# Orale pharmazeutische Zubereitung enthaltend Ibandronat

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen von Ibandronat oder dessen physiologisch verträglichen Salze zur oralen Applikation, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Der Wirkstoff Ibandronasäure (1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)aminopropyl-1,1-diphosphonsäure) bzw. deren Salze (Ibandronate) gehören zur Klasse der Diphosphonsäuren, die vor allem von Interesse sind bei der Behandlung von Knochenerkrankungen und bestimmten Störungen des Calciumhaushalts, wie z.B. der Hyperkalzämie, Osteoporose, Tumorosteolyse oder Morbus Paget. Da zur Behandlung der erwähnten Erkrankungen diese Wirkstoffe häufig und über einen langen Zeitraum gegeben werden müssen, ist neben der intravenösen vor allem die orale Applikation anzustreben, da diese bei vielen Patienten auf eine höhere Akzeptanz trifft.

Die orale Behandlung wird jedoch grundsätzlich durch bekannte orale Verträglichkeitsprobleme der Diphosphonsäuren im allgemeinen erschwert. Es ist bekannt, daß Diphosphonsäuren bzw. deren physiologisch unbedenklichen Salze, und insbesondere Aminodiphosphonsäuren, zu Irritationen des oberen Gastrointestinaltrakts führen (Fleisch H, Bisphosphonates in Bone Disease, Herbert Fleisch, Bern 1993; S. 126 - 131). Dies trifft auch zu für Diphosphonate, die auch in relativ geringen Dosierungen von beispielsweise weniger als 50 mg pro Einzeldarreichungsform eingenommen werden. In WO 93/09785 wird darauf hingewiesen, daß beispielsweise der Wirkstoff Risedronat ([1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)-ethyliden]bis-phosphonat) zu Erosionen und Ulzerationen in den oberen Abschnitten des Verdauungstrakts führen kann. Verschiedene Literaturstellen weisen ferner auf gastrointestinale Unverträglichkeiten des Wirkstoffes Pamidronat (Dodwell D et al., Biochemical Effects, Antitumor Activity and Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Pamidronate (APD) in the Treatment of Skeletal Breast Cancer, Br. J.

Cancer 62, 496 (1990)) und Tiludronat (Reginster J Y, Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Oral Tiludronate (Tablet) in the Treatment of Paget's Disease of Bone, J. Bone Miner. Res. 9, 615 - 619 (1994)) hin. Es ist auch bekannt, daß außerdem Motalitätsstörungen beim Schlucken der Tabletten auftreten können bzw. die einzunehmenden Tabletten wegen besonderer anatomischer Gegenheiten im Ösophagus (Speiseröhre) hängen bleiben. Dabei können eine Odynophagie oder auch ösophageale Strikturen entstehen. Dies ist häufig der Fall bei älteren Patienten oder bei Patienten, die infolge ihrer Erkrankung die erforderlichen Tabletten vorwiegend im Liegen einnehmen müssen.

Dementsprechend wurden zur Lösung dieser Probleme in der Fachwelt die Forderung aufgestellt, oral verfügbare Darreichungsformen grundsätzlich mit einem magensaftresistenten Film zu überziehen, so daß der Wirkstoff erst nach der Passage durch den Magen freigesetzt wird, und somit Reizungen des Magens und der Speiseröhre vermieden werden. Beispielsweise werden in WO 95/08331 Darreichungsformen beschrieben, mit denen das Irritationspotential von Alendronat und anderen Diphosphonaten bei oraler Applikation verringert werden kann.

Aufgrund der beschriebenen oralen Unverträglichkeiten der Diphosphonate wurde bei einer Reihe dieser Wirkstoffe nach besser verträglichen Darreichungsformen gesucht. Dabei wurden insbesondere solche oralen Darreichungsformen entwickelt, die mit magensaftresistenten Überzüge überzogen sind. Derartige Überzüge sind das Mittel der Wahl um die oberen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, insbesondere die Speiseröhre oder den Magen, vor unverträglichen Wirkstoffen zu schützen. Diese magensaftresistenten Überzüge auf festen oralen Darreichungsformen lösen sich erst bei einem höheren pH-Wert ab ca. 5,5 auf, so daß im sauren Milieu des Magens, bei einem pH-Wert weit unter 5,5 kein Wirkstoff aus der Darreichungsform abgegeben wird und somit der Magen vor Irritationen durch den Wirkstoff geschützt ist. Da kein Wirkstoff im Magen freigesetzt wird, kann gleichzeitig verhindert werden, daß es durch Reflux wirkstoffhaltigen Mageninhalts zu Ösophagitiden oder anderen Irritationen der Speiseröhre kommt. Folgerichtig wird in DE 59 005 517 (EP 0 421 921) eine magensaftresistente orale Darreichungsform für Pamidronat beschrieben, die geeignet ist, das

Risiko von Magenulzera zu reduzieren. WO 93/09785 schildert ferner eine solche Darreichungsform für Risedronat, WO 95/08331 für Alendronat und andere Diphosphonate.

Den möglichen Vorteilen der magensaftresistenten Darreichungsformen stehen eine Reihe von Nachteilen gegenüber. So kann bei diesen Arzneiformen die Resorption gegenüber den pH-unabhängig schnell freisetzenden Formen verringert sein oder die Resorption ist im Vergleich zu konventionellen Formen von wesentlich höherer Variabilität und damit die Therapiesicherheit beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Daher besteht Bedarf an einer alternativen Darreichungsform für derartige Wirkstoffe, um die Nachteile der magensaftresistenten Formen zu umgehen, aber dennoch ausreichenden Schutz vor diesen auf die Magenschleimhaut aggressiv wirkenden Aminobisphosphonaten bieten zu können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß im Falle des Wirkstoffes Ibandronat bereits dann eine verbesserte orale Verträglichkeit erzielt wird, wenn perorale Darreichungsformen derart mit einer Hilfsstoffschicht oder einem Film überzogen werden, daß sich der Wirkstoff in kurzer Zeit auflöst und entsprechend hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes im Magen erzielt werden. Der sich beim Kontakt mit den Verdauungssäften auflösende Film ist vorzugsweise ein Überzug, der sich unabhängig vom pH-Wert auflöst. Das Aufbringen dieser Hilfsstoffschicht kann mit pharmazeutisch-technologisch üblichen Verfahren erfolgen. Obwohl diese Schicht nicht die Auflösung des Ibandronats im Magen verhindert, wurden in klinischen Studien überraschenderweise auch mit hochdosiertem Ibandronat keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Trotz der Tatsache, daß die Darreichungsformen mit einem den Wirkstoff schnell freisetzenden Film überzogen sind, kommt es beim Schlucken der Tabletten nicht zu Reizungen in der Speiseröhre und es treten keine Ösophagitiden auf. Dies ist insbesondere von Vorteil, da die erfindungsgemäßen Darreichungsformen auch von im Bett liegenden Patienten gut vertragen werden.

Erfindungsgemäß werden feste orale Zubereitungen von Ibandronat zur Verfügung gestellt, die aus einem wirkstoffhaltigen Kern bestehen, der mit einer wirkstoff-freien

Hilfsstoffschicht überzogen ist, die bei Kontakt mit Verdauungssäften entweder unabhängig vom pH-Wert in Lösung geht oder sich von der festen oralen Zubereitung ablöst. Hierdurch wird sichergestellt, daß die Arzneiform relativ schnell zerfällt und der Wirkstoff in kurzer Zeit freigesetzt wird, wodurch hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes erzielt werden. Der Überzug kann durch Verfahren wie Filmcoating, Preßcoating, Dragierung, Verkapselung oder Mikroverkapselung aufgebracht werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den entsprechend überzogenen festen Darreichungsformen zur oralen Applikation, wie z.B. Filmtabletten, Dragees, Manteltabletten, Kapseln oder Mikrokapseln, erfolgt im Vergleich zu den magensaftresistenten Darreichungsformen beschleunigt. Erfindungsgemäß werden mindestens 30 % der enthaltenen Ibandronat-Dosis, bevorzugt aber mindestens 75 % und insbesondere mindestens etwa 85 % innerhalb der physiologischen pH-Bandbreite unabhängig vom pH-Wert schnell freigesetzt. Die Zeit, innerhalb der diese Prozentsätze in der Freisetzung erreicht werden, beträgt vorzugsweise weniger als etwa 2 Stunden, vorzugsweise weniger als 1 Stunde, besonders bevorzugt etwa 1 - 30 Minuten. Besonders bevorzugt beträgt die Freisetzung etwa 80 - 90 % innerhalb einer Zeit von bis zu 15 Minuten. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird zweckmäßigerweise im Rahmen eines in vitro Versuches nach allgemein bekannten standardisierten Verfahren bestimmt.

Die schnelle Freisetzung des Wirkstoffes führt überraschenderweise trotz der dadurch entstehenden hohen lokalen Konzentration des Wirkstoffes (d.h. trotz hohem Wirkstoffgradienten) im Magen nicht zu den üblicherweise für Disphosphonsäure bekannten unerwünschten Nebenwirkungen wie oben beschrieben. Vielmehr wurde gefunden, daß trotz der raschen Freisetzung des Wirkstoffes das Problem des Auftretens gastrointestinaler Störungen völlig überraschend vermieden wird. Außerdem wurde beobachtet, daß bei den mit derartigen schnellsetzenden Darreichungsformen von Ibandronat behandelten Patienten deutlich weniger Fälle an Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Diarrhöe zu beobachten waren, die sonst bei der Verabreichung von Aminobisphosphonaten beobachtet wurden.

Die im Sinne der vorliegenden Erfindung den Wirkstoff schnell freisetzenden Überzüge können auf alle geeigneten peroralen Darreichungsformen, wie Tabletten, Kapseln,

Dragees, Pellets, Granulate oder Pulver aufgetragen werden. Diese Darreichungsformen bestehen aus Mischungen von Wirkstoffen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen oder aus reinen Wirkstoffen. Der Überzug kann mit verschiedenen pharmazeutisch üblichen Verfahren erfolgen. Geeignete Verfahren nutzen z.B. Dragieranlagen, Anlagen für das Filmcoating, Tablettenpressen für das Preßcoating, Kapselmaschinen oder Anlagen für das Mikroverkapseln, wie z.B. Einrichtungen zur Herstellung von Sprüherstarrungen und Sprüheinbettungen, Einrichtungen zur Herstellung von einfachen oder komplexen Koazervaten.

Als Filmbildner im Sinne der Erfindung kommen pharmazeutisch übliche oder physiologisch unbedenkliche Polymere in Frage. Filmbildner im Sinne der Erfindung stammen z.B. aus den Gruppen der Cellulosederivate, Dextrine, Stärken und Stärkederivate, Polymere auf Basis sonstiger Kohlehydrate und deren Derivate, natürliche Gummen wie Gummi Arabicum, Xanthane, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und deren Derivate (Eudragit ®), Chitosan und dessen Derivate, Schellack und dessen Derivate. Neben diesen Filmbildnern können auch Substanzen aus der Stoffklasse der Wachse und Fette zur Herstellung erfindungsgemäßer Überzüge dienen.

Im Falle der Cellulosederivate kommen bevorzugt die löslichen Alkyl- oder Hydroxyalkylcellulose-Derivate in Frage, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose. In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung kommt Methylhydroxypropylcellulose zum Einsatz. Als geeignete Filmbildner auf Cellulosebasis können die üblichen für pharmazeutische Zwecke geeigneten Cellulosederivate mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und/oder unterschiedlichem Molekulargewicht, entsprechend einem unterschiedlichen Viskositätsgrad der wäßrigen Lösung, eingesetzt werden. Auch unlösliche Cellulosederivate wie z.B. Ethylcellulose können eingesetzt werden.

Im Falle der Polymethacrylate kommen kationische Copolymerisate von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrlysäureestern (Eudragit ® E), Copoly-

merisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt quartärer Ammoniumgruppen (in „Ammonio Methacrylate Copolymer Type A bzw. Type B" USP/NF beschrieben, Eudragit ® RL bzw. RS) und Copolymerisate von Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit neutralem Charakter (in Form einer wäßrigen Dispersion, in „Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent" Ph. Eur. beschrieben, Eudragit ® NE 30 D) in Frage.

Auch der Einsatz von Filmbildnern, die üblicherweise zur Herstellung magensaftresistenter Filme genutzt werden ist denkbar, solange z.B. durch geringe Schichtdicke des Auftrags oder andere Maßnahmen wie extrem hoher Anteil an Porenbildner o.a. gewährleistet ist, daß der Wirkstoff aus der entsprechend überzogenen Darreichungsform wie oben beschrieben pH-unabhängig schnell freigesetzt wird. Als solche Filme können zum Einsatz kommen: Anionische Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat (in „Methacrylic Acid Copolymer, Type C" USP/NF beschrieben, Eudragit ® L bzw. S oder in Form der wäßrigen Dispersion Eudragit ® L 30 D), saure Cellulosederivate wie Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat u.a..

Alle Filmbildner können prinzipiell sowohl einzeln, als auch in Gemischen von zwei oder mehreren Filmbildnern verwendet werden.

Die Filme können bei Bedarf zusätzliche Hilfsstoffe wie Weichmacher, Porenbildner, Füllstoffe, Farbstoffe, Pigmente, Antischaummittel, Antiklebemittel u.a. enthalten.

Für das Preßcoating kommen erfindungsgemäß Polymere und die eventuell zusätzlich benötigten Hilfsstoffe in Frage, wie sie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben wurden, soweit sie sich mit der Preßcoating-Technologie verarbeiten lassen. Zusätzlich sind im Sinne der Erfindung alle pharmazeutisch üblichen ‹ er physiologisch verträglichen Hilfsstoffe zu verwenden, die geeignet sind, beim Preßcoating eine geschlossene Hülle auf der zu umhüllenden Arzneiform zu erzeugen. Dazu gehören insbesondere Hilfsstoffe, wie sie für die konventionelle Tablettierung üblich sind, im speziellen Füllstoffe aus der Gruppe der Kohlehydrate wie Lactose, Saccharose, Glukose und andere Zucker, Mikrokristalline Cellulose, Stärken und Stärkederivate,

Zuckeralkohole wie z.B. Mannit, Sorbit, Xylit, anorganische Füllstoffe wie beispielsweise Phosphate, Carbonate. Neben den Füllstoffen können erfindungsgemäß andere Hilfsstoffe enthalten sein, wie sie zur Herstellung konventioneller Tabletten nötig sind, wie Bindemittel, Sprengmittel, Fließmittel, Formentrennmittel, Geschmackskorrigentien, Pigmente und Farbstoffe.

Für die Dragierung können erfindungsgemäß prinzipiell alle Hilfsstoffe eingesetzt werden, die bereits zuvor beschrieben wurden. Zusätzlich können hier erfindungsgemäß spezielle Hilfsstoffe für die Dragierung eingesetzt werden wie Palatinit, Bentonit, Calciumsulfat als Füllstoffe, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolfettsäureester als Trennmittel, kolloidale Kieselsäure als Trockenmittel und Strukturbildner, Magnesiumoxid als Einstreupulver, pharmazeutisch übliche oder physiologisch unbedenkliche Fette und Wachse als Glanzmittel.

Als Kapseln im Sinne der Erfindung kommen alle pharmazeutisch üblichen Kapseln in Frage wie z.B. Gelatinehartkapseln, Weichgelatinekapseln, Stärkekapseln. Die Kapseln können mit Pulvern, Granulaten, Pellets oder Tabletten gefüllt sein. Generell ist die Abfüllung aller pharmazeutisch üblichen festen, flüssigen und halbfesten Zubereitungen in den erfindungsgemäßen Kapseln möglich.

Für die Mikroverkapselung des Wirkstoffs oder von Wirkstoffzubereitungen können erfindungsgemäß alle polymeren Filmbildner eingesetzt werden, die zuvor genannt wurden. Die Polymere können dabei sowohl einzeln, als auch in Gemischen aus mehreren Polymeren, wenn nötig auch zusammen mit anderen Hilfsstoffen eingesetzt werden.

Nachfolgend soll die Erfindung durch Ausführungsbeispiele verdeutlicht werden, ohne sie darauf einzuschränken.

Der Wirkstoff Ibandronat wird beispielsweise in Mengen von 0,1 - 100 mg pro Einzeldosierungseinheit eingesetzt. Bevorzugt beträgt die Dosierung mindestens etwa 1 mg, 5 mg, 10 mg oder 20 mg als untere Grenze für die Wirkstoffmenge in der Einzeldarreichungsform. Die obere Grenze liegt bei etwa 250 mg, insbesondere 100 mg bzw. 50 mg.

Beispiel 1

Ibandronathaltiger Kern:

| Ibandronat-Dosis [mg] in 200 mg-Tablettenkern: | 10,0 | 20,0 | 50,0 |
|---|---|---|---|
| Ibandronatfreie Hülle [mg]: | | | |
| Methylhydroxypropylcellulose | 5,1425 | 5,1425 | 5,1425 |
| Titandioxid | 2,4650 | 2,4650 | 2,4650 |
| Macrogol | 1,5000 | 1,5000 | 1,5000 |
| Talkum | 0,8925 | 0,8925 | 0,8925 |
| Filmauftrag gesamt | 10,0000 | 10,0000 | 10,0000 |

Das Filmcoating erfolgt in üblichen Apparaten. Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 140 kg; Zulufttemperatur: 60 °C.

Beispiel 2:

Ibandronathaltiger Kern:

| Ibandronat-Dosis in 100 mg-Tablettenkern [mg]: | 0,1 | 2,5 | 5,0 |
|---|---|---|---|
| Ibandronatfreie Hülle [mg]: | | | |
| Methylhydroxypropylcelulose | 2,057 | 2,057 | 2,057 |
| Titandioxid | 0,986 | 0,986 | 0,986 |
| Macrogol | 0,600 | 0,600 | 0,600 |
| Talkum | 0,357 | 0,357 | 0,357 |
| Filmauftrag gesamt | 4,000 | 4,000 | 4,000 |

Filmcoating in konventionellem 250 l-Dragierkessel. Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage 144 kg.

Beispiel 3:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ibandronathaltiger Kern: | | | |
| Ibandronat-Dosis [mg] in 200 mg-Tablettenkern: | 10,0 | 20,0 | 50,0 |
| Ibandronatfreie Hülle [mg]: | | | |
| Talkum | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Lactose | 1,40 | 1,40 | 1,40 |
| Methylhydroxypropylcellulose | 0,80 | 0,80 | 0,80 |
| Titandioxid | 0,80 | 0,80 | 0,80 |
| Macrogol | 0,40 | 0,40 | 0,40 |
| Ethylmethylmethacrylat Copolymer * | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| Polysorbat | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| Filmauftrag gesamt | 5,48 | 5,48 | 5,48 |

* eingesetzt in Form von Eudragit™ NE 30 D als wäßrige Dispersion

Filmcoating in konventionellem 15 l-Dragierkessel.

Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 13,0 kg.

Beispiel 4:

| | |
|---|---|
| Ibandronathaltiger Kern: | |
| Ibandronat-Dosis in 74 mg-Tablettenkern [mg]: | 20 |
| Ibandronatfreie Hülle [mg]: | |
| Methylhydroxypropylcellulosephthalat | 4,580 |
| Triacetin | 1,374 |
| Polysorbat | 0,046 |
| Filmauftrag gesamt | 6,000 |

Filmcoating in konventionellem 5 l-Dragierkessel.

Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 0,25kg.

Beispiel 5:

Ibandronathaltiger Kern:

| | |
|---|---|
| Ibandronat-Dosis [mg] in 86 mg-Tablettenkern: | 10 |

Ibandronatfreie Hülle [mg]:

| | |
|---|---|
| Saccharose | 37,844 |
| Weisser Ton | 8,138 |
| Talkum | 1,000 |
| Macrogol | 2,848 |
| Glucosesirup | 2,035 |
| Titandioxid | 1,628 |
| Polyvidon | 0,407 |
| Montanglycolwachs | 0,100 |
| Dragieraufrag gesamt | 54,000 |

Dragierung in konventionellem 15 l-Dragierkessel mit Tauchrohr.

Beispiel 6:

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 400 mg-Granulat: 20 mg und 50 mg

Ibandronatfreie Hülle [mg]: Hartgelatinesteckkapsel Größe 0, weiß opak.

Die Verkapselung der Arzneimittelmasse erfolgt auf einer Kapselmaschine vom Typ Harro-Höfliger.

Beispiel 7:

Ibandronat in Manteltablette

| | |
|---|---|
| Ibandronathaltiger Kern: | |
| Endgewicht: | 86 mg |
| Kernformat: | 7 mm Durchmesser, plan, facettiert |
| Ibandronat-Dosis in Tablettenkern: | 10 mg |
| Ibandronatfreie Hülle : | |
| Lactose | 270 mg |
| Mikrokristalline Cellulose: | 90 mg |
| Preßwerkzeug: | 12 mm Durchmesser |
| Endgewicht Manteltablette: | 446 mg |

Das Verpressen erfolgt mitttels Handpresse nach konventionellen Verfahren.

## Patentansprüche

1. Orale pharmazeutische Darreichungsform enthaltend Ibandronat oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform aus einem wirkstoffhaltigen inneren Teil besteht, der von einer wirkstoff-freien Hülle derart umgeben ist, daß eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 30 % der enthaltenen Wirkstoffdosis, bevorzugt aber mindestens 75 %, innerhalb von 2 Stunden, vorzugsweise innerhalb 1 Stunde, besonders bevorzugt innerhalb einer halben Stunde bei Kontakt im wässrigen Medium bei pH 1 bis 7,4 freigesetzt wird.

3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige innere Teil aus Tablette, Kapsel, Granulat, Pellet oder Pulver im Gemisch mit Hilfsstoffen oder als reiner Wirkstoff besteht.

4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoff-freie Hülle ein Film ist, der mindestens einen Bestandteil aus einer der folgenden Stoffgruppen enthält: Cellulose, Cellulosederivate, Dextrine, Stärke und Stärkederivate, Polymere auf Basis sonstiger Kohlehydrate und deren Derivate, natürliche Gummen wie Gummi Arabicum, Xanthane, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und deren Derivate (Eudragit ®), Chitosan und dessen Derivate, Schellack und dessen Derivate, Fette, Wachse.

5. Darreichungsform nach Anspruch 4 enthaltend mindestens eines der folgenden Cellulosederivate: Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose.

6. Darreichungsform nach Anspruch 4 oder 5 enthaltend Methylhydroxypropylcellulose.

7. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 4 enthaltend mindestens ein Polymethacrylat.

8. Darreichungsform nach Anspruch 7 enthaltend mindestens eines der folgenden Polymethacrylate: kationisches Copolymerisat von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrlysäureestern; Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureestern; Copolymerisat von Ethylacrylat und Methylmethacrylat.

9. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 8, wobei die Hülle einen Filmbildner vom Typ der Filmbildner mit magensaftresistenten Eigenschaften darstellt und die Schichtdicke derart dünn ist oder derart beschaffen ist, daß die Bildung die Bildung von Poren erfolgt, so daß im wesentlichen keine magensaftresistenten Eigenschaften einer derartigen Hülle resultieren.

10. Darreichungsform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der folgenden Filmbildner eingesetzt wird: anionisches Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat.

11. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Film mindestens einen Weichmacher, Porenbildner, Füllstoff, Farbstoff, Pigment, Antischaummittel, Antiklebemittel enthält.

12. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 11 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Preßcoating, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen Bestandteil nach Anspruch 4 -11 enthält oder mindestens einen Bestandteil aus einer der folgenden Gruppen: Kohlehydrate, Zuckeralkohole, anorganische Phosphate, Sulfate, Carbonate.

* C L M S *

13. Darreichungsform nach Anspruch 12, die in der Hülle mindestens ein Bindemittel, Füllmittel, Sprengmittel, Fließmittel, Formentrennmittel, Geschmackskorrigenz, Pigment oder Farbstoff enthält.

14. Darreichungsform nach Anspruch 1 - 13 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Dragierung, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen Bestandteil nach Anspruch 4 - 11 enthält.

15. Darreichungsform nach Anspruch 14, die mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: Bentonit, Calciumsulfat, Fett, kolloidale Kieselsäure, Magnesiumoxid, Palatinit, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolfettsäureester, Wachs.

17. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 11 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Verkapselung, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen der Bestandteile Gelatine, Stärke oder Cellulosederivate enthält.

18. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 17, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Teil aus fester, flüssiger oder halbfester Zubereitung besteht.

19. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 18, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoff-freie Hülle durch Filmcoating, Preßcoating, Dragieren, Verkapseln oder Mikroverkapseln erzeugt wird.

20. Verwendung von Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 - 18 zur Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen, insbesondere Osteoporose oder Hypercalcaemie.

* C L M S *