

**SIB EX5891R**

**EA-PCT-16843SM**

Traduzione in lingua italiana del brevetto Europeo

domanda n° **14754975.2**, pubblicazione n° **2959892**

a nome di **Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.**

di **10-11, Nihonbashi Kobuna-cho, Chuo-ku, Tokyo 103-8351, Giappone**

\* \* \* \* \*

"COMPRESSA CON RIVESTIMENTO ENTERICO"

## DESCRIZIONE

### Campo tecnico

La presente invenzione riguarda una compressa con rivestimento enterico.

### Tecnica fondamentale

Alcuni ingredienti medicinali di formulazioni farmaceutiche non sono stabili in condizioni acide. Quando un prodotto farmaceutico convenzionale contenente un tale ingrediente viene somministrato per via orale, l'ingrediente non può presentare un effetto farmaceutico di interesse in maniera completa, a causa della degradazione da parte di acido gastrico o simili.

Al contempo, nel caso di un agente terapeutico per una malattia infiammatoria intestinale come colite ulcerosa o morbo di Crohn, un ingrediente medicinale viene preferibilmente rilasciato nel tratto intestinale; cioè, in un organo interessato. Una forma della formulazione farmaceutica contenente un tale ingrediente medicinale è un prodotto farmaceutico enterico, come una compressa con rivestimento enterico.

In particolare, acido 5-amminosalicilico (mesalazina) e salazosulfapiridina, che sono ingredienti terapeutici per le malattie infiammatorie intestinali, sono distribuiti in commercio in varie forme di dosaggio come un prodotto farmaceutico enterico, un agente per clistere, e una supposta, e sono ampiamente usati per la terapia rilevante. Tra tali formulazioni, una compressa con rivestimento enterico è quella più generalmente usata, in virtù dell'eccellente disponibilità orale, trasportabilità, facilità di controllo di qualità, ecc. Esempi di tali compresse con rivestimento enterico disponibili in commercio includono una compressa con rivestimento enterico che viene disciolta nel secondo fluido per la prova di dissoluzione (pH: 6,8) della Farmacopea giapponese e una compressa con rivestimento enterico che viene disciolta a pH 7 o superiore. Tra queste, una compressa con rivestimento enterico che è progettata per essere disciolta a pH 7 o superiore è particolarmente utile per le malattie del colon, poiché la compressa rilascia un ingrediente medicinale quando ha raggiunto il tratto gastrointestinale inferiore (dall'ileo terminale al colon); cioè, un organo interessato.

Polaprezinc, che presenta un effetto protettivo della mucosa gastrica ed effetto protettivo delle cellule, è già stato usato come farmaco terapeutico per ulcera gastrica e ulcera duodenale. Di recente, sono state condotte ricerche

per usare il farmaco come un clistere per colite ulcerosa e disturbo della mucosa rettale (Documenti non di brevetto 1 fino a 4). In una terapia con clistere di Polaprezinc, è stato osservato un miglioramento significativo a livello endoscopico solo in una regione che il clistere aveva raggiunto. Pertanto, è ovviamente difficile per i prodotti farmaceutici per somministrazione orale convenzionali raggiungere una parte inferiore del colon. Di conseguenza, per un trattamento efficace di colite ulcerosa e disturbo della mucosa rettale mediante l'uso di Polaprezinc, dal punto di vista dell'aderenza al farmaco è richiesta una compressa con rivestimento enterico di grandi dimensioni che raggiunga il colon e agisca in maniera sufficiente su un'area interessata.

È stata inoltre descritta un'altra tecnica in relazione a un rivestimento enterico. La tecnica è un rivestimento enterico a doppio strato dipendente dal pH (Documenti di brevetto 1 e 2).

#### Elenco delle citazioni

##### Documenti di brevetto

[Documento di brevetto 1] JP-A-2001-502333

[Documento di brevetto 2] JP-A-2005-510539 (membro della famiglia: WO 03/045356)

##### Documenti non di brevetto

[Documento non di brevetto 1] <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365521.2013.863963>

[Documento non di brevetto 2] <http://ir.jikei.ac.jp/bitstream/10328/7851/1/KKN2011-89.pdf>

[Documento non di brevetto 3] The Journal of JASTRO 21(3/4): 149-154 2009

[Documento non di brevetto 4] <http://kaken.nii.ac.jp/pdf/2011/seika/C-19/34519/21591622seika.pdf>

#### Sommario dell'invenzione

##### Problemi da risolvere mediante l'invenzione

Nel caso di un acido 5-amminosalicilico, tre compresse con rivestimento enterico contenenti ciascuna 400 mg di acido 5-amminosalicilico devono essere somministrate come una dose unitaria. Pertanto, si desidera una compressa contenente una dose unitaria di acido 5-amminosalicilico. Tuttavia, quando viene fabbricata una compressa con rivestimento enterico grande contenente un ingrediente medicinale in una grande quantità e avente sufficiente resistenza agli urti, lo spessore dello strato di rivestimento enterico deve essere aumentato. In

questo caso, il rilascio di farmaco è ritardato in maniera problematica. Al contrario, quando lo spessore dello strato di rivestimento o la quantità di diluente è ridotta, la resistenza agli acidi è scarsa, e la resistenza agli urti è compromessa, il che è problematico.

In tali circostanze, un obiettivo della presente invenzione è quello di fornire una compressa con rivestimento enterico contenente una grande quantità di ingrediente medicinale e avente resistenza agli urti sufficiente, senza formare un rivestimento enterico spesso.

Mezzi per risolvere i problemi

I presenti inventori hanno precedentemente condotto ampi studi sulla relazione tra la composizione del rivestimento, e la proprietà enterica e resistenza agli urti di una compressa con rivestimento enterico contenente una grande quantità di ingrediente attivo. Di conseguenza, quando si fa riferimento a Documenti di brevetto 1 e 2, un gran numero di compresse si è rotto durante un procedimento di rivestimento di doppi strati enterici; e un procedimento di rivestimento di tripli strati per migliorare la resistenza agli urti rendeva i passaggi complessi e prolungava i tempi di elaborazione. Pertanto, queste tecniche erano difficili da applicare per la produzione industriale di compresse grandi, dal punto di vista tecnico ed economico. Inoltre, ciascuno strato di rivestimento enterico deve essere opportunamente esaminato nel procedimento di rivestimento, il che rende difficile la verifica delle proprietà enteriche. In tali circostanze, i presenti inventori hanno condotto studi aggiuntivi, e hanno osservato che, fornendo una compressa rivestita con doppio strato incluso uno strato di rivestimento polimerico idrosolubile e uno strato di rivestimento enterico, con lo strato di rivestimento polimerico idrosolubile che funge da strato interno, e regolando la quantità totale e ciascuna quantità dei due strati di rivestimento entro intervalli specifici, è possibile ottenere sia caratteristiche di rilascio consistente del farmaco nel tratto gastrointestinale inferiore che alta resistenza agli urti. La presente invenzione è stata realizzata sulla base di questa osservazione.

Di conseguenza, la presente invenzione fornisce i seguenti [1] fino a [10]:

[1] compressa con rivestimento enterico, comprendente (A) una compressa di nucleo contenente un ingrediente medicinale e avente un peso di 1.000 mg o più; (B) uno strato di rivestimento contenente un polimero idrosolubile applicato sulla superficie della compressa di nucleo, il rivestimento polimerico idrosolubile (B) non

avente proprietà enteriche; e (C) uno strato di rivestimento enterico che si dissolve a pH 7 o superiore che viene applicato sulla superficie dello strato di rivestimento contenente un polimero idrosolubile, in cui la somma della quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 10 fino a 18 mg/cm<sup>2</sup>, la quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) è di 6 fino a 12 mg/cm<sup>2</sup>, e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>;

[2] compressa con rivestimento enterico secondo [1] sopra, in cui la compressa di nucleo (A) ha un peso di 1.000 fino a 1.500 mg;

[3] compressa con rivestimento enterico secondo [1] o [2] sopra, che ha un contenuto di ingrediente medicinale di 700 fino a 1.300 mg;

[4] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [3] sopra, in cui il polimero idrosolubile è uno o più membri scelti dal gruppo costituito da eteri di cellulosa idrosolubili;

[5] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [4] sopra, in cui lo strato di rivestimento enterico che si dissolve a pH 7 o superiore è uno strato di rivestimento formato da uno o più polimeri scelti dal gruppo costituito da copolimeri di acido metacrilico.

[6] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [5] sopra, che ha un peso totale di 1.200 fino a 1.600 mg;

[7] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [6] sopra, in cui l'ingrediente medicinale è un agente terapeutico per una malattia del colon.

[8] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [6] sopra, in cui l'ingrediente medicinale è un agente terapeutico per una malattia infiammatoria intestinale.

[9] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [6] sopra, in cui l'ingrediente medicinale è acido 5-amminosalicilico; e

[10] compressa con rivestimento enterico secondo uno qualsiasi di [1] fino a [9] sopra, che ha un rapporto in massa di polimero (B/C) tra lo strato di rivestimento (B) e lo strato di rivestimento (C) di 1,0 fino a 2,5.

Effetti dell'invenzione

Anche se la compressa con rivestimento enterico della presente invenzione contiene un ingrediente medicinale in una grande quantità per compressa, si ottengono eccellenti proprietà di rilascio nel tratto gastrointestinale inferiore, e alta resistenza agli urti. Pertanto, una condizione patologica che richiede convenzionalmente una pluralità di compresse come una dose singola per la terapia può essere trattata con una compressa del prodotto farmaceutico come una singola dose.

#### Breve descrizione dei disegni

[Fig. 1] Un grafico che mostra i risultati di una prova di caduta (altezza: 60 cm) di compresse rivestite.

[Fig. 2] Un grafico che mostra la relazione tra quantità di polimero del rivestimento esterno e tempo di latenza in una prova di dissoluzione usando succo intestinale (pH: 7,2).

#### Modalità per mettere in pratica l'invenzione

La compressa con rivestimento enterico della presente invenzione comprende (A) una compressa di nucleo contenente un ingrediente medicinale e avente un peso di 1.000 mg o più; (B) uno strato di rivestimento contenente un polimero idrosolubile applicato sulla superficie della compressa di nucleo; e (C) uno strato di rivestimento enterico che si dissolve a pH 7 o superiore che viene applicato sulla superficie dello strato di rivestimento contenente un polimero idrosolubile, in cui la somma della quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 10 fino a 18 mg/cm<sup>2</sup>, la quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) è di 6 fino a 12 mg/cm<sup>2</sup>, e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>.

La compressa di nucleo (A) impiegata nella compressa con rivestimento enterico della presente invenzione è una compressa di nucleo (cioè, una compressa non rivestita) contenente un ingrediente medicinale e avente un peso di 1.000 mg o più. L'ingrediente medicinale è preferibilmente una sostanza farmaceutica che viene rilasciata nel tratto intestinale, ed esempi di sostanze farmaceutiche preferite includono un agente antinfiammatorio non steroideo, un agente terapeutico per l'ulcera, un agente antibatterico, un peptide, una proteina, e uno steroide. Tra questi, sono particolarmente preferiti farmaci che vengono rilasciati nel tratto gastrointestinale inferiore (dall'ileo terminale al colon); in particolare, sono preferite sostanze farmaceutiche terapeutiche per malattie infiammatorie

intestinali, cancro del colon, *ecc.* Esempi di sostanze farmaceutiche preferite che agiscono sul colon includono acido 5-amminosalicilico (mesalazina), salazosulfapiridina, prednisolone, betametasona, e Polaprezinc. Di questi, acido 5-amminosalicilico è maggiormente preferito. Acido 5-amminosalicilico è usato come un agente terapeutico per una malattia infiammatoria intestinale come colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Il peso della compressa di nucleo (A) è preferibilmente di 1.000 mg o più. Il peso è più preferibilmente di 1.000 fino a 1.500 mg, ancora più preferibilmente di 1.200 fino a 1.500 mg, dal punto di vista della facilità di assunzione e trasportabilità. Il contenuto dell'ingrediente medicinale nella compressa di nucleo (A) è preferibilmente di 700 mg o più, più preferibilmente di 900 fino a 1.300 mg, ancora più preferibilmente di 1.000 fino a 1.300 mg, dal punto di vista della facilità di assunzione, buona resistenza agli urti, trasportabilità, e uso.

Oltre all'ingrediente(i) medicinale, la compressa di nucleo (A) può contenere inoltre additivi che sono generalmente incorporati nelle compresse, come diluenti, disintegranti, lubrificanti, leganti, agenti di scorrevolezza, agenti aromatizzanti, agenti che migliorano l'odore, e plastificanti. La quantità totale degli additivi contenuti nella compressa di nucleo (A) è preferibilmente di 100 fino a 600 mg, più preferibilmente di 150 fino a 400 mg, ancora più preferibilmente di 200 fino a 400 mg. Esempi del diluente includono un saccaride (ad es., lattosio, saccarosio, glucosio, o mannitolo), amido, amido parzialmente pregelatinizzato, cellulosa cristallina, carbonato di calcio, solfato di calcio, e idrogenocarbonato di sodio. Di questi, lattosio, mannitolo, amido, e cellulosa cristallina sono preferiti, con cellulosa cristallina che è maggiormente preferita. Esempi del disintegrante includono amido, agar, polvere di gelatina, cellulosa cristallina, carmellosa sodica, carmellosa calcica, croscarmellosa sodica, crospovidone, carbonato di calcio, idrogenocarbonato di sodio, sodio amido glicolato, idrossipropilmetilcellulosa, e idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione. Di questi, croscarmellosa sodica, crospovidone, sodio amido glicolato, e idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione sono preferiti, con sodio amido glicolato che è maggiormente preferito. Esempi del lubrificante includono magnesio stearato, calcio stearato, talco, olio vegetale idrogenato, macrogol, e sodio stearyl fumarato. Di questi, stearato di calcio e talco sono preferiti, con magnesio stearato che è maggiormente preferito. Esempi del legante includono amido, gomma arabica, gelatina, alginato di sodio, metilcellulosa, etilcellulosa, povidone, alcol polivinilico,

idrossipropilcellulosa, e carbossimetilcellulosa. Di questi, povidone, idrossipropilcellulosa, e ipromellosa sono preferiti, con povidone e ipromellosa che sono maggiormente preferiti. Se necessario, è possibile aggiungere un agente di scorrevolezza. Esempi del agente di scorrevolezza includono biossidi di silicio come acido silicico anidro leggero.

La compressa di nucleo (A) può essere fabbricata mediante un metodo convenzionale noto nella tecnica, ed è possibile impiegare qualsiasi di compattazione diretta in polvere, compattazione in granuli a secco, compattazione in granuli per via semisecca, e compattazione in granuli a umido. Tra queste tecniche, è preferita una combinazione di granulazione a umido e successiva compattazione a secco.

La compressa di nucleo (A) ha preferibilmente una durezza (nella direzione longitudinale) di 160 N o superiore, più preferibilmente di 170 N o superiore, ancora più preferibilmente di 180 N o superiore, dal punto di vista della resistenza agli urti. Più specificamente, la durezza della compressa di nucleo (A) rientra preferibilmente in un intervallo di 160 fino a 300 N, più preferibilmente in un intervallo di 170 fino a 300 N, dal punto di vista della resistenza agli urti. La durezza può essere misurata mediante un durometro (ad esempio, PTB302 prodotto da PHARMA TEST).

La compressa con rivestimento enterico della presente invenzione comprende uno strato di rivestimento polimerico idrosolubile (B) sulla superficie della compressa di nucleo (A) sopra citata. Lo strato di rivestimento (B) è uno strato di rivestimento polimerico idrosolubile non avente proprietà enteriche, ed è uno strato di rivestimento convenzionale contenente un polimero idrosolubile come un ingrediente principale. Esempi del polimero idrosolubile impiegato nello strato di rivestimento (B) includono eteri di cellulosa idrosolubili come idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa (ipromellosa), e idrossietilcellulosa; polietilenglicole; gelatina; sali di alginato; destrina; e derivati di alcol polivinilico idrosolubili come copolimero di alcol polivinilico-acido acrilico-metil metacrilato e copolimero a innesto di alcol polivinilico-polietilenglicole. Di questi, eteri di cellulosa idrosolubili sono preferiti, con una o più specie scelte tra idrossipropilcellulosa e idrossipropilmetilcellulosa che sono maggiormente preferite.

Lo strato di rivestimento (B) può essere formato spruzzando una soluzione contenente il polimero idrosolubile

sopra citato sulla compressa di nucleo (A), e poi essiccando la compressa. La soluzione contenente il polimero idrosolubile può inoltre contenere un plastificante come trietil citrato, polisolvato, o polietilenglicole. Esempi del solvente della soluzione includono acqua, etanolo, e una miscela di acqua-etanolo.

La compressa con rivestimento enterico della presente invenzione comprende, sulla superficie dello strato di rivestimento (B), uno strato di rivestimento enterico (C) che si dissolve a pH 7 o superiore. Quando si dissolve a pH 7 o superiore, lo strato di rivestimento (C) permette ad un ingrediente medicinale nella compressa con rivestimento enterico della presente invenzione di essere rilasciato nel tratto gastrointestinale inferiore. Il polimero impiegato nello strato di rivestimento (C) per formare il rivestimento enterico che si dissolve a pH 7 o superiore è preferibilmente copolimero di acido metacrilico, più preferibilmente copolimero di acido metacrilico-metil metacrilato, ancora più preferibilmente una o più specie scelte tra copolimero di acido metacrilico L, copolimero di acido metacrilico S, e copolimero di acido metacrilico LD. Ancora più preferibilmente, si usano una o più specie scelte tra copolimero di acido metacrilico L e copolimero di acido metacrilico S.

Lo strato di rivestimento (C) può essere formato spruzzando una soluzione contenente il polimero che si dissolve a pH 7 o superiore sopra citato sulla compressa rivestita con lo strato di rivestimento (B), e poi essiccando la compressa risultante. La soluzione contenente un polimero che si dissolve a pH 7 o superiore può inoltre contenere un plastificante come trietil citrato, un lubrificante come talco, un pigmento, o simili. Esempi del solvente della soluzione includono acqua, etanolo, isopropanolo, acetone, e una loro miscela.

Nella compressa con rivestimento enterico della presente invenzione, la somma della quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 10 fino a 18 mg/cm<sup>2</sup>, la quantità di polimero del rivestimento (strato B) è di 6 fino a 12 mg/cm<sup>2</sup>, e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>. Queste condizioni sono importanti dal punto di vista dell'ottenere una proprietà enterica favorevole e resistenza agli urti eccellente.

Quando la somma della quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è inferiore a 10 mg/cm<sup>2</sup>, la resistenza agli urti è scarsa, mentre quando la somma delle quantità è superiore a 18 mg/cm<sup>2</sup>, il tempo necessario per la fabbricazione delle compresse e tempo di latenza

della dissoluzione aumentano, non riuscendo così ad ottenere un rilascio appropriato del farmaco. Pertanto, la somma delle quantità è preferibilmente di 10 fino a 16 mg/cm<sup>2</sup>, più preferibilmente di 10 fino a 15 mg/cm<sup>2</sup>.

Quando la quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) è inferiore a 6 mg/cm<sup>2</sup>, la resistenza agli urti è scarsa, mentre quando la quantità è superiore a 12 mg/cm<sup>2</sup>, la quantità relativa di polimero dello strato di rivestimento (C) diminuisce, rendendo in tal modo difficile la regolazione delle caratteristiche di rilascio. Pertanto, la quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) è preferibilmente di 6 fino a 11 mg/cm<sup>2</sup>, più preferibilmente di 6 fino a 10 mg/cm<sup>2</sup>.

Quando la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è inferiore a 3 mg/cm<sup>2</sup>, si incontra difficoltà nel regolare le caratteristiche di rilascio, mentre quando la quantità è superiore a 6 mg/cm<sup>2</sup>, la quantità relativa di polimero dello strato di rivestimento (B) diminuisce, non riuscendo così ad ottenere una resistenza agli urti sufficiente. Pertanto, la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è preferibilmente di 4 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>.

Il rapporto in massa di polimero (B/C) tra lo strato di rivestimento (B) e lo strato di rivestimento (C) è preferibilmente di 1,0 fino a 2,5, più preferibilmente di 1,5 fino a 2,5, dal punto di vista della produzione industriale, resistenza agli urti, e regolazione delle proprietà di rilascio.

Il peso totale della compressa con rivestimento enterico della presente invenzione è preferibilmente di 1.060 fino a 1.650 mg, più preferibilmente di 1300 fino a 1600 mg, ancora più preferibilmente di 1350 fino a 1550 mg, dal punto di vista della facilità di assunzione.

La compressa con rivestimento enterico della presente invenzione ha preferibilmente una durezza (nella direzione longitudinale) di 250 N o più, più preferibilmente di 260 N o più, dal punto di vista della resistenza agli urti. Più specificamente, la durezza della compressa con rivestimento enterico rientra preferibilmente in un intervallo di 250 fino a 500 N, più preferibilmente in un intervallo di 260 fino a 450 N, dal punto di vista della resistenza agli urti. La durezza può essere misurata mediante un durometro (ad esempio, PTB502 prodotto da PHARMA TEST).

La compressa con rivestimento enterico della presente invenzione può avere la forma di un disco regolare o

ovale e può essere una compressa tondeggiante avente uno o più raggi di curvatura. Il rapporto di aspetto della compressa con rivestimento enterico dell'invenzione è preferibilmente di 1:1 fino a 22:9, più preferibilmente di 20 fino a 21:9 fino a 10, dal punto di vista della resistenza agli urti. Lo spessore della compressa è preferibilmente di 6 fino a 8 mm, più preferibilmente di 6,5 fino a 8 mm, più preferibilmente di 6,5 fino a 7,8 mm, ancora più preferibilmente di 7,2 fino a 7,6 mm.

#### Esempi

La presente invenzione sarà successivamente descritta in dettaglio per mezzo di esempi, che non dovrebbero essere interpretati come limitanti l'invenzione ad essi.

#### (Esempio di riferimento 1)

Acido 5-amminosalicilico (ingrediente attivo) (85,7%), cellulosa cristallina (circa l'8,5 fino a circa il 9,5%), sodio amido glicolato (3%), e ipromellosa (l'1,5 fino al 2,5%) sono stati miscelati e granulati a umido, e il prodotto granulato è stato essiccato e miscelato con magnesio stearato (circa lo 0,3%). La miscela è stata pressata mediante una pressa rotativa per compresse, per fabbricare in tal modo compresse del peso di circa 1.400 mg ciascuna e contenenti 1.200 mg di ingrediente attivo. Il diametro più lungo e il diametro più corto di ciascuna compressa sono di 20,5 mm e 9,5 mm, rispettivamente. Il valore medio della durezza della compressa di nucleo era di circa 240 N (misurato mediante un durometro PTB302 o PTB502, prodotto da PHARMA TEST).

#### (Esempio comparativo 1)

Una soluzione di rivestimento avente una composizione mostrata nella tabella seguente è stata spruzzata su compresse di nucleo fabbricate in Esempio di riferimento 1, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento esterno di copolimero di acido metacrilico S.

[Tabella 1]

| Ingredienti                       | (massa%) |
|-----------------------------------|----------|
| Copolimero di acido metacrilico S | 7,0      |
| Trietil citrato                   | 1,4      |
| Talco                             | 1,0      |
| Pigmento                          | 0,8      |
| Isopropanolo                      | 63,9     |

|                  |      |
|------------------|------|
| Acetone          | 21,9 |
| Acqua purificata | 4,0  |

Il rivestimento è stato eseguito mediante uno strumento di rivestimento a bassina (capacità del fusto: circa 10 L).

I risultati sono mostrati in Tabella 2.

[Tabella 2]

Risultati delle prove (nessuno strato di rivestimento interno)

(Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati)

| Elementi di prova  |   | Resistenza agli acidi<br>(pH 1,2, 2 ore) | Prova di caduta (30<br>cm×10) | Percentuale di rottura<br>delle compresse (%) |
|--|---|--|-------------------------------|---|
| Quantità di copolimero di<br>acido metacrilico S dello<br>strato esterno (mg/cm <sup>2</sup> ) | 4 | 0/3                                      | 1/10                          | 26,6  |
|  | 6 | 2/3                                      | 1/10                          | 9,5   |
|  | 8 | 2/3                                      | 2/10                          | 5,1   |

Rottura delle compresse: rottura risultante nell'esposizione della compressa di nucleo, fessurazione della pellicola di rivestimento

Lo strato di rivestimento formato da un copolimero di acido metacrilico è rigido ma ha elasticità e plasticità scarse. Pertanto, nel caso di compresse molto grandi, si è verificata la collisione tra compresse e collisione delle compresse con la bassina di rivestimento con un forte impatto durante la rotazione della bassina di rivestimento. Anche nel caso di produzione su piccola scala, numerose compresse si rompevano in maniera problematica (risultando nell'esposizione della compressa di nucleo, fessurazione della pellicola di rivestimento, ecc.).

Tra le compresse rivestite fabbricate, quelle aventi un aspetto buono sono state sottoposte alla prova di disintegrazione definita dalla Farmacopea giapponese. In particolare, le compresse sono state provate per due ore nel primo fluido (pH: 1,2). Dopo il completamento della prova, è stato osservato l'aspetto di ciascuna compressa. Tra tre compresse con rivestimento da 4 mg/cm<sup>2</sup>, tutte le compresse hanno subito danni al rivestimento, e tra tre compresse con rivestimento da 8 mg/cm<sup>2</sup>, una compressa ha subito danni al rivestimento. Pertanto, è stato

osservato che le due serie di compresse avevano una resistenza agli acidi inferiore al livello richiesto per i prodotti farmaceutici enterici. Questo risultato della prova ha rivelato problemi che si verificano quando una compressa di nucleo grande viene rivestita direttamente con uno strato di rivestimento enterico formato da un copolimero di acido metacrilico.

Specificamente, non si riesce a formare uno strato di rivestimento uniforme, aumentando in tal modo la variazione nella qualità delle compresse, ed è possibile che si tenda a produrre compresse che non hanno un aspetto problematico ma che non soddisfano gli standard di qualità. Inoltre, si incontra difficoltà nell'applicare direttamente la tecnica descritta in Documento di brevetto 2 alla fabbricazione di compresse grandi.

In una prova di caduta, 10 compresse di ciascun tipo sono state fatte cadere, ripetutamente 10 volte, in un contenitore di acciaio inossidabile da un'altezza di 30 cm dal fondo del contenitore. Attraverso l'osservazione dell'aspetto delle compresse dopo il completamento della prova di caduta, la percentuale di prodotti buoni era a partire dal 10 fino a circa il 20%. Di conseguenza, il metodo di rivestimento in cui una compressa di nucleo viene rivestita direttamente con lo strato di copolimero di acido metacrilico è stato ritenuto un metodo poco pratico, in considerazione della sollecitazione meccanica riscontrata in un passaggio di rivestimento e un passaggio di confezionamento su una scala di fabbricazione reale, trasporto, e manipolazione di routine.

(Esempio di riferimento 2)

Una soluzione di rivestimento avente una composizione mostrata nella tabella seguente è stata spruzzata su compresse di nucleo fabbricate in Esempio di riferimento 1, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento interno di ipromellosa.

[Tabella 3]

| Ingredienti   | (massa%)       |      |
|---|----------------|------|
| Ipromellosa   | 6,0            | 9,0  |
| Trietil citrato   | 1,2 oppure 1,8 |      |
| Acqua purificata o miscela di acqua purificata-etanolo anidro | 92,8           | 89,2 |

(Esempio 1)

Su ciascuna compressa avente uno strato di rivestimento interno di ipromellosa fabbricata in Esempio di

riferimento 2, è stata spruzzata una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 1, per formare in tal modo uno strato di rivestimento esterno di copolimero di acido metacrilico S.

Il rivestimento è stato eseguito mediante uno strumento di rivestimento a bassina (capacità del fusto: circa 10 L). In una prova di caduta, 10 compresse di ciascun tipo sono state fatte cadere, ripetutamente 10 volte, in un contenitore di acciaio inossidabile da un'altezza specifica dal fondo del contenitore, e l'aspetto di ciascuna compressa è stato osservato dopo la prova di caduta. Quando la quantità di rivestimento interno (ipromellosa) era di 4 fino a 8 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo, la resistenza agli urti aumentava con la quantità di rivestimento. Nel caso in cui la quantità di copolimero di acido metacrilico S che formava lo strato esterno era di 4 mg, quando la quantità di ipromellosa che formava lo strato interno era di 6 mg/cm<sup>2</sup> o più, o nel caso in cui la quantità di copolimero di acido metacrilico S che formava lo strato esterno era di 3 mg, quando la quantità di ipromellosa che formava lo strato interno era di 8 mg/cm<sup>2</sup> o più, è stata ottenuta una resistenza agli urti sufficiente (Tabella 4 e Fig. 1). Il valore medio della durezza delle compresse misurato mediante un durometro PTB502 (prodotto da PHARMA TEST) era di circa 370 N e circa 400 N, rispettivamente.

[Tabella 4]  
 Risultati della prova di caduta (10 compresse, 10 volte, Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati)

|                   | Quantità di ipromellosa dello strato interno (mg/cm <sup>2</sup> ) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                   | 4  |       | 6     |       | 8     |       | 10    |       | 12    |       |       |       |       |
|                   | 30 cm  | 60 cm | 30 cm | 60 cm | 30 cm | 60 cm | 30 cm | 60 cm | 30 cm | 60 cm |       |       |       |
| Altezza di caduta |  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 3                 | -  | -     | 9/10  | 8/10  | 10/10 | 9/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| 4                 | 9/10   | 7/10  | 10/10 | 9/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| 6                 | 10/10  | 6/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 9/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| 8                 | 10/10  | 10/10 | 10/10 | 9/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| 12                | -  | -     | -     | -     | 10/10 | 9/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| 15                | -  | -     | -     | -     | 10/10 | 9/10  | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| 18                | -  | -     | -     | -     | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |

Le compresse rivestite così prodotte sono state sottoposte alla prova di disintegrazione definita dalla Farmacopea giapponese impiegando il primo fluido (pH: 1,2) per due ore, e l'aspetto di ciascuna compressa è stato osservato dopo la prova di disintegrazione. Nel caso in cui la quantità di ipromellosa che formava lo strato interno era di 4 mg/cm<sup>2</sup>, quando la quantità di copolimero di acido metacrilico S era di 4 mg/cm<sup>2</sup> o più, o nel caso in cui la quantità di ipromellosa che formava lo strato interno era di 6 mg/cm<sup>2</sup>, quando la quantità di copolimero di acido metacrilico S era di 3 mg/cm<sup>2</sup> o più, è stato assicurato un livello sufficiente di resistenza agli acidi richiesto per i prodotti farmaceutici enterici (Tabella 5).

[Tabella 5]

Risultati della prova di resistenza agli acidi (pH 1,2, 2 ore)

(Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati)

|  |   | Quantità di ipromellosa dello strato interno (mg/cm <sup>2</sup> ) |     |     |
|--|---|--|-----|-----|
|  |   | 4  | 6   | 8   |
| Quantità di copolimero di acido metacrilico S dello strato esterno (mg/cm <sup>2</sup> ) | 3 | -  | 3/3 | 3/3 |
|  | 4 | 3/3  | 3/3 | 3/3 |
|  | 6 | 3/3  | 3/3 | 3/3 |
|  | 8 | 3/3  | -   | -   |

Nel caso di un medicinale a rilascio controllato dipendente dal pH, che è in grado di regolare l'area bersaglio di rilascio dell'ingrediente medicinale del tratto gastrointestinale mediante variazione del pH in esso, il prodotto farmaceutico deve rilasciare l'ingrediente medicinale attraverso la rapida dissoluzione del rivestimento, quando il prodotto farmaceutico è esposto all'ambiente di pH dell'area del tratto gastrointestinale bersaglio. Fig. 2 è un grafico che mostra il tempo di latenza (il periodo di tempo richiesto affinché il rilascio dell'ingrediente medicinale abbia inizio) di una compressa rivestita nella prova di dissoluzione che impiega tampone di McIlvaine diluito (pH: 7,2). Come è chiaro dal grafico, il tempo di latenza della compressa rivestita è notevolmente

prolungato a seconda della quantità di copolimero di acido metacrilico S. Nel caso della compressa di cui sopra, quando la quantità era superiore a 6 mg/cm<sup>2</sup>, il tempo di latenza era di 60 minuti o più. Pertanto, si ritiene che la quantità di copolimero di acido metacrilico S dello strato di rivestimento esterno sia preferibilmente di 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>.

In considerazione della produzione effettiva, il procedimento di rivestimento è stato condotto mediante uno strumento di rivestimento a bassina avente una capacità del fusto di circa 550 L. I tempi di spruzzatura necessari per formare gli strati sono mostrati in Tabella 6. Il tempo di spruzzatura è preferibilmente di 6 ore o meno per il completamento del procedimento di fabbricazione delle compresse in un giorno, con il procedimento che include preparazione di una soluzione di rivestimento ed essiccazione dopo la spruzzatura. Pertanto, il limite superiore della quantità di rivestimento interno (ridotta alla quantità di ipromellosa) è stato regolato a 12 mg/cm<sup>2</sup>.

[Tabella 6]

| Quantità di carica (140 kg)                                  |    | Tempo di spruzzatura |                |
|--|----|----------------------|----------------|
|  |    | Strato interno       | Strato esterno |
| Quantità di rivestimento* <sup>1</sup> (mg/cm <sup>2</sup> ) | 3  | /                    | 70 min.        |
|  | 4  | 125 min.             | 95 min.        |
|  | 6  | 180 min.             | 145 min.       |
|  | 8  | 240 min.             | 195 min.       |
|  | 10 | 300 min.             | 245 min.       |
|  | 12 | 360 min.             | 295 min.       |

\* 1: come ipromellosa o copolimero di acido metacrilico S

Dai risultati sopra citati inclusi resistenza agli urti, resistenza agli acidi, prestazioni enteriche, e tempo di spruzzatura, la somma della quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) (strato di rivestimento interno (polimero idrosolubile)) e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) (strato di rivestimento esterno

(strato di rivestimento che si dissolve a pH 7 o superiore)) è preferibilmente di 10 fino a 18 mg/cm<sup>2</sup>, la quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) è preferibilmente di 6 fino a 12 mg/cm<sup>2</sup>, e la quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è preferibilmente di 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>.

(Esempio 2)

Comprese di nucleo (circa 140 kg) fabbricate in Esempio di riferimento 1 sono state aggiunte ad uno strumento di rivestimento a bassina (capacità del fusto: circa 550 L). Su ciascuna compressa, è stata spruzzata una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 7, per formare in tal modo uno strato di rivestimento interno di ipromellosa in maniera da regolare la quantità di ipromellosa a 8 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo.

[Tabella 7]

| Ingredienti      | (%)  |
|------------------|------|
| Ipromellosa      | 9,0  |
| Trietil citrato  | 1,8  |
| Etanolo anidro   | 53,5 |
| Acqua purificata | 35,7 |

Successivamente, a ciascuna delle compresse sopra citate aventi su di esse uno strato di rivestimento interno di ipromellosa, è stata spruzzata una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 1, per formare in tal modo uno strato di rivestimento esterno di copolimero di acido metacrilico S in maniera da regolare la quantità di copolimero di acido metacrilico S a 4 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo. Il valore medio della durezza delle compresse misurato mediante un durometro PTB502 (prodotto da PHARMA TEST) era di circa 450 N.

Come è chiaro da Tabella 8 che mostra i risultati delle prove, è stato osservato che compresse rivestite così fabbricate hanno un livello sufficiente di resistenza agli acidi richiesto per i prodotti farmaceutici enterici e resistenza agli urti migliorata. Nella fabbricazione delle compresse rivestite su una scala di produzione, la percentuale di compresse difettose (rotte) era inferiore allo 0,1%, ad indicare che le compresse facilitano la fabbricazione efficiente dei prodotti farmaceutici in una misura elevata.

[Tabella 8]

Risultati delle prove delle compresse rivestite

| Prova di resistenza agli acidi<br>(pH: 1,2, 2 ore) | Prova di caduta |              | Percentuale di rottura delle<br>compresse (%) |
|--|-----------------|--------------|---|
|  | (30 cm × 10)    | (60 cm × 10) |   |
| 3/3  | 10/10           | 10/10        | 0,095   |

Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati

Rottura delle compresse: rottura risultante nell'esposizione del nucleo della compressa, fessurazione della pellicola di rivestimento

(Esempio di riferimento 3)

Acido 5-amminosalicilico (ingrediente attivo) (85,7%) e ipromellosa (circa 2%) sono stati miscelati e granulati a umido. Il prodotto granulato è stato essiccato e poi miscelato con cellulosa cristallina (circa lo 9,2%), sodio amido glicolato (circa lo 3%), e magnesio stearato (circa lo 0,5%). La miscela è stata pressata mediante una pressa rotativa, per fabbricare in tal modo compresse del peso di circa 1.400 mg ciascuna e contenenti 1.200 mg di ingrediente attivo. Il diametro più lungo e il diametro più corto di ciascuna compressa sono di 21 mm e 10 mm, rispettivamente. Il valore medio della durezza delle compresse di nucleo misurato mediante un durometro PTB302 (prodotto da PHARMA TEST) era di circa 170 N.

(Esempio 3)

Una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 3 è stata spruzzata su compresse di nucleo prodotte in Esempio di riferimento 1, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento interno in maniera da regolare la quantità di ipromellosa a 6 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo.

Successivamente, alle compresse così fabbricate aventi su di esse uno strato di rivestimento interno di ipromellosa, è stata spruzzata una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 9, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento esterno in maniera da regolare la quantità totale di

copolimeri di acido metacrilico S e L a 6 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo. Il valore medio della durezza delle compresse risultanti misurato mediante un durometro PTB502 (prodotto da PHARMA TEST) era di circa 280 N fino a circa 320 N.

Come è chiaro da Tabella 10 che mostra i risultati delle prove, è stato osservato che compresse rivestite così fabbricate avevano un livello sufficiente di resistenza agli acidi richiesto per i prodotti farmaceutici enterici e presentavano buona resistenza agli urti.

[Tabella 9]

| Ingredienti                       | (massa%) |               |               |
|-----------------------------------|----------|---------------|---------------|
| Copolimero di acido metacrilico S | 5,6      | 4,9           | 4,2           |
| Copolimero di acido metacrilico L | 1,4      | 2,1           | 2,8           |
| Trietil citrato                   | 1,4      | 1,4           | 1,4           |
| Talco                             | 1,0      | 1,0           | 1,0           |
| Pigmento                          | 0,8      | oppure<br>0,8 | oppure<br>0,8 |
| Isopropanolo                      | 63,9     | 63,9          | 63,9          |
| Acetone                           | 21,9     | 21,9          | 21,9          |
| Acqua purificata                  | 4,0      | 4,0           | 4,0           |

[Tabella 10]

Risultati delle prove di compresse rivestite

| Rapporto tra S/L dei<br>copolimeri di acido<br>metacrilico | Prova di resistenza agli acidi<br>(pH: 1,2, 2 ore) | Prova di caduta |              |
|--|--|-----------------|--------------|
|  |  | (30 cm × 10)    | (60 cm × 10) |
| 8:2  | 3/3  | 10/10           | 10/10        |

|     |     |       |       |
|-----|-----|-------|-------|
| 7:3 | 3/3 | 10/10 | 10/10 |
| 6:4 | 3/3 | 10/10 | 9/10  |

Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati

(Esempio 4)

Una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 11 è stata spruzzata su compresse di nucleo prodotte in Esempio di riferimento 1, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento interno in maniera da regolare la quantità di copolimero ad innesto di alcol polivinilico-polietilenglicole a 8 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo.

[Tabella 11]

| Ingredienti   | (massa%) |
|---|----------|
| Copolimero ad innesto di alcol polivinilico-polietilenglicole | 20,0     |
| Acqua purificata  | 80,0     |

Successivamente, alle compresse rivestite così fabbricate aventi su di esse uno strato di rivestimento interno di copolimero ad innesto di alcol polivinilico-polietilenglicole, è stata spruzzata una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 1, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento esterno in maniera da regolare la quantità di copolimero di acido metacrilico S a 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo. Il valore medio della durezza delle compresse risultanti misurato mediante un durometro PTB502 (prodotto da PHARMA TEST) era di circa 270 N fino a circa 300 N.

Come è chiaro da Tabella 12 che mostra i risultati delle prove, è stato osservato che compresse rivestite così prodotte avevano un livello sufficiente di resistenza agli acidi richiesto per i prodotti farmaceutici enterici e presentavano buona resistenza agli urti.

[Tabella 12]

Risultati delle prove di compresse rivestite

|                                 |                                |                 |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Quantità di copolimero di acido | Prova di resistenza agli acidi | Prova di caduta |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|

| metacrilico S dello strato esterno<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | (pH: 1,2, 2 ore) | (30 cm × 10) | (60 cm × 10) |
|---|------------------|--------------|--------------|
| 3   | 3/3              | 10/10        | 10/10        |
| 4   | 3/3              | 10/10        | 10/10        |
| 6   | 3/3              | 10/10        | 10/10        |

Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati

(Esempio di riferimento 4)

Polaprezinc (ingrediente attivo) (60%), cellulosa cristallina (24%), mannitolo (10%), crospovidone (3%), e idrossipropilcellulosa (circa 2%) sono stati miscelati e granulati a umido. Il prodotto granulato è stato essiccato e poi miscelato con magnesio stearato (circa l'1%). La miscela è stata pressata mediante una pressa rotativa, per fabbricare in tal modo compresse del peso di circa 1167 mg ciascuna e contenenti 700 mg di ingrediente attivo. Il diametro più lungo e il diametro più corto di ciascuna compressa sono di 20,5 mm e 9,5 mm, rispettivamente. Il valore medio della durezza delle compresse di nucleo misurato mediante un durometro PTB502 (prodotto da PHARMA TEST) era di circa 220 N.

(Esempio 5)

Una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 3 è stata spruzzata su compresse di nucleo prodotte in Esempio di riferimento 4, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento interno in maniera da regolare la quantità di ipromellosa a 8 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo.

Successivamente, alle compresse così fabbricate aventi su di esse uno strato di rivestimento interno di ipromellosa, è stata spruzzata una soluzione di rivestimento avente una composizione di Tabella 1, per formare in tal modo, su ciascuna compressa, uno strato di rivestimento esterno in maniera da regolare la quantità di copolimero di acido metacrilico S a 4 mg/cm<sup>2</sup> o 6 mg/cm<sup>2</sup> rispetto alla superficie della compressa di nucleo. I valori medi della durezza di questi due tipi di compresse misurati mediante un durometro PTB502 (prodotto da

PHARMA TEST) erano di circa 380 N e circa 430 N, rispettivamente.

Come è chiaro da Tabella 13 che mostra i risultati delle prove, è stato osservato che le compresse rivestite così fabbricate avevano un livello sufficiente di resistenza agli acidi richiesto per i prodotti farmaceutici enterici e presentavano buona resistenza agli urti.

[Tabella 13]

Risultati delle prove di compresse rivestite

| Quantità di copolimero di acido metacrilico S dello strato esterno (mg/cm <sup>2</sup> ) | Prova di resistenza agli acidi (pH: 1,2, 2 ore) | Prova di caduta |              |
|--|---|-----------------|--------------|
|  |   | (30 cm × 10)    | (60 cm × 10) |
| 4  | 3/3   | 10/10           | 10/10        |
| 6  | 3/3   | 10/10           | 10/10        |

Numero di prodotti passati/Numero di prodotti provati

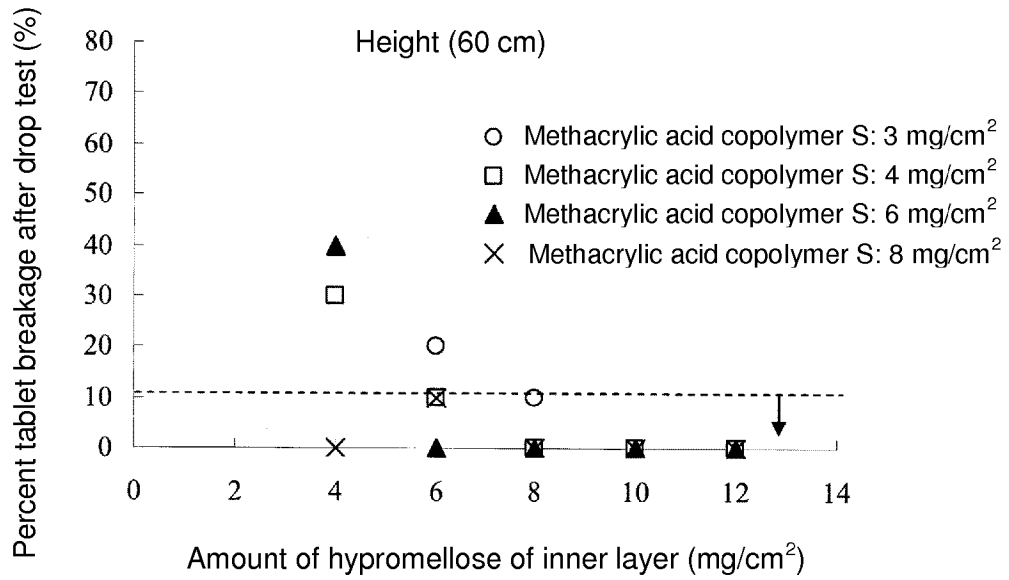
### RIVENDICAZIONI

1. Compresa con rivestimento enterico, comprendente (A) una compressa di nucleo contenente un ingrediente medicinale e avente un peso di 1.000 mg o più; (B) uno strato di rivestimento contenente un polimero idrosolubile applicato sulla superficie della compressa di nucleo, lo strato di rivestimento di polimero idrosolubile (B) non avente proprietà enteriche; e (C) uno strato di rivestimento enterico che si dissolve a un pH di 7 o superiore che viene applicato sulla superficie dello strato di rivestimento contenente un polimero idrosolubile, in cui una somma di una quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) e una quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 10 fino a 18 mg/cm<sup>2</sup>, una quantità di polimero dello strato di rivestimento (B) è di 6 fino a 12 mg/cm<sup>2</sup>, e una quantità di polimero dello strato di rivestimento (C) è di 3 fino a 6 mg/cm<sup>2</sup>.
2. Compresa con rivestimento enterico secondo la rivendicazione 1, in cui la compressa di nucleo (A) ha un peso di 1.000 fino a 1.500 mg.
3. Compresa con rivestimento enterico secondo la rivendicazione 1 o 2, che ha un contenuto di ingrediente medicinale di 700 fino a 1.300 mg.
4. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero idrosolubile è uno o più membri scelti dal gruppo costituito da eteri di cellulosa idrosolubili.
5. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui lo strato di rivestimento enterico che si dissolve a pH 7 o superiore è un rivestimento formato da uno o più polimeri scelti dal gruppo costituito da copolimeri di acido metacrilico.
6. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, che ha un peso totale di 1.200 fino a 1.600 mg.
7. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui l'ingrediente medicinale è un agente terapeutico per una malattia del colon.
8. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui l'ingrediente medicinale è un agente terapeutico per una malattia infiammatoria intestinale.

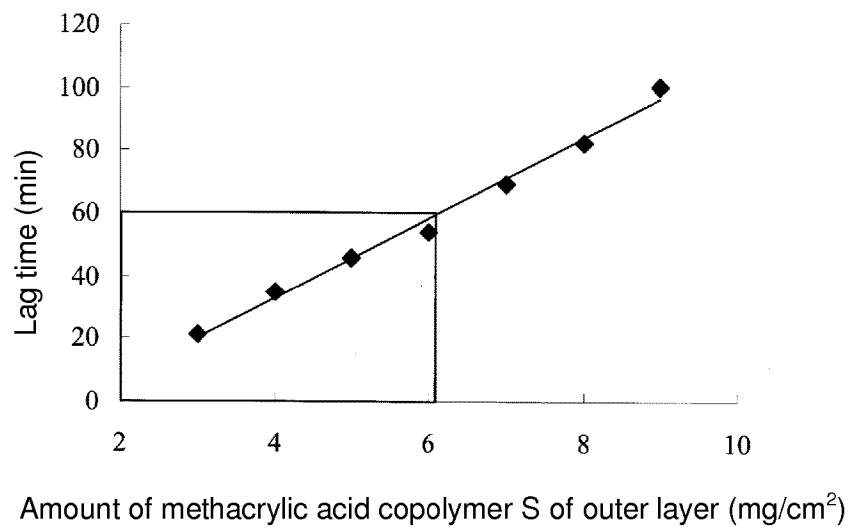
9. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui l'ingrediente medicinale è acido 5-amminosalicilico.

10. Compresa con rivestimento enterico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, che ha un rapporto in massa di polimero (B/C) tra lo strato di rivestimento (B) e lo strato di rivestimento (C) di 1,0 fino a 2,5.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



## EX5891R– TRADUZIONE LEGENDE

FIG. 1

|   |  |
|---|--|
| Percent tablet breakage after drop test (%)                 | Percentuale di rottura delle compresse dopo prova di caduta (%)    |
| Amount of hypromellose of inner layer (mg/cm <sup>2</sup> ) | Quantità di ipromellosa dello strato interno (mg/cm <sup>2</sup> ) |
| Height (60 cm)  | Altezza (60 cm)  |
| Methacrylic acid copolymer S: 3 mg/cm <sup>2</sup>          | Copolimero di acido metacrilico S: 3 mg/cm <sup>2</sup>            |
| Methacrylic acid copolymer S: 4 mg/cm <sup>2</sup>          | Copolimero di acido metacrilico S: 4 mg/cm <sup>2</sup>            |
| Methacrylic acid copolymer S: 6 mg/cm <sup>2</sup>          | Copolimero di acido metacrilico S: 6 mg/cm <sup>2</sup>            |
| Methacrylic acid copolymer S: 8 mg/cm <sup>2</sup>          | Copolimero di acido metacrilico S: 8 mg/cm <sup>2</sup>            |

FIG. 2

|   |  |
|---|--|
| Lag time (min)  | Tempo di latenza (min.)  |
| Amount of methacrylic acid copolymer S of outer layer (mg/cm <sup>2</sup> ) | Quantità di copolimero di acido metacrilico S dello strato esterno (mg/cm <sup>2</sup> ) |