

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Januar 2012 (05.01.2012)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2012/000971 A 2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP201 1/060782

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juni 2011 (28.06.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
01050/10 29. Juni 2010 (29.06.2010) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MEPHA GMBH [CH/CH]; Dornacherstrasse 114, CH-4147 Aesch (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENSSLIN, Simon [DE/DE]; Friedrichplatz 7a, 79618 Rheinfelden (DE).

(74) Anwalt: POMMERENKE, Alexander; Solvias AG, Mattenstrasse 22, CH-4002 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: COMPOSITIONS WITH A HIGH ACTIVE INGREDIENT FRACTION OF PHARMACEUTICALLY ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung : ZUSAMMENSETZUNGEN MIT HOHEM WIRKSTOFFANTEIL AN PHARMAZEUTISCH AKTIVEN SUBSTANZEN

(57) Abstract: The present invention relates to a composition comprising: a) at least 70% by weight of at least one pharmaceutically active substance which is a mixture of chondroitin sulphate and glucosamine or pharmaceutically acceptable salts thereof; b) 5 to 25% by weight of at least one binder, where at least 30% by weight of the binder has a particle size less than 70 µm; c) 0.1 to 0.75% by weight of at least one filler, where at least 90% by weight of the filler has a particle size less than 1.5 µm; and d) optionally further additives, where the total fraction of constituents in the composition is 100% by weight, and also to an oral administration form comprising the composition.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung enthaltend: a) mindestens 70 Gew.-% wenigstens einer pharmazeutisch aktiven Substanz, die eine Mischung aus Chondroitinsulfat und Glucosamin oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen ist; b) 5 bis 25 Gew.-% wenigstens eines Bindemittels, wobei mindestens 30 Gew.-% des Bindemittels eine Partikelgrösse kleiner 70 µm aufweist; c) 0,1 bis 0,75 Gew.-% wenigstens eines Füllstoffes, wobei mindestens 90 Gew.-% des Füllstoffes eine Partikelgrösse kleiner 1,5 µm aufweist; und d) optional weitere Zusatzstoffe, wobei der Gesamtanteil an Bestandteilen in der Zusammensetzung 100 Gew.-% ergibt sowie eine orale Darreichungsform enthaltend die Zusammensetzung.



WO 2012/000971 A2

Zusammensetzungen mit hohem Wirkstoffanteil an pharmazeutisch aktiven Substanzen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung enthaltend eine Mischung aus Chondroitinsulfat und Glucosamin sowie eine orale Darreichungsform enthaltend die vorgenannte Zusammensetzung.

Pharmazeutisch aktive Substanzen können als einzeldosierte feste Arzneiformen
10 in Form von Tabletten formuliert werden und diese stellen eine gängige orale Darreichungsform dar. Hierbei ist die Form der Tabletten unterschiedlich und zur oralen Einnahme haben sich bikonvexe Formen (rund, oblong, oben und unten gewölbt) durchgesetzt.

- 15 Tabletten können durch Komprimieren aus Pulvern oder Granulaten mittels Tablettenpressen hergestellt werden.

Sehr viele Wirkstoffe können zu Tabletten verarbeitet werden. Hierbei werden oft die unterschiedlichsten Bindemittel zu einer Zusammensetzung enthaltend
20 eine pharmazeutisch aktive Substanz gegeben, um nach Verpressen eine Tablette mit ausreichender Härte zu erhalten. Die pulver- oder granulatförmigen Zusammensetzungen, die in einer Tablettenpresse zu Tabletten verarbeitet werden, müssen ausserdem ausreichend fliessfähig sein.

- 25 Des Weiteren kann es erwünscht sein, dass der Gewichtsanteil an pharmazeutisch aktiver Substanz pro Tablette hoch ist. Einerseits liegen oftmals therapeutische Gründe vor, hohe Tagesdosen zu verabreichen. Dies wird vereinfacht, wenn nur wenige oder nur eine Tablette pro Tag oral aufgenommen werden muss, die dann zwingend einen hohen Wirkstoffanteil enthält.

- 2 -

Zum Anderen kann es erwünscht sein, wenn die Tablette möglichst klein ist, um die orale Verabreichung bei zum Beispiel Kindern oder älteren Menschen zu vereinfachen. Auch dies bedingt einen hohen Wirkstoffanteil in der Tablette.

- 5 Allerdings führen hohe Wirkstoffanteile zu einer verschlechterten Härte der Tablette, was zu vermeiden ist. Ausserdem wird bei hohen Wirkstoffanteilen oftmals die Fliessfähigkeit der Zusammensetzung innerhalb einer Tablettenpresse verschlechtert. Dies führt dann unweigerlich zu Produktionsstörungen.
- 10 Ein Mass für die Fliessfähigkeit einer Zusammensetzung ist beispielsweise die Ermittlung des Böschungswinkels α einer aufgeschütteten Probe. Hierbei wird der Winkel α zwischen der Bodenfläche und der kegelförmig aufgeschütteten Probe der zu untersuchenden Zusammensetzung bestimmt. Je kleiner der Böschungswinkel α einer aufgeschütteten Zusammensetzung ist, desto besser
- 15 ist die Fliessfähigkeit. Insbesondere korreliert der Böschungswinkel α mit der Verarbeitbarkeit einer Zusammensetzung innerhalb einer Tablettenpresse. Niedrigere Böschungswinkel α einer aufgeschütteten Probe indizieren eine verbesserte Verarbeitbarkeit innerhalb einer Tablettenpresse. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit einer Produktionsstörung innerhalb einer Tablettenpresse.
- 20 Es besteht somit im Stand der Technik der Bedarf an Zusammensetzungen, in denen ein hoher Anteil an pharmazeutisch aktiver Substanz enthalten ist und aus der Tabletten mit einer ausreichenden Härte erhalten werden können. Des Weiteren muss die Fliessfähigkeit der Zusammensetzung innerhalb einer
- 25 Tablettenpresse gegeben sein, so dass ein effizientes Pressen der Zusammensetzung zu Tabletten gewährleistet ist. Hieraus ergibt sich insbesondere die technische Aufgabe, Zusammensetzungen mit einem niedrigen Böschungswinkel α einer aufgeschütteten Probe zur Verfügung zu stellen. Entsprechend stellt sich im Stand der Technik die Aufgabe, eine Zusammensetzung enthaltend
- 30 einen grossen Anteil an Chondroitinsulfat und Glucosamin oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen zur Verfügung zu stellen.

- 3 -

Die technische Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch eine Zusammensetzung enthaltend

- a) mindestens 70 Gew.-% wenigstens einer pharmazeutisch aktiven Substanz, die eine Mischung aus Chondroitinsulfat und Glucosamin oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen ist,
 - b) 5 bis 25 Gew.-% wenigstens eines Bindemittels, wobei mindestens 30 Gew.-% des Bindemittels eine Partikelgrösse kleiner $70\ \mu\text{m}$ aufweist,
 - c) 0,1 bis 0,75 Gew.-% wenigstens eines Füllstoffes, wobei mindestens 90 Gew.-% des Füllstoffes eine Partikelgrösse kleiner $1,5\ \mu\text{m}$ aufweist und
 - d) optional weitere Zusatzstoffe,
- wobei der Gesamtanteil an Bestandteilen in der Zusammensetzung 100 Gew.-% ergibt, gelöst.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Zusammensetzung mindestens 80 Gew.-% wenigstens einer pharmazeutisch aktiven Substanz, die eine Mischung aus Chondroitinsulfat und Glucosamin oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen ist und 5 bis 19,9 Gew.-% wenigstens eines Bindemittels, wobei mindestens 30 Gew.-% des Bindemittels eine Partikelgrösse kleiner $70\ \mu\text{m}$ aufweist.

Überraschenderweise zeigen die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine Steigerung der Effizienz einer Tablettenpresse, wenn orale Darreichungsformen hergestellt werden. Die Böschungswinkel α einer aufgeschütteten Probe sind geringer, was eine verbesserte Fließfähigkeit indiziert. Des Weiteren ist überraschenderweise die Tablettenhärte einer oralen Darreichungsform enthaltend die vorgenannte Zusammensetzung ausreichend.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die wenigstens eine pharmazeutisch aktive Substanz a) eine Partikelgrösse bezogen auf den Gesamtanteil an pharmazeutisch aktiver Substanz von mindestens 50 Gew.-% grösser $50\ \mu\text{m}$ auf. Die Partikelgrössenverteilung kann mittels Siebanalyse oder Laserbeugung bestimmt werden.

- 4 -

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die wenigstens eine pharmazeutisch aktive Substanz a) vorzugsweise mindestens 30 Gew.-% Chondroitinsulfat-Natrium und mindestens 50 Gew.-% Glucosamin-HCl.

- 5 Mindestens 30 Gew.-% des in der Zusammensetzung enthaltenden wenigsten einen Bindemittels b) weist eine Partikelgrösse kleiner $70\text{ }\mu\text{m}$ auf. Die Partikelgrössenverteilung kann mittels Siebanalyse oder Laserbeugung bestimmt werden. In einer weiter bevorzugten Ausführungsform weist das wenigstens eine Bindemittel b) eine Partikelgrösse von mindestens 40 Gew.-% kleiner
- 10 $70\text{ }\mu\text{m}$ und weiter bevorzugt von 50 Gew.-% kleiner $70\text{ }\mu\text{m}$ auf.

- Es ist weiter bevorzugt, dass das wenigstens eine Bindemittel b) ein Trockenbindemittel ist. Vorzugsweise ist das Bindemittel b) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stärke, Zellulose, modifizierte Zellulose, Copolymere von Polyvinylpyrrolidon mit Polyvinylacetat oder Mischungen derselben.
- 15

- In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist das Bindemittel b) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropylzellulose, mikrokristalline Zellulose und Mischungen derselben.

20

- Mindestens 90 Gew.-% des in der Zusammensetzung enthaltenden wenigstens einen Füllstoffes c) weist eine Partikelgrösse von weniger als $1\text{ }\mu\text{m}$ auf. Die Partikelgrössenverteilung kann mittels Siebanalyse oder Laserbeugung bestimmt werden. In einer weiter bevorzugten Ausführungsform weist der wenigstens eine
- 25 Füllstoff eine Partikelgrösse von mindestens 90 Gew.-% kleiner $0,5\text{ }\mu\text{m}$ auf.

- In einer weiter bevorzugten Ausführungsform weist der Füllstoff e) Primärteilchen mit einer Partikelgrösse bezogen auf den Gesamtanteil an Füllstoff von mindestens 90 Gew.-% kleiner $1\text{ }\mu\text{m}$, weiter bevorzugt von mindestens 90 Gew.-%
- 30 kleiner $0,75\text{ }\mu\text{m}$ und am meisten bevorzugt von mindestens 90 Gew.-% kleiner $0,5\text{ }\mu\text{m}$ auf.

- 5 -

Vorzugsweise sind 0,1 bis 0,6 Gew.-%, weiter bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-% und am meisten bevorzugt 0,2 bis 0,5 Gew.-% des wenigstens einen Füllstoffes c) in der Zusammensetzung enthalten.

- 5 Der wenigstens eine Füllstoff c) ist vorzugsweise ein anorganischer oder organischer Füllstoff. Der Füllstoff c) ist weiter bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe Kieselsäure, pyrogene Kieselsäure, gefällte Kieselsäure, Kaolin, Calciumcarbonat, Zinkoxid, Aluminiumoxid, Titandioxid, Siliziumdioxid, Aluminiumhydroxid, kolloidales Siliziumdioxid oder Mischungen derselben.

10

Vorzugsweise weist der Füllstoff c) eine spezifische Oberfläche (BET) von mehr als 100 m²/g auf.

- Die Zusammensetzung enthält vorzugsweise weitere Zusatzstoffe d), wie zum Beispiel mikrokristalline Zellulose, Lactose, Zerfallsbeschleuniger, Schmiermittel wie z.B. Magnesiumstearat, und/oder Antioxidantien.
- 15

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine orale Darreichungsform enthaltend die vorgenannte Zusammensetzung. Vorzugsweise ist die orale Darreichungsform eine Tablette. Die orale Darreichungsform wird vorzugsweise in der Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen angewendet. Vorzugsweise ist die degenerative Gelenkerkrankung Arthrose, Coxarthrose, Fingergelenkarthrose und/oder Polyarthrose.
- 20

- Ein weiterer Gegenstand ist die vorgenannte Zusammensetzung zur Anwendung in der Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. Vorzugsweise ist die degenerative Gelenkerkrankung Arthrose, Coxarthrose, Fingergelenkarthrose und/oder Polyarthrose.
- 25

Herstellungsbeispiele

Herstellung von Zusammensetzungen durch Mischen der Wirkstoffe mit Magnesiumstearat, verschiedenen Bindemitteln und einem Füllstoff. Die Mengen der Bestandteile sind in den Beispielen 1 bis 3 konstant.

5

Beispiel 1

Es wird eine Zusammensetzung mit hohen Anteilen an Chondroitinsulfat-Natrium und Glucosamin-HCl sowie Kollidon® als Bindemittel hergestellt.

10

Beispiel 2

Es wird eine Zusammensetzung mit gleich hohen Anteilen an Chondroitinsulfat-Natrium und Glucosamin-HCl wie in Beispiel 1 hergestellt, jedoch mit Klucel® als Bindemittel.

15

Beispiel 3

Es wird eine Zusammensetzung mit gleich hohen Anteilen an Chondroitinsulfat-Natrium und Glucosamin-HCl wie in Beispiel 1 hergestellt, jedoch mit Ceolus® als Bindemittel.

20

Die Zusammensetzungen 1-3 sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	1	2	3
	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Chondroitinsulfat-Natrium	32,35	32,35	32,35
Glucosamin-HCl	53,9	53,9	53,9
Magnesiumstearat	1	1	1
Kollidon® VA64 Fine	12,5		
Klucel® EXF		12,5	
Ceolus® UF-711			12,5
Aerosil® 200	0,25	0,25	0,25

Das eingesetzte Chondroitinsulfat-Natrium weist laut Siebanalyse (mit Sieb ge-
 25 mäss DIN ISO 331 0-1) eine Partikelgrösse mit $d_{(0)} = 75 \mu\text{m}$ und $d_{(90)} = 244 \mu\text{m}$ auf.

- 7 -

Das eingesetzte Glucosamin-HCl weist laut Siebanalyse (mit Sieb gemäss DIN ISO 331 0-1) eine Partikelgrösse mit $d_{(50)} = 271 \mu\text{m}$ und $d_{(90)} = 552 \mu\text{m}$ auf.

Das eingesetzte Kollidon[®] VA64 Fine ist ein Bindemittel enthaltend Copolymere von Polyvinylpyrrolidon mit Polyvinylacetat und weist laut Laserbeugung eine Partikelgrösse mit $d_{(50)} = 40,2 \mu\text{m}$ und $d_{(90)} = 84,8 \mu\text{m}$ auf.

Das eingesetzte Klucel[®] EXF ist ein Bindemittel enthaltend Hydroxypropyl-cellulose und weist laut Laserbeugung eine Partikelgrösse mit $d_{(50)} = 26,5 \mu\text{m}$ und $d_{(90)} = 92,5 \mu\text{m}$ auf.

Das eingesetzte Ceolus[®] UF-71 1 ist ein Bindemittel enthaltend mikrokristalline Zellulose und weist laut Laserbeugung eine Partikelgrösse mit $d_{(50)} = 64,2 \mu\text{m}$ und $d_{(90)} = 128,1 \mu\text{m}$ auf.

Das eingesetzte Aerosil[®] 200 ist ein Füllstoff (pyrogene Kieselsäure) und weist eine Partikelgrösse mit $d_{(90)} < 0,5 \mu\text{m}$ auf.

Vergleichsbeispiele

In den Vergleichsbeispielen A bis E werden Zusammensetzungen entweder ohne Füllstoff oder mit der 4-fachen Menge an Füllstoff durch Mischen hergestellt.

Eine Übersicht der Zusammensetzungen ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Vergleichsbeispiel	A	B	C	D	E
	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Chondroitinsulfat-Natrium	32,5	32,1	32,5	32,1	32,5
Glucosamin-HCl	54,0	53,4	54,0	53,4	54,0
Magnesiumstearat	1	1	1	1	1
Kollidon® VA64 Fine	12,5	12,5			
Klucel® EXF			12,5	12,5	
Ceolus® UF-711					12,5
Aerosil® 200		1,0		1,0	

5 Überprüfung der anwendungstechnischen Eigenschaften der Zusammensetzungen

Beispiel 4

Die Fließfähigkeit der Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 und der Vergleichsbeispiele A bis E wird durch Messung des Böschungswinkels α in ° bestimmt. Je steiler (grösser) der Böschungswinkel einer aufgeschütteten Probe ist, desto geringer ist die Fließfähigkeit. Es werden jeweils 50 g der Zusammensetzung durch eine Fließöffnung von 10 mm Durchmesser auf eine Bodenplatte mit einem Durchmesser von 10 cm gegeben. Der Böschungswinkel wird mittels eines Laser gemessen (ERWEKA GTB, ERWEKA® GmbH). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Beispiel Nr.	1	2	3	A	B	C	D	E
Böschungswinkel [°]	33,5	33,4	31,2	40,7	37,0	38,5	38,8	36,4

Überraschenderweise zeigt sich, dass die Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 der vorliegenden Erfindung enthaltend 0,25 Gew.-% Füllstoff die niedrigsten Böschungswinkel aufweisen und somit die beste Fließfähigkeit besitzen. Bei einem höheren Anteil an Füllstoff nimmt die Fließfähigkeit ab. Gleiches gilt, wenn in den Zusammensetzungen kein Füllstoff enthalten ist.

Beispiel 5

Des Weiteren wird in einer Tablettenpresse die Tablettierbarkeit der Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 und der Vergleichsbeispiele A bis E beurteilt.

5

Die Messung der Böschungswinkel und die daraus abgeleitete Fliessfähigkeit wird durch visuelle Überprüfung der Fliessfähigkeit und der Tablettierbarkeit innerhalb einer Tablettenpresse bestätigt. Es wurde ein Notensystem angewendet, welches wie folgt definiert ist:

- 10 - Note 1: sehr gutes Fliessen, beste Tablettierbarkeit
 - Note 2: gutes Fliessen, gute Tablettierbarkeit
 - Note 3: mässiges Fliessen, mittlere Tablettierbarkeit

Die Fliessfähigkeit sowie die Tablettierbarkeit der obigen Zusammensetzungen wurde visuell beurteilt und nach dem beschriebenen Notensystem bewertet.
 15 Tabelle 4 enthält die Ergebnisse.

Tabelle 4

Beispiel Nr.	1	2	3	A	B	C	D	E
Fliessfähigkeit	2	2	1	3	3	3	3	3
Tablettierbarkeit	2	2	2	3	3	3	3	3

20 Überraschenderweise zeigt sich, dass die Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 der vorliegenden Erfindung enthaltend 0,25 Gew.-% Füllstoff die beste Fliessfähigkeit und Tablettierbarkeit aufweisen. Bei einem höheren Anteil an Füllstoff nimmt die Fliessfähigkeit und Tablettierbarkeit ab. Gleiches gilt, wenn in den Zusammensetzungen kein Füllstoff enthalten ist.

25

Beispiel 6

Die Tablettenhärte von aus den vorgenannten Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 und der Vergleichsbeispiele A bis E hergestellten Tabletten wird bestimmt. Hierzu werden die Zusammensetzungen bei 20 kN Presskraft in
 30 einer Exzenterpresse in Tabletten gepresst und die Tablettenhärte in [N]

bestimmt. Ein höherer Wert entspricht einer grösseren Härte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Beispiel Nr.	1	2	3	A	B	C	D	E
Tablettenhärte [N]	156	178	150	111	198	144	214	78

5

Überraschenderweise zeigt sich, dass die Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 der vorliegenden Erfindung enthaltend 0,25 Gew.-% Füllstoff nach Pressen eine ausreichende Tablettenhärte aufweisen.

- 10 Zusammenfassend zeigt sich, dass die Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 3 der vorliegenden Erfindung und daraus hergestellte Tabletten eine vorteilhafte Kombination aus Fließfähigkeit, Tablettierbarkeit und Tablettenhärte aufweisen. Dieses Ergebnis ist für den Fachmann überraschend.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung enthaltend
 - a) mindestens 70 Gew.-% wenigstens einer pharmazeutisch aktiven Substanz, die eine Mischung aus Chondroitinsulfat und Glucosamin oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen ist,
 - b) 5 bis 25 Gew.-% wenigstens eines Bindemittels, wobei mindestens 30 Gew.-% des Bindemittels eine Partikelgrösse kleiner $70\ \mu\text{m}$ aufweist,
 - c) 0,1 bis 0,75 Gew.-% wenigstens eines Füllstoffes, wobei mindestens 90 Gew.-% des Füllstoffes eine Partikelgrösse kleiner $1,5\ \mu\text{m}$ aufweist und
 - d) optional weitere Zusatzstoffe,wobei der Gesamtanteil an Bestandteilen in der Zusammensetzung 100 Gew.-% ergibt.
2. Die Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung mindestens 30 Gew.-% Chondroitinsulfat-Natrium und mindestens 50 Gew.-% Glucosamin-HCl enthält.
3. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die wenigstens eine pharmazeutisch aktive Substanz a) eine Partikelgrösse, bezogen auf den Gesamtanteil an pharmazeutisch aktiver Substanz von mindestens 50 Gew.-% grösser $50\ \mu\text{m}$ aufweist.
4. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Bindemittel b) eine Partikelgrösse, bezogen auf den Gesamtanteil an Bindemittel von mindestens 40 Gew.-% kleiner $70\ \mu\text{m}$ aufweist.

5. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Bindemittel b) eine Partikelgrösse, bezogen auf den Gesamtanteil an Bindemittel von mindestens 50 Gew.-% kleiner 70 μm aufweist.
- 5 6. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Bindemittel b) ein Trockenbindemittel ist.
- 10 7. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Bindemittel b) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Stärke, Zellulose, modifizierte Zellulose, Copolymere von Polyvinylpyrrolidon mit Polyvinylacetat oder Mischungen derselben.
- 15 8. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der wenigstens eine Füllstoff c) ein anorganischer oder organischer Füllstoff ist.
- 20 9. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff c) ausgewählt ist aus der Gruppe Kieselsäure, pyrogene Kieselsäure, gefällte Kieselsäure, Kaolin, Calciumcarbonat, Zinkoxid, Aluminiumoxid, Titandioxid, Siliziumdioxid, Aluminiumhydroxid, kolloidales Siliziumdioxid oder Mischungen
- 25 derselben.
10. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff e) Primärteilchen mit einer Partikelgrösse, bezogen auf den Gesamtanteil an Füllstoff, von
- 30 mindestens 90 Gew.-% kleiner 1 μm und weiter bevorzugt von mindestens 90 Gew.-% kleiner 0,75 μm aufweist.

11. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff c) eine spezifische Oberfläche (BET) von mehr als 100 m²/g aufweist.
- 5 12. Die Zusammensetzung nach wenigstens einem der vorgenannten Patentansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weitere Zusatzstoffe d) wie mikrokristalline Zellulose, Lactose, Zerfallsbeschleuniger, Schmiermittel und/oder Antioxidantien enthält.
- 10 13. Die Verwendung der Zusammensetzung gemäss wenigstens einem der Patentansprüche 1 bis 12 zur Herstellung einer oralen Darreichungsform.
14. Orale Darreichungsform enthaltend die Zusammensetzung gemäss wenigstens einem der Patentansprüche 1 bis 12.
- 15 15. Die Zusammensetzung gemäss wenigstens einem der Patentansprüche 1 bis 12 zur Anwendung in der Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen.