



(10) **DE 602 22 687 T3 2020.03.05**

## (12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 438 040 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 22 687.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/11589**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 77 7314.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/032978**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **24.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.07.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **26.09.2007**

(97) Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents beim EPA: **16.10.2019**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.03.2020**

(51) Int Cl.: **A61K 31/365 (2006.01)**

**A61K 9/28 (2006.01)**

**A61P 37/06 (2006.01)**

Das Patent wurde im Einspruchsverfahren geändert.

(30) Unionspriorität:

**0124953 17.10.2001 GB**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, 4056 Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Dr. Schön, Neymeyr & Partner mbB, 80336  
München, DE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DEDERICH, Jürgen, 79395 Neuenburg, DE;  
RIGASSI, Thomas, CH-4106 Therwil, CH**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND MYCOPHENOLSÄURE ODER  
EIN MYCOPHENOLAT SALZ**

**Beschreibung**

**[0001]** Mycophenolsäure, die hierin auch als MPA bezeichnet wird und ein Naturprodukt mit komplexer Struktur und besonderer Empfindlichkeit darstellt, wurde erstmals 1896 isoliert und es wurde vor über 15 Jahren offenbart, dass sie Antitumor-, Antivirus-, immunsuppressive, antipsoriatische, entzündungshemmende und Antikrebsaktivität aufweist. Es wurden Versuche unternommen, die Bioverfügbarkeit von MPA zu erhöhen, indem hochmolekulare Derivate wie der Morpholinomethylester von MPA hergestellt wurden, der auch als Mycophenolatmofetil bekannt ist und kommerziell als Immunsuppressivum zur Behandlung oder Prävention der Abstoßung von Organ- oder Gewebetransplantaten verwendet wird. Die WO97/38689 und die USP 6,025,391 beschreiben eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Mycophenolatsalz umfasst, wobei die Zusammensetzung angepasst ist, um das Mycophenolatsalz im oberen Teil des Darmtrakts freizusetzen. Kapseln als repräsentative Einheitsdosierungsformen werden offenbart. Die Erfinder haben nun herausgefunden, dass diese Zusammensetzungen für immunsuppressive Indikationen in klinischen Studien wirksam und verträglich sind.

**[0002]** Obwohl MPA seit 1896 bekannt ist, besteht immer noch Bedarf an kommerziell akzeptablen Dosierungsformen für Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz zur oralen Verabreichung mit guter Anwendbarkeit und Akzeptanz für den Patienten.

**[0003]** Die GB 1203328 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, die Mycophenolsäure oder ein Salz davon und einen inerten nichttoxischen pharmazeutischen Verdünner oder Träger umfassen. Die in diesem Dokument beschriebenen Tabletten umfassen etwa 68% Mycophenolsäure-Dinatriumsalz in Kombination mit Mercaptopurin.

**[0004]** Die WO9412184 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, die Mycophenolsäure, Mycophenolatmofetil oder ein pharmazeutisches Salz oder Derivat davon umfassen. Insbesondere werden Kapseln beschrieben, die etwa 57 und 66% Mycophenolsäure enthalten.

**[0005]** Die US-A-5 688 529 offenbart hochdosierte Trockengranulate und Pulvermischungen und wässrige orale Suspensionen von Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure, die zwischen 7,5 und 30% Mycophenolsäure enthalten.

**[0006]** Die WO 9426266 offenbart hochdosierte Formulierungen, die Mycophenolamofetil, Mycophenolsäure und Ranolazin enthalten. Dieses Dokument beschreibt Formulierungen, die etwa 90 bis 100 Gew.-% Mycophenolsäure enthalten, insbesondere Hartgelatinekapseln, die 90 Gew.-% Mycophenolsäure enthalten. Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise herausgefunden, dass besonders gut geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen, die Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz mit besonders interessanten Bioverfügbarkeitseigenschaften umfassen, die gut verträglich und stabil und bequem zu verabreichen sind, erhältlich sind, wenn die Zusammensetzungen als orale feste Dosierungsformen formuliert werden, vorzugsweise in Form von Tabletten.

**[0007]** Schwierigkeiten bei der Formulierung von oralen festen Dosierungsformen, z. B. Tabletten, die Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz enthalten, kann beispielsweise die geringe Schüttdichte der Arzneimittelsubstanz sein, was z. B. geringe mechanische Stabilität der festen Dosierungsform und/oder eine ungünstige Größe bewirkt, insbesondere wenn zur Verbesserung der mechanischen Stabilitätseigenschaften eine große Menge von Exzipienten oder Zusatzstoffen zugesetzt wird. Tabletten mit schlechteren mechanischen Eigenschaften neigen zum Zerbröckeln, Absplittern oder Brechen. Diese Schwierigkeiten sind noch größer, wenn es wünschenswert ist, eine orale feste Dosierungsform mit einer hohen Arzneimittelbeladung zu verwenden. Darüber hinaus ist für bestimmte Patientengruppen die orale Verabreichung großer Tabletten entweder unerwünscht oder unpraktisch.

**[0008]** Es wurde nun herausgefunden, dass pharmazeutisch unbedenkliche orale feste Dosierungsformen, z. B. in Form von Tabletten, aus Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz in einer vorteilhaften kleinen und mechanisch stabilen Form mit hoher Arzneimittelbeladung erhalten werden können. Orale Dosierungsformen, die besonders bequem zu verabreichen und stabil sind, können z. B. durch die Herstellung von Tabletten durch Verpressungsverfahren erhalten werden. Die vorliegende Erfindung stellt das Verfahren nach Anspruch 1 bereit. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen 2 bis 5 und in der nachstehenden Beschreibung angeführt.

**[0009]** Demgemäß stellt das Verfahren in einem Aspekt eine magensaftresistent beschichtete Tablette bereit, die eine pharmakologisch wirksame Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz umfasst, wobei die Mycophenolsäure oder das Mycophenolatsalz in einer Menge von 20 bis 80 Gew.-%, z. B. zumindest 35, 40, 45, 50 oder 55 Gew.-% bis z. B. 60, 65, 70, 75, 80 Gew.-% oder z. B. 35 bis 55 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 55 Gew.-%, vorliegt, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Dosierungsform (das Gesamtgewicht der festen Dosierungsform ist beispielsweise der Kern mit einer beliebigen Beschichtung). Insbesondere kann die Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz 45 bis 80 Gew.-%, z. B. 50 bis 65 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Dosierungsform, betragen.

**[0010]** Insbesondere stellt das Verfahren eine Tablette bereit, die Folgendes umfasst:

- (a) eine pharmakologisch wirksame Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz und
- (b) pharmazeutisch unbedenkliche Zusatzstoffe, die zur Herstellung von Tabletten durch Verpressungsverfahren geeignet sind, wobei die Mycophenolsäure oder das Mycophenolatsalz in einer Menge von 20 bis 80 Gew.-%, z. B. mindestens 35, 40, 45, 50 oder 55 Gew.-% bis z. B. 60, 65, 70, 75, 80 Gew.-% oder z. B. 35 bis 55 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 55 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette (das Gesamtgewicht der Tablette ist beispielsweise der Kern mit einer beliebigen Beschichtung), vorhanden ist. Insbesondere kann die Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz 45 bis 80 Gew.-%, z. B. 50 bis 65 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette, betragen.

**[0011]** Die Bezeichnung „pharmakologisch wirksame Menge“, wie sie hierin verwendet wird, steht für die Menge von Wirkstoff, die das Fortschreiten des zu behandelnden Leidens stoppt oder verringert oder auf andere Weise das Leiden ganz oder teilweise heilt oder lindert. Eine solche Menge kann routinemäßig durch Routineexperimente bestimmt werden.

**[0012]** Die gemäß der Erfindung hergestellten Tabletten sind trotz der hohen Arzneimittelbeladung von mindestens 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette, klein und daher bequem zu verabreichen. Außerdem wurde festgestellt, dass die Tabletten, z. B. während der Lagerung, Handhabung oder Verpackung, stabil, wirksam und gut verträglich sind. Außerdem weisen die Tabletten verbesserte mechanische Eigenschaften auf; z. B. sind unbeschichtete Tabletten leicht zu teilen, wenn sie geritzt werden, um z. B. halbe Dosen bereitzustellen.

**[0013]** Darüber hinaus sind die erhaltenen Tabletten sowohl während des Herstellungsprozesses als auch während der Lagerung stabil, z. B. für 2 Jahre oder sogar 3 Jahre in herkömmlicher Verpackung, z. B. in versiegelten Aluminium-Blisterpackungen. Weniger als etwa 5 %, z. B. 2 oder weniger von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz, können sich während dieser Zeit zersetzen, wie in herkömmlichen Tests, z. B. Belastungstests, bestimmt wurde.

**[0014]** In einer anderen Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Tablette bereit, die 50 mg bis 500 mg Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz umfasst, z. B. 100 mg bis 500 mg Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz, vorzugsweise 180 bis 360 mg Mycophenolsäure oder 190 bis 385 mg Mycophenolatsalz.

**[0015]** Wenn Mycophenolatsalz verwendet wird, können kationische Salze von MPA, z. B. Alkalimetallsalze, insbesondere das Natriumsalz, Erdalkalimetallsalze, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base verwendet werden. Gemäß der vorliegenden Erfindung kann vorzugsweise das Mononatriumsalz verwendet werden. Dieses kann in kristalliner Form durch Umkristallisation erhalten werden, z. B. gegebenenfalls aus Aceton/Ethanol, falls erforderlich mit Wasser; Schmp. 189-191 °C.

**[0016]** In einem anderen Aspekt liegt das Mycophenolat-Natriumsalz in kristalliner Form vor.

**[0017]** Erfindungsgemäß wurde überraschenderweise herausgefunden, dass es besonders vorteilhaft ist, MPA oder Mycophenolatsalz in Form seines Anhydrats zu verwenden. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Tablette weniger als 5 %, noch bevorzugter weniger als 2 %, z. B. bis zu 0,1 oder 0,3 %, MPA oder Mycophenolatsalz in Form seines Hydrats.

**[0018]** Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Tablette bereit, die eine pharmakologisch wirksame Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz in im Wesentlichen wasserfreier Form umfasst. Die Bezeichnung „in im Wesentlichen wasserfreier Form“, wie sie hierin verwendet wird, bedeutet „in einer Menge von 95 %, vorzugsweise 98 % wasserfreier Form“.

**[0019]** In einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung enthält die Tablette 50 mg bis 500 mg, vorzugsweise 100 mg bis 500 mg kristallines Mycophenolat-Mononatriumsalz in wasserfreier Form.

**[0020]** Folgende pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe können in den Tabletten vorhanden sein, z. B.

- (1.1) ein oder mehrere Füllstoffe, z. B. Lactose, z. B. wasserfreie Lactose;
- (1.2) ein oder mehrere Sprengmittel, z.B. Maisstärke, Crospovidon® oder Carboxymethylcellulose(CMC)-Ca;
- (1.3) ein oder mehrere Bindemittel, z. B. Polyvinylpyrrolidon, z. B. im Handel erhältlich als Povidone® K30;
- (1.4) ein oder mehrere Gleitmittel, z. B. kolloidales Siliciumdioxid, z. B. im Handel erhältlich als Aerosil® 200;
- (1.5) ein oder mehrere Schmiermittel, z. B. Magnesiumstearat.

**[0021]** Bezuglich dieser und anderer hierin erwähnter Exzipienten und Verfahren wird auf die ausführliche Literatur zu diesem Thema verwiesen, siehe insbesondere Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. Auflage, herausgegeben von Ainley Wade und Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, USA und Pharmaceutical Press, London; und Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, herausgegeben von H. P. Fiedler, 4. Auflage, Editio Cantor, Aulendorf und frühere Auflagen, die durch Verweis hierin aufgenommen sind.

**[0022]** Als Füllstoffe oder Verdünnungsmittel (1.1) sind von den Erfindern insbesondere Zucker z. B. Konditorzucker, komprimierbarer Zucker, Dextrose, Dextrin, Dextrose, Lactose, z. B. wasserfreie Lactose, Mannit, mikrokristalline Cellulose, insbesondere mit einer Dichte von etwa 0,45/cm<sup>3</sup>, z. B. im Handel erhältlich als Avicel®, beispielsweise von FMC Corp., pulverisierte Cellulose, Stärken, z. B. Maisstärke, Calciumphosphate, z. B. zweibasisches Calciumphosphatdihydrat, Sorbit, Saccharose und Talk vorgesehen. Vorzugsweise kann wasserfreie Lactose verwendet werden.

**[0023]** Als Sprengmittel (1.2) kann Maisstärke, z. B. vorgelierte Maisstärke; Natriumstärkeglykolat; Croscarmellose-Natrium; CMC-Ca; CMC-NA; vernetztes PVP, z. B. im Handel erhältlich als Crospovidone®, Polyplasdone®, von der Firma ISP, oder Kollidon® XL; Alginäure; Natriumalginat; oder Guarkernmehl verwendet werden. Vorzugsweise kann Maisstärke; vernetztes PVP, z. B. Crospovidon®; vernetztes CMC; oder Croscarmellose-Natrium, z. B. im Handel erhältlich als Ac-di-sol® von FMC Corp., verwendet werden. Insbesondere kann ein Gemisch aus Maisstärke und vernetztem PVP verwendet werden, z. B. in einem Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 1:5.

**[0024]** Als Bindemittel (1.3) sind insbesondere Stärken vorgesehen, z. B. Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maisstärke; mikrokristalline Cellulose, z. B. Produkte, die als Avicel®, Filtrak®, Heweten® oder Pharmacel® bekannt sind; Hydroxypropylcellulose; Hydroxyethylcellulose; Hydroxypropylmethylcellulose; z. B. Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropylgehalt von 5 bis 16 Gew.-% und einem MG von 80.000 bis 1.150.000, insbesondere 140.000 bis 850.000; oder Polyvinylpyrrolidon, z. B. im Handel erhältlich als Povidone® K30 von BASF. Vorzugsweise kann Povidone® K30 verwendet werden.

**[0025]** Beispiele für Gleitmittel (1.4) sind z. B. kolloidales Siliciumdioxid, z. B. kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, z. B. Aerosil 200, Magnesiumtrisilikat, Cellulosepulver, Stärke, Talk oder dreibasisches Calciumphosphat. Vorzugsweise kann Aerosil® 200 verwendet werden.

**[0026]** Beispiele für Schmiermittel (1.5) umfassen z. B. Mg, Al oder Ca-Stearat, PEG 4000-8000, gehärtetes Rizinusöl, Glycerylmonostearat oder Talk. Vorzugsweise kann Magnesiumstearat verwendet werden.

**[0027]** Einer oder mehrere dieser Zusatzstoffe können im Hinblick auf die besonderen gewünschten Eigenschaften der Tablette durch Routineexperimente ausgewählt und verwendet werden.

**[0028]** Die Menge jedes verwendeten Typs von Zusatzstoff, z. B. Füllstoff oder Verdünnungsmittel, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel oder Schmiermittel, kann leicht unter Verwendung von auf dem Fachgebiet üblichen Verfahren ermittelt werden. So kann beispielsweise die Menge von Füllstoff oder Verdünnungsmittel (1.1) in einem Bereich von 5 bis 40 Gew.-%, z. B. 10 bis 20 Gew.-%, variieren; die Menge des Sprengmittels (1.2) kann in einem Bereich von 2 bis 20 Gew.-%, z. B. 10 bis 15 Gew.-%, variieren;

die Menge von Bindemittel (1.3) kann in einem Bereich von etwa 1 bis 45 Gew.-%, z. B. 2 bis 30 Gew.-%, insbesondere 5 bis 10 Gew.-%, variieren;  
die Menge von Gleitmittel (1.4) kann in Bereichen von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-%, z. B. 0,5 bis 3 Gew.-% oder 2 bis 4 Gew.-%, variieren;  
die Menge von Schmiermittel (1.5) kann in einem Bereich von 0,1 bis 5,0 Gew.-%, z. B. 0,5 bis 2 Gew.-%, variieren;  
bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

**[0029]** Es versteht sich, dass jeder gegebene Exzipient mehr als eine Funktion erfüllen kann, z. B. als Füllstoff oder Verdünnungsmittel, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel und/oder Schmiermittel. Der obere Bindemittelbereich wird vorzugsweise im Falle von Matrixtabletten verwendet.

**[0030]** Vorzugsweise enthält die gemäß der Erfindung hergestellte Tablette als Wirkstoff nur MPA oder Mycophenolatsalz.

**[0031]** Es ist ein Merkmal der Tablette, dass sie trotz des hohen Gehalts an MPA oder Mycophenolatsalz nur eine relativ geringe Menge von Zusatzstoffen enthält. Dies führt vorteilhafterweise zu einer mechanisch stabilen Tablette mit einer geringen Größe. Die Gesamtmenge von Zusatzstoffen in einer gegebenen Dosierungseinheit kann, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette, 65 Gew.-% oder weniger, insbesondere 50 % oder weniger, betragen. Vorzugsweise liegt der Zusatzstoffgehalt im Bereich von 35 bis 55 Gew.-%, insbesondere 45 bis 55 Gew.-%, z. B. 38 bis 43 Gew.-%.

**[0032]** Die absoluten Mengen jedes Zusatzstoffs und die Mengen im Verhältnis zu anderen Zusatzstoffen hängen in ähnlicher Weise von den gewünschten Eigenschaften der Tablette ab und können auch durch Routineexperimente ausgewählt werden. Beispielsweise kann die Tablette so gewählt werden, dass sie eine beschleunigte und/oder verzögerte Freisetzung des MPA oder Mycophenolatsalzes mit oder ohne quantitative Kontrolle der Freisetzung des Wirkstoffs aufweist. Vorzugsweise wird die Tablette so gewählt, dass sie eine verzögerte Freisetzung des Mycophenolatsalzes, z. B. des Mycophenolat-Mononatriumsalzes, aufweist.

**[0033]** Wenn also eine beschleunigte Freisetzung gewünscht wird, z. B. etwa 90 % innerhalb von 10 Minuten, insbesondere 5 Minuten, werden ein Sprengmittel, wie z. B. ein vernetztes Polyvinylpyrrolidon, zum Beispiel Produkte, die als Polyplasdone®XL oder Kollidon®CL bekannt sind, insbesondere mit einem Molekulargewicht von mehr als 1.000.000, mit einer Teilchengrößenverteilung von weniger als 400 µm oder weniger als 74 µm, oder reaktive Zusatzstoffe (Brausemischungen) verwendet, die in Gegenwart von Wasser einen raschen Zerfall der Tablette bewirken, beispielsweise sogenannte Brausetabletten, die eine Säure in fester Form enthalten, typischerweise Zitronensäure, die in Wasser auf eine Base einwirkt, die chemisch gebundenes Kohlendioxid, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, enthält und Kohlendioxid freisetzt.

**[0034]** Wenn eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist, können eine Pelletbeschichtungstechnologie, Wachsmatrixsysteme, Polymermatrixtabletten oder Polymerbeschichtungen verwendet werden, die auf dem Gebiet der Erfindung üblich sind. Vorzugsweise kann eine Beschichtungstechnologie verwendet werden.

**[0035]** Die quantitative Kontrolle der Freisetzung des MPA oder des Mycophenolatsalzes kann durch herkömmliche Techniken erreicht werden, die auf dem Fachgebiet bekannt sind. Derartige Dosierungsformen sind als orale osmotische Systeme (OROS), beschichtete Tabletten, Matrixtabletten, pressbeschichtete Tabletten, mehrschichtige Tabletten und dergleichen bekannt. In einer Tablette gemäß der vorliegenden Erfindung sind bevorzugte Zusatzstoffe Mg-Stearat, wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, vernetztes Polyvinylpyrrolidon und wasserfreie Lactose. Die verwendeten Mengen an Zusatzstoff hängen davon ab, wie viel MPA oder Mycophenolatsalz verwendet werden soll. Das Stearat, z. B. Mg-Stearat, wird vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 5,0 Gew.-%, z. B. 0,5 % bis 2,0 Gew.-%, eingesetzt. Das Siliciumdioxid wird vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, z. B. 0,5 % bis 5,0 Gew.-%, eingesetzt.

**[0036]** Die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellte Tablette ist magensaftresistent beschichtet.

**[0037]** Die Bezeichnung „magensaftresistente Beschichtung“, wie sie hierin verwendet wird, umfasst jede beliebige pharmazeutisch annehmbare Beschichtung, die die Freisetzung des Wirkstoffs im Magen verhindert und sich im Darmtrakt, vorzugsweise im oberen Teil des Darmtrakts, ausreichend auflöst (durch Kontakt mit ungefähr neutralen oder alkalischen Darmsäften), um die Resorption des Wirkstoffs durch die Wände des Darmtrakts zu ermöglichen. In-vitro-Tests zur Feststellung, ob eine Beschichtung als magensaftresistente Beschichtung klassifiziert ist oder nicht, wurden in der Pharmakopöe verschiedener Länder veröffentlicht.

**[0038]** Insbesondere bezieht sich die Bezeichnung „magensaftresistente Beschichtung“, wie sie hierin verwendet wird, auf eine Beschichtung, die in Kontakt mit künstlichen Magensaften wie HCl mit einem pH-1 bei 36 bis 38 °C mindestens 2 Stunden lang intakt bleibt und sich vorzugsweise danach innerhalb von 30 Minuten in künstlichen Darmsäften, wie einer KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-gepufferten Lösung mit einem pH-Wert von 6,8, auflöst.

**[0039]** Die Dicke der Beschichtung kann variieren und hängt unter anderem von ihrer Permeabilität in Wasser und Säuren ab. Eine typische Beschichtung kann 20 bis 80 mg betragen, z. B. 30 bis 70 mg, z. B. 65 mg, auf einer ungefärbten 685-mg-Tablette.

**[0040]** Im Allgemeinen werden zufriedenstellende Ergebnisse mit einer Beschichtung mit einer Dicke von 50-200 µm, vorzugsweise 75-150 µm erhalten. Die Beschichtung wird geeigneterweise aus makromolekularen Polymeren ausgewählt. Geeignete Polymere sind in z. B. L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3. Aufl., 1986, S. 365-373, H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, S. 355-359, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Aufl., Bd. 7, S. 739 bis 742 und 766 bis 778 (Springer Verlag, 1971) und Remington's Pharmaceutical Sciences, 13. Aufl., S. 1689 bis 1691 (Mack Publ., Co., 1970) aufgelistet und umfassen z. B. Celluloseesterderivate, Celluloseether, Acrylharze wie Methylacrylat-copolymere, Copolymeren von Maleinsäure und Phthalsäurederivaten, Schellack, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat oder Polyvinylacetatphthalat.

**[0041]** Die bevorzugten Filme werden aus Celluloseacetatphthalat und Trimellitat; Methacrylsäure-Copolymeren, z. B. von Methacrylsäure und deren Estern abgeleiteten Copolymeren, die mindestens 40 % Methacrylsäure enthalten; und insbesondere Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, z. B. wie unter der Bezeichnung Hypromellosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat HP50 von z. B. Shin-Etsu, hergestellt.

**[0042]** Polymethacrylate umfassen solche mit einem Molekulargewicht von über 100.000 Dalton, bezogen auf z. B. Methacrylsäure und Methyl- oder Ethylmethacrylat in einem Verhältnis von etwa 1:1. Typische Produkte sind Eudragit L, z. B. L 100-55, oder Eudragit S, vertrieben von Röhm GmbH, Darmstadt, Deutschland. Ein Gemisch, das zur Freisetzung des Wirkstoffs im oberen Teil des Darmtrakts geeignet ist, z. B. Eudragit L und S, kann ebenfalls verwendet werden. Eudragit L ist bevorzugt.

**[0043]** Typische Celluloseacetatphthalate weisen einen Acetylgehalt von 17-26 % und einen Phthalatgehalt von 30-40 % bei einer Viskosität von 45-90 cP auf. Ein Beispiel für ein geeignetes Celluloseacetatphthalat ist das im Handel erhältliche Produkt CAP (Eastman Kodak, Rochester N. Y., USA).

**[0044]** Typische Celluloseacetattrimellitate weisen einen Acetylgehalt von 17-26 % und einen Trimellitylgehalt von 25-35 % bei einer Viskosität von 15-20 cS auf. Ein Beispiel für ein geeignetes Celluloseacetattrimellitat ist das im Handel erhältliche Produkt CAT (Eastman Kodak Company, USA).

**[0045]** Hydroxypropylmethylcellulosephthalate weisen typischerweise ein Molekulargewicht von 20.000 bis 100.000 Dalton, z. B. 80.000 bis 130.000 Dalton, z. B. einen Hydroxypropylgehalt von 5 bis 10 %, einen Methoxygehalt von 18 bis 24 % und einen Phthalylgehalt von 21 bis 35 % auf.

**[0046]** Beispiele für geeignete Hydroxypropylmethylcellulosephthalate (HPMCP) sind die im Handel erhältlichen Produkte mit einem Hydroxypropylgehalt von 6-10 %, einem Methoxygehalt von 20-24 %, einem Phthalylgehalt von 21-27 % und einem Molekulargewicht von etwa 84.000 Dalton, bekannt unter dem Warenzeichen HP50 und erhältlich von Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japan, mit einem Hydroxypropylgehalt, einem Methoxygehalt und einem Phthalylgehalt von 5-9 %, 18-22 % bzw. 27-35 % und einem Molekulargewicht von 78.000 Dalton, bekannt unter der Marke HP55 und erhältlich vom selben Lieferanten.

**[0047]** Eine bevorzugte Beschichtung ist HPMCP HP50.

**[0048]** Die magensaftresistente Beschichtung kann auf herkömmliche Weise durchgeführt werden, z. B. durch Besprühen der Kerne mit einer Lösung der magensaftresistenten Beschichtung. Die Bezeichnung „Kern“, wie sie hierin verwendet wird, steht für Tabletten, Granulate, Pellets oder MPA- oder Mycophenolatsalz-Arzneimittelsubstanzen. Es sei auf die zahlreichen bekannten Beschichtungsverfahren hingewiesen, die auf dem Gebiet der Erfindung angewendet werden, z. B. Sprühbeschichtung in einem Fließbett, z. B. durch die bekannten Verfahren unter Verwendung von Vorrichtungen, die von Aeromatic, Glatt, Wurster oder Hüttlin erhältlich sind, in einer perforierten Pfanne durch das Accela-Cota-Verfahren oder durch das Tauchschwert-Beschichtungsverfahren. Bei solchen Verfahren werden die üblicherweise bei der Konfektherstellung verwendeten Zusatzstoffe eingesetzt.

**[0049]** Geeignete Lösungsmittel für die magensaftresistente Beschichtung sind beispielsweise organische Lösungsmittel, z. B. ein Alkohol wie Ethanol oder ein Gemisch aus Alkoholen, z. B. Ethanol und Isopropanol, ein Keton wie Aceton, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Gemische solcher Lösungsmittel, z. B. Ethanol/Aceton, z. B. 1:1 bis 10:1, wobei der Ethanolanteil bis zu 5 % Isopropanol enthalten kann.

**[0050]** Falls erwünscht, kann ein Weichmacher wie Di-n-butylphthalat oder Triacetin zu einer solchen Lösung zugesetzt werden, z. B. in einem Verhältnis zwischen Beschichtungsmaterial und Weichmacher von 1:0,05 bis 0,3.

**[0051]** Erfindungsgemäß wurde herausgefunden, dass es vorteilhaft ist, MPA oder Mycophenolatsalz in seiner wasserfreien Form einzusetzen. Schwierigkeiten bei der Beschichtung von Tabletten, die MPA oder Mycophenolatsalz in wasserfreier Form enthalten, unter Verwendung eines wässrigen Lösungsmittels können die Hydratbildung, z. B. verschiedene Grade der Hydratation, und die Bildung von Polymorphen der Arzneimittelsubstanz umfassen.

**[0052]** Um diesen und verwandten Schwierigkeiten zu begegnen, wurde nun überraschenderweise herausgefunden, dass eine nichtwässrige Beschichtung, z. B. eine organische Beschichtung, verwendet werden kann.

**[0053]** Gemäß der Erfindung werden magensaftresistente Tabletten, die MPA oder Mycophenolatsalz in ihrer wasserfreien Form enthalten, unter Verwendung einer organischen Beschichtung durch Optimierung der Menge des Beschichtungsmaterials und/oder Optimierung der Sprühbedingungen während des Beschichtungsprozesses erhalten. Die absolute Menge des Beschichtungsmaterials und die Sprühbedingungen können unter Berücksichtigung der besonderen gewünschten Eigenschaften der Tablette durch Routineexperimente ausgewählt und verwendet werden.

**[0054]** Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung in einer anderen Ausführungsform ein Verfahren zur Herstellung einer magensaftresistent beschichteten Tablette bereit, die MPA oder Mycophenolatsalz in wasserfreier Form umfasst, wobei das Verfahren das Auflösen/Dispergieren des Beschichtungsmaterials, z. B. Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, z. B. HPMCP HP50, und gegebenenfalls von Pigmenten, z. B. Eisenoxid, Indigo, z. B. Indigotine Lake und/oder Titandioxid, in einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch aus organischen Lösungsmitteln, z. B. Ethanol/Aceton (Gew./Gew.), und Aufsprühen der Lösung/Dispersion auf die Tabletten umfasst.

**[0055]** In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Vermeidung von Hydratbildung bereit, umfassend das Auflösen/Dispergieren des organischen Beschichtungsmaterials in einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch aus organischen Lösungsmitteln, z. B. wie bereits oben offenbart, und das Aufsprühen der Lösung/Dispersion auf die Tabletten.

**[0056]** Vorzugsweise kann das Beschichtungsmaterial in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, z. B. 10 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmtablette, verwendet werden.

**[0057]** Wünschenswerterweise ist das organische Lösungsmittel, z. B. Ethanol, im Wesentlichen wasserfrei und enthält z. B. weniger als 15 %, noch bevorzugter weniger als 10 %, insbesondere weniger als 5 % Wasser. Geeignet als Ethanol kann Ethanol 94 Gew.-% oder absolutes Ethanol sein.

**[0058]** Zum Beschichten kann ein Fließbettbeschichter oder ein perforierter Pfannenbeschichter verwendet werden.

**[0059]** Günstigerweise werden die Kerne vor dem Sprühen bei Raumtemperatur behandelt oder auf 40 °C erwärmt, z. B. mit warmer Luft von 40 bis 70 °C. Um ein Anhaften der Kerne zu vermeiden, wird der Sprühvorgang vorzugsweise in bestimmten Zeitabständen unterbrochen und die Kerne werden anschließend wieder aufgewärmt. Es ist jedoch auch möglich, ohne Unterbrechung des Sprühvorgangs vorzugehen, z. B. durch automatische Regelung der Sprühmenge unter Berücksichtigung der Temperatur der Abluft und/oder der Kerne.

**[0060]** Der Sprühdruck kann innerhalb weiter Bereiche variieren, im Allgemeinen werden zufriedenstellende Ergebnisse mit einem Sprühdruck von etwa 1 bis 70 bar, z. B. 20 bis 60 bar, vorzugsweise 40 bis 50 bar, z. B. für ein luftloses Spritzsystem, erhalten.

**[0061]** Die Erfindung stellt in einem anderen ihrer Aspekte ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten wie hierin weiter oben beschrieben bereit. Solche Tabletten können hergestellt werden durch

- (i) Mischen der Mycophenolsäure oder des Mycophenolatsalzes und pharmazeutisch unbedenklicher Zusatzstoffe,
- (ii) Granulieren einer in Schritt (i) erhaltenen Mischung,
- (iii) Verpressen des in Schritt (ii) erhaltenen Granulats und pharmazeutisch unbedenklicher Zusatzstoffe unter Bildung der Tablette

und (iv) Aufbringen einer magensaftresistenten Beschichtung auf die Mycophenolsäure oder das Mycophenolatsalz und/oder das Granulat und/oder die Tablette wie in Anspruch 1 definiert. Der Beschichtungsvorgang in Schritt (iv) kann gemäß einem oben spezifizierten Verfahren durchgeführt werden.

**[0062]** Der Granulierungsschritt (ii) kann eine Nassgranulierung, z. B. eine Sprühgranulierung, oder ein Mischverfahren mit hoher Scherung, Schmelzgranulierung oder Trockengranulierung, z. B. Walzenverdichtung, sein.

**[0063]** Wenn MPA und Mycophenolatsalz in allen oben angegebenen Schritten in ihrer wasserfreien Form verwendet werden, werden insbesondere der Granulierungsschritt (ii) und das Beschichtungsverfahren nur unter Verwendung von nichtwässrigen Lösungsmitteln, z. B. von organischen Lösungsmitteln, z. B. wie oben angegeben, durchgeführt. Vorzugsweise ist das organische Lösungsmittel, z. B. Ethanol, im Wesentlichen wasserfrei, z. B. wie oben angegeben.

**[0064]** Erfindungsgemäße Tabletten können auch durch direktes Verpressen einer Arzneimittelsubstanz und von Zusatzstoffen, umfassend Schritt (i) und Schritt (iii), in Abwesenheit von Schritt (ii), hergestellt werden.

**[0065]** Bei ungünstigen Arzneimittelsubstanzeigenschaften, z. B. bei einer geringen Schüttdichte der Arzneimittelsubstanz können Granulierungstechniken wie Schmelzgranulierung, Nassgranulierung oder Walzenverdichtung durchgeführt werden, gefolgt vom Verpressungsschritt. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung in einem Aspekt ein Verfahren gemäß Anspruch 1 bereit, umfassend

- (i) Mischen von MPA oder Mycophenolatsalz und pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoffen, z. B. eines oder mehrerer Bindemittel, z. B. Polyvinylpyrrollidon, und eines oder mehrerer Gleitmittel, z. B. kolloidales Siliciumdioxid, z. B. in einem Hochschermischer;
- (ii) Zugeben eines Lösungsmittels, z. B. von Ethanol, z. B. 94 Gew.-%, Benetzen/Kneten des Gemischs, z. B. in einem Hochschermischer, Nassgranulieren unter Verwendung von z. B. einem rotierenden Flügelrad, und Trocknen, z. B. in einem Wirbelschichttrockner;
- (iii) Zusetzen von pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoffen, z. B. gesiebten Zusatzstoffen, z. B. eines oder mehrerer Füllstoffe, z. B. Lactose, eines oder mehrerer Sprengmittel, z. B. vernetztes Polyvinylpyrrolidon, eines oder mehrerer Schmiermittel, z. B. Magnesiumstearat, und Mischen, z. B. in einem Containermischer;
- (iv) Unterziehen des in Schritt (iii) erhaltenen Gemischs einer Verpressung, z. B. in einer herkömmlichen Tablettiermaschine, z. B. in einer EK-0-Korsch-Exzentertablettiermaschine oder einer Rotationstablettiermaschine, vorzugsweise einer Rotationstablettiermaschine, z. B. bei einer Verpressung von mehr als 5 kN; und
- (v) Aufbringen einer magensaftresistenten Beschichtung auf die Mycophenolsäure oder das Mycophenolatsalz und/oder das Granulat und/oder die Tablette.

**[0066]** Eine gemäß der vorliegenden Erfindung erhaltene Tablette, die z. B. 190 mg Mycophenolatsalz und geeignete Zusatzstoffe in geeigneten Mengen enthält, wird vorzugsweise durch ein Verfahren hergestellt, bei dem die zur Herstellung der Tablette angewendete Verpressungskraft 15 bis 25 kN, vorzugsweise 20 kN, beträgt. Geeignete Zusatzstoffe in geeigneten Mengen für diesen Wirkstoff können 45 mg Lactose, 6,6 mg wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid, 3,25 mg Magnesiumstearat, 20 mg PVP, 10,25 mg Maisstärke und 32,5 mg vernetztes PVP sein. Für eine Tablette mit z. B. 385 mg Mycophenolatsalz, beträgt die zur Herstellung der Tablette verwendete Verpressungskraft 15 bis 35 kN, vorzugsweise 20 kN oder 30 kN. Die besondere minimale Verpressungskraft ist abhängig vom Wirkstoffgehalt in einer gegebenen Formulierung und hängt daher auch von der Menge und Art der vorhandenen Zusatzstoffe ab.

**[0067]** Die minimale Verpressungskraft kann für andere Formulierungen unter Verwendung von Routineexperimenten bestimmt werden.

**[0068]** Die Tablettenkerne können in ihrer Form variieren und beispielsweise eine runde, ovale, längliche, zylindrische oder jede andere geeignete Form aufweisen. Ein Merkmal der erfindungsgemäßen Tabletten ist ihre geringe Größe im Hinblick auf die Menge von darin enthaltenem MPA oder Mycophenolatsalz.

**[0069]** In einer bevorzugten Ausführungsform sind Tabletten, die durch das oben beschriebene Verpressungsverfahren erhalten werden, rund oder oval. Die Ränder der Tabletten können abgeschrägt oder abgerundet sein.

**[0070]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine Tablette zu einer runden Form mit folgenden Abmessungen verpresst: Durchmesser:Höhe 10,0-10,2 mm : 3,9 mm; oder zu einer Tablette mit einer ovalen Form mit den Abmessungen Länge:Breite:Höhe 17,0-17,2 : 6,7-6,9 : 5,9 mm.

**[0071]** Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten, die z. B. 190 mg Mycophenolatsalz enthalten, können außerdem eine Härte von 40 bis 140 N aufweisen, z. B. 60 bis 110 N, vorzugsweise 90 N. Die Tabletten, die z. B. 385 mg Mycophenolatsalz enthalten, können außerdem eine Härte von 90 bis 230 N, z. B. 110 bis 210 N, vorzugsweise 160 N, aufweisen. Die Tablettenhärte wird vorzugsweise gemäß dem Standardtest, z. B. unter Verwendung einer Schleuniger-6D-Tablettentestvorrichtung, bestimmt.

**[0072]** Falls gewünscht, können Tabletten, die nach einem wie oben angegebenen Verfahren hergestellt wurden, in z. B. eine Filmbeschichtungsmaschine, z. B. einen perforierten Pfannenbeschichter, z. B. gemäß einem Beschichtungsverfahren wie oben angegeben, z. B. mit einem Beschichtungsmaterial, das z. B. Hydroxypropylmethylcellulosephthalate und Pigmente, die in einem Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch gelöst/dispergiert sind, z. B. einem nichtwässrigen Lösungsmittel, z. B. Ethanol 94 Gew.-%/Aceton-Gemisch, beschichtet werden, um z. B. eine Filmtablette zu erhalten.

**[0073]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann eine beschichtete Tablette eine runde Form mit den Abmessungen Durchmesser:Höhe 10,1-10,7 mm : 4,2 mm; oder eine ovale Form mit den Abmessungen Länge:Breite:Höhe 17,2-18,0 : 6,9-7,5 : 6,3 mm aufweisen.

**[0074]** Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten können außerdem mit einer beliebigen farblosen oder gefärbten Beschichtung gefärbt sein und die Tabletten oder die Beschichtung können markiert sein, um ihnen ein individuelles Aussehen zu verleihen und sie sofort erkennbar zu machen. Die Verwendung von Farbstoffen kann dazu dienen, das Aussehen zu verbessern sowie die Zusammensetzungen zu identifizieren. Farbstoffe, die zur Verwendung in der Pharmazie geeignet sind, umfassen typischerweise Carotinoide, Eisenoxide, Titandioxide, Indigotin, z. B. Indigotine Lake, oder Chlorophyll. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Tabletten mit einem Aufdruckcode gekennzeichnet.

**[0075]** Verfahren, die verwendet werden können, können herkömmliche oder auf dem Fachgebiet bekannte sein oder auf Verfahren basieren, wie sie z. B. in L. Lachman et al. The Theorie and Practice of Industrial Pharmacy, 3. Auflage, 1986, H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Auflage. (Springer Verlag, 1971) und Remington's Pharmaceutical Sciences, 13. Aufl., (Mack Publ., Co., 1970) oder späteren Ausgaben beschrieben sind.

**[0076]** Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten eignen sich als Immunsuppressiva, wie durch Standardtests angezeigt.

**[0077]** Die Aktivität und Eigenschaften der Tabletten können in wie folgt bestimmt werden:

- a) in klinischen Studien, z. B. durch Beobachtung der ersten akuten Abstoßungsepisoden oder des Behandlungsversagens sechs Monate nach Transplantation der Nieren oder Aufrechterhaltung eines abstoßungsfreien Zustands innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Behandlung mit der Erfindung. Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten werden in einer Dosis im Bereich von 0,5 bis 2,0 g/Tag, z. B. 1,5 g/Tag, verabreicht und verringern die akuten Abstoßungsraten, wenn sie während des Zeitraums um die Transplantationsoperation verabreicht werden, und sie halten bei Patienten, die 3 Monate oder länger nach der Transplantation sind, einen abstoßungsfreien Zustand aufrecht. Somit können die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten während der ersten 72 Stunden nach der Transplantation in einer Dosis von 0,5 g verabreicht werden, die zweimal täglich in Kombination mit einem herkömmlichen Steroid und Cyclosporin verabreicht wird, z. B. NEORALR<sup>R</sup>, für das die Cyclosporindosis die herkömmliche Dosis ist, z. B. 8 ± 3 mg/kg für Nierentransplantationen. Die Sterioddosis ist 4 Tage nach der Transplantation in einer Menge von 2,5 mg/kg, danach 1 Woche lang in einer Menge von 1 mg/kg, danach 2 Wochen lang

in einer Menge von 0,6 mg/kg und danach 1 Monat lang in einer Menge von 0,3 mg/kg für Prednison zu verabreichen, und

b) in Tierversuchen, z. B. durch Beobachtung der Nieren-Allotransplantat-Reaktion bei Ratten. In diesem Test wird eine Niere einer weiblichen Fisher-344-Ratte unter Verwendung einer Ende-zu-Ende-Anastomose auf das Nierengefäß einer einseitig (links) nephrektomierten WF-Empfängerratte transplantiert. Auch die Ureteranastomose verläuft von Ende zu Ende. Die Behandlung beginnt am Tag der Transplantation und wird 14 Tage lang fortgesetzt. Eine kontralaterale Nephrektomie wird sieben Tage nach der Transplantation durchgeführt, wobei der Empfänger auf die Leistung der Spenderniere angewiesen ist. Das Überleben des Transplantatempfängers wird als Parameter für ein funktionelles Transplantat herangezogen. Typische Dosen der gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten liegen bei 1 bis 30 mg/kg p. o.

**[0078]** Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten eignen sich insbesondere für die folgenden Zustände:

a) Behandlung oder Prävention der Abstoßung von Organen, Geweben oder zellulären Allotransplantaten oder Xenotransplantaten, z. B. zur Behandlung von Empfängern von z. B. Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren-, Darm-, Pankreas-, Haut-, Pankreas-Inselzellen-, Nervenzellen- oder Hornhauttransplantaten; einschließlich der Behandlung oder Prävention einer akuten Abstoßung; Behandlung und Prävention einer hyperakuten Abstoßung, z. B. im Zusammenhang mit der Abstoßung von Xenotransplantaten; und Behandlung oder Prävention von chronischer Abstoßung, z. B. in Verbindung mit einer Transplantatgefäßerkrankung. Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten sind auch zur Behandlung oder Prävention einer Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit, wie nach einer Knochenmarktransplantation, indiziert.

b) Behandlung oder Prävention von Autoimmunerkrankungen, z. B. immunvermittelten Erkrankungen und entzündlichen Zuständen, insbesondere entzündlichen Zuständen mit einer Ätiologie, die eine immunologische Komponente wie Arthritis (zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Erkrankungen einschließt. Spezifische immunvermittelte Erkrankungen, für die die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten eingesetzt werden können, umfassen autoimmune hämatologische Störungen, einschließlich, ohne Einschränkung, hämolytischer Anämie, aplastischer Anämie, reiner Erythrozytenanämie und idiopathischer Thrombozytopenie), systemischen Lupus erythematoses, Polychondritis, Sklerodome, Wegener-Granulose, Dermatomyositis, Polymyositis, chronisch aktive Hepatitis, primäre Zirrhose, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson-Syndrom, Pemphigus, idiopathische Sprue, entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), endokrine Ophthalmopathie, Graves-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, juvenilen Diabetes (Diabetes mellitus Typ 1), nicht infektiöse Uveitis (anterior und posterior), Keratokonjunktivitis sicca und vernale Keratokonjunktivitis, interstitielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis, Vaskulitis, Glomerulonephritiden (mit und ohne nephrotischem Syndrom, z. B. einschließlich idiopathischem nephrotischem Syndrom oder Minimal-Change-Nephropathie) und juvenile Dermatomyositis.

**[0079]** Eine geeignete Dosierung variiert natürlich, z. B. abhängig von dem zu behandelnden Zustand (zum Beispiel dem Krankheitstyp oder der Art der Resistenz), dem verwendeten MPA-Salz, der gewünschten Wirkung und der Art der Verabreichung.

**[0080]** Im Allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Ergebnisse bei der Verabreichung erhalten, z. B. oral in Dosierungen in der Größenordnung von 1 bis 30 mg Salz pro kg Tierkörpergewicht pro Tag, auf einmal oder in geteilten Dosen bis zu 4-mal pro Tag verabreicht. Geeignete Tagesdosen für Patienten liegen somit in der Größenordnung von 200 mg bis 3 g p. o. Salz, z. B. bei 50 bis 100 % von Mycophenolatmofetil. Für das bevorzugte Mononatriumsalz beträgt die Dosierung des Salzes etwa zwei Drittel derjenigen von Mycophenolatmofetil.

**[0081]** Die Bioverfügbarkeitseigenschaften können auf herkömmliche Weise bestimmt werden, z. B. durch orale Verabreichung an Beagle-Hunde. Dosierungen sind typischerweise 50 mg Salz/Tier, z. B. 3-5 mg Salz/kg Tierkörpergewicht. Hunde sind erwachsen (ca. 10 kg, z. B. 6-14 kg) und nüchtern. Drei Stunden nach Verabreichung werden 200 g Futter verabreicht. Vor der Verabreichung und 10, 30 und 45 Minuten, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung werden Blutproben aus der Vena cephalica entnommen. Die Plasmagehalte an freiem MPA werden durch HPLC-Analyse (mit UV-Detektion) bestimmt.

**[0082]** Die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten, die eine therapeutisch wirksame Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz enthalten, können als einziger Wirkstoff oder mit einem anderen Immunsuppressivum, z. B. zusammen mit der gleichzeitigen oder getrennten Verabreichung anderer Immunsuppressiva, beispielsweise bei immunsuppressiven Anwendungen wie der Prävention oder Behandlung von Transplantat-

gegen-Wirt-Erkrankungen, Transplantatabstoßung oder immunvermittelten Erkrankungen, verwendet werden. Zum Beispiel können die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten in Kombination mit Cyclosporinen oder Ascomycinen oder ihren immunsuppressiven Analoga, z. B. Cyclosporin A, FK-506 (Tacrolimus) usw., Rapamycin oder einem Derivat davon, z. B. 40-O-(2-Hydroxyethyl)rapamycin, einem Derivat wie z. B. in der WO 95/14023 und 99/15530 offenbart, z. B. ABT578, oder Rapalogen wie z. B. in der WO 98/02441 und W001/14387 offenbart, z. B. AP23573; einem Lymphozyten-Homing-Mittel, z. B. FTY720 (2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propan-1,3-diol, in freier Form oder in einer pharmazeutischen Salzform, z. B. als Hydrochlorid), Corticosteroïden; Cyclophosphamid; Azathioprin; Methotrexat; Brequinar; Leflunomid; Mizoribin; Desoxyspergualin; oder immunsuppressiven monoklonalen Antikörpern, z. B. monoklonalen Antikörpern gegen Leukozytenrezeptoren, z. B. MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CTLA4, B7, CD40, CD45 oder CD58 oder ihre Liganden; oder anderen immunmodulatorischen Verbindungen verwendet werden. Eine bevorzugte Kombination umfasst eine erfindungsgemäße Zusammensetzung und Rapamycin oder ein Derivat davon, z. B. wie oben angegeben, z. B. 40-O-(2-Hydroxyethyl)rapamycin und/oder ein Lymphozyten-Homing-Mittel, z. B. g FTY720.

**[0083]** Wenn die gemäß der Erfindung erhaltenen Tabletten zusammen mit solchen anderen Immunsuppressiva verabreicht werden, können die Dosierungen der anderen Immunsuppressiva reduziert werden, z. B. auf die Hälfte bis ein Drittel ihrer Dosierungen, wenn sie alleine verwendet werden.

**[0084]** Repräsentative Dosen für Ciclosporin, die verwendet werden sollen, sind z. B. 1 bis 10, z. B. 1 bis 2 mg/kg/Tag. Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Tabletteninhalt	Beispiel 1 mg (% des Kerns; % der beschichteten Tablette)	Beispiel 2 mg
Mycophenolat-Natrium	192,4 <sup>1</sup> (62,1; 54,2)	384,8 <sup>2</sup>
Lactose, wasserfrei (1.1)	45 (14,5; 12,7)	90
Crospovidone® (1.2)	32,5 (10,5; 9,2)	65
Povidone® K30 (1.3)	20 (6,5; 5,6)	40
Maisstärke (1.2)	10,25 (3,3; 2,9)	20,5
Kolloidales Siliciumdioxid, wasserfrei (1.4)	6,6 (2,1; 1,9)	13,2
Magnesiumstearat (1.5)	3,25 (1; 0,9)	6,5
Gesamt (Kern)	310 (100; 87,4)	620
magensaftresistente Beschichtung		
HPMCP HP50	42 (-; 11,8)	65
Eisenoxidgelb	0,078	0,167
Eisenoxidrot		0,167
Titandioxid	2,883(-; 0,8)	4,666
Indigotine Lake	0,039	-
Gesamt (Beschichtung)	45 (-, 12,6)	70
Gesamte beschichtete Tablette	355 (145/100)	690
Ethanol 94 Gew.-%, den. <sup>3</sup> (Granulierungs- und Beschichtungsflüssigkeit)		
Aceton <sup>3</sup> (Beschichtungsflüssigkeit)		

	Beispiel 1	Beispiel 2
Tabletteninhalt	mg (% des Kerns; % der beschichteten Tablette)	mg
<sup>1</sup> Äquivalent zu 180 mg Myco phenolsäure		
<sup>2</sup> Äquivalent zu 360 mg Myco phenolsäure		
<sup>3</sup> Verloren während der Filmbeschichtungstrocknungsstufe		

## Verfahren

**[0085]** Die Tablettenbestandteile Mycophenolat-Natrium, Povidone® K30, Siliciumdioxid, kolloidal wasserfrei werden

- (i) gemischt;
- (ii) unter Verwendung von Ethanol 94 Gew.-% nassgranuliert;
- (iii) mit wasserfreier Lactose, Maisstärke, Crospovidone® und Magnesiumstearat vermischt; und zu Tabletten gepresst, vorzugsweise mit 20 kN.
- (iv) Die Tabletten werden in einem perforierten Pfannenbeschichter mit einer Lösung der Beschichtungsbestandteile in Ethanol (mit 5 % Isopropanol)/Aceton beschichtet. Die Tabletten bestehen den hierin beschriebenen Test für magensaftresistente Beschichtungen und zerfallen nicht innerhalb von 2 Stunden in künstlichen Magensaften (pH 1, HCl). Die Zusammensetzungen sind stabil, z. B. für 2 Jahre, mit einem Zerfall von weniger als 5 % Mycophenolsäuregehalt bei Raumtemperatur.

**[0086]** Durch das vorstehende Verfahren können die folgenden Tabletten (beschichtet und unbeschichtet) erhalten werden:

## Beispiel 3

Tabletteninhalt	mg
Mycophenolat- Natrium	342*
Lactose, wasserfrei (1.1)	80
Crospovidone® (1.2)	57,80
Povidone® K30 (1.3)	35,50
Maisstärke (1.2)	18,20
Kolloidales Siliciumdioxid, wasserfrei (1.4)	11,70
Magnesiumstearat (1.5)	5,80
Gesamt (Kern)	551
magensaftresistente Beschichtung	
HPMCP HP50	60
Gesamte Tablette	611

\*äquivalent zu 320 mg MPA

## Beispiel 4

**[0087]** Ein Granulat wird unter Verwendung des organischen Nassgranulierungsverfahrens hergestellt, Ethanol abs. wird als Granulierungsflüssigkeit verwendet.

Mycophenolat- Natrium	192,3*
Lactose 200 mesh (1.1)	147,7
Crosscarmellose (1.2)	100,0
Povidone® K30 (1.3)	35,0

Kolloidales Siliciumdioxid, wasserfrei (1.4)	20,0
Magnesiumstearat	5,0
Gesamt	500

**[0088]** Dieses Granulat kann weiter mit Zusatzstoffen vermischt und zu Tabletten gepresst werden.

#### Magensaftresistente Beschichtung

HPMCP HP50	60
Gesamte Tablette	560

---

\*äquivalent zu 190 mg MPA

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer magensaftresistent beschichteten Tablette, die eine pharmakologisch wirksame Menge von Mycophenolsäure oder Mycophenolatsalz umfasst, wobei die Mycophenolsäure bzw. das Mycophenolatsalz in einer Menge von 20 Gew.-% bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Dosierungsform einschließlich der magensaftresistenten Beschichtung, vorliegt, wobei die Mycophenolsäure bzw. das Mycophenolatsalz in einer im Wesentlichen wasserfreien Form vorliegt, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:
  - (i) das Mischen der Mycophenolsäure bzw. des Mycophenolatsalzes mit pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoffen,
  - (ii) das Granulieren einer in Schritt (i) erhaltenen Mischung,
  - (iii) das Verpressen des in Schritt (ii) erhaltenen Granulats und pharmazeutisch unbedenklicher Zusatzstoffe unter Bildung der Tablette und
  - (iv) das Aufbringen einer magensaftresistenten Beschichtung auf die Mycophenolsäure bzw. das Mycophenolatsalz und/oder das in Schritt (ii) erworbene Granulat und/oder die in Schritt (iii) erworbene Tablette, wobei Schritt (ii) und (iv) unter Anwendung von ausschließlich nicht wässrigen Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei Schritt (ii) fakultativ ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Tablette Mycophenolat-Natriumsalz in kristalliner Form enthält.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Tablette kristallines Mycophenolat-mononatriumsalz enthält.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mycophenolsäure bzw. das Mycophenolatsalz in einer Menge von 45 Gew.-% bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Dosierungsform einschließlich der magensaftresistenten Beschichtung, vorliegt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mycophenolsäure bzw. das Mycophenolatsalz in einer Menge von 50 Gew.-% bis 65 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Dosierungsform einschließlich der magensaftresistenten Beschichtung, vorliegt.

Es folgen keine Zeichnungen