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
Dragierauftrag 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.

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.

An Oral Pharmaceutical Formulation Containing Ibandronate

The invention relates to pharmaceutical formulations of ibandronate or its physiologically tolerable salts for oral application, and to processes for producing same.

The active substance ibandronaic acid (1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)aminopropyl-1,1-diphosphonic acid) and its salts (ibandronates), respectively, are among the class of diphosphonic acids which, in particular, are of interest in the treatment of bone diseases and particular disorders in the calcium metabolism such as hypercalcaemia, osteoporosis, tumor osteolysis or Paget's disease. In the treatment of the diseases mentioned, these active substances must be administered frequently and over a long period of time and therefore, the aim should be especially oral application in addition to intravenous application since it is the former which is more accepted by many patients.

Fundamentally, however, oral treatment is generally complicated by the well-known problems with oral tolerability of diphosphonic acids. Diphosphonic acids or their physiologically safe salts, and particularly aminodiphosphonic acids are known to give rise to irritations of the upper gastrointestinal tract (Fleisch H., Bisphosphonates in Bone Disease, Herbert Fleisch, Bern 1993, pp. 126-131). The same applies for diphosphonates which are also ingested at relatively low dosages of, e.g., less than 50 mg per single administration form. WO 93/09785 points out that the active substance risedronate ([1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene]bisphosphonate), for example, may give rise to erosions and ulcerations in the upper sections of the digestive tract. Various references allude to the gastrointestinal intolerability of the active substances pamidronate (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)) and tiludronate (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)). In addition, it is also well-known that motility disorders may occur when swallowing the tablets and/or the tablets to be ingested get stuck due to the particular anatomic situation in the oesophagus. This may give rise to odynophagia or oesophageal strictures as well. Frequently, this is the case with elderly patients or with patients who, due to their disease, are forced to take the required tablets predominantly in a lying position.

Accordingly, in order to solve these problems, the art demanded that fundamentally, orally available administration forms be coated with a gastric juice-resistant film so that the active substance is released only subsequent to the passage through the stomach and thus, irritations of the stomach and the oesophagus would be avoided. For example, WO 95/08331 describes administration forms by which it is possible to reduce the irritating potential of alendronate and other diphosphonates in oral application.

Due to the above-described oral intolerability of diphosphonates, there has been a search for more tolerable administration forms for a number of these active substances. In particular, oral administration forms coated with gastric juice-resistant coatings have been developed in this context. Such coatings are the choice in protecting the upper sections of the gastrointestinal tract, particularly the oesophagus or the stomach, from intolerable active substances. These gastric juice-resistant coatings on solid oral administration forms dissolve only at higher pH values of about 5.5 on, so that in the acidic gastric medium, being at a pH value far below 5.5, no active substance will be released from the administration form and

thus, the stomach is protected from irritations caused by the active substance. As no active substance is released in the stomach, it is possible at the same time to prevent oesophagitis or other irritations of the oesophagus caused by the refluxing gastric contents containing active substance. As a consequence, DE 59 005 517 (EP 421,921) describes a gastric juice-resistant oral administration form for pamidronate which is suitable in reducing the risk of gastric ulcerations. Furthermore, WO 93/09785 illustrates such an administration form for risedronate, WO 95/08331 for alendronate and other diphosphonates.

The potential advantages of the gastric juice-resistant administration forms are contrasted by a number of drawbacks. Thus, resorption with these administration forms may be reduced as compared to forms releasing in a pH-independently rapid fashion, or resorption is substantially more variable as compared to conventional forms, thus impairing or jeopardizing therapeutical safety. Therefore, there is a demand in alternative administration forms for these active substances in order to avoid the disadvantages of the gastric juice-resistant forms and nevertheless, be capable of providing sufficient protection from these aminobisphosphonates having aggressive effects on the gastric mucosa.

Surprisingly, it was found that improved oral tolerability in the case of the ibandronate active substance is already achieved when peroral administration forms are coated with an adjuvant coating or film in such fashion that the active substance is dissolved within a short period of time and correspondingly high local concentrations of active substance are achieved in the stomach. The film dissolving upon contact with digestive juice is preferably a coating which dissolves pH-independently. The adjuvant coating may be coated using methods common in pharmaceutical technology. Although this coating does not prevent dis-

solution of ibandronate in the stomach, it was surprising that no significant side effects were observed in clinical studies using ibandronate even at high dosages. Despite the fact that the administration forms are coated with a film which quickly releases the active substance, there are no irritations in the oesophagus when swallowing the tablets, and oesophagitis does not occur. This is particularly advantageous since the administration forms of the invention are also well-tolerated by patients lying in bed.

According to the invention, solid oral formulations of ibandronate are provided, consisting of a core containing the active substance, which is coated with an adjuvant coating free of active substance, which either dissolves independently of the pH value or is removed from the solid oral formulation upon contact with digestive juice. In this way, relatively rapid disintegration of the drug form and release of the active substance within a short period of time are ensured, whereby high local concentrations of the active substance are achieved. The coating may be applied using methods such as film coating, press coating, tablet coating, encapsulating or micro-encapsulating. The release of active substance from the appropriately coated solid administration forms for oral application, such as film tablets, coated tablets, laminated tablets, capsules, or microcapsules, takes place more rapidly as compared to the gastric juice-resistant administration forms. According to the invention, at least 30% of the contained ibandronate dose, but preferably at least 75% and, in particular, at least about 85% is released rapidly and independently of the pH value within the physiological pH range. Preferably, the time period required to achieve these release percentages is less than 2 hours, more preferably less than 1 hour, with about 1-30 minutes being particularly preferred. It is particularly preferred that the release is about 80-90% within a time period of up to 15 minutes. Conveniently, the release of active substance is estimated

within the scope of an in vitro experiment according to well-known standardized procedures.

Surprisingly, rapid release of the active substance does not result in the undesirable side effects usually known for diphosphonic acids as described above, despite the high local concentrations of active substance (i.e., despite the high gradient of active substance) thereby generated in the stomach. Rather, it was found that despite the rapid release of active substance, the problem of occurring gastrointestinal disorders is avoided, quite surprisingly. Furthermore, it has been observed that among patients treated with such rapidly releasing administration forms of ibandronate, there were significantly less cases of nausea, vomiting, pain or diarrhoea than otherwise observed when administering aminobisphosphonates.

The coatings with rapid release of active substance in the meaning of the invention can be applied to all the suitable peroral administration forms such as tablets, capsules, coated tablets, pellets, granulates or powders. These administration forms consist of mixtures of active substances with pharmaceutical adjuvants or of pure active substances. Coating may be performed using various methods common in pharmacy. For example, suitable methods use tablet coating units, film coating units, tablet presses for press coating, encapsulating machines, or micro-encapsulating units, such as facilities for spray freezing and spray embedding, facilities for producing simple or complex coacervates.

In the meaning of the invention, pharmaceutically common or physiologically safe polymers are possible as film-forming agents. Film-forming agents in the meaning of the invention are derived from, e.g., the groups of cellulose derivatives, dextrins, starches and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and deriva-

tives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof. In addition to these film-forming agents, substances from the class of wax and fat substances may be used to produce the coatings according to the invention.

Preferably, the soluble alkyl- or hydroxyalkylcellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, or sodium carboxymethylcellulose are possible as cellulose derivatives. In a preferred variant of an embodiment of the invention, methylhydroxypropylcellulose is employed. The usual cellulose derivatives suitable for pharmaceutical purposes, with varying degrees of substitution and/or varying molecular weights corresponding to varying viscosity levels of the aqueous solutions, may be used as suitable film-forming agents on the basis of cellulose. Likewise, insoluble cellulose derivatives such as ethylcellulose may be employed.

In the case of polymethacrylates, cationic copolymerizates of dimethylaminoethyl methacrylate with neutral methacrylic esters (Eudragit® E), copolymerizates of acrylic and methacrylic esters having a low content of quaternary ammonium groups (described in "Ammonio Methacrylate Copolymer Type A or Type B" USP/NF, Eudragit® RL and RS, respectively), and copolymerizates of ethyl acrylate and methyl methacrylate with neutral character (in the form of an aqueous dispersion, described in "Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent" Ph. Eur., Eudragit® NE 30 D) are possible.

Similarly, the use of film-forming agents usually employed in the production of gastric juice-resistant films is possible as long as pH-independently rapid release of the active substance from the appropriately coated administration form, as described above, is ensured, e.g., by a thin layer thickness of the coating or other measures such as an extremely high percentage of pore-forming agents or the like. Anionic copolymerizates of methacrylic acid and methyl methacrylate (described in "Methacrylic Acid Copolymer, Type C" USP/NF, Eudragit® L and S, respectively, or in the form of the Eudragit® L 30 D aqueous dispersion), acidic cellulose derivatives such as cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, etc. may be used as such films.

In principle, all the film-forming agents may be employed alone as well as in mixtures of two or more film-forming agents.

If required, the films may contain additional adjuvants such as plasticizers, pore-forming agents, filling agents, colorants, pigments, antifoam agents, antistick agents, and the like.

According to the invention, polymers and adjuvants possibly required in addition, as were described in the preceding paragraph, are possible for press coating as far as they can be processed by means of press coating technology. In addition, all the pharmaceutically common or physiologically tolerable adjuvants which are suited to form a closed coat by press coating on the drug forms to be covered may be used in the meaning of the invention. In particular, these include adjuvants as are common in conventional tabletting, specifically filling agents from the group of carbohydrates such as lactose, saccharose, glucose and other sugars, microcrystalline cellulose, starches and

starch derivatives, sugar alcohols such as mannitol, sorbitol, xylitol, inorganic filling agents such as phosphates and carbonates. According to the invention, other adjuvants as required in the production of conventional tablets, such as binding agents, disintegrants, flow agents, release agents, taste improvers, pigments, and coloring agents may be contained in addition to the filling agents.

According to the invention, all the adjuvants described above may be employed for tablet coating, in principle. In addition, special adjuvants for tablet coating may be employed according to the invention, such as palatinite, bentonite, calcium sulfate as filling agents, polyethylene glycol or polyethylene glycol fatty acid esters as release agents, colloid silicic acid as drying agent and structuring agent, magnesium oxide as spreading powder, pharmaceutically common or physiologically safe fats and waxes as glossing agents.

In the meaning of the invention, all the pharmaceutically common capsules such as gelatin hard capsules, soft gelatin capsules, starch capsules are possible as capsules. The capsules may be filled with powders, granulates, pellets or tablets. In general, all the pharmaceutically common solid, liquid and semi-solid formulations may be filled into the capsules of the invention.

For micro-encapsulating the active substance or formulations of the active substance, all the polymeric film-forming agents mentioned above may be used according to the invention. Here, the polymers may be used alone as well as in mixtures of multiple polymers, and also together with other adjuvants, if necessary.

In the following, the invention will be illustrated by way of embodiments which are not intended as limitation.

For example, The ibandronate active substance is employed in amounts of 0.1 - 100 mg per single dosage unit. Preferably, the dosage is at least ca. 1 mg, 5 mg, 10 mg, or 20 mg as lower limit for the amount of active substance in a single administration form. The upper limit is about 250 mg, particularly 100 mg and 50 mg, respectively.

Example 1

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:	10.0	20.0	50.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Methylhydroxypropylcellulose	5.1425	5.1425	5.1425
Titanium dioxide	2.4650	2.4650	2.4650
Macrogol	1.5000	1.5000	1.5000
Talc	0.8925	0.8925	0.8925
Total film coated	10.0000	10.0000	10.0000

Film-coating is carried out in common apparatus. Coating conditions: tablet charge 140 kg; feed air temperature: 60°C.

Example 2

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose in 100 mg tablet core [mg]:	0.1	2.5	5.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Methylhydroxypropylcellulose	2.057	2.057	2.057
Titanium dioxide	0.986	0.986	0.986
Macrogol	0.600	0.600	0.600
Talc	0.357	0.357	0.357
Total film coated	4.000	4.000	4.000

Film-coating in a conventional 250 l tablet coating tank. Coating conditions: tablet charge 144 kg.

Example 3

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:		10.0	20.0
50.0			
Ibandronate-free coat [mg]:			
Talc	2.00	2.00	2.00
Lactose	1.40	1.40	1.40
Methylhydroxypropylcellulose	0.80	0.80	0.80
Titanium dioxide	0.80	0.80	0.80
Macrogol	0.40	0.40	0.40
Ethyl methyl methacrylate copolymer*		0.04	0.04
0.04			
Polysorbate	0.04	0.04	0.04
Total film coated	5.48	5.48	5.48

* Employed in the form of Eudragit™ NE 30 D as an aqueous dispersion.

Film-coating in a conventional 15 l tablet coating tank. Coating conditions: tablet charge 13.0 kg.

Example 4

Ibandronate-containing core:	
Ibandronate dose in 74 mg tablet core [mg]:	20
Ibandronate-free coat [mg]:	
Methylhydroxypropylcellulose phthalate	4.580
Triacetin	1.374
Polysorbate	0.046
Total film coated	6.000

Film-coating in a conventional 5 l tablet coating. Coating conditions: tablet charge 0.25 kg.

Example 5

Ibandronate-containing core:
Ibandronate dose [mg] in 86 mg tablet core: 10

Ibandronate-free coat [mg]:

Saccharose	37.844
White clay	8.138
Talc	1.000
Macrogol	2.848
Glucose syrup	2.035
Titanium dioxide	1.628
Polyvidone	0.407
Montan glycol wax	0.100
Total tablet coating applied	54.000

Tablet coating in a conventional 15 l tablet coating tank with dip pipe.

Example 6

Ibandronate-containing core:
Ibandronate dose [mg] in 400 mg granulate: 20 mg and 50 mg

Ibandronate-free coat [mg]: hard gelatin two-piece capsule, size 0, white opaque.
Encapsulation of the drug mass performed on a Harro-Höfliger type encapsulating machine.

Example 7

Ibandronate in laminated tablet

Ibandronate-containing core:	
Final weight:	86 mg
Format of core :	7 mm in diameter, plane, with facettes
Ibandronate dose in tablet core:	10 mg
Ibandronate-free coat:	
Lactose	270 mg
Microcrystalline cellulose:	90 mg
Pressing tool:	12 mm in diameter
Final weight of laminated tablet:	446 mg

Pressing by means of a hand press using conventional procedures.

This Sheet Has Been Replaced



THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

Claims

1. An oral pharmaceutical administration form containing ibandronate or a physiologically tolerable salt thereof as active substance, characterized in that the administration form consists of an active substance-containing inner portion enclosed in such fashion by a coat free of active substance that rapid release of the active substance takes place.

2. The administration form according to claim 1, characterized in that at least 30% of the contained dose of active substance, but preferably at least 75% is released within 2 hours, preferably within 1 hour, and particularly preferred within a half hour upon contact with an aqueous medium at a pH of from 1 to 7.4.

3. The administration form according to claim 1 or 2, characterized in that the active substance-containing inner portion consists of a tablet, capsule, granulate, pellet, or powder in admixture with adjuvants or as a pure active substance.

4. The administration form according to claim 3, characterized in that the coat free of active substance is a film containing at least one ingredient from one of the following groups of substances: cellulose, cellulose derivatives, dextrins, starch and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and derivatives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan



* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced



and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof, fats and waxes.

5. The administration form according to claim 4, containing at least one of the following cellulose derivatives: methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose.

6. The administration form according to claim 4 or 5, containing methylhydroxypropylcellulose.

7. The administration form according to one of claims 1 - 4, containing at least one polymethacrylate.

8. The administration form according to claim 7, containing at least one of the following polymethacrylates: cationic copolymerizate of dimethylaminoethyl methacrylate with neutral methacrylic esters; copolymerizate of acrylic and methacrylic esters; copolymerizate of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

9. The administration form according to one of claims 1 - 8, wherein the coat is a film-forming agent of a type having gastric juice-resistant properties, and the layer thickness is that thin or of such nature as to form pores so that essentially, no gastric juice-resistant properties of such a coat will result.

10. The administration form according to claim 9, characterized in that at least one of the following film-forming agents is employed: anionic copolymerizate of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate.



THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

11. The administration form according to one of claims 1 - 10, characterized in that the film contains at least one plasticizer, pore-forming agent, filling agent, coloring agent, pigment, antifoam agent, anti-stick agent.

12. The administration form according to one of claims 1 - 11, which can be obtained by applying the coat free of active substance using press coating, the applied coat containing at least one ingredient according to claims 4 - 11, or at least one ingredient from one of the following groups: carbohydrates, sugar alcohols, inorganic phosphates, sulfates, carbonates.

13. The administration form according to claim 12, containing in its coat at least one binding agent, filling agent, disintegrant, flow agent, release agent, taste improver, pigment, or coloring agent.

14. The administration form according to one of claims 1 - 13, which can be obtained by applying the coat free of active substance by tablet coating, the applied coat containing at least one ingredient according to claims 4 - 11.

15. The administration form according to claim 14, containing at least one of the following ingredients: bentonite, calcium sulfate, fat, colloid silicic acid, magnesium oxide, palatinite, polyethylene glycol, polyethylene glycol fatty acid ester, wax.

17. The administration form according to one of claims 1 - 11, which can be obtained by applying the coat free of active substance by encapsulating, the applied coat containing at least one of the ingredients gelatin, starch or cellulose derivatives.

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

18. The administration form according to one of claims 1 - 17, characterized in that the active substance-containing portion consists of solid, liquid or semi-solid formulation.

19. A process for producing an administration form according to one of claims 1 - 17, characterized in that the coat free of active substance is generated by film coating, press coating, tablet coating, encapsulating or micro-encapsulating.

20. Use of an administration form according to one of claims 1 - 17 in the treatment of calcium metabolism diseases, particularly osteoporosis or hypercalcaemia.

* C L M S *

Abstract

The invention is directed to well-tolerated pharmaceutical compositions for oral application, containing ibandronate or a physiologically tolerable salt thereof as active substance, the administration form consisting of an active substance-containing inner portion enclosed in such fashion by a coat free of active substance that rapid release of the active substance takes place.

THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

Claims:

1. Use of rapidly releasing ibandronate film tablets which are not resistant to gastric juice and release at least 30% of the contained dose of active substance within 2 hours in an aqueous medium at a pH of from 1 to 7.4, in the treatment of calcium metabolic diseases, avoiding oesophagitis.

2. The use according to claim 1, characterized in that film tablets are used which release at least 75% of the contained dose of active substance within 2 hours, preferably within 1 hour, and more preferably within a half hour.

3. The use according to claim 1 or 2, characterized in that film tablets are used, wherein the inner portion which contains the active substance is a tablet, a granulate, a pellet, or a powder in admixture with adjuvants or with no adjuvants.

4. The use according to any of claim 1 through 3, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one component from one of the following groups of substances: cellulose, cellulose derivatives, dextrins, starch and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and derivatives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof, fats and waxes.

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

5. The use according to any of claims 1 through 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following cellulose derivatives: methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, and preferably methylhydroxypropylcellulose.

6. The use according to any of claims 1 through 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one polymethacrylate which is preferably selected from a cationic copolymer of dimethylaminoethyl methacrylate with neutral methacrylic esters, a copolymer of acrylic and methacrylic esters, a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

7. The use according to any of claims 1 through 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following components: an anionic copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate.

8. The use according to any of claims 1 through 8, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one plasticizer, pore-forming agent, filling agent, coloring agent, pigment, antifoam agent, antistick agent.

9. The use according to any of claims 1 through 7, characterized in that film tablets are used, the film of which being coated by press coating, film coating, or tablet coating.

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced



Claims:

1. Use of rapidly releasing ibandronate film tablets which are not resistant to gastric juice and release at least 30% of the contained dose of active substance within 2 hours in an aqueous medium at a pH of from 1 to 7.4, in the treatment of calcium metabolic diseases, avoiding oesophagitis.

2. The use according to claim 1, characterized in that film tablets are used which release at least 75% of the contained dose of active substance within 2 hours, preferably within 1 hour, and more preferably within a half hour.

3. The use according to claim 1 or 2, characterized in that film tablets are used, wherein the inner portion which contains the active substance is a tablet, a granulate, a pellet, or a powder in admixture with adjuvants or with no adjuvants.

4. The use according to any of claim 1 through 3, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one component from one of the following groups of substances: cellulose, cellulose derivatives, dextrins, starch and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and derivatives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof, fats and waxes.



This Sheet Has Been Replaced

5. The use according to any of claims 1 through 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following cellulose derivatives: methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, and preferably methylhydroxypropylcellulose.

6. The use according to any of claims 1 through 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one polymethacrylate which is preferably selected from a cationic copolymer of dimethylaminoethyl methacrylate with neutral methacrylic esters, a copolymer of acrylic and methacrylic esters, a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

7. The use according to any of claims 1 through 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following components: an anionic copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate.

8. The use according to any of claims 1 through 8, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one plasticizer, pore-forming agent, filling agent, coloring agent, pigment, antifoam agent, antistick agent.

9. The use according to any of claims 1 through 7, characterized in that film tablets are used, the film of which being coated by press coating, film coating, or tablet coating.

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

* C L M S *

9805429-9
IPOS
REPLACEMENT SHEET
18 JAN 2001

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. Use of rapidly releasing, oesophagitis-avoiding ibandronate film tablets consisting of a core containing active substance, which is coated with an adjuvant coating free of active substance which tablets are not resistant to gastric juice and release at least 30% of the contained dose of active substance within 2 hours in an aqueous medium at a pH of from 1 to 7.4, in the treatment of calcium metabolic diseases.

2. The use according to claim 1, characterised in that film tablets are used which release at least 75% of the contained dose of active substance within 2 hours, preferably within 1 hour, and more preferably within a half hour.

3. The use according to either claim 1 or claim 2, characterised in that film tablets are used, wherein the inner portion which contains the active substance is a tablet, a granulate, a pellet, or a powder in admixture with adjuvants or with no adjuvants.

4. The use according to any one of claims 1 to 3, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one component from one of the following groups of substances: cellulose, cellulose derivatives, dextrins, starch and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and derivatives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof, fats and waxes.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
18 JAN 2001

5. The use according to any one of claims 1 to 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following cellulose derivatives: methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, and preferably methylhydroxypropylcellulose.

6. The use according to any one of claims 1 to 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one polymethacrylate which is preferably selected from a cationic copolymer of dimethylaminoethylmethacrylate with neutral methacrylic esters, a copolymer of acrylic and methacrylic esters, a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

7. The use according to any one of claims 1 to 4, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following components: an anionic copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate.

8. The use according to any one of claims 1 to 7, characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one plasticizer, pore-forming agent, filling agent, coloring agent, pigment, antifoam agent, antistick agent.

9. The use according to any one of claims 1 to 7, characterized in that film tablets are used, the film of which being coated by press coating, film coating, or tablet coating.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
18 JAN 2001

10. A method of treatment of calcium metabolic disease in a patient which involves administering to the patient an effective amount of rapidly releasing, oesophagitis-avoiding ibandronate film tablets consisting of a core containing active substance, which is coated with an adjuvant coating free of active substance which tablets are not resistant to gastric juice and release at least 30% of the contained dose of active substance within 2 hours in an aqueous medium at a pH of from 1 to 7.4.

11. The method according to claim 10, characterised in that film tablets are used which release at least 75% of the contained dose of active substance within 2 hours, preferably within 1 hour, and more preferably within a half hour.

12. The method according to either claim 1 or claim 2, characterised in that film tablets are used, wherein the inner portion which contains the active substance is a tablet, a granulate, a pellet, or a powder in admixture with adjuvants or with no adjuvants.

13. The method according to any one of claims 10 to 12 characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one component from one of the following groups of substances: cellulose, cellulose derivatives, dextrins, starch and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and derivatives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof, fats and waxes.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
18 JAN 2001

14. The method according to any one of claims 10 to 13 characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following cellulose derivatives: methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, and preferably methylhydroxypropylcellulose.

15. The method according to any one of claims 10 to 13 characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one polymethacrylate which is preferably selected from a cationic copolymer of dimethylaminoethylmethacrylate with neutral methacrylic esters, a copolymer of acrylic and methacrylic esters, a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

16. The method according to any one of claims 10 to 13 characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one of the following components: an anionic copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate.

17. The method according to any one of claims 10 to 16 characterized in that film tablets are used, wherein the film contains at least one plasticizer, pore-forming agent, filling agent, coloring agent, pigment, antifoam agent, antistick agent.

18. The method according to any one of claims 10 to 16 characterized in that film tablets are used, the film of which being coated by press coating, film coating, or tablet coating.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
18 JAN 2001

19. The use of rapidly releasing, oesophagitis-avoiding ibandronate film tablets according to claim 1 or the method of treatment of calcium metabolic disease according to claim 10, substantially as hereinbefore described with reference to the examples.

* C L M S *

IPOS
9805429-9

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/66, 9/20, 9/28 — A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 97/39755**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Oktober 1997 (30.10.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01940

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. April 1997 (21.04.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 15 812.5 20. April 1996 (20.04.96) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MÖCKEL, Jörn [DE/DE]; Am Bächenbuckel 24/1, D-69118 Heidelberg (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE). WOOG, Heinrich [DE/DE]; Lindenstrasse 6, D-69514 Laudenbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IBANDRONAT

(54) Bezeichnung: ORALE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND IBANDRONAT

(57) Abstract

The invention relates to pharmaceutical compositions for oral application which contain ibandronat and are well tolerated, or a physiologically tolerated salt thereof in the form of an active ingredient. The form of administration consists of an inner section containing the active ingredient and surrounded by a coating, free of the active ingredient, in such a manner that the active ingredient is released rapidly.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung sind gut verträgliche pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Applikation enthaltend Ibandronat oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff, wobei die Darreichungsform aus einem wirkstoffhaltigen inneren Teil besteht, der von einer Wirkstoff-freien Hülle derart umgeben ist, daß eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt.

Patentansprüche

1. Verwendung von nicht magensaftresistenten, schnell freisetzenden Ibandronat-Filmtabletten, die mindestens 30 % der enthaltenen Wirkstoffdosis bei Kontakt im wäßrigen Medium bei pH 1 bis 7,4 innerhalb von 2 Stunden freisetzen, zur Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen unter Vermeidung von Ösophagitiden.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, die mindestens 75 %, der enthaltenen Wirkstoffdosis innerhalb von 2 Stunden, vorzugsweise innerhalb 1 Stunde, besonders bevorzugt innerhalb einer halben Stunde freisetzen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren wirkstoffhaltiger innerer Teil eine Tablette, ein Granulat, Pellet oder ein Pulver im Gemisch mit Hilfsstoffen oder ohne Hilfsstoffe ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren Film 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. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren Film mindestens eines der folgenden Cellulosederivate enthält: Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, vorzugsweise Methylhydroxypropylcellulose.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren Film mindestens ein Polymethacrylat enthält, das vorzugsweise ausgewählt ist aus einem kationischen Copolymerisat von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrlysäureestern; Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureestern, Copolymerisat von Ethylacrylat und Methylmethacrylat.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren Film mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: anionisches Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephhalat, Polyvinylacetatphthalat.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren Film mindestens einen Weichmacher, Porenbildner, Füllstoff, Farbstoff, Pigment, Antischaummittel, Antiklebemittel enthält.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Filmtabletten eingesetzt werden, deren Film durch Preßcoating. Filmcoating oder Dragierung aufgebracht ist.