



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 K 9/24

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**621 064**

<p>⑳① Gesuchsnummer: 5081/76</p> <p>⑳② Anmeldungsdatum: 22.04.1976</p> <p>⑳③ Priorität(en): 22.04.1975 JP 50-48880</p> <p>⑳④ Patent erteilt: 15.01.1981</p> <p>⑳⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1981</p>	<p>⑳⑦ Inhaber: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Chiyoda-ku/Tokyo (JP)</p> <p>⑳⑧ Erfinder: Shigeru Ohno, Kamakura-shi/Kanagawa-ken (JP) Fujio Sekigawa, Omiya-shi/Saitama-ken (JP)</p> <p>⑳⑨ Vertreter: E. Blum &amp; Co., Zürich</p>
--	---

⑳④ **Verfahren zur Herstellung eines festen Arzneimittels mit langsamer Wirkstoffabgabe.**

⑳⑤ Feste Arzneimittel werden mit einem Beschichtungsmaterial beschichtet, das aus einer wässrigen Dispersion eines hochmolekularen Organopolysiloxans und eines wasserlöslichen Cellulosederivats besteht. Die erhaltenen Arzneimittel zeigen die sehr erwünschte Eigenschaft einer innerhalb weiter Grenzen genau regelbaren langsamen Wirkstoffabgabe.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines festen Arzneimittels mit langsamer Wirkstoffabgabe, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel mit einer wässrigen Dispersion, die ein Organopolysiloxan mit hohem Molekulargewicht und ein wasserlösliches Cellulosederivat enthält, beschichtet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Organopolysiloxan die durchschnittliche Einheitsformel  $R_nSiO_{\frac{4-n}{2}}$  aufweist, worin R ein Wasserstoffatom oder eine

einwertige Kohlenwasserstoffgruppe und n eine positive Zahl kleiner als 3 sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel derart beschichtet wird, dass das Organopolysiloxan und das Cellulosederivat in der Beschichtungsschicht in einem Gewichtsverhältnis von 5:95 bis 95:5 vorhanden sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Organopolysiloxan eine Viskosität von wenigstens 100 000 Centistokes bei 25° C hat.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Organopolysiloxan ein Methylvinylpolysiloxan ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Organopolysiloxan ein Methylhydrogenpolysiloxan ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Organopolysiloxan ein Methylphenylpolysiloxan ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Cellulosederivat ein Celluloseäther ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Cellulosederivat eine Hydroxypropylmethylcellulose ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Cellulosederivat eine Methylcellulose ist.

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Herstellung fester Arzneimittel mit langsamer Wirkstoffabgabe und betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines festen Arzneimittels mit langsamer Wirkstoffabgabe.

Zur Herstellung derartiger Arzneimittel sind verschiedene Verfahren bekannt. So wird beispielsweise das Arzneimittel mit einer Lösung von z. B. Äthylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose in einem bestimmten Mischungsverhältnis in einem organischen Lösungsmittel beschichtet, um die Zerfallszeit des Arzneimittels zu verlängern. Nach einem anderen bekannten Verfahren wird zunächst der Wirkstoff granuliert, und es werden dann die Körner in mehrere Gruppen aufgeteilt, von denen jede mit Lösungen von Celluloseacetatphthalat und Polyäthylenoxid in jeweils verschiedenen Verhältnissen in einem organischen Lösungsmittel beschichtet werden, um für jede Gruppe eine verschiedene Zerfallszeit zu erhalten, worauf die so beschichteten Körner der einzelnen Gruppen in bestimmten Verhältnissen kombiniert und in Hartgelatinekapselform eingeschlossen werden.

Der Nachteil dieser bekannten Methoden liegt darin, dass zur Herstellung einer Beschichtungslösung organische Lösungsmittel verwendet werden, was nicht nur unwirtschaftlich, sondern auch explosions- und feuergefährlich ist und Luft und Arbeitsplatzumgebung verunreinigt, wenn die organischen Lösungsmittel verdampfen.

Abgesehen von diesen beschriebenen bekannten Verfahren, ist es auch bekannt, dass Organopolysiloxane mit einer verhältnismässig niedrigen Viskosität oder niedrigem Molekulargewicht, wie Dimethylsiliconfluide, bei der Herstellung von

Arzneimitteltabletten benutzt werden können. In diesem Fall werden kleine Mengen der Organopolysiloxanfluide mit verhältnismässig niedriger Viskosität, die für sich keine Filme bilden können, den ein organisches Lösungsmittel enthaltenden Tablettenbeschichtungslösungen zugesetzt, um den Oberflächen beim Beschichtungsverfahren und auch den beschichteten fertigen Oberflächen eine genügende Schlüpfrigkeit und den fertigen Oberflächen ausserdem einen guten Glanz zu verleihen. Bisher hat niemand versucht, solche Organopolysiloxanfluide für sich oder besonders in wässriger Lösung zum Herstellen von Filmen auf der Oberfläche von Arzneimitteltabletten und besonders zu dem Zweck, eine langsame Wirkstoffabgabe der beschichteten Tabletten zu erreichen, zu verwenden.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines festen Arzneimittels mit langsamer Wirkstoffabgabe zu schaffen, das beim Beschichten kein organisches Lösungsmittel benutzt.

Im Hinblick auf die Tatsache, dass oral zugeführte Organopolysiloxane für den menschlichen Körper unschädlich sind und dass von einem Organopolysiloxan gebildete Filme eine ausgezeichnete Durchlässigkeit für niedermolekulare Stoffe haben können, wurden verschiedene Untersuchungen zur Herstellung von festen Arzneimittelzubereitungen mit befriedigend langsamer Wirkstoffabgabe unternommen. Bei diesen Untersuchungen wurde anfangs versucht, die Tabletten und Granulate mit einer wässrigen Emulsion eines Organopolysiloxans mit einem für Filmbildung ausreichenden hohen Molekulargewicht zu beschichten. Diese Versuche brachten keinen Erfolg, da die Tabletten oder Granulatkörner während der Beschichtung zu stark aneinander klebten und die beschichteten Tabletten zu lange Wirkstoffabgabezeiten hatten. Bei weiteren Untersuchungen wurde jedoch gefunden, dass diese Nachteile vermieden werden können, wenn man der wässrigen Beschichtungsemulsion ein wasserlösliches Cellulosederivat zusetzt. Es wurde auch gefunden, dass das Endprodukt besonders günstige Eigenschaften der langsamen Wirkstoffabgabe zeigt.

Die gestellte Aufgabe wird daher gelöst durch das im Patentanspruch 1 angegebene Verfahren. Bevorzugte Ausführungsformen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittel, welche die in ihnen enthaltenen Wirkstoffe langsam freisetzen, umfasst das Beschichten der Arzneimittel mit einer wässrigen Emulsion oder Dispersion, die im wesentlichen ein Organopolysiloxan mit hohem Molekulargewicht und ein wasserlösliches Cellulosederivat enthält.

Obgleich die erfindungsgemäss auf den Oberflächen der festen Arzneimittel erhaltenen Beschichtungen im wesentlichen unlöslich sind, werden sie allmählich durch teilweise Auflösung des wasserlöslichen Cellulosederivats in Wasser oder in Magensaft und Darmflüssigkeiten porös und sorgen für eine allmähliche Freisetzung der wirksamen Bestandteile durch die Beschichtung in den Magen-Darm-Trakt, so dass die Freisetzungsgeschwindigkeiten oder die Zeitdauer der Aufrechterhaltung des Medikamentspiegels im Körper durch Veränderung der Zusammensetzung oder Dicke der Beschichtungen frei und leicht geregelt werden können.

Für das erfindungsgemässe Verfahren brauchbare Organopolysiloxane, z. B. Dimethylpolysiloxane, Methylvinylpolysiloxane und Methylphenylpolysiloxane, entsprechen der durchschnittlichen Einheitsformel  $R_nSiO_{\frac{4-n}{2}}$ , worin R eine einwertige

Kohlenwasserstoffgruppe oder ein Wasserstoffatom und n eine positive Zahl kleiner als 3 sind, und sind vorzugsweise selbst zur Filmbildung fähig. Sie haben eine geradkettige oder verzweigte Molekülstruktur, worin die an Siliciumatome gebundenen organischen Gruppen R gesättigte oder ungesättigte einwertige Kohlenwasserstoffgruppen, wie Alkyl- (z. B. Methyl-), Alkenyl- (z. B. Vinyl-), Aryl- (z. B. Phenyl-), Alkyl-

(z. B. Benzyl-)Gruppen und dergleichen sind. Sie haben ein hohes Molekulargewicht, das wenigstens 100 000 Centistokes bei 25° C entspricht. Ebenfalls brauchbar sind in der Regel Organohydrogenpolysiloxane, bei denen 50 Mol% oder weniger der erwähnten organischen Gruppen durch direkt an die Siliciumatome gebundene Wasserstoffatome ersetzt sind.

Das Organopolysiloxan oder Organohydrogenpolysiloxan ist vorzugsweise härtbar durch Vernetzen, falls erforderlich, in Gegenwart z. B. eines Vernetzungskatalysators. Die Vernetzungsmechanismen der Polysiloxane sind in der Silicon-Technologie im allgemeinen bekannt. Beispielsweise werden Organopolysiloxane mit an die Siliciumatome gebundenen restlichen Hydroxy- oder Alkoxy-Gruppen durch Kondensationsreaktion unter Wasser- oder Alkoholabspaltung in Gegenwart einer Organometallverbindung als Katalysator vernetzt. Eine Mischung eines Organohydrogenpolysiloxans und eines vinylhaltigen Organopolysiloxans kann auch durch die Additionsreaktion der an Silicium gebundenen Wasserstoffatome Si-H an die Vinylgruppen in Gegenwart eines Platinkatalysators härtbar sein.

Die wasserlöslichen Cellulosederivate, die als die andere Komponente in der erfindungsgemäss zu verwendenden Beschichtungsdispersion brauchbar sind, können ausgewählt sein aus den Alkyl-, Hydroxyalkyl- und Alkylhydroxyalkyläthern von Cellulose, z. B. Methylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Äthylhydroxyäthylcellulose und dergleichen. Ausser diesen nichtionischen Stoffen können ionische Stoffe, wie Natriumsalz von Carboxymethylcellulose und wasserlösliche Salze von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Celluloseacetatphthalat, verwendet werden, wenn keine nachteiligen Wirkungen auftreten. Für die Molekulargewichte dieser Cellulosederivate bestehen normalerweise keine strengen Grenzen, jedoch sollten sie nicht so hoch sein, dass die Beschichtungsdispersion zu viskos wird und sich daher nicht mehr gut sprühen lässt.

Die wässrigen Dispersionen des erwähnten Organopolysiloxans und wasserlöslichen Cellulosederivats, die als Beschichtungsdispersion erfindungsgemäss brauchbar sind, können beispielsweise hergestellt werden durch Zugabe einer wässrigen Lösung des Cellulosederivats zu einer Emulsion, die erhalten wurde durch Emulgieren des Organopolysiloxans in Gegenwart eines Emulgators oder durch Emulsionspolymerisation eines oder mehrerer hydrolysierbarer Organosilane, z. B. Alkoxygruppen enthaltende Organosilane und Organopolysiloxane mit niedrigen Molekulargewichten, einschliesslich cyclische Organopolysiloxane, wie Octamethylcyclotetrasiloxan, und geradkettige oder verzweigte Organopolysiloxane, in Gegenwart eines Emulgators. Das Verfahren zur Emulsionspolymerisation selbst ist in der Silicon-Technologie im allgemeinen bekannt. Von den Verfahren zur Herstellung der Beschichtungsdispersionen wird die Emulsionspolymerisation besonders bevorzugt, da sie ohne Schwierigkeiten Dispersionen mit hoher Homogenität liefert, die durch Emulgieren eines vorgebildeten hochmolekularen Organopolysiloxans kaum erhältlich sind.

Gegebenenfalls kann die erwähnte Beschichtungsdispersion einen oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, wie Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Füllstoffe, Gleitmittel, Vernetzungsmittel, Weichmacher usw., soweit sie die Ziele der Erfindung nicht beeinträchtigen.

Weiter können bei der Herstellung der Beschichtungsdispersion die Anteile des Organopolysiloxans und des Cellulosederivats je nach der gewünschten Freisetzungzeit abgeändert werden. Wenn die Beschichtungsdispersionen Filme gleicher Dicke liefern, verkürzen in der Regel grössere Gehalte des Cellulosederivats bezüglich des Organopolysiloxans die Freisetzungzeit, während geringere Gehalte des Cellulosederivats

sie verlängern. So können die Verhältnisse des Organopolysiloxans zum Cellulosederivat entsprechend der Art der Wirkstoffe und der gewünschten Zeit, während der der Wirkstoffspiegel im Blut aufrechterhalten werden soll, gewählt werden. Die Gewichtsverhältnisse liegen im Bereich von 5:95 bis 95:5 oder vorzugsweise von 20:80 bis 95:5.

Die Beschichtungsdispersion kann auf die festen Arzneimittelzubereitungen mit den üblichen Beschichtungsapparaturen aufgebracht werden, wie Beschichtungspfannen, Drehtrommeln und Wirbelbettbeschichtern.

Beispiele für Medikamente, deren langsame Freisetzung im menschlichen Körper erwünscht ist und die in die Form der erfindungsgemässen festen Arzneimittel gebracht werden können, sind Antibiotika, wie Penicillin und Tetracyclin; Analgetika, wie Antipyrin und Aminopyrin; Beruhigungsmittel (Tranquilizer), wie Chlorpromazin; Sedativa, wie Secobarbital und Phenobarbital; Antipyretika, wie Aspirin (e.Wz.) und Natriumsalicylat; Diuretika, wie Aminophyllin und Ammoniumchlorid; Mydriatika, wie Atropin und Scopolamin, und sympathomimetische Mittel, wie Epinephrin und Adrenalin.

Die Erfindung wird weiter erläutert durch die folgenden Beispiele, worin alle Teile und Prozente sich auf Gewicht beziehen.

#### Beispiel 1

##### Herstellung der Tabletten

Zu einer Mischung von 50 Teilen Ammoniumchlorid und 50 Teilen Lactose wurde unter Kneten eine Lösung von 3 Teilen Polyvinylpyrrolidon (Produkt K-30 der Firma General Aniline & Film Corporation, USA) in 20 Teilen Methanol gegeben. Die erhaltene Mischung wurde mittels eines Extrudiergranulators granuliert und dann getrocknet. Sofort danach wurden die getrockneten Granulatkörner mit 0,5 Teilen Magnesiumstearat gemischt, und die Mischung wurde auf einer rotierenden Tablettiermaschine zu Tabletten gepresst. Jede Tablette hatte 9 mm Durchmesser und wog 300 mg. Diese Tabletten wurden gemäss U.S. Pharmacopeia XIX (USP XIX) auf Zerfall geprüft und zeigten dabei eine Zerfallszeit von 4,5 Minuten.

##### Herstellung der Beschichtungsflüssigkeiten

Zu dem Produkt «Silicone KM-791» der Shin-Etsu Chemical Co., Japan, d. h. einer wässrigen Emulsion, die 30% hochmolekulares Methylvinylpolysiloxan enthielt, das bei Zimmertemperatur Filme bilden kann, wurde die zweifache Gewichtsmenge Wasser gegeben, um eine Dispersion mit 10% Feststoffgehalt herzustellen. Diese Dispersion wird «Flüssigkeit A» genannt.

Getrennt davon wurde Hydroxypropylmethylcellulose (Kurzbezeichnung HMPMC) mit einer Viskosität von 5,6 Centipoise in einer 2%igen wässrigen Lösung bei 20° C (Produkt Pharmacoat-606 der Firma Shin-Etsu Chemical Co., Japan) in Wasser zu einer Lösung mit 5% Feststoffgehalt gelöst. Diese Lösung wird «Flüssigkeit B» genannt.

##### Beschichtung

Unter Verwendung der Flüssigkeiten A und B für sich allein oder in Kombination wurden die in der beschriebenen Weise erhaltenen Tabletten in einer üblichen Beschichtungspfanne, die mit Düsen sowohl zum Sprühen wie zum Blasen von Heissluft versehen war, unter Bildung von Filmen verschiedener Dicken beschichtet.

Die beschichteten Tabletten wurden der Auflösungsprüfung gemäss USP XIX unterworfen, wobei das Auflösungsmedium Wasser war und der Korb mit einer Geschwindigkeit von 100 UpM gedreht wurde. Während der Auflösungsprüfung wurden in bestimmten Zeitabständen Proben des Auflösungsmediums entnommen und deren Gehalt an Chlor-Ionen bestimmt, um dadurch die Menge des aus der Tablette herausgelösten Ammoniumchlorids zu berechnen.

Tabelle I

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Beschichtungsflüssigkeit(en)	100% Flüss. A	70% Flüss. A 30% Flüss. B	50% Flüss. A 50% Flüss. B	20% Flüss. A 80% Flüss. B	100% Flüss. B
Verhältnis von Methylvinylpoly- siloxan und HPMC in der Beschichtungsflüssigkeit Schwierigkeiten beim Beschichten	100:0 zu klebrig zum Beschichten	82,5:17,5 keine	67:33 keine	33:67 keine	0:100 keine
Filmdicke, mm	—	0,04	0,04	0,04	0,04
Freisetzungsgeschwindigkeit (freigesetztes Ammoniumchlorid [%])					
nach 30 Min.	—	6,5	17	35	100
nach 60 Min.	—	23	58	100	—
nach 90 Min.	—	48	100	—	—
nach 120 Min.	—	81	—	—	—
nach 150 Min.	—	98	—	—	—
nach 180 Min.	—	100	—	—	—
Bemerkungen:					
Versuch Nr. 1:	—				
Versuch Nr. 2:	Die Tablette war innerhalb 35 Minuten gequollen, und der Wirkstoff war in 180 Minuten herausgelöst; der Film blieb vollständig erhalten.				
Versuch Nr. 3:	Das Quellen erfolgte in 15 Minuten; der Wirkstoff war in 90 Minuten herausgelöst; der Film blieb vollständig erhalten.				
Versuch Nr. 4:	Das Quellen erfolgte in 8 Minuten; der Wirkstoff war in 60 Minuten herausgelöst; der Film blieb vollständig erhalten.				
Versuch Nr. 5:	Die Tablette zerfiel vollständig in 8 Minuten.				

## Beispiel 2

## Herstellung der Tabletten

In gleicher Weise wie in Beispiel 1.

## Herstellung der Beschichtungsflüssigkeiten

Zu dem Produkt «Silicone KM-197» der Firma Shin-Etsu Chemical Co., Japan, d. h. einer wässrigen Emulsion, die 30% hochmolekulares Methylhydrogenpolysiloxan enthält, das bei Zimmertemperatur Filme bilden kann, wurde die zweifache Gewichtsmenge Wasser gegeben, um eine Dispersion mit 10% Feststoffgehalt zu bilden. Diese Dispersion wird «Flüssigkeit C» genannt.

Getrennt davon wurde HPMC mit einer Viskosität von 2,9 Centipoise in einer 2%igen wässrigen Lösung bei 20° C (das Produkt Pharmacoat-603 der Firma Shin-Etsu Chemical Co., Japan) in destilliertem Wasser zu einer Lösung mit 5% Feststoffgehalt gelöst. Diese Lösung wird «Flüssigkeit D» genannt.

Die folgenden Bestandteile:

Flüssigkeit C	700	Teile
Flüssigkeit D	400	Teile
Titandioxid	1	Teil
Amarantaluminiumlack	2,4	Teile
Erythrosinaluminiumlack	5,6	Teile

werden gleichmässig gemischt, um eine Beschichtungsflüssigkeit herzustellen. In dieser Flüssigkeit beträgt das Verhältnis Methylhydrogenpolysiloxan zu HPMC 71,5:28,5.

## Beschichten

Die erhaltenen Tabletten wurden mit der angegebenen Beschichtungsflüssigkeit mittels eines Wirbelbettbeschichters un-

ter Bildung von Filmen verschiedener Dicke beschichtet. Beim Beschichten traten keine Schwierigkeiten auf.

Die beschichteten Tabletten wurden der gleichen Auflösungsprüfung wie in Beispiel 1 unterworfen. Die Ergebnisse sind in Tabelle II angegeben. Die gebildeten Filme blieben in allen Versuchen Nr. 6 bis 9 vollständig, nachdem die Wirkstoffe herausgelöst waren.

Tabelle II

Versuch Nr.	6	7	8	9
Filmdicke, mm	0,04	0,06	0,08	0,15
% freigesetztes Ammoniumchlorid:				
nach 30 Min.	9	4	2	1
nach 60 Min.	28	19	13	2
nach 90 Min.	62	42	28	9
nach 120 Min.	91	68	50	22
nach 180 Min.	100	92	73	53
nach 240 Min.	—	100	100	86
nach 300 Min.	—	—	—	100

## Bemerkungen:

Versuch Nr. 6: Die Tablette quoll innerhalb 30 Minuten; die Wirkstoffe waren innerhalb 180 Minuten herausgelöst.  
Versuch Nr. 7: Das Quellen erfolgte innerhalb 40 Minuten; die Wirkstoffe waren innerhalb 240 Minuten herausgelöst.

- Versuch Nr. 8: Das Quellen erfolgte innerhalb 55 Minuten; die Wirkstoffe waren innerhalb 240 Minuten herausgelöst.
- Versuch Nr. 9: Das Quellen erfolgte innerhalb 80 Minuten; die Wirkstoffe waren innerhalb 300 Minuten herausgelöst.

### Beispiel 3

#### Herstellung der Tabletten

Ein Gemisch von 99 Teilen gepulverter Acetylsalicylsäure und 1 Teil Maisstärke wurde mit einer rotierenden Tablettiermaschine zu Tabletten von je 9 mm Durchmesser und 300 mg Gewicht gepresst. Diese Tabletten zerfielen beim Zerfallstest nach USP XIX in 6 Minuten 20 Sekunden.

#### Herstellung der Beschichtungsflüssigkeit

Methylcellulose (MC) mit einer Viskosität von 16,5 Centipoise in einer 2%igen wässrigen Lösung bei 20° C (das Produkt Metolose SM-15 der Shin-Etsu Chemical Co., Japan) wurde in Wasser zu einer 5%igen Lösung gelöst. Diese Lösung wird «Flüssigkeit E» genannt.

Die folgenden Bestandteile:

Flüssigkeit C	750 Teile
Flüssigkeit E	500 Teile
Tartrazin	0,5 Teile

wurden gleichmässig gemischt, um eine Beschichtungsflüssigkeit für dieses Beispiel herzustellen. In dieser Beschichtung

war das Gewichtsverhältnis von Methylhydrogenpolysiloxan und MC 75 : 25.

5

#### Beschichten

Die erhaltenen Tabletten wurden mit der angegebenen Beschichtungsflüssigkeit mit der gleichen Beschichtungsapparatur wie in Beispiel 1 beschichtet, um eine Filmdicke von 0,15 mm zu erhalten. Beim Beschichten traten keine Schwierigkeiten

10 auf.

Die beschichteten Tabletten wurden der gleichen Auflösungsprüfung wie in Beispiel 1 unterworfen. Während der Prüfung wurden in bestimmten Zeitabständen kleine Mengen der Auflösungsflüssigkeit entnommen und auf die Gesamtkonzentration von Salicylsäure und Acetylsalicylsäure analysiert, um die Freisetzungsgeschwindigkeit der Acetylsalicylsäure aus der Tablette zu bestimmen. Die Prüfung hatte folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsgeschwindigkeit (freigesetzter Anteil in %)
nach 60 Minuten	4
25 nach 120 Minuten	25
nach 180 Minuten	61
nach 240 Minuten	93
nach 300 Minuten	98