



(10) **DE 601 33 319 T3** 2021.08.05

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

(97) **EP 1 453 487 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 33 319.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/43893**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 99 5903.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/045356**
(86) PCT-Anmeldetag: **23.11.2001**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.06.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.09.2004**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.03.2008**
(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **31.03.2021**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.08.2021**

(51) Int Cl.: **A61K 9/28** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

Das Patent wurde im Einspruchsverfahren geändert.

(73) Patentinhaber:
**Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Coolock, Dublin, IE**

(74) Vertreter:
**TER MEER STEINMEISTER & PARTNER
PATENTANWÄLTE mbB, 80335 München, DE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**DITTMAR, Gregory, Paul, Norwich, NY 13815, US;
AMANTE, Joseph, Michael, Norwich, NY 13815,
US; CRONK, Tony Ryan, Mishawaka, IN 46545,
US; NEWBY, Daniel, Gary, South New Berlin, NY
13843, US**

(54) Bezeichnung: **MEHRFACH BESCHICHETE PHARMAZEUTISCHE DOSIERUNGSFORM**

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neuartige Einheitsdosierungsformen, die therapeutische Mittel mit verbesserter Beständigkeit gegen Überzugbrüche während der Verarbeitung, Herstellung oder Verpackung umfassen.

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0002] Eine Anzahl von Verweisen zum Stand der Technik lehrt die Vorteile der Abgabe von therapeutischen Mitteln an den unteren Teil des Magen-Darm-Trakts, insbesondere den Dickdarm oder das Colon. Diese Verweise veranschaulichen die Schwierigkeit bei der Formulierung von Dosierungsformen, die diesen Abgabevorzug erreichen. Zum Beispiel besprechen US-Patent Nr. 5,541,170 und 5,541,171, Rhodes et al., beide erteilt am 30. Juli 1996, die Abgabe von pharmakologisch aktiven Mitteln, insbesondere 5-Aminosalicylsäure, an den Dickdarm zur Behandlung von Colon- oder Rektalstörungen. US-Patent Nr. 5,686,105, Keim et al., erteilt am 11. November 1997, lehrt die Kolonabgabe therapeutischer Mittel, wobei die Dosierungsform ein Überzugssystem mit mindestens einer inneren Überzugschicht und einer äußeren Überzugschicht umfasst. Die innere Überzugschicht ist ein enterisches Polymer, das beginnt, sich in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert zwischen etwa 5 und etwa 6,3 zu lösen, und die äußere Überzugschicht ist ein enterisches Polymer, das beginnt, sich in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert zwischen etwa 6,8 bis 7,2 zu lösen. US-Patent Nr. 5,171,580, Iamartino et al., erteilt am 15. Dez. 1992, lehrt pharmazeutische Zubereitungen, die einen aktiven Inhaltsstoff enthalten, der im unteren Teil des Magen-Darm-Trakts, dem Dickdarm und insbesondere dem Colon, freizusetzen ist, bestehend aus einem Kern mit dem Wirkstoff, wobei der Kern mit drei schützenden Schichten mit unterschiedlichen Löslichkeiten beschichtet ist. Dieser Verweis konzentriert sich auf die Bereitstellung spezifischerer und zuverlässigerer Freisetzung therapeutischen Wirkstoffs an den unteren Teil des Magen-Darm-Trakts, insbesondere das Colon, die durch die drei Schutzschichten erreicht wird, sowie die Vorteile einer selektiven Wirkung im Colon. Andere Verweise auf den Stand der Technik konzentrieren sich auch auf die Vorteile der Abgabe therapeutischer Mittel an das Colon. Diese Verweise schließen US-Patente Nr. 5,686,106, Keim et al., erteilt am 11. Nov. 1997; 5,914,132, Keim et al., erteilt am 22. Juni 1999; 4,910,021, Davis et al., erteilt am 20. März 1990; 4,432,966, Zeitoun et al., erteilt am 21. Feb. 1984; 5,654,004, Okayama et al., erteilt am 5. August 1997; 5,900,252, Calcanchi et al., erteilt am 4. Mai 1999; 5,482,718, Shah et al., erteilt am 9. Jan. 1996; 5,316,772, Jurgens et al., erteilt am 31. Mai 1994; EP 225,189, Davies, et al, veröffentlicht

am 10. Juni 1987; und Khan et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 26(5), 549-554 (2000), ein.

[0003] EP-A-0366621, EP-A-0453001 und WO-A-9827967 offenbaren pharmazeutische Dosierungsformen, die mehrere Überzüge umfassen.

[0004] Keiner der obigen Verweise auf den Stand der Technik bespricht jedoch das Problem oder die Möglichkeit von Überzugbrüchen, die während der Verarbeitung, Herstellung oder Verpackung der oralen Einheitsdosierungsform auftreten können. Überzugbrüche können unzuverlässige oder ungleichmäßige Abgabe oder Freisetzung des therapeutischen Mittels an den gewünschten Bereich des Magen-Darm-Trakts verursachen. Diese Brüche können mit vorzeitigem Riss oder vorzeitiger Freisetzung der Einheitsdosierungsformen verbunden sein. In der Tat können Überzugbrüche insbesondere für überdurchschnittlich große Einheitsdosierungsformen oder schwerere Einheitsdosierungsformen problematisch sein, was aus der Verwendung größerer Dosierungen/Anteile des therapeutischen Wirkstoffs herrührt.

[0005] Die vorliegende Erfindung bezieht sich daher auf feste Einheitsdosierungsformen für orale Verabreichung bei Menschen oder niederen Tieren, was die Auswirkung oder negativen Wirkungen von Überzugbrüchen, insbesondere für größere oder schwerere Einheitsdosierungsformen, minimiert. Durch Reduzieren dieser negativen Wirkungen behalten diese Zusammensetzungen den gewünschten Abgabort der therapeutischen Mittel im Magen-Darm-Trakt bei.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung in einer festen Einheitsdosierungsform für orale Verabreichung bei einem Menschen oder niederen Tier, umfassend:

- a. eine sichere und wirksame Menge eines therapeutisch wirksamen Mittels, wobei das Therapeutikum 5-Aminosalicylsäure in einem Dosierungsbereich von 700 mg bis 900 mg ist;
- b. eine innere Überzugschicht, wobei die innere Überzugschicht Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 ist; und
- c. eine äußere Überzugschicht, die ein enterisches Polymer umfasst, das auf die innere Überzugschicht aufgetragen ist;

wobei die äußere Überzugschicht eine Mischung aus Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:1 und Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 ist, wobei die innere Überzugschicht und die äußere Überzugschicht kein therapeutisch wirksames Mittel enthalten.

ten, und wobei die feste Einheitsdosierungsform eine Tablette ist.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0007] Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck „sichere und wirksame Menge“ eine Menge eines therapeutisch wirksamen Mittels oder einer anderen Komponente der vorliegenden Zusammensetzungen, die hoch genug ist, um eine signifikante positive Modifikation des zu behandelnden Zustands bereitzustellen, aber niedrig genug, um schwerwiegende Nebenwirkungen (in einem angemessenen Vorzugs-/Risikoverhältnis) innerhalb des Umfangs gesunder medizinischer Beurteilung zu vermeiden. Eine sichere und wirksame Menge eines therapeutisch wirksamen Mittels oder einer anderen Komponente der vorliegenden Zusammensetzung variiert gemäß dem spezifischen, zu behandelnden Zustand, dem Alter und dem physischen Zustand des zu behandelnden Patienten, der Schwere des Zustands, der Dauer der Behandlung, der Art der gleichzeitigen Therapie, dem ausgewählten Mittel und ähnlichen Faktoren.

Therapeutisch wirksames Mittel

[0008] Die hiermit offenbarten Methoden und Zusammensetzungen umfassen eine sichere und wirksame Menge des therapeutisch wirksamen Mittels. Die therapeutischen Mittel, die zur Beimischung in die hier offenbarten Dosierungsformen geeignet sind, sind diejenigen, die für die Behandlung des Colons therapeutisch vorteilhaft ist. Diese schließen therapeutische Mittel ein, die für die Behandlung von Krankheiten des Colons nützlich sind, wie Verstopfung, Durchfall, Reizcolon, Morbus Crohn, Colitis, Colitis ulcerosa, Krebs, idiopathische Proctitis, Infektion, bei der systemische Absorption des therapeutischen Mittels weder erforderlich noch gewünscht ist, und andere Krankheiten oder Störungen des Colons oder des Rectums. Zu diesen gehören die Wirkstoffe 5-Aminosalicyl-Verbindungen, 4-Aminosalicyl-Verbindungen, Sulfasalazin.

[0009] Die therapeutisch wirksamen Mittel liegen in den festen Dosierungsformen in geeigneten Einheitsdosierungsmengen vor. Diese Mengen sind Fachleuten bekannt. In den pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung ist der Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure in einem Dosierungsbereich von 700 mg bis 900 mg pro Tablette.

[0010] Das therapeutisch wirksame Mittel kann in eines von mehreren hier beschriebenen Trägermaterialien auf eine Weise beigemischt sein, die mit den physikalischen, chemischen Eigenschaften der Arznei und ihrer Pharmakodynamik übereinstimmen,

wobei Fachleuten bekannte Techniken eingesetzt werden.

Die inneren und äußeren Überzugsschichten

[0011] Die Überzugsschichten der vorliegenden Erfindung enthalten kein therapeutisch wirksames Mittel der vorliegenden Erfindung. Zusätzlich beziehen sich die „Überzugsschichten“, die hier beschrieben sind, auf vollständige Ummantelung oder Beschichtung der gesamten festen Einheitsdosierungsform (schließt nicht beschichtete Mikrokristallkugeln, beschichtete Pellets, beschichtete Kügelchen, beschichtete Mikropartikel oder Partikel oder beschichtete Körner des therapeutisch wirksamen Mittels ein).

Innere Überzugsschicht

[0012] Die innere Überzugsschicht ist Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2. Im Allgemeinen ist die innere Überzugsschicht ausgewählt auf der Grundlage des bevorzugten Abgabeorts und wird auf den Kern der Einheitsdosierungsform aufgetragen, um eine Überzugmindestdicke von 20 µm bis 120 µm zu erreichen. Die Überzugdicke hängt von der tatsächlichen Größe der Einheitsdosierungsform ab, aber in einer Ausführungsform beträgt die Überzugmindestdicke der inneren Überzugsschicht von 20 µm bis 50 µm.

[0013] Die innere Überzugsschicht ist Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 (Eudragit® S). Eudragit® S, ein anionisches Copolymer, das von Methacrylsäure und Methylmethacrylat abgeleitet ist, mit einem Verhältnis freier Carboxylgruppen zu den Estergruppen von ungefähr 1:2 und einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 135.000, von Rohm Tech.

Äußere Überzugsschicht

[0014] Die äußere Überzugsschicht umfasst ein enterisches Polymer, das auf die innere Überzugsschicht aufgetragen wird, wobei die innere Überzugsschicht eine Mischung aus Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:1 und Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 ist. Das äußere Überzugsmaterial ist ein beliebiges Überzugsmaterial sein, das die innere Überzugsschicht vor Brüchen während der Handhabung schützt und das sich im Magen-Darm-Trakt vor der inneren Überzugsschicht löst oder entfernt wird. Die äußere Überzugsschicht ist entweder ein einzelner Überzug oder mehrere Überzüge des enterischen Polymermaterials. In einer anderen Ausführungsform weist die Einheitsdosierungsform eine einzelne äußere Überzugsschicht auf.

[0015] Im Allgemeinen wird die äußere Überzugsschicht auf den Kern der Einheitsdosierungsform aufgetragen, um eine Mindestdicke von 10 µm bis 200

µm zu erreichen, in einer anderen Ausführungsform ist sie von 30 µm bis 150 µm.

[0016] Daher ist die äußere Überzugsschicht eine Mischung aus Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 und Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:1.

[0017] In einer anderen Ausführungsform ist die äußere Überzugsschicht eine einzelne Schicht einer Mischung aus Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:1 (Eudragit® L) und Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 (Eudragit® S) in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:1, vorzugsweise 1:5 bis 1:3, mehr bevorzugt 2:3. Die Überzugdicke hängt von der tatsächlichen Größe der Einheitsdosierungsform ab, aber in einer Ausführungsform beträgt die Überzugmindestdicke der äußeren Überzugsschicht von 10 µm bis 50 µm, in einer anderen Ausführungsform beträgt sie von 20 µm bis 40 µm. In einer Ausführungsform ist die Funktion der äußeren Überzugsschicht, Brüche der inneren Überzugsschicht während der Formulierungsverarbeitung, Herstellung und Verpackung zu verhindern oder zu minimieren, und die Funktion der inneren Überzugsschicht liegt darin, den gewünschten Freisetzungspunkt des therapeutischen Wirkstoffs im Magen-Darm-Trakt beizubehalten. Da der innere Überzug Poly(Methacrylsäure, Methylmethacrylat) 1:2 (Eudragit® S) ist, behält die vorliegende Erfindung den gewünschten Freisetzungspunkt bei, wie beispielsweise beschrieben in US-Patenten Nr. 5,541,170 und 5,541,171, Rhodes et al..

[0018] In einer Ausführungsform beträgt die gesamte Überzugdicke (sowohl die innere als auch die äußere Überzugsschicht zusammen) von 5 mg/cm² bis 40 mg/cm², in einer anderen Ausführungsform beträgt sie von 10 mg/cm² bis 15 mg/cm².

[0019] Eudragit® L ist ein anionisches Copolymer, das von Methacrylsäure und Methylmethacrylat abgeleitet ist, mit einem Verhältnis freier Carboxylgruppen zu den Estergruppen von ungefähr 1:1 und einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 135.000, von Rohm Tech;

[0020] Eudragit® L 30 D ist eine wässrige Acrylharzdispersion, ein anionisches Copolymer, das von Methacrylsäure und Ethylacrylat abgeleitet ist, mit einem Verhältnis aus freien Carboxylgruppen zu den Estergruppen von ungefähr 1:1 und einem durchschnittlichen Molekulargewicht von ungefähr 250.000 (es wird als eine wässrige Dispersion geliefert, die 30 Gew.-% trockene Lackschicht enthält);

[0021] Eudragit® L 100-55 ist ein anionisches Copolymer, das von Methacrylsäure und Ethylacrylat abgeleitet ist, mit einem Verhältnis freier Carboxylgruppen zu den Estergruppen von ungefähr 1:1 und ei-

nem durchschnittlichen Molekulargewicht größer als etwa 100.000;

[0022] Um die Elastizität der Überzugmaterialien zu verbessern, umfasst das Überzugmaterial der vorliegenden Erfindung vorzugsweise auch einen Weichmacher. Geeignete Weichmacher schließen Polyethylenglycol, Propylenglycol, 1, 2-Propylenglycol, Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Tributylcitrat, Tributyrin, Butylphthalylbutylglycolat (Santicizer® B-16, von Monsanto, St. Louis, Missouri), Triacetin, Rizinusöl und Zitronensäureester ein; in einer anderen Ausführungsform ist der Weichmacher Dibutylphthalat, Tributylcitrat oder Triethylcitrat. Diese Weichmacher liegen in einer Menge vor, um den Beschichtungsprozess zu erleichtern und einen gleichmäßigen Überzugfilm mit verbesserter physikalischer Stabilität zu erreichen. Im Allgemeinen umfasst das Überzugmaterial zu 0 Gew.-% bis 50 Gew.-% einen Weichmacher, vorzugsweise zu 2 Gew.-% bis 25 Gew.-%, mehr bevorzugt zu 10 Gew.-% bis 20 Gew.-% des enterischen Polymers.

[0023] Zusätzlich kann das Überzugmaterial, um den Beschichtungsprozess zu erleichtern, auch inerte, feste Partikel umfassen. Bevorzugte inerte feste Partikel schließen Talk und Titandioxid ein.

[0024] Die Auswahlen des optionalen Weichmachers, des optionalen inerten festen teilchenförmigen Materials und der Anteile davon, des Überzugformulierungstyps (Lösungsmittel, ammoniakalische wässrige Lösung oder wässrige Dispersion) und -prozesses basieren auf dem spezifischen verwendeten enterischen Polymer oder den spezifischen verwendeten Filmüberzügen und dem Typ der verwendeten Dosierungsform gemäß den Fachleuten bekannten Kriterien. Das Lösungsmittel für die Überzugsschichten kann organisch oder wässrig sein. In einer Ausführungsform wird die Überzugsschicht über die Verwendung einer wässrigen Dispersion des Überzugmaterials erhalten.

[0025] Die Dosierungsform und die Methode der Herstellung der Dosierungsform Eine sichere und wirksame Menge des therapeutisch wirksamen Mittels wird in eine feste Einheitsdosierungsform aufgenommen. Der Ausdruck „feste Einheitsdosierungsform“ bedeutet eine beliebige Dosierungsform, vorzugsweise nicht flüssig, die zum Schlucken vorgesehen ist und eine ausreichend definierte Form aufweist, um beschichtet zu werden. Feste Einheitsdosierungsformen können aus der Gruppe ausgewählt werden, bestehend aus einer harten oder weichen Kapsel oder einer komprimierten Tablette. Die feste Dosierungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Tablette. Auch hiermit beschrieben ist die Gruppe, bestehend aus weichen Gelatine kapseln, harten Gelatine kapseln und komprimierten Tabletten in beliebiger Größe oder Form. In einer Ausführungsform

umfasst die Einheitsdosierungsform der vorliegenden Erfindung eine Einheitsdosierungsform von 550 mg bis 1,5 Gramm Gesamtgewicht, in einer anderen Ausführungsform von 600 mg bis 1,2 Gramm Gesamtgewicht und in noch einer anderen Ausführungsform von 750 mg bis 1 Gramm Gesamtgewicht.

[0026] Hiermit beschrieben ist eine Einheitsdosierungsform in der Form einer kugelförmigen oder elip-tischen, weichen, elastischen Gelatine kapsel. Die weiche, elastische Gelatine kapsel ist mit therapeu-tisch wirksamem Mittel gefüllt, das in einem geeig-neten Träger suspendiert ist, der mit der weichen Gela-tine kapsel kompatibel ist.

[0027] Weiterhin hiermit beschrieben ist eine Einheitsdosierungsform in der Form einer harten Kapsel (d. h. harte Stärke- oder Gelatine kapsel), zum Bei-spiel eine Stärkekapsel wie Capill® von Capsugel (Greenwood, SC), bei der die Länge der langen Ach-se der Kapsel weniger als 10 mm beträgt und nicht mehr als 1,5-mal größer ist als der Durchmesser der kurzen Achse der Kapsel. Die Kapsel kann mit einer festen Form des therapeutisch wirksamen Mittels ge-füllt sein, wie oben beschrieben, oder als Alternative mit therapeutisch wirksamem Mittel, das in einem ge-eigneten Träger gelöst oder suspendiert ist, der mit der Kapselwand kompatibel ist.

[0028] In einer anderen Ausführungsform ist die Einheitsdosierungsform eine komprimierte kugelförmige oder eliptische Tablette. Die Tablette besteht aus ei-ner festen Form des therapeutisch wirksamen Mit-tels und wird mit herkömmlichem Gerät und Verfah-ren komprimiert.

[0029] Neben dem therapeutisch wirksamen Mit-tel umfassen die Zusammensetzungen dieser Erfin-dung im Allgemeinen auch pharmazeutisch akzeptable Bindemittel. Wie hier verwendet, bedeutet „Binde-mittel“ einen oder mehrere kompatible feste oder flüs-sige Füllstoffverdünnungsmittel oder Verkapselung-substanzen, die zur Verabreichung an einen Patien-ten geeignet sind. Der Ausdruck „kompatibel“, wie hierin verwendet, bedeutet, dass die Komponenten der Zusammensetzung mit dem Wirkstoff und unter-einander auf eine Weise vermischt werden können, dass keine Wechselwirkung auftritt, die den pharma-zeutischen Wirkungsgrad der Zusammensetzung bei üblichen Gebrauchsbedingungen wesentlich herab-setzen würde. Pharmazeutisch akzeptable Bindemittel müssen natürlich von ausreichend hoher Rein-heit und ausreichend niedriger Toxizität sein, um für die Verabreichung an den behandelten Patienten ge-eignet zu sein. Bindemittel können dazu dienen, die Beimischung des therapeutisch wirksamen Mittels in die Dosierungsform zu erleichtern, die Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels von der Dosie-rungsform zu modifizieren, das therapeutisch wirk-same Mittel zu stabilisieren oder die Absorption des

therapeutisch wirksamen Mittels zu verbessern. Bin-demittel sollten für ihren bestimmungsgemäßen Ge-brauch zu den in der Formulierung eingesetzten An-teilen sicher sein. Die Formulierung des therapeu-tisch wirksamen Mittels und der Bindemittel wird ge-mäß Kriterien ausgewählt, die Fachleuten bekannt sind, um die gewünschte Freisetzungsrates, Stabilität, Absorption zu erreichen und die Herstellung der Do-sierungsform zu erleichtern.

[0030] Einige Beispiele von pharmazeutisch akzep-tablen Bindemitteln oder Komponenten davon sind Zucker, wie Lactose, Glucose und Saccharose; Stär-ken, wie Maisstärke, Kartoffelstärke und Natriumstär-keglycolat in einem Anteil von 1 Gew.-% bis 8 Gew.-%, in einer anderen Ausführungsform von 2 Gew.-% bis 4 Gew.-%; Cellulose und ihre Derivate, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Cel-luloseacetat; pulverförmiges Traganth; Malz; Gelati-ne; Talk; feste Schmierstoffe, wie Stearinsäure, Ma-gnesiumstearat oder Calciumsulfat; pflanzliche Öle, wie Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Oliven-öl, Maisöl und Öl von Theobroma; Polyole, wie Propy-lenglycol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol und Polyethy-lenglycol; Alginsäure; Emulgatoren, wie Tweens®; Feuchthaltemittel, wie Natriumlaurylsulfat; Färbemit-tel; Geschmacksmittel; Bindemittel; Tablettiermittel; Stabilisatoren; Antioxidantien; Konservierungsstoffe; pyrogenfreies Wasser; isotonische Saline und Phos-phatpufferlösungen. Bindemittel sind in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (19. Ausgabe 1995); Modern Pharmaceuticals, Band 7, Ka-pitel 9 & 10, Banker & Rhodes (1979); Lieberman, et al, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); und Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2. Ausgabe (1976), beschrieben. Ihre Aus-wahl hängt von sekundären Überlegungen wie Ge-schmack, Kosten und Lagerstabilität usw. ab, die für die Zwecke des Erfindungsgegenstands nicht von wesentlicher Bedeutung sind, und kann problemlos von Fachleuten getroffen werden.

[0031] In einer Ausführungsform sind alle Dosie-rungsformen der vorliegenden Erfindung vor der Be-schichtung mit Überzugsschichten größtmäßig ein-heitlich. Die einheitliche Größe ermöglicht eine ein-heitliche Überzugdicke und einheitlichere Auflösung der Überzugsschichten.

[0032] Enterische Polymere werden im Allgemeinen als Lösungen in organischen oder wässrigen Lö-sungsmitteln auf die Einheitsdosierungsformen auf-gebracht. Die im Allgemeinen als Träger einge-setzten Lösungsmittel sind Wasser, Methylenchlorid, Ethanol, Methanol, Isopropylalkohol, Aceton, Ethy-lacetat und Kombinationen davon. Die Wahl des Lö-sungsmittels basiert in erster Linie auf der Löslichkeit des Polymers, der Einfachheit der Verdunstung und der Viskosität der Lösung.

[0033] Einige Polymere sind auch als wässrige Systeme erhältlich. Anders als organische Lösungen können diese Systeme auf wässriger Basis in hohen Konzentrationen zubereitet werden, ohne dass hohe Viskosität auftritt. Diese wässrigen Systeme haben außerdem nicht die Probleme, die mit organischen Systemen verbunden sind, wie Entflammbarkeit, Toxizität des Restlösungsmittels in der Dosierungsform usw.

[0034] Die Beschichtung kann durch Methoden erreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind, wie durch die Verwendung einer Fließbettanlage, Siebwanen, einer üblichen pharmazeutischen Wanne, Kompressionsbeschichtung, kontinuierlichen oder kurzen Sprühmethoden oder durch Berieselung. Beispielsweise kann eine plastifizierte Dispersion des Überzugpolymers auf den Tablettenkern, der den therapeutischen Wirkstoff umfasst, durch Sprühen unter Verwendung eines beliebigen geeigneten, dem Stand der Technik entsprechenden Sprühgeräts aufgebracht werden. In einer Ausführungsform werden die festen Einheitsdosierungsformen durch kontinuierliche Sprühmethoden beschichtet. In einer Ausführungsform wird die äußere Überzugschicht nach der inneren Überzugschicht aufgetragen, aber bevor die innere Überzugschicht getrocknet und/oder ausgehärtet ist. In noch einer anderen Ausführungsform wird die äußere Überzugschicht sofort aufgetragen, z. B. innerhalb von Sekunden, nachdem die innere Überzugschicht aufgetragen wurde. Wenn eine glänzende Oberflächenschicht auf den festen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung gewünscht ist, kann eine kleine Menge Polyethylenglycol auf die fertige Dosierungsform aufgetragen werden.

[0035] Die folgenden nichtbegrenzenden Beispiele bieten typische Formulierungen für Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

[0036] Eine nasse Granulierung von 5-ASA (aktiver Inhaltsstoff), Lactose und Povidon wird mit Talk, Magnesiumstearat, Natriumstärkeglycolat und kolloidalem Siliziumdioxid vermischt. Die Mischung wird auf einer standardmäßigen pharmazeutischen rotierenden Tablettenpresse in ungefähr 1034 mg Tabletten komprimiert, die 800 mg des aktiven Inhaltsstoffs enthalten.

[0037] Eine Innenschicht einer EUDRAGIT® S-Beschichtung aus 9,2 mg/cm² getrockneter Beschichtung (d. h. etwa 62 Mikrometer) wird auf die Kern-tabletten aufgetragen, zunächst durch Gießen eines Teils der Beschichtungsformel ohne Pigmente und dann durch Sprühen der Beschichtung auf die Tabletten. Die Beschichtungssuspension, die auf die Tabletten gesprüht wird, enthält zu ungefähr 62 Gew.-% auf trockener Basis Eudragit® S und basiert in Iso-

propylalkohol und Aceton mit Dibutylphthalat als dem wirkenden Weichmacher.

[0038] Eine äußere Beschichtung wird entweder sofort nach dem Auftragen der inneren Beschichtung oder nach Aushärten der inneren Beschichtung aufgetragen. Die äußere Überzugschicht wird auf die Tabletten gesprüht, um 4,1 mg/cm² getrocknete Beschichtung (d. h. etwa 28 Mikrometer) zu erreichen. Diese Beschichtungssuspension enthält zu ungefähr 61 Gew.-% auf trockener Basis EUDRAGIT® S und L in einem Verhältnis von 3:2. Sie basiert in Isopropylalkohol und Aceton mit Dibutylphthalat als dem wirkenden Weichmacher.

Beispiel 2 (nicht Teil der beanspruchten Erfindung)

[0039] Eine nasse Granulierung von 5-ASA (aktiver Inhaltsstoff), Lactose und Povidon wird mit Talk, Magnesiumstearat, Natriumstärkeglycolat und kolloidalem Siliziumdioxid vermischt. Die Mischung wird auf einer standardmäßigen pharmazeutischen rotierenden Tablettenpresse in ungefähr 1570 mg Tabletten komprimiert, die 1200 mg des aktiven Inhaltsstoffs enthalten.

[0040] Eine Innenschicht einer EUDRAGIT® S- und L-Mischung aus 8,8 mg/cm² getrockneter Beschichtung (d. h. etwa 60 Mikrometer) wird auf die Kern-tabletten aufgetragen, zunächst durch Gießen eines Teils der Beschichtungsformel ohne Pigmente und dann durch Sprühen der Beschichtung auf die Tabletten. Die Beschichtungssuspension, die auf die Tabletten gesprüht wird, enthält zu ungefähr 61 Gew.-% auf trockener Basis Eudragit® S und L in einem Verhältnis von 3:2 und basiert in Isopropylalkohol und Aceton mit Dibutylphthalat als dem wirkenden Weichmacher.

[0041] Eine äußere Beschichtung wird sofort nach dem Auftragen der inneren Beschichtung oder nach Aushärten der inneren Beschichtung aufgetragen. Die äußere Überzugschicht wird auf die Tabletten gesprüht, um 11,9 mg/cm² getrocknete Beschichtung (d. h. etwa 80 Mikrometer) zu erreichen. Die Beschichtungssuspension enthält zu ungefähr 38 Gew.-% auf trockener Basis Eudragit® L und basiert in Isopropylalkohol und Aceton mit Triethylcitrat als dem wirkenden Weichmacher.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung in einer festen Einheitsdosierungsform für die orale Verabreichung an einen Menschen oder ein niederes Tier, die Folgendes umfasst:

a. eine sichere und wirksame Menge eines Therapeutikums, wobei das Therapeutikum 5-Aminosalicylsäure in einem Dosierungsbereich von 700 mg bis 900 mg ist;

- b. eine Innenbeschichtungsschicht, wobei die Innenbeschichtung Poly(methacrylsäure-methylmethacrylat) 1 : 2 ist; und
- c. eine Außenbeschichtungsschicht, die ein magensaftresistentes Polymer umfasst, das auf die Innenbeschichtungsschicht aufgetragen ist, wobei die Außenbeschichtungsschicht eine Mischung von Poly(methacrylsäuremethylmethacrylat) 1 : 1 und Poly(methacrylsäure-methylmethacrylat) 1 : 2 ist, wobei die Innenbeschichtungsschicht und die Außenbeschichtungsschicht kein Therapeutikum enthalten und wobei die feste Einheitsdosierungsform eine Tablette ist.

2. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die gesamte Beschichtungsdicke der Innen- und Außenbeschichtungsschicht zusammen von 5 mg/cm² bis 40 mg/cm², bevorzugt von 10 mg/cm² bis 15 mg/cm² beträgt.

3. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die feste Dosierungsform durch kontinuierliche Sprühverfahren beschichtet wird, wobei die Außenbeschichtungsschicht nach der Innenbeschichtungsschicht aufgetragen wird, doch bevor die Innenbeschichtungsschicht getrocknet oder ausgehärtet ist.

4. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die feste Dosierungsform eine gepresste Tablette ist.

Es folgen keine Zeichnungen