



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 02 089 T2 2004.02.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 200 071 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 02 089.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/02132**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 958 607.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/006982**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.07.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.02.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.02.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/50**
A61K 9/20

(30) Unionspriorität:

9909653 26.07.1999 FR

(73) Patentinhaber:

**Laboratoires des Produits Ethiques Ethypharm,
Houdan, FR**

(74) Vertreter:

Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**COUARAZE, Guy, F-78340 Les
Clayes-sous-Bois, FR; LECLERC, Bernard,
F-91430 Igny, FR; TCHORELOFF, Pierre, F-91440
Bures sur Yvette, FR; SANIAL, Patrick, F-78630
Morainvilliers, FR**

(54) Bezeichnung: **NIEDRIG DOSIERTE TABLETTE, UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG**

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 Erfindung betrifft pharmazeutische Tabletten, die an Wirkstoff niedrig dosiert sind.
- [0002] Die Inhomogenität der Dosierung innerhalb von Tabletten ist eines der Hauptprobleme, denen man bei der Formulierung von Zusammensetzungen, die einen niedrig dosierten Wirkstoff enthalten, begegnet. Für Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite führt die Unterdosierung zu einer therapeutischen Unwirksamkeit und die Überdosierung kann toxische Nebenwirkungen nach sich ziehen.
- [0003] Die Tabletten werden aus einem oder mehreren Wirkstoffen und Verdichtungsträgersubstanzen, wie Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Gleitmitteln und Aufschluss- oder Zerfallsmitteln, gebildet. Der Wirkstoff und die Trägersubstanzen liegen im allgemeinen in Form von Pulvern vor, die eine Verdichtung mit oder ohne Vorbehandlung durchlaufen.
- [0004] Die verschiedenen Verfahren zur Herstellung von Tabletten, nämlich die Granulierung auf trockenem Wege, die direkte Verdichtung und die Granulierung auf nassem Wege werden in „Remington's pharmaceutical Sciences, 16. Auflage, 1980, Mack Publ. Co., Easton, PA, USA, S. 1553-1576" erläutert.
- [0005] Die Granulierung auf trockenem Wege ist besonderen Herstellungsvorgängen vorbehalten, wie der Herstellung von Tabletten, die Wirkstoffe enthalten, die wasserlöslich oder empfindlich gegenüber Wärme und Feuchtigkeit sind. Diese Technik ist für die niedrig dosierten Wirkstoffe schlecht angepasst aufgrund der Schwierigkeit, homogene Mischungen von trockenen Pulvern zu erhalten.
- [0006] Die direkte Verdichtung umfasst keinen Schritt einer vor der Verdichtung erfolgenden Granulierung und ermöglicht einen beträchtlichen Zeitgewinn. Angesichts dessen, dass die meisten Wirkstoffe eine schlechte Verdichtbarkeit aufweisen und/oder in geringer Menge pro Einheitsdosis verwendet werden, müssen sie mit Trägersubstanzen gemischt werden, die direkt verdichtbar sind und die mit dem Wirkstoff verträglich sind, um eine direkte Verdichtung durchlaufen zu können.
- [0007] Die direkte Verdichtung wird an Maschinen, die mit hoher Geschwindigkeit rotieren, ausgeführt. Der Einspeisungsapparat, der im allgemeinen durch Schwerkraft funktioniert, ist sehr empfindlich gegenüber der Agglomeration der Pulver oder gegenüber deren Zusammenbakken. Die Rheologie der zu verdichtenden Mischung von Pulvern ist folglich ein bestimmender Faktor, um die Gleichförmigkeit des Gewichts der Tabletten und die Gleichförmigkeit von deren Gehalt zu garantieren.
- [0008] Ein anderer bedeutender Nachteil der direkten Verdichtungstechnik resultiert aus dem Risiko einer Trennung der Pulver oder einer „Entmischung". Diese Entmischung führt zu Tabletten, die in ihrer Zusammensetzung nicht homogen sind.
- [0009] So kann man, indem man die Technik der direkten Verdichtung einsetzt, eine schlechte Verteilung des Wirkstoffs in den Trägersubstanzen, eine Trennung des Wirkstoffs und der Trägersubstanzen während des Vorgangs des Mischens und insbesondere während allen Transfervorgängen beobachten, was zu einer Schwankung des Gewichts und des Wirkstoffgehalts der Tabletten führt. Die schlechte Fluidität der Mischung von Pulvern ist im allgemeinen ein erschwerend hinzukommender Faktor. Die Trennung des Wirkstoffs und der Trägersubstanzen in der Mischung von Pulvern vor einer Verdichtung wird insbesondere beobachtet, wenn die Korngrößenverteilung des Wirkstoffs und der Trägersubstanzen sich stark unterscheiden.
- [0010] Wie die Granulierung auf trockenem Wege ist folglich die direkte Verdichtung für Tabletten, die an Wirkstoff niedrig dosiert sind, schlecht angepasst.
- [0011] Außerdem ist die direkte Verdichtung nicht immer wünschenswert, insbesondere wenn der Wirkstoff toxisch ist: es ist vorzuziehen, die Emission von Stäuben zu verringern, indem die Bestandteile durch feuchte Granulierung agglomeriert werden.
- [0012] Die Granulierung auf nassem oder feuchtem Wege besteht darin, auf die Mischung von Trägersubstanzen/Wirkstoff(en) in Pulverform ein in Lösung befindliches Bindemittel zu zerstäuben, dann die feuchte Mischung zu granulieren. Die Granulierung auf nassem Wege weist zahlreiche Vorteile auf.
- [0013] Die Bildung von Körnern begrenzt die Segregationsrisiken der Pulver, welche aus Teilchen mit unterschiedlichen Größen und Formen gebildet werden; die Homogenität der Masse wird so in der endgültigen Tablette besser sichergestellt. Außerdem erlaubt die Umwandlung eines Pulvers in Körner, die Probleme von Stäuben zu verringern. Das Strömen der Mischung in die Verdichtungskammer wird vereinfacht, was die Gleichmäßigkeit des Gewichts der Tabletten sicherstellt. Schließlich erlaubt die Verdichtung des Pulvers eine leichtere spätere Verdichtung.
- [0014] Indessen kann während des Trocknungsschritts eine Wanderung des Wirkstoffs in das Innere des (Granulat-)Korns erfolgen. Dieses Wanderungsphänomen wird verstärkt, wenn der Wirkstoff in der Granulierungsträgersubstanz löslich ist. Ein anderes Problem stellt sich für die kristallinen Wirkstoffe, die einen bestimmten Polymorphismus aufweisen. Die vollständige oder teilweise Auflösung des Wirkstoffs während der Granulierung, gefolgt von einer Präzipitation während der Trocknung verändert die Korngrößenverteilung des Wirkstoffs und gegebenenfalls seinen kristallographischen Zustand. Solche Modifizierungen haben einen direkten Einfluss auf die Auflösung und die biologische Verfügbarkeit des Wirkstoffs.
- [0015] Es ist im Stand der Technik eine bestimmte Anzahl von Ansätzen vorgeschlagen worden, um das Pro-

blem der Inhomogenität der Tabletten, die an Wirkstoff niedrig dosiert sind, zu lösen, wie mit einem gegebenen Wirkstoff eine spezielle Mischung von Trägersubstanzen zu kombinieren, die es erlaubt, die Entmischungen zu vermeiden, den Wirkstoff zu mikronisieren oder ferner diesen zu zerstäuben oder diesen mit der für die direkte Verdichtung eingesetzten Trägersubstanz zu agglomerieren.

[0016] Indem man die Granulierung auf nassem Wege einsetzt, schlägt US 3 568 828 vor, eine Mischung von Östrogen und Progesteron in Chloroform zu lösen. Das Verfahren besteht dann darin, die Lösung auf mikrokristalline Cellulose zu zerstäuben, die Mischung zu trocknen, der Mischung Lactose und ein Gleitmittel zuzusetzen, dann das Ganze zu verdichten. Die Verwendung von flüchtigen Lösemitteln stellt aus Gründen von Herstellungssicherheit und Restmengen in den Tabletten einen Hauptnachteil dar.

[0017] US.4 489 026 schlägt Tabletten vor, welche wenigstens 10 Mikrogramm Wirkstoff pro Tablette enthalten. Diese Tabletten werden erhalten, indem man eine Lösung von Wirkstoff in einem flüchtigen Lösemittel sehr langsam auf ein sehr fein verteiltes Pulver einer sehr stark absorbierenden und in dem Lösemittel unlöslichen Trägersubstanz zerstäubt. Die Trägersubstanz wird unter Lactose, Stärke, Calciumcarbonat, TiO_2 und mikrokristalliner Cellulose ausgewählt. Das in diesem Dokument beschriebene Verfahren ist langsam und setzt flüchtige Lösemittel ein.

[0018] Thiel et al. (J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38, 335–343) haben vorgeschlagen, die Technik einer Granulierung in einer luftdurchströmten Wirbelschicht einzusetzen. Der Wirkstoff wird mikronisiert und mit den Trägersubstanzen in Pulverform gemischt. In der Apparatur mit luftdurchströmter Wirbelschicht wird die Mischung einer Zerstäubung mit einer Bindemittellösung unterworfen.

[0019] Michael et al. (Pharmaceutical Technology, Juni 1988, S. 68–84) haben ein Verfahren beschrieben, welches darin besteht, eine wässrige PVP-Lösung auf eine Trägersubstanz von relativ großer Granulometrie, beispielsweise Lactose, zu zerstäuben. Der Wirkstoff von geringer Granulometrie wird dann zerstäubt und bleibt auf der Oberfläche der befeuchteten Trägersubstanz-Teilchen kleben. Es bestehen Probleme, die mit der Trocknung und der schlechten Fluidität des Wirkstoffs verbunden sind, fort.

[0020] WO 97/04750 beschreibt ein Verfahren, das darin besteht, in einer Granuliertvorrichtung eine wässrige Lösung mit 1% Wirkstoff zu einer direkt verdichtbaren Trägersubstanz, welche vorzugsweise in der Lösung löslich ist, hinzuzusetzen. Das Wasser verdampft ohne Erwärmung unter der Einwirkung eines Luftstroms. Dann wird das Granulat verdichtet. Dieses Verfahren ist auf wasserlösliche Wirkstoffe beschränkt.

[0021] Wenige Dokumente des Standes der Technik beschreiben die Herstellung von niedrig dosierten Tabletten durch direkte Verdichtung.

[0022] EP 503 521 schlägt vor, sehr feine Wirkstoff-Teilchen mit einer geringen Menge von Trägersubstanzen zu mischen, dann nach und nach den Rest von Trägersubstanzen zuzusetzen. Dieses Verfahren beruht auf der elektrostatischen Haftung der feinen Wirkstoff-Teilchen auf den größeren Trägersubstanz-Teilchen. Dieses sehr langwierige Verfahren funktioniert lediglich bei bestimmten Wirkstoffen und hängt stark vom Zustand der Oberfläche der Wirkstoff-Teilchen und der Trägersubstanzen ab.

[0023] Die in EP 503 521 beschriebenen Tabletten enthalten ein mikronisiertes Steroid und ein atomisiertes Polyol, wie Lactose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose, Xylitol, Dextrose, Fructose oder Saccharose, vorzugsweise Lactose. Jede Tablette von 60 mg enthält 180 Mikrogramm Wirkstoff. Die Schwankung des Wirkstoffgehalts liegt unter 0,5%.

[0024] Greaves, F.C., et al. (Pharmaceutical Technology, Januar 1995, S. 60–63) und WO 95/17169 beschreiben Tabletten, die durch direkte Verdichtung erhalten werden, die weniger als 10 mg mikronisiertes Östradiol enthalten. Das Östradiol ist mit agglomeriertem (und nicht atomisiertem) Mannitol, mikrokristalliner Cellulose und Natriumcroscarmellose kombiniert.

[0025] Im Rahmen der Erfindung ist es der Anmelderin gelungen, eine Tablette zu entwickeln, die durch direkte Verdichtung von neutralen Mikrokörnern erhalten wird.

[0026] Die Anmelderin hat tatsächlich entdeckt, dass die neutralen Mikrokörner direkt verdichtbar sind.

[0027] Eine Trägersubstanz muss, damit sie bei einer direkten Verdichtung einsetzbar ist, eine gute Vergießbarkeit aufweisen, darf nicht spontan agglomerieren, muss unter dem Einfluss einer vernünftigen Verdichtungskraft eine Tablette von gutem mechanischem oder kohäsivem Verhalten bilden und muss einen Zerfall in einem angepassten Zeitraum erlauben. Es wurden zahlreiche Verdünnungsmittel und Bindemittel, die direkt verdichtbar sind, entwickelt. Die Trägersubstanzen für eine direkte Verdichtung bleiben kostspielig, denn sie erfordern ausgefeilte Herstellungsverfahren oder das Zusetzen von zahlreichen Additiven.

[0028] Bei der Formulierung von Tabletten werden häufig Zucker und Kohlenhydrate als Bindemittel und Aufschluss- oder Zerfallsmittel aufgrund ihres angenehmen Geschmacks eingesetzt. Indessen liegen sie in kristallisierter Form vor und weisen nicht immer gute direkte Verdichtungseigenschaften auf und die Pulver, die daraus resultieren, sind wenig fluid, so dass sie eine Oberflächenbehandlung durchlaufen oder mit speziellen Additiven kombiniert werden müssen, um direkt verdichtbar zu sein.

[0029] Direkt verdichtbare Lactose ist eine der am häufigsten bei einer direkten Verdichtung eingesetzten Trägersubstanzen; sie ist indessen mit bestimmten Wirkstoffen unverträglich.

[0030] Direkt verdichtbare Stärke (oder vorgelierte Stärke) wird einer chemischen und mechanischen Be-

handlung unterzogen, um die Aggregation der Stärkekörner zu vermeiden. Sie wird aus 5% Amylose, 15% Amylopectin und 80% nicht-modifizierter Stärke gebildet. Sie wird als Bindemittel (in Form von Wäschestärke), als Verdünnungsmittel oder als Zerfalls- oder Aufschlussmittel verwendet.

[0031] Direkt verdichtbare Saccharose enthält zwischen 95 und 98% Saccharose und einen Zusatzstoff, wie Stärke, Maltodextrin, Invertzucker oder ein Gleitmittel. Sie wird als Bindemittel und insbesondere als Verdünnungsmittel eingesetzt.

[0032] Unter den anderen Trägersubstanzen für eine direkte Verdichtung kann man Mannitol, mikrokristalline Cellulose und Dicalciumphosphat aufführen. Es wurden auch Granulate für eine direkte Verdichtung, die eine gute Fluidität aufweisen, auf Basis von Fructose, Lactitol oder Xylitol entwickelt; sie werden durch Zerstäubung oder durch Agglomeration hergestellt.

[0033] Im Stand der Technik werden die neutralen Mikrokörner für das Aufbringen von Wirkstoff eingesetzt und werden im allgemeinen mit einem polymeren Film, der dazu bestimmt ist, die Freisetzung des Wirkstoffs zu modifizieren, überzogen.

[0034] Das amerikanische Arzneibuch (USP XVII, 1990) beschreibt die neutralen Mikrokörner als im wesentlichen kugelförmige Körner, die zwischen 62,5 und 91,5% Saccharose enthalten, wobei der Rest im wesentlichen aus Stärke gebildet wird. Das amerikanische Arzneibuch schreibt auch eine derartige Größenverteilung der Teilchen vor, dass die Schwankung bezogen auf die angegebene Bandbreite (beispielsweise 425–500, 500–600, 710–840 oder 1000–1400 Mikrometer) gering ist und dass dementsprechend der Durchmesser der neutralen Mikrokörner gleichförmig ist. Die Löslichkeit der neutralen Mikrokörner variiert abhängig von ihrem Saccharosegehalt. Sie werden hergestellt durch Überziehen von kristalliner Saccharose mit einer Suspension von Stärke in Zuckersirup. Im allgemeinen nimmt der Stärkeanteil zu, je größer der Durchmesser der neutralen Mikrokörner ist. Neutrale Mikrokörner, deren Größe zwischen 200 µm und 2000 µm liegt, können kommerziell erhalten werden.

[0035] Im Stand der Technik wurden zahlreiche Arbeiten in Zusammenhang mit einer Verdichtung an inerten, nicht überzogenen Körnern ausgeführt, aber es wurde keine Untersuchung an neutralen Mikrokörnern ausgeführt.

[0036] Aus der Untersuchung der Verdichtung von Kernen, die durch Extrusionssphäronisierung ausgehend von mikrokristalliner Cellulose, Lactose oder Dicalciumphosphat hergestellt werden, geht hervor, dass mikrokristalline Cellulose ein plastisches Material ist, dass Lactose sich durch Fragmentierung, dann durch plastische Deformation verfestigt und dass Dicalciumphosphat-Dihydrat sich im wesentlichen durch Fragmentierung verfestigt. Das Pulver von mikrokristalliner Cellulose ist bekanntermaßen sehr gut verdichtbar, aber diese Untersuchung zeigt, dass die Kerne von mikrokristalliner Cellulose, die durch Extrusionssphäronisierung erhalten werden, nicht verdichtbar sind und weiche Tabletten ergeben. Die Kerne, die eine Mischung von mikrokristalliner Cellulose und Lactose enthalten, sind besser verdichtbar und spröder als die Kerne aus mikrokristalliner Cellulose. Schließlich erfahren die Kerne, die eine Mischung von Dicalciumphosphat-Dihydrat und mikrokristalliner Cellulose enthalten, leichter plastische Deformationen als die beiden anderen Typen von Kernen; sie haben ein höheres Kohäsionsniveau und sind besser verdichtbar (Schwartz, JB., Nguyen, NH., Schnaare, RL., *Compaction studies on beads: Compression and consolidation Parameters, Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, 20(20), 3105–3129).

[0037] Ähnliche Ergebnisse wurden mit Kernen aus Lactose/mikrokristalliner Cellulose erhalten (Wang, C., et al., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1995, 21(7), 753–779). Diese Kerne haben tatsächlich Verdichtungs- und Verfestigungseigenschaften, die sich von jenen der Pulver der gleichen Zusammensetzung unterscheiden. Die geringe Verdichtbarkeit der an mikrokristalliner Cellulose reichen Kerne wurde dem Verlust von Plastizität der Cellulose während des Granulierungsprozesses zugeschrieben.

[0038] Die Eigenschaften von Körnern oder Granulaten, welche eine Dicalciumphosphat/mikrokristalline Cellulose-Mischung (80/20) enthalten, wurden gleichfalls untersucht (Johansson, B., Nicklasson, F., Rlderborn, G., *Tabletting properties of pellets of varying porosity consisting of dicalcium Phosphate and microcrystalline cellulose, Pharm. Res.*, 1995, 12(9), S-164).

[0039] Der Verdichtungsmechanismus von Kernen, die mikrokristalline Cellulose allein oder in einer Mischung mit 10% Lactose, Propanolol oder Dicalciumphosphat enthalten, wurde mit jenem der entsprechenden Pulver verglichen. Bei gleichen Porositäten benötigen die Kerne einen niedrigeren Verdichtungsdruck als die entsprechenden Pulver. Die Verdichtbarkeit der mikrokristallinen Cellulose nimmt durch Zugabe von Lactose, von Dicalciumphosphat oder Propanolol ab (Maganti, L., Celik, M., *Compaction studies on pellets, I. Uncoated pellets, Int.*

[0040] *J. Pharm.*, 1993, 95, 29–42; Celik, M., *Compaction of multiparticulate oral dosage forms, in: Multiparticulate oral drug delivery, New York, Marcel Dekker, 1994, 181–215).*

[0041] Kerne aus mikrokristalliner Cellulose, welche Theophyllin enthalten, wurden durch Extrusionssphäronisierung hergestellt, indem eine Mischung von Wasser und Ethanol in variablem Verhältnis eingesetzt wurde. Das Wasser führt zu härteren und weniger porösen, dementsprechend weniger verdichtbaren Kernen. Die mit Ethanol hergestellten Körner sind fragiler, sie zerbrechen während der Verdichtung und bilden neue Oberflä-

- chen für Bindungen (Millili, GP, Schwartz, JB, The strength of microcrystalline cellulose pellets, The effects of granulating with water ethanol mixtures, Drug Dev. Ind. Pharm., 1990, 16(8), 1411–1426).
- [0042] Aus allen an Körnern oder Granulaten von inerten Trägersubstanzen ausgeführten Untersuchungen folgt, dass die Verdichtungseigenschaften der Kerne deutlich verschieden von jenen der Pulver sind und dass es dementsprechend unmöglich ist, das Verhalten der Kerne bei der Verdichtung ausgehend von den mechanischen Eigenschaften der Pulver, die zu deren Herstellung dienen, vorherzusehen.
- [0043] Im Rahmen der Erfindung hat die Anmelderin eine pharmazeutische Tablette, die an Wirkstoff niedrig dosiert ist, entwickelt.
- [0044] WO 97/25028, US 4 684 516, EP 361 874 und WO 98/10762 beschreiben Tabletten, die an Wirkstoff niedrig dosiert sind, bei welchen der Wirkstoff in Körnern mit modifizierter Freisetzung formuliert ist. Diese Körner werden aus einem neutralen Kern gebildet, welcher mit einer Schicht, die den Wirkstoff enthält, dann mit einer polymeren Schicht, welche dazu bestimmt ist, die Freisetzung des Wirkstoffs zu verzögern, überzogen ist.
- [0045] Diese polymere Schicht verleiht den Körnern eine Verdichtbarkeit und ein Verhalten bei der Verdichtung, die vollständig verschieden sind von jenen der neutralen Kerne, die mit einer einzelnen Wirkstoffschicht umhüllt oder überzogen sind. Die Lehre dieser Dokumente kann folglich nicht auf die Tabletten aus Körnern, die an Wirkstoff niedrig dosiert sind, bei welchen der Wirkstoff nicht umhüllt oder überzogen ist, angewendet werden.
- [0046] Die Erfindung hat eine Tablette von Mikrokörnern, die an Wirkstoff niedrig dosiert ist, enthaltend ein direkt verdichtbares Verdünnungsmittel, zum Gegenstand, die dadurch gekennzeichnet ist, dass das direkt verdichtbare Verdünnungsmittel ausschließlich aus neutralen Mikrokörnern gebildet wird und dass der Wirkstoff auf die neutralen Mikrokörner aufgebracht ist und nicht mit einem Mittel, das dazu bestimmt ist, dessen Freisetzung zu modifizieren oder seinen Geschmack zu maskieren, umhüllt ist.
- [0047] Im Rahmen der Erfindung versteht man unter „neutralen Mikrokörnern“ im wesentlichen kugelförmige Körner, die Saccharose und Stärke enthalten. Neutrale Mikrokörner, die im Rahmen der Erfindung besonders geschätzt werden, enthalten weniger als 91,5% Saccharose.
- [0048] Die in den Tabletten der Erfindung enthaltenen Mikrokörner werden aus einem neutralen Mikrokorn gebildet, auf welches der Wirkstoff aufgebracht ist. Da die Tabletten niedrig dosiert sind, ist es nicht erforderlich, während des Aufbringens des Wirkstoffs Trägersubstanzen zuzusetzen. Die Mikrokörner werden vorzugsweise aus einem neutralen Mikrokorn, an dessen Oberfläche der Wirkstoff adsorbiert ist, gebildet.
- [0049] Wenn Trägersubstanzen sich trotz alledem als bevorzugt erweisen, um das Aufbringen des Wirkstoffs auszuführen, wird die Wahl ihrer Zusammensetzung und von deren Anteil derart sein, dass sie die Verdichtungseigenschaften der neutralen Mikrokörner nicht substantiell modifizieren.
- [0050] Die Erfindung setzt vorteilhafterweise kugelförmige Teilchen ein, welche eine gute Ver gießbarkeit und eine gute Homogenität der zu verdichtenden Mischung sicherstellen.
- [0051] Die hervorragenden rheologischen Eigenschaften der neutralen Mikrokörner machen diese zu guten Kandidaten als Trägersubstanz für eine direkte Verdichtung. Die Auslaufzeit der neutralen Mikrokörner unter den im Arzneibuch beschriebenen Testbedingungen liegt sehr deutlich unter 10 Sekunden. Diese Eigenschaft erlaubt ein sehr wirkungsvolles Versorgen der Verdichtungsmaschinen mit Ausgangsmaterial. Außerdem haben die neutralen Mikrokörner ein sehr geringes Rüttelvolumen.
- [0052] Die neutralen Mikrokörner haben den Vorteil, dass sie eine Trägersubstanz für eine direkte Verdichtung bilden, welche keine Stäube erzeugt.
- [0053] Schließlich haben die neutralen Mikrokörner eine Desaggregationszeit deutlich unter 15 Minuten.
- [0054] Die Erfindung erlaubt außerdem, die Entmischungsprobleme, die bei einer direkten Verdichtung im allgemeinen beobachtet werden, zu vermeiden, da alle zu verdichtenden Teilchen die gleiche Größe aufweisen.
- [0055] Die Abmessung oder die Masse der Tabletten kann nach Wunsch für niedrige Dosierungen angepasst werden, denn die Entmischungsprobleme (welche diese Parameter bei den herkömmlichen Verfahren limitieren) sind beseitigt. Außerdem können bei der Verwendung von derartigen Systemen die Form, die Teilbarkeit und die Gravur der Tabletten berücksichtigt werden.
- [0056] Schließlich kann die erfindungsgemäße Tablette vorteilhafterweise als Placebo-Tablette verwendet werden, insbesondere während technischer Versuche, wie der den Betrieb betreffenden Bewertung von Verdichtungseinrichtungen, der Bewertung von Leistungseigenschaften, den Versuchen an Maschinen nach Änderung des Formats und der Validierung der Einstellung der Maschinen.
- [0057] Die neutralen Mikrokörner haben eine Größe zwischen 100 und 2000 µm, vorzugsweise zwischen 200 und 600 µm, noch mehr bevorzugt zwischen 200 und 400 µm.
- [0058] Die Tabletten der Erfindung weisen eine Einheitlichkeit der Masse sehr deutlich unter 5% und in der Größenordnung von 1% für Tabletten, deren Masse in der Größenordnung von 300 bis 500 mg liegt, eine Mürbheit unter 1%, eine Zerfallszeit bei 37°C unter 15 min und eine Härte in der Größenordnung von 0 bis 20 daN auf. Diese Parameter können durch Variation der Verdichtungsparameter moduliert werden.
- [0059] Die Tablette wird vorzugsweise aus einem auf neutrale Mikrokörner aufbrachten Wirkstoff und Ver-

dichtungsträgersubstanzen in einer Menge unter 1 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Tablette gebildet.

[0060] Die Tablette kann außerdem ein Gleitmittel in einer Menge unter 1 Masseprozent, vorzugsweise zwischen 0,125 und 0,75 Masseprozent, noch mehr bevorzugt in der Größenordnung von 0,25 Masseprozent bis 0,5 Masseprozent der Tablette enthalten.

[0061] Das Gleitmittel erlaubt die Verringerung der Reibung zwischen den Teilchen und zwischen den Teilchen und der Verdichtungspressform. Es erlaubt gleichfalls die Verringerung der Haftung der Körner an den Stempeln oder Stanzwerkzeugen und die Erzielung eines gewissen Glanzes. Das Gleitmittel wird beispielsweise unter Magnesium-, Zink- oder Calciumstearat, Talk, Aerosil®, Stearinsäure und den PEG ausgewählt.

[0062] Der Wirkstoff wird vorteilhafterweise unter den Steroiden, den Neuroleptika und anderen Wirkstoffen, die auf das Zentralnervensystem einwirken, den Mitteln, welche das Herz-Kreislauf-System schützen, den Hormonen, den homöopathischen Wirkstoffen ausgewählt.

[0063] Die Wirkstoffmenge liegt vorzugsweise unter 40 mg/g, noch mehr bevorzugt unter 10 mg/g von zu verdichtendem System, anzupassen abhängig vom Wirkstofftyp, vom Aufbringmodus und dessen Auswirkung nach dem Aufbringen auf die mechanischen Eigenschaften des Systems, welches bereit ist, verdichtet zu werden.

[0064] Das Aufbringen des Wirkstoffs auf die neutralen Mikrokörner wird gemäß klassischen Verfahren, wie dem Aufbringen ausgehend von Lösungen oder Suspensionen, in einer Turbine oder in einer luftdurchströmten Wirbelschicht, gegebenenfalls in Gegenwart von Bindemitteln in dem Zerstäubungslösemittel, ausgeführt. Die Bindemittelmenge wird abhängig von der Natur und der Menge von aufzubringendem Wirkstoff angepasst werden.

[0065] Das für das Aufbringen eingesetzte Lösemittel wird im allgemeinen Wasser oder ein jegliches anderes Lösemittel, welches vermittelt eines geeigneten Trocknungsschritts zugelassen wird, sein.

[0066] Die erfindungsgemäßen Tabletten können mit einem dünnen Überzug überzogen werden, entweder um deren Erscheinungsbild zu verbessern oder um die Farbe zu maskieren oder um den Wirkstoff vor Licht, Feuchtigkeit oder dem Sauerstoff der Luft zu schützen.

[0067] Die erfindungsgemäßen Tabletten können gleichfalls mit einem magensaftresistenten Film oder einem, der für die modifizierte Freisetzung des Wirkstoffs bestimmt ist, überzogen werden.

[0068] Die Erfindung hat gleichfalls eine Verdichtungsvormischung zum Gegenstand, die aus einer Zusammensetzung besteht, welche zwischen 99 und 100 Masseprozent neutrale Mikrokörner, welche mit einem Wirkstoff umhüllt sind, und zwischen 0 und 1 Masseprozent eines Gleitmittels enthält, die dazu bestimmt ist, eine direkte Verdichtung zu durchlaufen.

[0069] Der Wirkstoff stellt vorzugsweise weniger als 4 Masseprozent der neutralen Mikrokörner dar.

[0070] Schließlich betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Tabletten der Erfindung. Gemäß diesem Verfahren liegt die Verdichtungskraft vorteilhafterweise zwischen 5 und 50 kN, wenn die Verdichtungssoberfläche 1 cm² beträgt (entsprechend 50 bis 500 MPa), vorzugsweise zwischen 10 und 30 kN.

[0071] Die Erfindung wird in nicht einschränkender Weise durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1: Eigenschaften von neutralen Mikrokörnern ohne aufgebracht Material bei einer Verdichtung mittels einer alternierenden Maschine

[0072] Die neutralen Mikrokörner werden bei NP-Pharm erhalten.

[0073] Die Eigenschaften werden an drei Chargen A (500–600 µm), B (200–250 µm) und C (250–300 µm) untersucht. Die Charge A wird bei zwei Schmierungs- oder Gleitmittelgehaltsniveaus untersucht: 0,25% (A1) und 0,5% (A2) Magnesiumstearat. Die Chargen B und C werden bei einem Schmierungs- oder Gleitmittelprozentatz von 0,25% untersucht. Man wiegt 100 g neutrale Mikrokörner von jeder Charge ab und gemäß dem Magnesiumstearatgehalt setzt man 0,25 g oder 0,50 g Gleitmittel zu. Das Mischen wird während einer Minute mittels des Turbula-Apparats (48 Upm) ausgeführt.

[0074] Jede Charge wird bei 3 unterschiedlichen Nivaus von Verdichtungskräften in der Größenordnung von: 10, 15 und 20 kN an einer alternierenden Verdichtungsmaschine (Frogerais OA Stempel 1 cm², Pressformhöhe standardisiert bei 1 cm, was einem nutzbaren Volumen von 1 cm³ entspricht) untersucht.

[0075] Diese unterschiedlichen Systeme werden an einer alternierenden Verdichtungsmaschine, welche mit induktiven Kraft- (Dehnungsmessgeräten) und Verlagerungsmessgeräten an den oberen und unteren Stempeln ausgerüstet ist, getestet. Die erhaltenen Tabletten werden einem Härte-test durch diametrale Kompression mit einer maximalen Kraft von 20 daN (Typ Schleuniger) unterworfen.

[0076] Während der Verdichtung werden die Kräfte auf der Ebene der beiden Stempel gemessen. Unter Berücksichtigung der Oberfläche des Stempels wird die Kraft des oberen Stempels (FPS) in Druck (MPa) übersetzt. Das Verhältnis der Kräfte unterer Stempel/oberer Stempel liefert den Prozentsatz der Kraftübertragung.

[0077] Während der Dekompressionsphase durchläuft der Pressling einen plötzlich einsetzenden Ausdehnungsschritt, verbunden mit dem elastischen Überzug, gegebenenfalls gefolgt von einem viskoelastischen Verhalten während des Ausstoßes. Dieser Schritt kann dank zweier Parameter untersucht werden: der restli-

chen Kraft und der Ausstoßkraft. Die Kontrolle dieses Schritts erlaubt gleichfalls, Rechenschaft abzulegen über Haftprobleme an den Maschinenteilen.

[0078] Die restliche Kraft wird auf der Ebene des unteren Stempels gemessen, wenn die von Seiten des oberen Stempels ausgeübte Beanspruchung geendet hat und der Ausstoß noch nicht ausgeführt worden ist. Ein Optimum für gute Verdichtungsbedingungen der neutralen Mikrokörner wird für einen Wert unter 25 daN erhalten.

[0079] Die Ausstoßkraft entspricht der Kraft, die für den Ausstoß der Tablette aus der Pressform heraus durch den unteren Stempel erforderlich ist. Um während des Verdichtungsvorgangs keine Probleme zu haben, wird häufig angenommen, dass diese Kraft unter oder in der Größenordnung von 50 daN liegen muss.

[0080] Es wird ebenfalls der Kohäsionsindex gleich:

$$I_c = \frac{\text{Härte (daN)}}{\text{Verdichtungskraft (daN)}} \times 10^5$$

berechnet.

[0081] Die Masse und die Dicke der Tabletten werden ebenfalls gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1

Charge	Größenordnung der angewandten Kraft (kN)	FPS max. (MPa)	Prozentsatz der Kraftübertragung (%)	Ausstoßkraft (daN)	Restliche Kraft (daN)	Härte (daN)	Dicke (mm)	Masse (mg)	Kohäsionsindex
A2	10	92,9	92,98	21,1	5,5	2,75	6,29	813,4	285
	15	168,7	93,82	36,3	8,4	6,00	5,78	804,5	353
	20	204,3	93,88	46,8	11,1	7,2	5,80	818,3	351
A1	10	100,9	93,47	21	4,8	2,7	6,32	827,2	263
	15	138,2	93,38	28	6,7	5,2	6,10	826,4	376
	20	179,4	94,00	37	7,3	7,6	5,86	818,6	421
B	10	111,4	95,65	24,9	6	9	6,05	810,1	806
	15	158,5	94,72	33	6,5	13,8	5,84	813,7	875
	20	211,8	95,09	44	7,4	≥ 20	5,65	812,1	1000*
C	10	118,9	92,66	20,4	8,9	7,77	6,06	832,4	652
	15	158,8	95,20	26	4,9	12,7	5,78	820,1	807
	20	217,2	95,08	34	5,7	18	5,74	827,9	830

* berechnet auf der Grundlage eines Härtewerts von 20 daN.

[0082] Die vorangegangenen Ergebnisse erlauben, die Eigenschaften der neutralen Mikrokörner ohne aufgegebenes Material abhängig von ihrer Größe und dem Gleitmittel- oder Schmierungsgehalt zu untersuchen.

– Vergleich zwischen den neutralen Mikrokörnern von 500–600 µm (Charge A), mit Gleitmittel in Form von 0,5% (Charge A) und 0,25% (Charge A1) Magnesiumstearat versehen.

[0083] Es ist wichtig, den Einfluss des Magnesiumstearatgehalts auszuwerten, denn er kann Auswirkungen haben auf die Auflösung und die Freisetzung des Wirkstoffs (hydrophobe Eigenschaften des Gleitmittels).

[0084] Für die neutralen Mikrokörner von 500–600 µm ist die Verschiebung der Härten, wenn man 0,25% oder 0,5% Magnesiumstearat einsetzt, sehr gering.

[0085] Der Kraftübertragungsprozentsatz, der auch als „Schmierungsindex“ bezeichnet wird, bleibt für die beiden Systeme sehr hoch, im Bereich von 93%.

[0086] Schließlich entwickelt sich das Verhältnis zwischen der Kraft des oberen Stempels (FPS) und der Kraft beim Ausstoß linear mit einem Korrelationskoeffizient von 0,99 und lässt folglich abschätzen (durch Extrapolation), dass der akzeptable Grenzwert der Ausstoßkraft von 50 daN bei den beiden Chargen A1 und A2 zwischen 230 und 260 MPa erreicht wird.

[0087] Auf der Grundlage dieser Ergebnisse scheint es, dass ein Magnesiumstearat-Gehalt von 0,25% ausreichend ist.

– Vergleich zwischen den neutralen Mikrokörnern von verschiedenen Größen (Chargen A1, B und C) mit einer Schmierung von 0,25% Magnesiumstearat.

[0088] Die Härte nimmt sehr deutlich ab, wenn die Größe der Mikrokörner zunimmt. Bei identischen Niveaus wachsender Kraft nimmt die Härte bei den kleineren Systemen schneller zu.

[0089] Die Ausstoßkraft ist für Charge C am niedrigsten. Die beiden anderen Chargen A1 und B sind praktisch identisch, mit einer geringfügig höheren Ausstoßkraft. Die Akzeptabilitätsgrenze von 50 daN wird im Bereich eines angewandten Drucks von 250. MPa für A1 und B erreicht und übersteigt 300 MPa für C (Auswertung durch Extrapolation).

[0090] Man stellt eindeutig fest, dass der Kohäsionsindex mit der Erhöhung der Größe der Mikrokörner abnimmt. Der optimale Kohäsionsindex einer Trägersubstanz für eine direkte Verdichtung liegt im Bereich von 1000; dieser Wert wird für die neutralen Mikrokörner von untersuchten geringen Abmessungen (Charge B) erreicht oder praktisch erreicht.

- Schlussfolgerung

[0091] Für das System von neutralen Kernen von 500–600 µm scheint ein Schmierungs- oder Gleitmittelgehalt von 0,25% ausreichend zu sein, um eine ausreichende maschinelle Verarbeitbarkeit mit einem zufriedenstellenden Härtebereich zu erhalten. Die Grenze der maschinellen Verarbeitbarkeit, welche die Ausstoßkraft betrifft, wird im Bereich eines Verdichtungsdrucks von 230–260 MPa erreicht. Das Kraftübertragungsverhältnis von stets über 90% ist in allen Zahlenwerts-Fällen hervorragend.

[0092] In dem Maße, wie die Größe der Mikrokörner abnimmt, nimmt die Verdichtbarkeit zu. Bei Mikrokörnern von ungefähr 200–300 µm wird der Kohäsionsindex von ungefähr 1000 (welcher als hervorragender Wert angesehen wird) praktisch erreicht. Die Kohäsionseigenschaften der Systeme ohne aufgebracht Material mit geringen bis mittleren Abmessungen sind nichtsdestoweniger sehr gut.

Beispiel 2: Eigenschaften von neutralen Mikrokörnern, auf die Molsidomin aufgebracht ist, bei einer Verdichtung mittels einer mit Messgeräten ausgerüsteten, alternierenden Verdichtungsmaschine

[0093] Man stellt die folgenden Chargen von neutralen Mikrokörnern mit aufgebrachtem Material her, indem man neutrale Mikrokörner mit einer Korngrößenverteilung zwischen 200 und 300 µm verwendet. Der Schmierungs- oder Gleitmittelgehalt wird auf 0,25% festgelegt.

[0094] Der Wirkstoff ist Molsidomin, aufgebracht auf die neutralen Kerne ausgehend von einer wässrigen Lösung oder in Gegenwart eines Bindemittels in Lösung, Pharmacoat 603, gemäß den in der folgenden Tabelle angegebenen quantitativen Verhältnissen:

CHARGE	GEHALT AN AUFGEBRACHTEM MATERIAL	% BINDEMITTEL
Ma	6,3 mg/g	-
Mb	11,4 mg/g	-
Mc	5,9 mg/g	0,14%
Md	11,2 mg/g	0,27%

[0095] Man geht wie in Beispiel 1 vor und die Chargen werden bei drei Niveaus von Verdichtungskraft zwischen 7,5 und 26 kN (was, bezogen auf die Beanspruchung ausgedrückt, zwischen 75 und 260 MPa entspricht) aufgelistet.

[0096] Die Tabletten werden einem Härtestest wie in Beispiel 1 unterzogen, ihre Masse wird gleichfalls gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

TABELLE 2

CHARGE	Größenordnung der angewandten Kraft (kN)	FPS max (MPa)	Prozentsatz der Kraftübertragung	Ausstoßkraft (daN)	Restliche Kraft (daN)	Härte (daN)	Masse (mg)	Kohäsionsindex
Neutrale Kerne (200-300 µm)	7	75 ± 2	93,4 ± 0,4	17 ± 1	5,3 ± 0,5	5,8 ± 0,4	839 ± 11	776 ± 39
	12	120 ± 2	94,5 ± 0,1	24 ± 1	8,0 ± 0,0	11,0 ± 0,3	842 ± 2	900 ± 24
	18	175 ± 3	94,8 ± 0,1	32 ± 2	8,6 ± 0,5	17,3 ± 0,7	840 ± 1	988 ± 34
Ma	18	173 ± 7	94,3 ± 0,2	45 ± 2	8,2 ± 0,6	6,4 ± 0,3	783 ± 5	370 ± 11
	25	240 ± 12	94,9 ± 0,3	59 ± 5	11,6 ± 0,8	10,2 ± 0,5	795 ± 5	425 ± 14
	28	272 ± 10	94,6 ± 0,1	73 ± 7	15,0 ± 0,0	10,9 ± 0,4	806 ± 4	402 ± 17
Mb	15	152 ± 13	94,1 ± 0,2	40 ± 4	9 ± 1	7 ± 1	806 ± 10	448 ± 26
	20	205 ± 18	94,2 ± 0,2	54 ± 5	12 ± 1	10 ± 1	813 ± 11	480 ± 32
	26	262 ± 11	94,3 ± 0,1	71 ± 3	16 ± 1	13,0 ± 0,6	819 ± 5	495 ± 16
Mc	14	138 ± 8	94,8 ± 0,2	32 ± 2	2 ± 2	5,7 ± 0,5	755 ± 6	416 ± 20
	20	205 ± 8	95,2 ± 0,2	47 ± 3	11 ± 1	12,0 ± 0,8	765 ± 4	585 ± 30
	25	255 ± 6	95,5 ± 0,2	60 ± 2	12 ± 0	14,2 ± 0,8	759 ± 2	557 ± 25
Md	11	111 ± 2	94,4 ± 0,2	26,7 ± 0,8	4,6 ± 0,5	5,0 ± 0,2	756 ± 2	453 ± 17
	17	175 ± 5	94,8 ± 0,1	41 ± 2	8,0 ± 0,0	9,0 ± 0,4	769 ± 3	512 ± 21
	25	252 ± 6	95,0 ± 0,2	58 ± 4	10,7 ± 0,8	15,0 ± 0,5	778 ± 2	594 ± 19

[0097] Die ausgehend von neutralen Kernen, auf die PR aufgebracht ist, erhaltenen Tabletten werden mit den

Tabletten, die ausgehend von den gleichen neutralen Kernen (gleiche Abmessungen), auf die aber kein Wirkstoff aufgebracht ist, erhalten werden, verglichen. Diese Versuche erlauben es dementsprechend, den Einfluss des Aufbringens von Molsidomin auf die neutralen Mikrokörner auf deren Eigenschaften bei einer Verdichtung zu untersuchen.

[0098] Für die neutralen Kerne ohne aufgebracht Material findet man das, was in Beispiel 1 für die Systeme mit nahekommender Korngrößenverteilung beschrieben worden ist.

[0099] Die erhaltenen Härten sind für relativ niedrige Verdichtungskräfte (75 MPa) zufriedenstellend und sie nehmen schnell zu, wenn die Verdichtungskraft zunimmt. Für noch relativ niedrige Verdichtungskräfte in der Größenordnung von 18 kN, was 180 MPa entspricht, werden bedeutende Härten von 17 daN erhalten. Die Kohäsionsindices gehen bei Werten in der Größenordnung von 900 in Richtung von Spitzenwerten.

[0100] Für die Systeme mit aufgebrachtem Material sind die Härteniveaus bei identischer Verdichtungskraft niedriger. Indessen sind diese Härteniveaus für Verdichtungskräfte in der Größenordnung von 15 bis 25 kN sehr zufriedenstellend. Die Kohäsionsindices sind niedriger als für die neutralen Kerne ohne aufgebracht Material, bleiben aber bei sehr akzeptablen Werten in der Größenordnung von 400 bis 500. Der Einfluss der aufgetragenen Wirkstoffmenge auf diese Systeme ist nicht sehr deutlich. Im Gegenzug ist es möglich, den Einfluss des Aufbringungsverfahrens festzustellen, denn die Systeme, auf die Material in Gegenwart eines Bindemittels aufgebracht worden ist, erweisen sich als kohäsiver als die Systeme, auf die Material ausgehend von einer einfachen Lösung aufgebracht worden ist.

[0101] In allen Fällen sind die restlichen Kräfte nach der Verdichtung sehr gering und stets unter 15 daN für die untersuchten Verdichtungskräfte.

[0102] Die Ausstoßkräfte sind im allgemeinen annehmbar, gehen aber in Richtung der Grenzwerte von 50 bis 60 daN, wenn die Verdichtungskräfte auf 25 kN ansteigen.

[0103] Indessen wird keinerlei Phänomen von Zusammenkleben, Fressen oder Verlegung („décalotage“) der gebildeten Tabletten festgestellt. Eine sehr leicht höhere Schmierung erlaubt es, die Ausstoßkräfte bei den höchsten Drücken zu verringern. Die Bedienungsspanne bei dem klassischen Spiel Formulierung/Herstellung (Paar Produkt/Maschine) bleibt hier sehr bedeutend.

[0104] Die Kraftübertragungsverhältnisse sind in allen Fällen hervorragend, in der Größenordnung von 93 bis 95%.

[0105] Die Masse der Tabletten ist sehr stabil mit einer zufallsbedingten Schwankung um den Mittelwert herum von weniger als 1,5% im schlimmsten Falle.

Schlussfolgerung

[0106] Die Systeme von neutralen Mikrokörnern, auf die Wirkstoff aufgebracht ist, weisen sehr interessante Verdichtungseigenschaften auf. Die Kohäsion dieser Systeme ist sehr gut, auch wenn sie durch die Anwesenheit des auf die Oberfläche der neutralen Kerne aufgetragenen Wirkstoffs beeinflusst wird.

[0107] Die Kraftübertragung und die Gleichmäßigkeit der Massen bilden zwei Haupttrümpfe dieser Systeme.

Beispiel 3: Eigenschaften von neutralen Mikrokörnern ohne aufgebracht Material bei einer rotierenden Maschine abhängig vom Gleitmittelgehalt

[0108] Dieser Versuch besteht in der Verdichtung von neutralen Mikrokörnern ohne aufgebracht Material bei verschiedenen Gehalten an Magnesiumstearat mittels einer rotierenden Verdichtungsmaschine, um den minimalen Gehalt von Gleitmittel zu bestimmen, welcher erforderlich ist, um Tabletten von zufriedenstellenden Eigenschaften zu erhalten.

[0109] Die untersuchten Magnesiumstearat-Gehalte sind 0,125, 0,25, 0,5 und 0,75%.

[0110] Die Größe der neutralen Mikrokörner liegt zwischen 315 und 400 µm.

[0111] Es erfolgt ein Vormischen zwischen der Hälfte der Masse der Mikrokörner und der Hälfte der Masse des Stearats mit Hilfe des TURBULA-Mischers während 1 min.

[0112] Dann werden der vorgemischte Anteil wie auch der Rest der Mikrokörner und des Stearats im ERWEKA-Würfelmischer 5 min gemischt.

[0113] Das Volumen der Pressform wird eingestellt, um Tabletten in der Größenordnung von 350 mg zu erhalten. Die Verdichtung wird so eingeregelt, dass die Härte der Presslinge einen für jeden Stearat-Gehalt akzeptablen Wert aufweist. Die Regelung der Vorverdichtung erfolgt bei Index 4 und wird nicht modifiziert.

[0114] Nach der Optimierung der Einstellungen von Masse und Härte und nach 30 oder 60 s Betrieb werden während 5 min alle 30 Sekunden 20 Tabletten ausgestoßen.

[0115] Dann werden die vier Parameter Härte, Masse, Mürbheit und Zerfalls- oder Auflösungszeit gemessen.
– Härte: dieser Versuch ist dazu bestimmt, unter definierten Bedingungen die Bruchfestigkeit der Tabletten, gemessen anhand der Kraft, die erforderlich ist, um deren Bruch durch diametrale Kompression zu provozieren, zu bestimmen. Sie wird mit Hilfe des ERWEKA-Apparats gemessen und bei 10 Tabletten bestimmt.

DE 600 02 089 T2 2004.02.05

- Masse: sie wird mit Hilfe einer SRRTORIUS-Waage gemessen und bei 10 Tabletten bestimmt.
- Mürbheit: dieser Versuch ist dazu bestimmt, unter definierten Bedingungen die Mürbheit der nicht umhüllten Tabletten zu bestimmen, d.h. das Phänomen, aufgrund von welchem die Oberfläche der Tabletten beschädigt wird oder Anzeichen von Abrieb oder von Bruch unter der Einwirkung von mechanischen Schlägen oder eines Abriebs zeigt. Sie wird mit Hilfe des ERWEKA-Apparats gemessen und bei 10 Tabletten bestimmt.

Zerfalls- oder Auflösungszeit sie ist dazu bestimmt, die mehr oder weniger große Fähigkeit der Tabletten, sich in flüssigem Medium mit der Zeit aufzulösen, zu bestimmen. Sie wird mit Hilfe des ERWEKA-Apparats gemessen und in Wasser bei 37°C bei 6 Tabletten bestimmt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

TABELLE 3

Magnesium- stearat (%)	Zeit (s)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
0,125	Masse (mg)	358,5	354,7	354,8	355	365	352,2	354,8	356,4	358,2	353,9
	Härte (N)	84,9	92,9	85,5	81,6	82,9	74,3	93,8	85,1	78,5	83,4
	Mürbheit (%)	0,85	0,22	0,14	0,1	0,12	0,12	0,10	0,15	0,20	0,19
0,25	Masse (mg)	357,5	357	355,7	350,5	361,7	353,9	360,3	352,9	361,5	357,5
	Härte (N)	87	83	82	88	82	89	85,3	81,8	83	88,6
	Mürbheit (%)	0,06	0,11	0,19	0,44	0,88	0,59	0,13	0,13	0,19	0,23
0,5	Masse (mg)	343,2	345,6	346,9	348,8	345,6	351	354,2	350,6	359,5	346,3
	Härte (N)	70,3	70,3	71,4	68,3	71,2	65,5	68,6	69,3	75,5	74,1
	Mürbheit (%)	0,158	0,176	0,179	0,098	0,088	0,135	0,014	0,131	0,115	0,138
0,75	Masse (mg)	349,3	345,5	354,7	351,4	352,1	351,4	345,8	351,4	350,8	353,7
	Härte (N)	59	59,5	56,8	56,1	56,9	60	58,4	56	61,1	59,9
	Mürbheit (%)	0,1	0,1	0,12	0,36	0,09	0,51	0,16	0,06	0,01	0,13

[0116]

TABELLE 4

% Magnesiumstearat	Zerfalls- oder Auflösungszeit (Minuten)
0,125	8,8
0,25	9,5
0,50	11
0,75	22

[0117] Schlussfolgerung:

– Masse: das französische Arzneibuch empfiehlt eine begrenzte prozentuale Abweichung von der mittleren Masse von 5% für Tabletten, entsprechend der eingesetzten Masse. Für die unterschiedlichen Magnesiumstearat-Gehalte schwanken die Werte um den Mittelwert, dementsprechend ist die Verteilung zufallsbedingt. Alle Chargen sind konform, denn die gefundenen Werte liegen sehr weit unter den vom Arzneibuch vorgeschriebenen Grenzwerten.

– Mürbheit: nach dem französischen Arzneibuch beträgt der maximale als akzeptabel angesehene Masseverlust 1% der Masse der Tabletten, die dem Versuch unterworfen werden. Für die verschiedenen eingesetzten Magnesiumstearat-Gehalte legen wir uns Rechenschaft ab, dass die Ergebnisse sehr deutlich unter der Norm des Arzneibuchs liegen; dementsprechend sind die verschiedenen Chargen konform.

– Härte: das französische Arzneibuch schreibt keinen Grenzwert vor. Für alle Magnesiumstearat-Gehalte zeigen die Ergebnisse, dass wir uns stets in den Regulierungsgrenzen befinden; dementsprechend sind die verschiedenen Chargen konform.

– Zerfalls- oder Auflösungszeit: das französische Arzneibuch legt Zerfallsbedingungen abhängig vom Tabletentyp fest. Für die nackten oder nicht überzogenen Tabletten muss die Zeit unter 15 min liegen. Unsere Ergebnisse sind dementsprechend konform mit der Norm des Arzneibuchs bis auf 0,75% Magnesiumstearat und bei der eingesetzten Verdichtungskraft, wo die Zeit 22 min beträgt.

[0118] Es wird dementsprechend die maschinelle Verarbeitbarkeit der neutralen Mikrokörner an einer rotierenden Verdichtungsmaschine mit hervorragenden Ergebnissen demonstriert. Es ist anzumerken, dass die Produktionsausbeuten hervorragend sind: der Speisetrichter oder – kasten leert sich ohne Hilfe von Außen bis zu den letzten Körnern. Das fehlenden Einstauben in der Maschine und der Atmosphäre während des gesamten Betriebs ist ebenfalls sehr bemerkenswert.

Patentansprüche

1. Tablette von Mikrokörnern, die an Wirkstoff niedrig dosiert ist, enthaltend ein direkt verdichtbares Verdünnungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, dass das direkt verdichtbare Verdünnungsmittel ausschließlich aus neutralen Mikrokörnern gebildet wird und dass der Wirkstoff auf die neutralen Mikrokörner aufgebracht ist und nicht mit einem Mittel, das dazu bestimmt ist, dessen Freisetzung zu modifizieren oder seinen Geschmack zu maskieren, umhüllt ist.

2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Größe der neutralen Mikrokörner zwischen 100 und 2000 μm , vorzugsweise zwischen 200 und 600 μm liegt.

3. Tablette nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Größe der neutralen Mikrokörner zwischen 200 und 400 μm liegt.

4. Tablette nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Härte zwischen 0 und 20 daN liegt.

5. Tablette nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Mürbheit zwischen 0 und 1% liegt.

6. Tablette nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Zerfallszeit unter 15 min liegt.

7. Tablette nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem auf neutrale Mikrokörner aufgetragenen Wirkstoff und Verdichtungsträgersubstanzen in einer Menge unter 1 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Tablette gebildet wird.

8. Tablette nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie außerdem ein Gleitmittel in einer Menge

unter 1 Masseprozent der Tablette enthält.

9. Tablette nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Gleitmittel zwischen 0,125 und 0,75 Masseprozent vorzugsweise 0,25 Masseprozent liegt. –

10. Tablette nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffmenge unter 40 mg/g von zu verdichtendem System, vorzugsweise unter 10 mg/g liegt.

11. Verdichtungsvormischung für die Herstellung der Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 10 enthaltend

– zwischen 99 und 100 Masseprozent neutrale Mikrokörner, auf die ein Wirkstoff aufgebracht ist, und

– zwischen 0 und 1 Masseprozent eines Gleitmittels, die dazu bestimmt ist, eine direkte Verdichtung zu durchlaufen.

12. Vormischung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der auf die neutralen Mikrokörner aufgebrauchte Wirkstoff weniger als 4 Masseprozent der neutralen Mikrokörner darstellt.

13. Verfahren zur Herstellung der Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch direkte Verdichtung einer Vormischung nach einem der Ansprüche 11 und 12 durch Ausüben einer Verdichtungskraft zwischen 5 und 50 kN, vorzugsweise zwischen 10 und 30 kN erhalten wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen