



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 30 991 T2** 2006.02.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 952 824 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 30 991.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK97/00252**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 924 938.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/046224**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.06.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **11.12.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **29.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**63696**                      **06.06.1996**      **DK**

(73) Patentinhaber:  
**Bifodan A/S, Hundested, DK**

(74) Vertreter:  
**Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,  
80538 München**

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

(72) Erfinder:  
**MARCUSSEN, Joern, DK-3300 Frederiksveark,  
DK; BRANDSBORG, Erik, DK-2000 Frederiksberg,  
DK**

(54) Bezeichnung: **ALGINSÄURE ENTHALTENDE ENTERISCHER UEBERZUG FUER EINE ORALE ZUBEREITUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Bildung eines magensaftresistenten Überzugs auf einem oralen Präparat, zum Beispiel auf einem Präparat in Form von Tabletten, Kapseln oder Kügelchen.

**[0002]** Mit magensaftresistenten Überzügen sind Beschichtungen gemeint, die u. a. zur Verhinderung eines unerwünschten Einflusses auf die im oralen Präparat enthaltene Wirksubstanz im Magen dient.

**[0003]** Magensaftresistente Überzüge werden beispielsweise verwendet zum

- (1) Verhindern, dass Magensaft mit der Wirksubstanz reagiert oder diese zerstört,
- (2) Verhindern einer Verdünnung der Wirksubstanz, bevor diese den Darm erreicht,
- (3) Gewährleisten, dass die Wirksubstanz nicht freigesetzt wird, bevor das Präparat den Magen passiert hat, und
- (4) Verhindern, dass lebende Bakterien, die im Präparat enthalten sind, aufgrund des niedrigen pH-Werts im Magen abgetötet werden.

**[0004]** Magensaftresistente Überzüge können auch zum Verhüten einer Irritation oder Schädigung der Schleimhautmembran des Magens verwendet werden, die durch die im oralen Präparat enthaltenen Substanzen bewirkt werden könnten, und zum Entgegenwirken oder Verhindern der Bildung oder Freisetzung von Substanzen mit einem unangenehmen Geruch oder Geschmack in den Magen. Schließlich können solche Überzüge zum Verhüten von Übelkeit oder Erbrechen auf die Einnahme des oralen Präparats hin eingesetzt werden.

**[0005]** Die Zubereitung der magensaftresistenten Überzüge aus ein oder mehreren Schichten von Fettsäuren, wie etwa Stearinsäure und Palmitinsäure, Wachs, Schellack und/oder Celluloseacetatphthalat, ist bekannt.

**[0006]** Ein wesentlicher Nachteil der bekannten magensaftresistenten Überzugszusammensetzungen ist der, dass die Verwendung von organischen Lösungsmitteln in Form von aceton- oder chlorhaltigen Verbindungen für ihre Herstellung erforderlich ist.

**[0007]** Was Celluloseacetatphthalate betrifft, gilt außerdem, dass sie nicht zur Beschichtung von Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen, da sie nicht zur Verwendung in Lebensmitteln in der EU genehmigt sind, vergl. "Fortegnoise over tilseeetringsstoffer til levnedsmidler", Positivlisten, Levnedsmiddelstyrelsen, Dezember 1995, Publ. Nr. 231, ISSN 0903-9733, ISSN 0108-1667.

**[0008]** Eine andere bekannte magensaftresistente Überzugszusammensetzung besteht aus Acrylharz, welche im Handel unter dem Markennamen Eudragit<sup>®</sup> erhältlich ist, doch ist diese Überzugszusammensetzung ebenfalls nicht allgemein zur Herstellung von Überzügen auf Nahrungsmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln genehmigt.

**[0009]** JP-Patentveröffentlichung Nr. 05-32543 beschreibt magensaftresistent überzogene Kapseln, die jeweils aus einem Körper und einer Kappe bestehen, die einen Arzneistoff enthalten, welcher Körper und Kappe ein partikuläres Material wie Alginsäure, die in einem Agar enthaltenden Grundmaterial dispergiert ist. Körper und Kappe werden durch Erhitzen eines wässrigen Gemischs aus dem partikulären Material und dem agarhaltigen Material auf etwa 100°C, Abkühlen des Gemischs und Umformen des Gemischs zu Kapseln durch Formpressen hergestellt.

**[0010]** In US-A-4 661 162 ist eine im Darm lösliche Zusammensetzung, die ein im Darm lösliches Polymer umfasst, wie etwa Carboxymethylethylcellulose, in Mischung mit einem polyanionischen Polymer wie Alginsäure beschrieben, welches löslich in oder durchlässig für Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von kleiner oder gleich 2 ist.

**[0011]** Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, dass eine bekannte Substanz, nämlich Alginsäure, die zur Verwendung als Zusatzstoff zu Nahrungsmitteln genehmigt worden ist, zur Bildung wirksamer magensaftresistenter Überzüge auf oralen Präparaten nützlich ist, wenn sie mit einem Bindemittel kombiniert wird.

**[0012]** Die Überzugszusammensetzung der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Flüssigkeitsgemisch, bestehend aus einer Hauptmenge an Alginsäureteilchen, die in einer wässrigen Lösung aus einem

in geringerer Menge vorliegenden wasserlöslichen Bindemittel dispergiert ist, was zur Verwendung in Überzügen für Nahrungsmittel und/oder Nahrungsergänzungsmittel genehmigt ist.

**[0013]** Daher hat sich herausgestellt, dass zur Bildung einer Schicht aus einem Flüssiggemisch von Alginsäureteilchen und dem oben genannten Bindemittel auf einem Präparat in Form von Tabletten, Kapseln, Kügelchen und ähnlichem ein Überzug erhalten wird, der resistent gegenüber dem Einfluss von Magensäure ist und der sich unter neutralen oder basischen Bedingungen auflöst. Dies liegt an der Tatsache, dass Alginsäure in Säuren unlöslich und in basischen oder neutralen Medien löslich ist und dabei in einer als solchen bekannten Weise Alginat bildet.

**[0014]** Die beste Schutzwirkung wird erhalten, wenn die Alginsäureteilchen im Gemisch aus Alginsäure und Bindemittel eine mittlere Teilchengröße von maximal 2 µm aufweisen, wobei in Abhängigkeit von der Art des mit einem magensaftresistenten Überzug zu versehenen Präparats größere und kleinere Teilchen verwendet werden können.

**[0015]** Eine besonders gute Schutzwirkung wird unter Verwendung eines Gemischs aus Alginsäureteilchen mit variierenden Teilchengrößen erreicht.

**[0016]** Als Bindemittel für die Alginsäureteilchen werden Johannisbrotgummi, Gelatine, pflanzliche Hydrocolloide und tierische Proteine verwendet.

**[0017]** Das Flüssiggemisch aus Alginsäure-Partikeln und Bindemittel ist wässrig, wobei das Wasser vorzugsweise mehr als 95% des Gewichts des Gemisches ausmacht. Das Verhältnis von Alginsäure zu Bindemittel kann innerhalb breiter Grenzen in Abhängigkeit vom Bindemittel, der Teilchengröße der Alginsäure und dem Anwendungsgebiet der Überzugszusammensetzung variieren.

**[0018]** Typischerweise werden Alginsäure und Bindemittel in einem Gewichtsverhältnis von bis zu 4 : 1 verwendet.

**[0019]** Wird ein wässriges Gemisch aus Alginsäure und Bindemittel, wie z. B. Johannisbrotgummi, verwendet, so wird letzteres vorzugsweise in einem Anteil Wasser gelöst und die Alginsäure im verbliebenen Anteil des Wassers aufgeschlämmt, woraufhin die Aufschlammung wahlweise einer Behandlung, z. B. in einem Homogenisator, unterzogen wird, um die gewünschte Teilchengröße zu erhalten. Schließlich werden die beiden Fraktionen gemischt und wahlweise eine weitere Homogenisation durchgeführt, um die Alginsäure in der zuerst genannten Fraktion zu verteilen.

**[0020]** Das Flüssiggemisch aus Alginsäure und Bindemittel kann auch verschiedene Zusatzstoffe enthalten. Zum Beispiel können Erweichungsmittel in Form eines Öls, z. B. Olivenöl, und Antiklebemittel, z. B. Magnesiumstearat, und Fette verwendet werden.

**[0021]** Die Bildung eines magensaftresistenten Überzugs auf einem oralen Präparat unter Verwendung der Überzugszusammensetzung gemäß der Erfindung kann in einer als solcher bekannten Weise erfolgen, z. B. durch direktes Aufsprühen des Flüssiggemischs aus Alginsäure und Bindemittel auf das Präparat in einem Flüssigbett oder einem Dragierkessel.

**[0022]** Die Erfindung betrifft auch ein Präparat, das mit einem magensaftresistenten Überzug versehen ist, der unter Verwendung der Überzugszusammensetzung gemäß der Erfindung hergestellt ist.

**[0023]** Orale Präparate, die mit einem magensaftresistenten Überzug gemäß der vorliegenden Erfindung überzogen sind, sind besonders geeignet zur Aufnahme lebender Organismen, wie etwa gefriergetrockneter Bakterien.

**[0024]** Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines magensaftresistenten Überzugs auf einem oralen Präparat, das lebende Organismen enthält, welches Verfahren keine toxischen organischen Lösungsmittel verwendet und bei welchem die Temperatur etwa 30°C nicht übersteigt.

**[0025]** Beim Beschichten eines oralen Präparats, das lebende Organismen, z. B. gefriergetrocknete Bakterien, enthält, ist es wichtig, dass die Bakterien keinen Fremdeinflüssen ausgesetzt sind, die nach sich ziehen würden, dass die Bakterien beschädigt oder schlimmstenfalls absterben würden.

**[0026]** Die Anwendung toxischer organischer Lösungsmittel und hoher Temperaturen in der Herstellung magensaftresistenter Überzüge auf dem oralen Präparat sollte folglich vermieden werden. Bei der vorliegenden Erfindung übersteigt die Temperatur für die Herstellung der magensaftresistenten Überzüge auf dem oralen Präparat vorzugsweise etwa 30°C nicht. Weiterhin werden keine toxischen organischen Lösungsmittel verwendet.

**[0027]** Bei einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung besteht das orale Präparat, welches mit dem magensaftresistenten Überzug überzogen ist, in Kapseln, vorzugsweise Gelatinekapseln. Wird ein Präparat in Form von Kapseln verwendet, so wird auch eine behutsame Zubereitung der Wirksubstanz erzielt, bevor diese mit dem magensaftresistenten Überzug überzogen wird, da die physikalischen Bedingungen während der Herstellung der Kapseln die Wirksubstanz nicht beeinträchtigen. Die Wirksubstanz, die z. B. in Form von gefriergetrockneten Bakterien vorliegt, wird in leere Kapseln eingefüllt, im Gegensatz zu Tabletten und Pellets, bei denen die Wirksubstanz an der Zubereitung der Tabletten oder Pellets teilhat.

**[0028]** Es hat sich herausgestellt, dass der magensaftresistente Überzug besonders wirksam bei Kapseln aus Gelatine ist. In Abhängigkeit von der Art der Zubereitung mag es erwünscht sein, den magensaftresistenten Überzug aus mehreren Schichten aufzubauen, von denen eine aus fein gemahlenden Alginsäureteilchen, die durch ein Bindemittel gebunden sind, besteht.

**[0029]** Zum Beispiel kann die Herstellung eines Überzugs erwünscht sein, der aus vier Schichten besteht, wobei eine der Kernschichten aus der Überzugszusammensetzung gemäß der Erfindung hergestellt ist.

**[0030]** Auch kann die Bereitstellung einer Innenschicht erwünscht sein, die aus mehreren Unterschichten besteht. Entsprechend kann auch die Außenschicht aus mehreren Schichten aufgebaut sein.

**[0031]** Im folgenden wird die Erfindung ausführlicher beschrieben, wobei Bezug auf das folgende Beispiel genommen wird.

#### BEISPIEL

**[0032]** Zur Verwendung in der Herstellung eines magensaftresistenten Überzugs auf Gelatinekapseln, die gefriergetrocknete Milchsäurebakterien enthalten, werden die folgenden drei Überzugszusammensetzungen verwendet:

Überzugszusammensetzung 1	
Zein F-4000	10 %
Ethylalkohol 96 %	79 %
gereinigtes Wasser	9 %
Magnesiumstearat	2 %

**[0033]** Überzugszusammensetzung 1 wurde durch Aufschlänmen von Zein F-4000 in Ethylalkohol und anschließendes Beimischen des Magnesiumstearats hergestellt. Dem wurde schließlich das Wasser unter Rühren untergemengt.

Überzugszusammensetzung 2	
Natriumalginat	2,7 %
gereinigtes Wasser	97 %
Olivenöl	0,15 %
Magnesiumstearat	0,15 %

**[0034]** Überzugszusammensetzung 2 wurde durch Lösen von Natriumalginat im Wasser hergestellt, woraufhin das Olivenöl und das Magnesiumstearat zugegeben und mittels eines Homogenisators homogenisiert wur-

den.

Überzugszusammensetzung 3	
Alginsäure	1,5 %
Johannisbrotgummi	0,8 %
Olivenöl	0,8 %
gereinigtes Wasser	96,9 %

**[0035]** Überzugszusammensetzung 3 wurde durch Lösen von 0,8 Teilen des Johannisbrotgummis in 38,4 Teilen Wasser hergestellt, woraufhin 0,8 Teile Olivenöl zugegeben wurden und das Gemisch mit einem Homogenisator emulgiert wurde. 1,5 Teile Alginsäure wurden in 58 Teilen Wasser aufgeschlämmt und mit einem Homogenisator homogenisiert, woraufhin die obige Olivenölemulsion zugegeben und das Gemisch mit einem Homogenisator homogenisiert wurde.

**[0036]** Die verwendeten Überzugszusammensetzungen wurden auf die Gelatine kapseln in dieser Reihenfolge und unter den in der nachstehenden Tabelle angegebenen Bedingungen aufgebracht.

TABELLE

Verfahren	Überzugs- zusammen- setzung	Flüssigkeits- menge, g	Düsendurch- messer	Düsen- druck	Sprühe- schwindig- keit	Ausgangs- temperatur	Nach- trocknung	Nach- trocknung	Min.	Min.	Wasseraktivität in der Kapsel
Vorerhitzung	0	0				30°C für 15 min					0,198 vor dem Prozess
Vorbehand- lung	Ethanol 96%	1500 g	0,8 mm	0,8 Bar	60 g/min	30°C	0	30°C	0		0,162 nach dem Prozess
1. Schicht	1	5000	0,8 mm	0,8 Bar	60 g/min	30°C	15 min	30°C	15 min		0,218 nach dem Prozess
	2	5000	1,2 mm		60 g/min						
2. Schicht	3	5000	1,2 mm	0,8 Bar	60 g/min	30°C	15 min	30°C	15 min		0,218 nach dem Prozess
	1	1000	0,8 mm	0,8 Bar	60 g/min	30°C	0	30°C	0		
3. Schicht	2	1000	1,2 mm		60 g/min						
	1	700	0,8 mm	0,8 Bar	60 g/min	30°C	15 min	30°C	15 min		
4. Schicht	0					bis zu 22°C					0,209 nach dem Prozess
Abkühlung								- Hitze			

[0037] Wie aus der obigen Tabelle zu erkennen ist, nimmt die Wasseraktivität in den Kapseln (gemessen mittels eines "Novasina"-Feuchtemessers) trotz der Verwendung wässriger Überzugszusammensetzungen nicht wesentlich zu. Dies ist für die Stabilität vieler Substanzen und für das Überleben der gefriergetrockneten Bakterien sehr wichtig.

[0038] Die fertiggestellten Kapseln wurden gemäß Ph. Eur. getestet: 6 Kapseln wurden dem Einfluss von 0,1 N Salzsäure bei 37°C für 2 Stunden in einem Ph. Eur.-Zerfallsapparat ausgesetzt und dürfen keine Anzeichen von Auflösung oder Zerstörung, die das Austreten des Inhalts ermöglichen würde, zeigen. Daraufhin wird die Säure durch eine Phosphat-Pufferlösung mit pH 6,8 ersetzt. Nach 60 Minuten müssen sich die Kapseln aufgelöst haben.

[0039] Die filmbeschichteten Kapseln bestanden diesen Test und hatten sich alle nach 18 Minuten im Phosphatpuffer aufgelöst.

[0040] Zum Zwecke der Klärung der Stabilität der Milchsäurebakterie-haltigen Präparate, die mit einem magensaftresistenten Überzug gemäß der Erfindung versehen sind, wurden Zerfallsexperimente vorgenommen, bei denen die Zahl der in den magensaftresistent überzogenen Kapseln enthaltenen Mikroorganismen vor und nach der Behandlung mit 0,1 N HCl für 2 Stunden und bei 36–38°C gemäß Ph. Eur. 2. Aufl., 478,1990, gezählt wurden.

[0041] Die Ergebnisse dieser Zerfallsexperimente sind aus der nachstehenden Tabelle entnehmbar.

Vor der Behandlung

Probe Nr.	Anzahl der lebenden Lactobazillen pro Gramm MRS-Agar, 37°C - 3 Tage, CO <sub>2</sub> -Atmosphäre	
1 a	7,0 x 10 <sup>7</sup>	Mittelwert: 6,8 x 10 <sup>7</sup>
1 b	5,8 x 10 <sup>7</sup>	
2 a	7,3 x 10 <sup>7</sup>	
2 b	6,9 x 10 <sup>7</sup>	

Probe Nr.	Anzahl der lebenden Bifidobakterien pro Gramm RCM-Agar, 37°C - 5 Tage, anaerob	
1 a	4,0 x 10 <sup>8</sup>	Mittelwert: 4,0 x 10 <sup>8</sup>
1 b	3,9 x 10 <sup>8</sup>	
2 a	3,8 x 10 <sup>8</sup>	
2 b	4,4 x 10 <sup>8</sup>	

Nach der Behandlung

Probe Nr.	Anzahl der lebenden Lactobazillen pro Gramm MRS-Agar, 37°C - 3 Tage, CO <sub>2</sub> -Atmosphäre	
1 a	2,0 x 10 <sup>7</sup>	Mittelwert: 2,7 x 10 <sup>7</sup>
1 b	1,4 x 10 <sup>7</sup>	
2 a	3,0 x 10 <sup>7</sup>	
2 b	4,5 x 10 <sup>7</sup>	

Probe Nr.	Anzahl der lebenden Bifidobakterien pro Gramm RCM-Agar, 37°C - 5 Tage, anaerob	
1 a	1,7 x 10 <sup>7</sup>	Mittelwert: 2,0 x 10 <sup>7</sup>
1 b	1,5 x 10 <sup>7</sup>	
2 a	2,2 x 10 <sup>7</sup>	
2 b	2,5 x 10 <sup>7</sup>	

**[0042]** Wie aus den obigen Ergebnissen ersichtlich, führt die Säurebehandlung lediglich zu einer vernachlässigbaren Abnahme der lebenden Mikroorganismen.

#### Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Bildung eines magensaftresistenten Überzugs auf einem oralen Präparat **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine flüssige Mischung einer großen Menge von Alginsäureteilchen, die in einer wäßrigen Lösung einer kleinen Menge eines wasserlöslichen Bindemittels, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Johannisbrotgummi, Gelatine, pflanzlicher Hydrokolloide und tierischer Proteine dispergiert sind, umfaßt.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Alginsäureteilchen eine durchschnittliche Teilchengröße von höchstens 2 µm aufweisen.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß die Alginsäureteilchen unterschiedliche Teilchengrößen aufweisen.

4. Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Alginsäureteilchen und das Bindemittel in einem Gewichtsverhältnis von bis zu 4 : 1 vorhanden sind.

5. Orales Präparat, das mit einem magensaftresistenten Überzug versehen ist, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug unter Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche hergestellt wird.

6. Orales Präparat nach Anspruch 5 dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat lebende Bakterien, vorzugsweise gefriergetrocknete Bakterien, enthält.

7. Orales Präparat nach Anspruch 5–6 dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, Kapseln oder Pellets, vorzugsweise Gelatine-kapseln, vorliegt.

8. Verfahren zur Herstellung eines überzogenen oralen Präparats dadurch gekennzeichnet, daß das orale Präparat mit einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3 besprüht wird und man das Wasser verdampfen läßt.

9. Verfahren nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß das orale Präparat lebende Bakterien enthält.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9 dadurch gekennzeichnet, daß das orale Präparat in Form von Kap-



DE 697 30 991 T2 2006.02.23

seln, vorzugsweise Gelatinekapseln, vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen