



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/14

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 328 639 1
(31) 121233/88

(22) 16.05.89
(32) 18.05.88

(44) 24.10.90
(33) JP

(71) siehe (73)
(72) Saeki, Yasuharu; Koyama, Noritoshi; Watanabe, Sumio; Aoki, Shigeru, JP
(73) Eisai Co., Ltd., Tokyo, JP
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung einer peroralen Präparation einer säure-instabilen Verbindung

(55) Präparation peroral-Herstellung; säurestabil;
Verbindungen enthaltend; säure-instabil; Kern; zwei
Schichten umhüllt

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
einer peroralen Präparation einer säure-instabilen
Verbindung, gekennzeichnet durch die Beschichtung eines
Kerns, der die säure-instabile Verbindung enthält, mit einer
ersten Schicht, die aus einem schlecht wasserlöslichen,
filmbildenden Material und feinen Teilchen eines schlecht
wasserlöslichen Stoffes, der in dem Material suspendiert
ist, besteht, und eine Beschichtung der ersten Schicht mit
einer zweiten Schicht mit einem enterischen Film. Die
säure-instabile Verbindung ist ein Benzimidazol-Derivat.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Präparation einer säure-instabilen Verbindung, **gekennzeichnet** durch die Beschichtung eines Kerns, der die säure-instabile Verbindung enthält, mit einer ersten Schicht, die aus einem schlecht wasserlöslichen, filmbildenden Material und aus feinen Teilchen eines schlecht wasserlöslichen Stoffes, in Form einer Suspension besteht, und durch die anschließende Beschichtung der ersten Schicht mit einer zweiten Schicht mit einem enterischen Film.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß der Kern eine pharmakologisch wirksame Menge einer pharmakologisch wirksamen, säure-instabilen Verbindung enthält.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß die säure-instabile Verbindung ein Benzimidazol-Derivat ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß die säure-instabile Verbindung das Natriumsalz des 2-((4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazols ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß der Stoff aus der Gruppe Magnesiumoxid, Kieselsäure, Calciumsilikat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Aluminiumhydroxid, Calciumstearat, Magnesiumstearat und Saccharosefettsäureestern und das Material aus der Gruppe Ethylcellulose und Polyvinylacetat ausgewählt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß das Gewichtsverhältnis des Stoffes zu dem Material nicht weniger als 5% beträgt.
7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß der enterische Film aus einem der folgenden Materialien hergestellt wird: Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, einem Copolymer aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, Polyvinylacetatphthalat.
8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß die zweite Schicht einen Weichmacher enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger stabilsierter peroraler Präparationen, die eine säure-instabile Verbindung enthalten, und zur Behandlung von Magengeschwüren verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Benzimidazol-Derivate mit einer die H^+-K^+ -ATPase inhibierenden Wirkung, die sich gegenwärtig in der Entwicklung befinden, sind zur Behandlung von Magengeschwüren geeignet, da sie die Abgabe der Magensäure intensiv unterdrücken. Da diese Verbindungen intensive und andauernde Wirkungen aufweisen, ziehen sie die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit als neuartige Medikamente zur Behandlung von Magengeschwüren auf sich und können Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidine ersetzen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß 2-((4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-Benzimidazol in Form des Natriumsalzes eine besondere intensive Wirkung bei der Unterdrückung der Abgabe von Magensäure und eine entsprechend lange Wirkungsdauer aufweist. So wird erwartet, daß diese Verbindung von klinischer Bedeutung ist. Die oben genannten Benzimidazol-Derivate weisen jedoch eine schlechte Stabilität auf. Insbesondere werden sie in Gegenwart von Feuchtigkeit oder in sauren oder neutralen wäßrigen Lösungen schnell zersetzt oder verfärbt. Wenn diese Verbindungen in Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung verarbeitet werden sollten, müßten sie deshalb mit einer enterischen Beschichtung versehen werden, um dadurch ihre Zersetzung durch die Magensäure zu verhindern. Eine enterische Beschichtung ist jedoch ein saures Material, das unter sauren Bedingungen in Wasser unlöslich, jedoch unter neutralen oder alkalischen Bedingungen löslich in Wasser ist. So kann die Beschichtung eines Kerns, der eine säure-instabile Verbindung darstellt, z. B. ein Benzimidazol-Derivat mit einer solchen enterischen Beschichtung im allgemeinen die Zersetzung dieser säure-instabilen Verbindung bewirken. Ein solcher Abbau tritt sogar während der Stufe der enterischen Beschichtung durch ein übliches Verfahren, z. B. bei Verwendung eines Fließbett-Beschichters ein, was zu einer Verfärbung der Oberfläche des Kerns führt. Weiterhin können die Lagerstabilität des beschichteten Kerns sowie die Stabilität in einer Lösung desselben mit saurem pH-Wert dadurch vermindert werden.

Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, wird in den Japanischen Offenlegungsschriften Nr. 258316/1987 und Nr. 258320/1987 jeweils ein Verfahren beschrieben, daß darin besteht, den Kern, der eine säure-instabile Verbindung enthält, mit einer Zwischenschicht aus einem Material, das in Wasser löslich oder durch Wasser zersetzbar ist, und anschließend dieses System mit einer enterischen Beschichtung zu beschichten. Diese Verfahren können jedoch eine säure-instabile Verbindung nicht ausreichend stabilisieren und daher wird eine weitere Verbesserung erforderlich.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer peroralen Präparation einer säure-instabilen Verbindung bereitgestellt, wobei eine ausreichende Stabilisierung der säure-instabilen Verbindung gewährleistet ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde ein Verfahren, das eine verbesserte Stabilisierung einer in einem Kern enthaltenen säure-instabilen Verbindung aufweist, zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die herkömmlichen Verfahren dadurch verbessert werden, daß dieser Kern mit einer Zwischenschicht aus sowohl feinen Teilchen eines schlecht wasserlöslichen Materials und eines schwer wasserlöslichen, filmbildenden Materials beschichtet wird.

Dementsprechend wird durch diese Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer peroralen Präparation einer säure-instabilen Verbindung zur Verfügung gestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Kern, der eine säure-instabile Verbindung enthält, mit einem in Wasser schlecht löslichen, filmbildenden Material, das darin suspendiert ein in Wasser schlecht lösliches feines Material enthält, beschichtet wird und anschließend mit einer enterischen Beschichtung versehen wird.

Eine erfindungsgemäß hergestellte perorale Präparation einer säure-instabilen Verbindung besteht aus (1) einem Kern, der die säure-instabile Verbindung enthält, (2) einer ersten Schicht, die auf dem Kern angebracht ist und aus einem schlecht wasserlöslichen, filmbildenden Material und aus feinen Teilchen einer schlecht in Wasser löslichen Substanz, die in dem ersten Material suspendiert sind, besteht und (3) einer zweiten Schicht, die auf die erste Schicht geschichtet ist und aus einem enterischen Film besteht. Die säure-instabile Verbindung ist vorzugsweise ein Benzimidazol-Derivat.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Benzimidazol-Derivate werden in der EP A 268.956 beschrieben.

Der Kern kann eine pharmakologisch wirksame Menge einer pharmakologisch wirksamen, säure-instabilen Verbindung enthalten. Eine am meisten bevorzugte, säure-instabile Verbindung ist das Natriumsalz von 2-((4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazol.

Es wird bevorzugt, daß das Gewichtsverhältnis der Substanz zu dem Material nicht unter 5% liegt.

Nun wird diese Erfindung im Detail beschrieben. Der Begriff „Kern“, wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf solche, wie sie für die orale Verabreichung, z. B. in Form von Tabletten, Granulaten, feinen Pulvern und Kapseln, verwendet werden. Der Kern kann auf übliche Art und Weise hergestellt werden. So kann z. B. ein Kern in Tablettenform dadurch erhalten werden, daß eine säure-instabile Verbindung mit Verdünnungsmitteln wie Mannit oder Lactose und Bindemitteln wie Hydroxypropylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon vermischt wird, das so erhaltene Gemisch durch Fließbett-Granulierverfahren oder Umwälzung granuliert wird und schließlich das Granulat tablettiert wird. Als die säure-instabile Verbindung kann ein Benzimidazol-Derivat, insbesondere das Natriumsalz des 2-((4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazols, im folgenden hier einfach als das Material S bezeichnet, vorteilhafterweise verwendet werden.

Beispiele für das schwer wasserlösliche feine Material, das als die Zwischenschicht in dieser Erfindung verwendet werden soll, sind unter anderem Magnesiumoxid, Kieselsäure, Kalziumsilikat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Aluminiumhydroxid, Kalziumstearat, Magnesiumstearat und Saccharose-Fettsäureester. Entsprechend dieser Erfindung kann einer dieser Stoffe oder ein Gemisch davon verwendet werden.

Beispiele für das schlecht wasserlösliche, filmbildende Material sind unter anderem Ethylcellulose und Polyvinylacetat. Es wird bevorzugt, wenigstens 5 Gew.-%, noch bevorzugter wenigstens 10 Gew.-% des schlecht wasserlöslichen feinen Materials, bezogen auf das schlecht wasserlösliche, filmbildende Material, zu verwenden. Wenn das Verhältnis des feinen Materials zu dem filmbildenden Material unter 5 Gew.-% liegt, erfordert die Auflösung des Kerns eine längere Zeit und dadurch wird dann die Freisetzung des aktiven Bestandteils verzögert. Das Verhältnis des feinen Materials zu dem filmbildenden Material kann bis zu einem solchen Wert erhöht werden, daß die Beschichtungsverfahren dadurch nicht behindert werden.

Entsprechend dieser Erfindung kann die Herstellung der Zwischenschicht durch Beschichtung des Kerns mit sowohl dem genannten schlecht wasserlöslichen feinen Material als auch dem genannten schlecht wasserlöslichen, filmbildenden Material auf die folgende Art und Weise durchgeführt werden. Dementsprechend wird das filmbildende Material in einem Lösungsmittel wie Ethanol gelöst und anschließend das feine Material in dieser Lösung sorgfältig suspendiert, wobei z. B. ein Polytron® verwendet wird. Die so erhaltene Suspension kann auf den Kern aufgesprüht werden, wobei übliche Verfahren angewendet werden, z. B. ein Fließbettbeschichter verwendet wird, wodurch die als Ziel formulierte Zwischenschicht auf den Kern aufgezogen wird.

Anschließend wird der so beschichtete Kern weiter mit einer enterischen Beschichtung versehen, wodurch eine stabilisierte perorale Präparation einer säure-instabilen Verbindung nach dieser Erfindung hergestellt wird. Die Beschichtung mit einer enterischen Beschichtung kann auf übliche Art und Weise durchgeführt werden. So kann das zur enterischen Beschichtung verwendete Material in einem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, gegebenenfalls zusammen mit einem Weichmacher. Die so hergestellte Lösung wird auf den mit einer Zwischenschicht beschichteten Kern aufgebracht, wobei übliche Verfahren, z. B. ein Fließbettbeschichter, verwendet werden.

Beispiele für das Material für die enterische Beschichtung, das erfindungsgemäß verwendet werden kann, sind unter anderem Hydroxypropylmethylcellulosephthalsäureester, Celluloseacetatphthalat, Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymer und Polyvinylacetatphthalat.

Ausführungsbeispiele

Zur weiteren Erläuterung dieser Erfindung und nicht zum Zwecke ihrer Begrenzung werden die folgenden Beispiele gegeben. Darin sind alle Teile und Prozente auf das Gewicht bezogen, wenn nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1

Das Material S, Mannit und Magnesiumoxid werden miteinander vermischt. Zu dem so erhaltenen Gemisch wird eine Lösung von Hydroxypropylcellulose in Ethanol hinzugegeben. Das Gemisch wird granuliert, getrocknet und durch ein 28-mesh-Sieb gegeben, wodurch ein Granulat (A) erhalten wird. Getrennt davon wird kristalline Cellulose mit Maisstärke und einer wäßrigen Lösung von Hydroxypropylcellulose vermischt. Das so erhaltene Gemisch wird granuliert, getrocknet und durch ein 28-mesh-Sieb gegeben, wodurch das Granulat (B) hergestellt wird. Die Granulate (A) und (B), Carboxymethylcellulose, Talkum und Magnesiumstearat werden miteinander vermischt und in eine Einstufen-Tablettiermaschine (hergestellt von Okada Seiko K.K.) gegeben und verarbeitet. Auf diese Weise wurden unbeschichtete Tabletten der folgenden Zusammensetzung, die jeweils 120,2mg wogen, hergestellt.

Zusammensetzung:	Teile
Material S	5
Mannit	45,3
Magnesiumoxid	40
Hydroxypropylcellulose	2,5
Kristalline Cellulose	10
Maisstärke	10
Carboxymethylcellulose, Calciumsalz	5
Talkum	2
Magnesiumstearat	0,2

60g Ethylcellulose wurden in 540g Ethanol gelöst und 40g Kieselgel in der so erhaltenen Lösung dispergiert. Die unbeschichteten Tabletten, die oben hergestellt wurden, wurden mit dieser Dispersion unter Verwendung eines Fließbettbeschichters (GLATT WSG-3) mit einer Zwischenschicht beschichtet. Auf diese Weise wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten erhalten, die jeweils 122,8mg wogen.

Als nächstes wurden 300g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 15g Titandioxid, 30g Talkum und 30g Glycerolfettsäureester (Myvacet® 9-40T) in einem Gemisch aus 80% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben beschriebenen Tabletten wurden mit der so hergestellten Lösung in einem Fließbettbeschichter beschichtet. Auf diese Weise wurden enterische Tabletten, die jeweils 131,7mg wiegen, hergestellt.

Beispiel 2

50g Ethylcellulose wurden in 500g Ethanol gelöst und in dieser Lösung 50g Magnesiumoxid dispergiert. Die unbeschichteten Tabletten, die in Beispiel 1 hergestellt worden waren, wurden mit dieser Dispersion mit einer Zwischenschicht versehen. So wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten, die jeweils 122,6mg wiegen, hergestellt. Als nächstes wurden 300g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 15g Titandioxid, 30g Talkum und 30g eines Glycerolfettsäureesters (Myvacet 9-40T) in einem Gemisch aus 80% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben beschriebenen, mit einer Zwischenschicht beschichteten Tabletten wurden dann in einem Fließbettbeschichter mit der so hergestellten Lösung beschichtet. Es wurden auf diese Weise enterische Tabletten, die jeweils 132,0mg wiegen, hergestellt.

Beispiel 3

Das Material S wurde mit Mannit vermischt. Zu der so hergestellten Mischung wurde eine Lösung von Hydroxypropylcellulose in Ethanol hinzugefügt. Das so hergestellte Gemisch wurde granuliert, getrocknet und durch ein 28-mesh-Sieb gegeben, wodurch ein Granulat (A) hergestellt wurde, das mit kristalliner Cellulose, Maisstärke, dem Kaliumsalz der Carboxymethylcellulose, Talkum und Magnesiumstearat vermischt wurde. Das Gemisch wurde in einer Einstufen-Tablettiermaschine tablettiert, so daß unbeschichtete Tabletten der folgenden Zusammensetzung erhalten wurden, die jeweils 99,7mg wiegen.

Zusammensetzung	Teile
Material S	5
Mannit	65,3
Hydroxypropylcellulose	2,5
Kristalline Cellulose	10
Maisstärke	10
Carboxymethylcellulose, Calciumsalz	5
Talkum	2
Magnesiumstearat	0,2

60g Ethylcellulose wurden in 540g Ethanol gelöst und 6g Kieselsäure in der so erhaltenen Lösung dispergiert. Die oben hergestellten unbeschichteten Tabletten wurden mit dieser Dispersion in einem Fließbett-Beschichter mit einer Zwischenschicht beschichtet. So wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten, die jeweils 102,5mg wiegen, hergestellt. Als Nächstes wurden 300g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 15g Titandioxid, 30g Talkum und 30g Glycerolfettsäureester (Myvacet 9-40T) in einem Gemisch aus 80% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben hergestellten, mit einer Zwischenschicht beschichteten Tabletten wurden mit dieser Lösung in einem Fließbettbeschichter weiter beschichtet. Auf diese Weise wurden enterische Tabletten hergestellt, die jeweils 112,2mg wiegen.

Vergleichsbeispiel

30g Hydroxypropylcellulose wurden in 600g Ethanol gelöst. Die unbeschichteten Tabletten, die in Beispiel 1 hergestellt worden waren, wurden mit dieser Lösung in einem Fließbettbeschichter mit einer Zwischenschicht beschichtet. So wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten hergestellt, die jeweils 122,8mg wiegen. Als nächstes wurden 300g

Hydroxypropylmethylcellulose, 15 g Titandioxid, 30 g Talkum und 30 g Glycerolfettsäureester (Myvacet 9-40T) in einem Gemisch aus 80% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben bezeichneten mit einer Zwischenschicht versehenen Tabletten wurden mit der so hergestellten Lösung weiter beschichtet. Es wurden auf diese Weise enterische Tabletten hergestellt, die jeweils 131,4 mg wiegen.

Beispiel 4

60 g Ethylcellulose wurden in 740 g Ethanol gelöst und in dieser Lösung 80 g eines speziellen Calciumsilikates dispergiert. Die in Beispiel 3 hergestellten, unbeschichteten Tabletten wurden mit der so hergestellten Dispersion mit einer Zwischenschicht beschichtet. Es wurden auf diese Weise Tabletten mit einer Zwischenschicht hergestellt, die jeweils 101,9 mg wiegen. Als Nächstes wurden 300 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 15 g Titandioxid, 30 g Talkum und 30 g Glycerolfettsäureester (Myvacet® 9-40T) in einem Gemisch aus 80% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben hergestellten, mit einer Zwischenschicht beschichteten Tabletten wurden mit der so hergestellten Lösung weiter beschichtet. Es wurden auf diese Weise enterische Tabletten hergestellt, die jeweils 112,0 mg wiegen.

Beispiel 5

60 g Ethylcellulose wurden in 540 g Ethanol gelöst, und in der so hergestellten Lösung wurden 30 g Calciumstearat und 30 g Saccharosedi- und -tristearat dispergiert. Die in Beispiel 3 hergestellten, unbeschichteten Tabletten wurden mit der so hergestellten Dispersion mit einer Zwischenschicht beschichtet. Auf diese Weise wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten hergestellt, die jeweils 100,8 mg wiegen. Als Nächstes wurden 300 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 15 g Titandioxid, 30 g Talkum und 30 g eines Glycerolfettsäureesters (Myvacet 9-40T) in einem Gemisch aus 80% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben hergestellten, mit einer Zwischenschicht beschichteten Tabletten wurden mit der so hergestellten Lösung weiter beschichtet. Es wurden auf diese Weise enterische Tabletten hergestellt, die jeweils 109,5 mg wiegen.

Beispiel 6

60 g Ethylcellulose wurden in 540 g Ethanol gelöst, und in der so hergestellten Lösung wurden 30 g Magnesiumcarbonat dispergiert. Die unbeschichteten Tabletten, die in Beispiel 3 hergestellt worden waren, wurden mittels der so hergestellten Dispersion mit einer Zwischenschicht beschichtet. Auf diese Weise wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten hergestellt, die jeweils 102,0 mg wiegen. Als nächstes wurden 300 g eines Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymeren, 15 g Titandioxid, 30 g Talkum und 30 g Triäcetyl-glycerol in einem Gemisch aus Ethanol und Methylenchlorid gelöst und/oder dispergiert. Die oben hergestellten, mit einer Zwischenschicht beschichteten Tabletten wurden mit der so hergestellten Lösung weiter beschichtet. Auf diese Weise wurden enterische Tabletten hergestellt, die jeweils 112,5 mg wiegen.

Beispiel 7

60 g Polyvinylacetat wurden in einem Gemisch aus Ethanol und Methylenchlorid (1:1) gelöst, und zu dieser Lösung wurden 60 g Magnesiumoxid zugegeben und darin dispergiert. Die in Beispiel 3 hergestellten, unbeschichteten Tabletten wurden mit der so hergestellten Dispersion beschichtet und eine Zwischenschicht erhalten. Auf diese Weise wurden mit einer Zwischenschicht beschichtete Tabletten hergestellt, die jeweils 101,0 mg wiegen. Als nächstes wurden 300 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 15 g Titandioxid, 30 g Talkum und 30 g Glycerolfettsäureester (Myvacet 9-40T) in einem Gemisch aus 60% Ethanol und 20% Wasser gelöst und/oder dispergiert. Die oben hergestellten, mit einer Zwischenschicht beschichteten Tabletten wurden mit dieser Lösung weiter beschichtet. Auf diese Weise wurden enterische Tabletten hergestellt, die jeweils 110,4 mg wiegen.

Zur weiteren Erläuterung der Wirkungen dieser Erfindung werden die folgenden Test-Beispiele gegeben.

Test-Beispiel 1

Die enterischen Tabletten, die in den oben beschriebenen Beispielen 1 und 2 und im Vergleichsbeispiel hergestellt worden waren, wurden in der ersten Flüssigkeit geschüttelt, die in der Pharmacopeia of Japan spezifiziert ist und das Aussehen jeder Tablette bewertet. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse dargestellt:

Tabelle 1

Probe	Zeit (h):	2	4	6	8
Bsp. 1		—	—	—	—
Bsp. 2		—	—	—	—
Vergleichsbeisp.		—	±	±	+

Bemerkungen: —: unverändert (weiß)
±: etwas verändert (leicht gelb)
+: verändert (gelbbraun)

Durch die Tabelle 1 wird offenkundig belegt, daß sich das Aussehen der Tablette vom Vergleichsbeispiel nach 4 Stunden Schütteln veränderte, während sich das Aussehen derjenigen von Beispiel 1 und Beispiel 2 nach 8 Stunden Schütteln nicht veränderte.

Testbeispiel 2

Die enterischen Tabletten, die in den oben beschriebenen Beispielen 1 und 2 und im Vergleichsbeispiel hergestellt worden waren, wurden eine Woche entweder bei 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75% oder bei 40°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75% gelagert und danach das Aussehen jeder Tablette bewertet. In der Tabelle 2 werden die Ergebnisse dargestellt:

Tabelle 2

Probe	Temperatur, rel. Feuchte	25°C/75 %	40°C/75 %
Beispiel 1		-	±
Beispiel 2		-	±
Vergleichsbeispiel		±	+

Bemerkungen: - unverändert (weiß)
 ± etwas verändert (etwas gelb)
 + verändert (bläulich schwarz)

Durch die Tabelle 2 wird deutlich gezeigt, daß die im Vergleichsbeispiel hergestellte Tablette bei 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75% eine Veränderung aufwies und sich bei 40°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75% signifikant verfärbte. Auf der anderen Seite zeigten die Tabletten von den Beispielen 1 und 2 keine Veränderung bei 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75% und verfärbten sich leicht bei 40°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75%.

Testbeispiel 3

Es wurden die Abbaupzeiten für die Tabletten, die in den Beispielen 1 und 2 sowie im Vergleichsbeispiel hergestellt wurden, entsprechend dem Abbaupest (mit der zweiten Flüssigkeit), der in der Pharmacopela of Japan spezifiziert ist, bestimmt. In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3

Probe	Abbaupzeit (Stunden)
Beispiel 1	7,4-7,8
Beispiel 2	7,7-8,0
Vergleichsbeispiel	7,2-7,8

Die in der Tabelle 3 gezeigten Ergebnisse weisen aus, daß die enterischen Tabletten, die in den Beispielen 1 und 2 hergestellt wurden, in bezug auf ihre Abbaupzeit vergleichbar der Tablette aus dem Vergleichsbeispiel sind und keine verlängerte Abbaupzeit aufweisen.