelige tilsetningsstoffer er ekstremt ustabil og mottakelig overfor nedbrytning under oppvarmede og fuktige lagringsbetingelser. En slik nedbrytning ledsages ikke bare av en økning i urenhetsnivåene men også av en endring i fargen av preparatet og/eller en formulering spesielt når en benzimidazolbasert forbindelse er innlemmet.

15

I forbindelse med den foreliggende oppfinnelse hindres endring i fargen av den benzimidazolbaserte forbindelsen eller dens fysiologisk akseptable salt i et preparat og/eller en formulering dannet ved innlemmelse av 1) crospovidon og 2) natriumhydroksyd i den benzimidazolbaserte forbindelse. Uttrykket "formulering" anvendt heri betyr en formulering oppnådd ved å belegge en kjerne dannet ved innlemmelse av 1) et crospovidon og 2) natriumhydroksyd i den benzimidazolbaserte forbindelsen med et enterisk belegg eller med et mellomliggende belegg som deretter belegges ytterligere med et enterisk belegg.

20  
25

En anvendelse i samsvar med oppfinnelsen for å stabilisere den benzimidazolbaserte forbindelsen utøver en ekstremt bemerkelsesverdig virkning ikke bare med hensyn til å sikre det konstante innhold av en benzimidazolbasert forbindelse og med hensyn til å redusere mengdene av produserte urenheter, men også med hensyn til å undertrykke enhver endring i farge.

30

Ved fremstilling av en formulering under anvendelse av et preparat oppnådd ved innlemmelse av 1) et crospovidon og 2) natriumhydroksyd i den benzimidazolbaserte forbindelsen i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse, kan det benyttes alminnelig anvendte eksipienser slik som laktose og mannitol. Det er foretrukket å anvende hydroksypropylcellulose som et bindemiddel og et crospovidon som et desintegrasjonsmiddel.

35

Et crospovidon som alminnelig benyttes som et desintegrasjonsmiddel er, når det er findelt, kjent for å undergå en reduksjon i desintegrasjons- eller svellingsevnen som det naturlig var i besittelse av. Crospovidon som har en liten partikkeldiameter etter å være blitt findelt og/eller siktet anvendes i den foreliggende oppfinnelse som et stabiliseringsmiddel for en benzimidazolbasert forbindelse, og kan anvendes i en mengde som overstiger mengden når det tilsettes kun som et alminnelig desintegrasjonsmiddel (10% eller mindre). Den gjennomsnittlige partikkeldiameteren av et findelt og/eller siktet crospovidon er foretrukket flere  $\mu\text{m}$  til 50  $\mu\text{m}$ .

I et preparat eller en formulering er det følgelig foretrukket å anvende som et crospovidon et findelt crospovidon som har en gjennomsnittlig partikkeldiameter på flere  $\mu\text{m}$  til 50  $\mu\text{m}$ . Det er en selvfølge at et findelt crospovidon eller et alminnelig crospovidon benyttes i kombinasjon.

Et preparat eller en formulering kan fremstilles ved hjelp av en alminnelig benyttet metode.

Den benzimidazolbaserte forbindelsen blandes således med 1) et crospovidon og 2) natriumhydroksyd og kombineres deretter med en eksipiens og underkastes så en tørr- eller våtgranulering og komprimeres deretter til en tablett eventuelt med et tilsatt desintegrasjonsmiddel slik som et crospovidon. Det er unødvendig å si at det ikke er begrenset til denne prosedyren.

Typisk ble 10 g natriumrabeprazol som er en benzimidazolbasert forbindelse, 20 g av et crospovidon, 42,7 g mannitol og 1,5 g hydroksypropylcellulose blandet og deretter ble natriumhydroksyd oppløst eller dispergert i etanol tilsatt i porsjoner for å bevirke en granulering, etterfulgt av tørking og sikting med en hurtiggående mølle (maskevidde 16). Blandingen kombineres med 0,8 g magnesiumstearat og sammenpresses deretter til en 75 mg tablett inneholdende 10 mg rabeprazolnatrium.

30

På den således oppnådde tablett ble det sprøytet en etanoloppløsning av hydroksypropylcellulose hvori et crospovidon er dispergert, under anvendelse av et fluidisert sjikt eller en pannebelegningsinnretning til å danne en mellomliggende film, hvorpå en etanoloppløsning eller en hydratisert etanoloppløsning av hydroksypropylmetylcelluloseftalat eller en enterisk metakrylsyrekopolymer ble sprøytet til å danne en enterisk belagt tablett som har en mellomliggende film.

35

I samsvar med den foreliggende oppfinnelse kan det tilveiebringes stabilisering av en benzimidazolbasert forbindelse som er ekstremt ustabil. Virkningen av den foreliggende oppfinnelse vil beskrives.

## 5 Eksperimenter

### Virkning av crosopvidon i tablett

Tablettene med ulike crosopvidoninnhold oppnådd i eksemplene 1 til 3 beskrevet i det etterfølgende ble lagret i 1 uke på et kaldt sted og også ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand).

10

Samtidig ble en tablett som ikke inneholder noe crosopvidon lagret som en kontroll i 1 uke som sammenligningseksempel 2.

Hver således lagrede formulering ble evaluert basert på fargedifferansen ( $\Delta E$ ), målt ved hjelp av en fargedifferansemåler (modell SE-200, NIPPON DENSHOKU KOGYO), som en pekepinn på endringen i fargekoordinaten (verdi (L), fargetone (a), fargemetning (b)) som observeres etter lagring ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) når sammenlignet med kontrollen som ble lagret på et kaldt sted. En større fargedifferanse ( $\Delta E$ ) gjenspeiler en større farging av en prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet når sammenlignet med en kontroll lagret på det kalde stedet. Verdiene av fargedifferansen ( $\Delta E$ ) for hvert eksempel er vist i tabell 1.

20

Tabell 1

Formulering	Kontrolleksempel 1	Eksempel 1	Eksempel 2	Eksempel 3
natriumrabeprazol	20,0	20,0	20,0	20,0
mannitol	125,4	105,4	85,4	65,4
crosopvidon	--	20,0	40,0	60,0
natriumhydroksyd	3,0	3,0	3,0	3,0
magnesiumstearat	1,6	1,6	1,6	1,6
(del-sum)	150,0	150,0	150,0	150,0
egenskap av preparat				
fargedifferanse ( $\Delta E$ )	40,93	23,75	16,18	14,38

Enhet mg

35

Siden fargedifferansen ( $\Delta E$ ) av en prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) og endringen i fargen av formuleringen begge var redusert som svar på økningen i mengden av tilsatt crospovidon, ble det klart at i den foreliggende oppfinnelse hadde crospovidonet en inhiberende virkning på endringen i fargen av en benzimidazolbasert forbindelse eller dens fysiologisk akseptable salt.

#### Virkning av natriumhydroksyd i tablett

Tablettene som har forskjellige natriumhydroksydinnhold oppnådd i eksemplene 2 og 4 til 5 beskrevet i det etterfølgende ble lagret i 1 uke på et kaldt sted og også ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand). Samtidig ble en tablett inneholdende natriumkarbonat lagret som en kontroll 2 i 1 uke.

Hver således lagrede formulering ble evaluert på en lignende måte som beskrevet ovenfor basert på fargedifferansen ( $\Delta E$ ) av en prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) når sammenlignet med kontrollen som var lagret på et kaldt sted. En desintegrasjonstest av prøver lagret på et kaldt sted og ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) ble også utført i overensstemmelse med Japanese Pharmacopoeia. I tillegg ble høytytelses-væskrokromatografi benyttet til å bestemme nivået (%) av urenheter som stammer fra nedbrytningen av rabeprazol i en tablett lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand). Resultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2

Formulering	Eksempel 2	Eksempel 4	Eksempel 5	Kontroll- eksempel 2
natriumrabeprazol	20,0	20,0	20,0	20,0
mannitol	85,4	84,8	84,4	75,4
crospovidon	40,0	40,0	40,0	40,0
natriumhydroksyd	--	0,6	1,0	--
vannfritt natriumkarbonat	--	--	--	10,0
hydroksypropylcellulose	3,0	3,0	3,0	3,0
magnesiumstearat	1,6	1,6	1,6	1,6
(del-sum)	150,0	150,0	150,0	150,0
egenskap av preparat				
fargedifferanse ( $\Delta E$ )	16,8	17,45	17,88	17,27
desintegrasjonstid (min) lagret på et kaldt sted	5,8~6,2	3,6~4,1	3,7~4,0	7,3~8,1
lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand)	8,1~10,1	4,0~5,1	5,5~6,1	22,8~24,0
HPLC-målte urenheter (%) lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand)	2,99	2,38	2,31	1,96

Enhet mg

25

Mens fargedifferansen ( $\Delta E$ ) av en crospovidon-supplert prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) ikke utviste noen vesentlig endring som svar på endringen i mengden av tilsatt natriumhydroksyd, var nivået (%) av de HPLC-målte urenheter i en prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) redusert som svar på økningen i mengden av tilsatt natriumhydroksyd. I den foreliggende oppfinnelse er det derfor klart at natriumhydroksyd har en effektivitet med hensyn til stabilisering av en benzimidazolbasert forbindelse eller dens fysiologisk akseptable salt.

35

Tilsetningen av natriumkarbonat utviste også en stabiliserende virkning på fargedifferansen ( $\Delta E$ ) og nivået (%) av HPLC-målte urenheter av en prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand).



På den annen side, utviste desintegrasjonstiden av en natriumhydroksyd-supplert prøve lagret ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnert tilstand) ingen endring når sammenlignet med en prøve lagret på et kaldt sted, mens en natriumkarbonat-supplert prøve utviste en vesentlig forlenget desintegrasjonstid.

5

Det var tydelig at den stabiliserende virkningen av et tilsetningsstoff tilsatt sammen med et crospovidon var høyere i en natriumhydroksyd-supplert formulering enn i en natriumkarbonat-supplert formulering.

#### 10 **Eksempel**

Den foreliggende oppfinnelse er beskrevet mer detaljert ved referanse til de etterfølgende eksempler.

#### **Eksempler 1 til 3**

15 1 vektdel av en benzimidazolbasert forbindelse ble kombinert med 1 vektdel (eksempel 1), 2 vektdeler (eksempel 2) eller 3 vektdeler (eksempel 3) av et crospovidon for å formulere en tablett.

Således ble 20 g rabeprazolnatrium blandet med 20 til 60 g av et crospovidon, 65,4 til  
20 105,4 g mannitol og 3 g hydroksypropylcellulose og deretter ble etanol tilsatt porsjonsvis for å bevirke en våtgranulering med omrøring. Granulen ble tørket og bragt i kornform, og deretter ble 1,6 g magnesiumstearat drysset i, og blandingen ble deretter sammenpresset til tabletter som hver veide 150 mg og inneholdt 20 mg rabeprazolnatrium. Hver formulering er vist i tabell 1.

25

#### **Eksempler 4 til 5**

1 vektdel av en benzimidazolbasert forbindelse ble kombinert med 0,03 vektdeler (eksempel 4) eller 0,05 vektdeler (eksempel 5) natriumhydroksyd for å formulere en tablett.

30

Således ble 20 g rabeprazolnatrium blandet med 0,6 til 1,0 g natriumhydroksyd, 40 g av et crospovidon, 84,4 til 84,8 g mannitol og 3 g hydroksypropylcellulose, og deretter ble 0,6 til 1,0 g natriumhydroksyd oppløst i etanol tilsatt porsjonsvis for å bevirke en våtgranulering med omrøring. Granulen ble tørket og bragt i kornform og deretter ble  
35 1,6 g magnesiumstearat drysset i, og blandingen ble deretter sammenpresset til tabletter som hver veide 150 mg og inneholdt 20 mg rabeprazolnatrium. Hver formulering er vist i tabell 2.

**Eksempel 6**

En tablett oppnådd i eksempel 5 ble belagt med en etanoloppløsning inneholdende et crosprovidon og hydroksypropylcellulose under anvendelse av granulator med fluidisert sjikt for å oppnå en tablett som har 15 mg av en mellomliggende film. På tablett  
5 belagt med den mellomliggende filmen ble det deretter sprøytet en hydratisert etanoloppløsning inneholdende hydroksypropylmetylcelluloseftalat, monoglycerid, talkum, titanoksyd, rødt jernoksyd og magnesiumstearat under anvendelse av en granulator med fluidisert sjikt, hvorved det dannes tabletter som hver var belagt med 15 mg av et enterisk belegg, veide 180 mg og inneholdt 20 mg rabeprazolnatrium.

10

En tablett oppnådd i eksempel 6 ble pakket i en PTP-pakning (bunnen tettet med aluminiumsfolie) og lagret på et kaldt sted og ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) i en uke, og ingen forskjell i nivået av HPLC-målte urenheter ble lagt merke til mellom de to lagringsbetingelsene, hvilket indikerer en stabilitet.

15

**Eksempel 7**

En halv mengde av formuleringen i henhold til eksempel 5 ble sammenpresset til tabletter som hver veide 75 mg og inneholdt 10 mg rabeprazolnatrium. På denne tablett  
20 ble en etanoloppløsning inneholdende et crosprovidon og hydroksypropylcellulose belagt under anvendelse av en pannebelegningsinnretning for å oppnå en tablett dekket med 10 mg av en mellomliggende film. På denne tablett belagt med mellomliggende film ble det sprøytet en hydratisert etanoloppløsning inneholdende hydroksypropylmetylcelluloseftalat, monoglycerid, talkum, titanoksyd, gult jernoksyd og magnesiumstearat under anvendelse av en pannebelegningsinnretning, hvorved det  
25 dannes tabletter som hver var belagt med 10 mg av et enterisk belegg, inneholdt 10 mg rabeprazolnatrium og veide 95 mg.

En tablett oppnådd i eksempel 7 ble pakket i en PTP-pakning og lagret på et kaldt sted og ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) i en uke, og ingen forskjell i  
30 nivået av HPLC-målte urenheter ble lagt merke til mellom de to lagringsbetingelsene, hvilket indikerer en stabilitet.

**Eksempel 8**

En halv mengde av formuleringen i henhold til eksempel 5 ble sammenpresset til tab-  
35 letter som hver veide 75 mg og inneholdt 10 mg rabeprazolnatrium. På denne tablett ble det belagt en etanoloppløsning inneholdende et crosprovidon og etylcellulose under anvendelse av en granulator med fluidisert sjikt for å oppnå en tablett dekket med 3 mg av en mellomliggende film. På denne tablett belagt med mellomliggende film ble det sprøytet en hydratisert etanoloppløsning inneholdende hydroksypropyl-

metylcelluloseftalat, monoglycerid, talkum, titanoksyd og magnesiumstearat under anvendelse av en granulator med fluidisert sjikt, hvorved det dannes tabletter som hver var belagt med 10 mg av et enterisk belegg, inneholdt 10 mg rabeprazolnatrium og veide 90 mg.

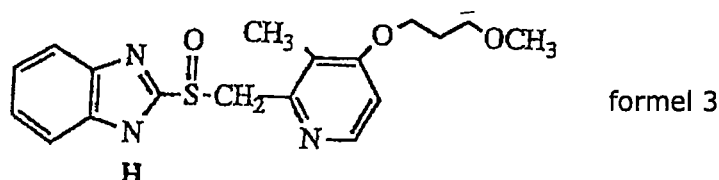
5

En tablett oppnådd i eksempel 8 ble pakket i en PTP-pakning og lagret på et kaldt sted og ved 40°C og 75% relativ fuktighet (i åpnet tilstand) i en uke, og ingen forskjell i nivået av HPLC-målte urenheter ble lagt merke til mellom de to lagringsbetingelsene, hvilket indikerer en stabilitet.

## PATENTKRAV

1. Anvendelse av 1) crosopvidon med 2) natriumhydroksyd for å stabilisere 3) rabeprazol med formel 3 eller et fysiologisk akseptabelt salt derav,

5



10 hvori en kjerne omfatter en blanding av 1), 2) og 3); et vektforhold av 1) crosopvidon til 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er 0,5 til 5 vektdeler til 1 vektdel; et forhold av 2) natriumhydroksyd til 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er 0,01 til 2 vektdeler til 1 vektdel; og 1) crosopvidon, 2) natriumhydroksyd og 3) rabeprazol eller et fysiologisk akseptabelt salt derav er i en  
15 ensartet blanding av kjernen; og 1) crosopvidon er tilstede i en mengde på mer enn 10 vekt% av blandingen.

2. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori kjernen er belagt med et enterisk belegg.

20 3. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori kjernen er belagt med et mellomliggende belegg og deretter ytterligere med et enterisk belegg.