PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

(51) Internationale Patentklassifikation 3 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 83/ 00809
A61K 31/715; C08L 5/16	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. März 1983 (17.03.83)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/HU82/00043

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. September 1982 (09.09.82)

(31) Prioritätsaktenzeichen: 2586/81

(32) Prioritätsdatum: 9. September 1981 (09.09.81)

(33) Prioritätsland: HU

(71) Anmelder: CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT. [HU/HU]; Tóutca 1-5, H-1045 Budapest IV (HU).

(72) Erfinder: SZEJTLI, József ; Endrődi S. u. 38-40, H-1026 Budapest (HU). FENYVESI, Éva ; Lisznyai ut 24, H-1016 Budapest (HU). DÓSA, Éva, B. ; Erdőalja u. 52, H-1037 Budapest (HU). WAGNER, Ildikó ; Sallai u. 6, H-1136 Budapest (HU). ANTAL, Balázs ; Damjanich u. 42, H-1071 Budapest (HU). KALLÓI, Katalin ; Bertalan L. u. 22, H-1111 Budapest (HU). VIRÁG, Sándor ; Sallai u. 29, H-1136 Budapest (HU).

(74) Anwalt: PATENTBUREAU DANUBIA; Bajcsy-Zsilinszky ut 16, P.O. Box 198, H-1368 Budapest 5 (HU).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP.

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF TABLETS WHICH RAPIDLY DISINTEGRATE IN AN AQUEOUS MEDIUM

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON IN WÄSSRIGEM MEDIUM RASCH ZERFALLENDEN TABLETTEN

(57) Abstract

The method comprises the mixing of active substances and excipients, granulating and compressing them. 1 to 10 % by weight, based on the mixture weight, of a water-swellable cyclodextrine polymer or of a polymer foam of cyclodextrine, is added to the powder mixture containing the active ingredient and the excipients. As an active ingredient, any active ingredient used in general in the composition of tablets may be added.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von in wässrigem Medium schnell zerfallenden Tabletten durch Vermischen der Wirkstoffe und üblichen Formulierungshilfsstoffe, Granulieren und darauffolgendes Pressen. Nach dem erfindungsgemässen Verfahren wird den, den Wirkstoff und übliche Formulierungshilfsstoffe enthaltenden Pulvermischungen in einer Menge von 1-10 Gew. % - auf das Gewicht der Pulvermischung gerechnet - ein im Wasser schwellbares Cyclodextrinpolymer oder Cyclodextrinschaumpolymer zugegeben. Als Wirkstoff können beliebige, in Tablettenform übrigens verwendbare Wirkstoffe eingesetzt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea
AU	Australien	**LI**	Liechtenstein
BE	Belgien	**LK**	Sri Lanka
BR	Brasilien	**LU**	Luxemburg
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**MC**	Monaco
CG	Kongo	**MG**	Madagaskar
CH	Schweiz	**MW**	Malawi
CM	Kamerun	**NL**	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	**NO**	Norwegen
DK	Dänemark	**RO**	Rumania
FI	Finnland	**SE**	Schweden
FR	Frankreich	**SN**	Senegal
GA	Gabun	**SU**	Soviet Union
GB	Vereinigtes Königreich	**TD**	Tschad
HU	Ungarn	**TG**	Togo
JP	Japan	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika

Verfahren zur Herstellung von in wäßrigem Medium zerfallenden Tabletten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in wäßrigem Medium rasch zerfallenden Tabletten.

Es ist bekannt, daß die am einfachsten behandelbaren und am meisten verbreiteten Formulierungsformen der pharmazeutischen Präparate die Tabletten und Dragées (weiterhin "Tabletten" genannt) sind. Der wesentliche Vorteil der Tabletten besteht darin, daß die zu verabreichende Dosis durch einfache Durchzählung der Verabreichungseinheiten leicht und auf reproduzierbare Weise getrennt werden kann.

In Folge der Adhäsionseigenschaften und Wirkungsstärke der Wirkstoffe können die Tabletten in meisten Fällen durch Tablettieren des Wirkstoffes per se nicht hergestellt werden. Zur Herstellung von Tabletten von geeigneter Größe muß der Wirkstoff mit Füllstoffen "verdünnt" werden. Zur Einstellung der geeigneten Fließbarkeit der Tabletten und Erhaltung der geeigneten Farbe, des gewünschten Geschmackes, der Reaktion und zum Schutz gegenüber Oxydation werden dem Wirkstoff weitere Zusatzstoffe zugefügt.

Es ist sehr wichtig, daß die Tabletten im Organismus an der entsprechenden Stelle des Verdauungstraktes unter Einwirkung des Magensaftes bzw. Darmsaftes baldmöglichst zerfallen sollen bzw. der Wirkstoff bald freigesetzt werden soll. Zur Einstellung der Zerfallzeit werden die sogenannten Desintegrierungsmittel verwendet.

Gegenüber den Desintegrierungsmitteln werden die folgenden Anforderungen gestellt: diese Substanzen

sollen in großem Maße schwellbar sein, kapillaraktiv, hygroskopisch und gegenüber den Wirkstoffen der Tabletten inert sein und sollen die mechanische Festigkeit und Verschleißfestigkeit der Tabletten nachteilig nicht beeinflußen.

Die bekannten Desintegrierungsmittel (Maisstärke, mikrokristalline Zellulose, mit Formaldehyd vernetztes Kasein, vernetztes Polyvinylpyrrolidon usw.) entsprechenden den obigen Anforderungen nur teilweise. Die bekannten Desintegrierungsmittel üben die günstige zerfallende Wirkung nur in großen Mengen aus, so daß ihre Anwendung zu kostspielig ist. Unter Anwendung einer, eine gute zerfallende Wirkung ausübenden Menge des Desintegrierungsmittels wird die mechanische Festigkeit der Tabletten herabgesetzt und die Verschleißverluste der Tabletten werden erhöht.

Nach der japanischen KOKAI Nr. 54,011,226 wird die Anwendung von nieder substituierter Hydroxypropylzellulose als Desintegrierungsmittel vorgeschlagen. Nach der US Patentschrift Nr. 4,086,335 wird bei der Herstellung von veterinären Tabletten als Desintegrierungsmittel Kitin eingesetzt.

Das Ziel der Erfindung ist die Ausarbeitung eines Verfahrens zur Herstellung von in wäßrigem Medium rasch zerfallbaren, in trockenem Zustand jedoch festen verschleißfesten Tabletten.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der, den Wirkstoff und übliche Formulierungshilfstoffe enthaltenden Pulvermischung - gegebenenfalls vor oder nach Granulieren - im Wasser schwellbares Cyclodextrinpolymer oder Cyclodextrinschaumpolymer in einer Menge von 1-10 Gew.%, auf das Gewicht der Pulvermischung bezogen, zugesetzt, wonach das erhaltene Gemisch in an sich bekannter Weise erwünschtenfalls nach Granulieren zu Tabletten gepreßt wird.

BUREAU OMPI

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Desintegrierungsmittel sind mit beliebigen Wirkstoffen und Zusatzstoffen kompatibel und können bei der Herstellung von Tabletten beliebiger Zusammensetzung verwendet werden, sie schwellen in wäßrigem Medium äußerst schnell unter Wasseraufnahme. Die erfindungsgemäßen Desintegrierungsmittel stehen der Einwirkung von Verdauungssaften wider, werden aus dem Organismus in unveränderter Form ohne Absorption ausgeschieden und verursachen keine Toxizitätsprobleme. Diese Desintegrierungsmittel setzen in den verwendeten Konzentrationen die Festigkeit der Tabletten in betrachtlicherweise nicht herab und erhöhen den Verschlußverlust der Tabletten nicht.

Im Gegensatz zu den bekannten, auf diesem Anwendungsgebiet früher eingesetzten Hilfsstoffen bewahren die erfindungsgemäßen Desintegrierungsmittel die komplexbildenden Eigenschaften der anwesenden Cyclodextrine und sind dazu fähig einen Teil des bei dem Zerfall der Tablette freigewordenen Wirkstoffes zu binden und darauffolgend durch langsame Abgabe desselben die Absorption des Wirkstoffes einheitlich zu machen.

Die anwendbaren Cyclodextrinpolymere oder Schaumpolymere können 20-80 % gebundenes Cyclodextrin enthalten. Als Cyclodextrin kann α-, ß- oder γ Cyclodextrin verwendet werden, entweder in unsubstituierter oder durch verschiedene Gruppen (z. B. Amino oder Carboxy) substituierter Form.

Zur Herstellung der bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Cyclodextrinpolymere sind mehrere Verfahren bekannt (belgische Patentschrift Nr. 877,653). Das wesentliche und gemeinsame Merkmal dieser Methoden besteht darin, daß Cyclodextrin in einem alkalischen-wäßrigen Medium - gegebenenfalls in Gegen-

BUREAU OMPI WIPO

wart von, die physikalischen Eigenschaften des Produktes beeinflußenden Zusatzstoffen - mit bifunktionellen Verbindungen (z. B. Epichlorhydrin oder bis-/Epoxyalkyl/--äther) vernetzt wird. Bei der Herstellung von Schaumpolymeren wird das Produkt durch Zugabe von schaumbildenden Mitteln (Treibstoffen) geschäumt (ungarische Patentanmeldung mit dem amtlichen Aktenzeichen 1188/81).

Als Wirkstoff können beliebige, in Tablettenform übrigens verwendbare Wirkstoffe verwendet werden.

Die Tablettierenverfahren bzw. die Vorbereitung des zu tablettierenden Gemisches kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden der Wirkstoff und die üblichen Zusatzstoffe (Füllstoffe, Verdünnungs-, Stabiliserungs-, Gleit- und Bindemittel, gegebenenfalls Aromastoffe, Farbstoffe, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes und des osmotischen Druckes usw.) nach Pulverisierung zu einer homogenen Pulvermischung überführt, wonach dieser Pulvermischung 1-10 Gew.% Cyclodextrinpolymer bzw. Cyclodextrinschaumpolymer zugegeben werden und die Mischung nach erneuter Homogenisierung mit Hilfe einer geeigneten Tablettierungsmaschine zu Tabletten gepreßt wird. Nach einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die, den Wirkstoff und die üblichen Zusatzstoffe enthaltende Mischung zuerst in an sich bekannter Weise granuliert, worauf dem getrockneten Granulat 1-10 Gew. % Cyclodextrinpolymer bzw. Schaumpolymer zugefügt werden.

Bei dem Tablettieren kann beliebiger Druck verwendet werden.

Die so erhaltenen Tabletten können in an sich bekannter Weise in Dragées überführt werden. Man kann z. B. so verfahren, daß man durch Pressen sogenannte

BUREAU OMPI WIPO

Dragéekerne ausbildet und diese in einem Dragéekessel mit der gegebenenfalls gefärbten und das Dragée enterosolvent machenden oder äußeren Schutzglasur versieht.

Weitere Einzelheiten des erfindungsgemäßen Verfahrens sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen ohne den Schutzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

Es werden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

Avicel pH 102	91,6 g
Talk	1,8 g
Magnesiumstearat	1,8 g
Desintegrierungsmittel	4,8 g

Das "Avicel pH 102" ist eine mikrokristalline Zellulose (Herstellerfirma FMC Corporation, Philadelphia USA).

Als Desintegrierungsmittel können z. B. die folgenden Stoffe eingesetzt werden: Maisstärke, Ultraamilopektin, "Esma Spreng" (mit Formaldehyd vernetztes Kasein, Herstellerfirma: Edelfettwerke, Werner Schlüter, Hamburg BRD), "Polyplasdone XL" (vernetztes Polyvinylpyrolidon, Herstellerfirma GAF Corporation, New-York, USA), Cyclodextrinschaumpolymer.

Die Komponenten werden in einem Becken 15 Minuten lang homogenisiert. Der Feuchtigkeitsgehalt der Muster beträgt 3,5-4,2 % (bei 80 °C, binnen 15 Minuten abgegebene Feuchtigkeit), Fließbarkeit 260-310 ml/Minute (nach der ASTM-Methode gemessen; Beschreibung der Methode s. Kedvessy: Arzneimitteltechnologie, Medicina Verlag, Budapest 1978). Das Tablettieren wird auf einem Rotationstablettierungsmaschine (Typ HORN DR 23, Herstellerfirma: Horn) mit"mäßigem" und

BUREAU OMPI WIPO

"großem" Druck durchgeführt (diese Druckwerte sind an der Maschine einstellbare Stufen). Das Durchmesser der erhaltenen Tabletten beträgt 11 mm, durchschnittliches Gewicht 0,27 g, Form: glatt-konvex. Die Drehzahl der Maschine beträgt 10 pro Minute. Die Höhe der Tabletten beträgt 3,4 mm bei "mäßigem" Druck bzw. 3,0 mm bei "großem" Druck. Die Kontrolltabletten enthalten anstatt des Desintegrierungsmittels "Avicel pH 102". Die erhaltenen Ergebnisse werden in der Tabelle I zusammengefaßt. In der oberen Reihe werden die bei "mäßigem" Druck und in der unteren Reihe die bei "großem" Druck erhaltenen Werte angegeben.

Tabelle I

	Kontrolle	Cyclodextrin Schaumpulver	Maisstärke	Ultraamylopektin	Esma Spreng	Polyplasdone
Durchschnittliche Bruchfestigkeit (kp) (ERWEKA)	6,1 8,1	6,9 9,5	4,1 7,4	7,2 8,4	6,6 9,6	8,0 9,6
Zerfallzeit (Min) (USP XIX)	45 65	1 9	19 60	2 57	4 38	2 3
Tablettenmodul *	0,1 0,13	6,9 1,05	0,2 0,12	3,6 0,15	1,7 0,25	4,0 3,2
Zerfall koefficient **	45 7,2	1 1	19 6,7	2 6,3	4 1,2	2 0,33

* Tablettenmodul = $\frac{\text{durchschnittliche Bruchfestigkeit/kp/}}{\text{durchschnittliche Zerfallzeit (Min)}}$

** die auf die Zerfallzeit der mit Cyclodestrinschaumpolymer hergestellten Tabletten bezogene Zerfallzeit

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

Beispiel 2

Es werden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

Desintegrierungsmittel	0	2,5	5,0	7,5	10
Avicel pH 102	96,5	94,0	91,5	89,0	86,5
Talk	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Magnesiumstearat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Aus der Mischung werden auf einer Manesty BB-BB Maschine Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm gepreßt. Die Zerfallzeit der Tabletten wird in Wasser bestimmt. Die gemessenen Zerfallzeiten (in Minuten) werden in der Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Desintegrierungsmittel %	0,0	2,5	5,0	7,5	10,0
Cyklodextrin-schaumpolymer		3,3	0,7	0,5	0,3
Maisstärke		25,0	16,6	13,5	9,3
Esma Spreng		9,6	3,5	6,0	1,0
Polyplasdone XL		6,1	3,5	0,5	0,5

Beispiel 3

Es wird eine Pulvermischung folgender Zusammensetzung hergestellt:

ß-Cyclodextrinschaumpolymer (Carboxygruppengehalt 1,3 %)	2,5 g	0,0 g
ß-Cyclodextrinschaumpolymer (Aminogruppengehalt 1,5 %)	0,0 g	2,5 g
Avicel pH 102	94,0 g	94,0 g
Magnesiumstearat	2,0 g	2,0 g
Talk	1,5 g	1,5 g
	100,0 g	100,0 g

BUREAU OMPI WIPO

Aus dieser Pulvermischung werden unter einem Druck von 9,8 . 10^8 Pa Tabletten mit einem Gewicht von 0,5 g gepreßt. Die durchschnittliche Bruchfestigkeit der Tabletten ist höher als 12 kp (mit einem ERWEKA-Apparat gemessen). Die durchschnittliche Zerfallzeit der Carboxygruppen enthaltenden Tabletten beträgt 5,5 Minuten, wobei dieselbe der Aminogruppen enthaltenden Tabletten 6,5 Minuten ist.

Beispiel 4

Es werden zwei Pulvermischungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

α-Cyclodextrinschaumpolymer (Carboxygruppengehalt 1 %)	4,0 g	0,0 g
α-Cyclodextrinschaumpolymer (Aminogruppengehalt 1,2 %)	0,0 g	4,0 g
Avicel pH 102	92,0 g	92,0 g
Talk	1,5 g	1,5 g
Magnesiumstearat	2,5 g	2,5 g
	100,0 g	100,0 g

Aus dieser Pulvermischung werden auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise Tabletten gepreßt. Die durchschnittliche Zerfallzeit der Tabletten ist im Wasser weniger als 5 Minuten.

Beispiel 5

Es werden zwei Pulvermischungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

Tolbutamid [1-Butyl-3-(4-toluol--sulfonyl)-harnstoff]	84,0 g	84,0 g
Polyvinylpyrrolidon	3,0 g	3,0 g
Cyclodextrinschaumpolymer	10,0 g	0,0 g
Maisstärke	0,0	10,0 g
Talk	1,5 g	1,5 g
Magnesiumstearat	1,5 g	1,5 g
	100,0 g	100,0 g

Die Pulvermischungen werden auf bekannte Weise mit 96 Vol. %-igem Äthanol granuliert und getrocknet.

Die Kennzeichen des Granulats sind wie folgt:

Volumengewicht (g/ml)	0,34	0,33
Fließbarkeit (sec/100 ml)	8,0	9,0

Aus den Granulaten werden Tabletten (Gewicht 0,6 g, Durchmesser 13 mm) gepreßt.

Die Kennzeichen der Tabletten sind wie folgt:

Höhe (mm)	4,12-3,98	3,96-3,81
Durchschnittliche Festigkeit (kp)	5,8	7,9
Zerfallzeit (Sek)	210	1800
Verschleißverlust (%)	0,16	5,0
Tablettenmodul	1,66	0,26

Es geht den obigen Angaben ersichtlich, daß die Zerfallzeit der erfindungsgemäß hergestellten Tabletten etwa achtmal kürzer als dieselbe der Kontrolltabletten und der Verscheißverlust mehr, als dreißigmal geringer ist.

Beispiel 6

Es werden Pulvermischungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

Carbutamid (1-Butyl-3-sulfanyl--harnstoff)	86,0 g	86,0 g
Maisstärke	3,6 g	8,6 g

Die Pulvermischung wird mit 16 ml einer 2 %-igen wäßrigen weißen Gelatinelösung granuliert, die Granalien werden getrocknet und mit den nachstehenden Komponenten homogenisiert:

ß-Cyclodextrinschaumpolymer	5,0 g	0,0 g
Talk	1,7 g	1,7 g
Magnesiumstearat	1,7 g	1,7 g

Aus dem erhaltenen Homogenisat werden Tabletten mit einem Durchmesser von 13 mm und einem

BUREAU OMPI WIPO

Gewicht von 0,58 g hergestellt.

Die Kennzeichen der Tabletten sind wie folgt:

Durchschnittliche Festigkeit (kp)	4,5	4,0
Zerfallzeit (Sek.)	300	420
Durchschnittlicher Verschleißverlust (%)	0,45	0,45
Tablettenmodul	0,9	0,57

Beispiel 7

Es werden zwei Pulvermischungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

Hydrochlorothiazid (6-Chlor--3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1--dioxyd)	19 g	19 g
Pulvergetrocknete Laktose	60 g	60 g
Avicel pH 102	12 g	12 g
α-Cyclodextrinschaumpolymer	5 g	0 g
Esma Spreng	0 g	5 g
Magnesiumstearat	3 g	3 g
Carbowax 6000 (Polyäthylenglykol mit einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von 6000)	1 g	1 g
	100 g	100 g

Die erhaltenen Mischungen werden homogenisiert und zu Tabletten mit einem Gewicht von 0,13 g und einem Durchmesser von 7 mm gepreßt. Die Kennzeichen der Tabletten sind wie folgt:

Durchschnittliche Festigkeit (kp)	3,5	3,2
Durchschnittliche Zerfallzeit (Sek.)	120	120
Durchschnittlicher Verschleißverlust (%)	0,1	0,3
Tablettenmodul	1,75	1,75

BUREAU OMPI WIPO

Beispiel 8

Es werden zwei Pulvermischungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

Novamidoazofen[N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-aminomethansulfonsäure	66,6 g	66,6 g
Laktose	23,4 g	23,4 g

Die Pulvermischung wird mit einer 70 %-igen ätherischen Lösung von 3,0 g Polyvinyl-Pyrrolidon nach dem Fluidisierungssprühverfahren granuliert. Den erhaltenen Granalien werden die folgenden Substanzen zugemischt:

ß-Cyclodextrin Blockpolymer (in Pulverform)	5,0 g	0,0 g
Ultraamylopektin	0,0 g	5,0 g
Talk	0,5 g	0,5 g
Magnesiumstearat	1,5 g	1,5 g

Die so erhaltene Mischung wird homogenisiert und zu Tabletten (Durchmesser 13 mm, Gewicht 750 mg) gepreßt. Die Kennzeichen der Tabletten sind wie folgt:

Durchschnittliche Festigkeit (Kp)	4,0	4,5
Durchschnittliche Zerfallzeit (Sek.)	480	720
Durchschnittlicher Verschleißverlust (%)	0,6	0,6
Tablettenmodul	0,5	0,36

Beispiel 9

Es werden zwei Pulvermischungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

BUREAU OMPI WIPO

Etambutol-dihydrochlorid [(+)-N,N'-Äthylen-bis-(2-amino-butan-1-ol)-dihydrochlorid]	33,3 g	33,3 g
Wasserfreie Laktose	45,0 g	45,0 g
Avicel pH 102	13,0 g	13,0 g
γ-Cyclodextrin Blockpolymer (Pulver)	6,0 g	0,0 g
Esma Spreng	0,0 g	6,0 g
Carbowax 6000 (Polyäthylenglykol mit einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von 6000)	2,0 g	2,0 g
Magnesiumstearat	0,7 g	0,7 g
	100,0 g	100,0 g

Die Pulvermischung wird homogenisiert und zu Tabletten (Durchmesser 10 mm, Gewicht 0,3 g) gepreßt. Die Kennzeichen der Tabletten sind wie folgt:

Durchschnittliche Festigkeit (kp)	5,0	4,5
Durchschnittliche Zerfallzeit (Sek)	120	900
Durchschnittlicher Verschleißverlust (%)	0,2	0,6
Tablettenmodul	2,5	0,3

Das nach den Beispielen verwendete Cyclodextrinblockpolymer wird nach dem, in der unter Nr. T/19626 bekanntgemachten ungarischen Patentanmeldung mit dem amtlichen Aktenzeichen CI-1845 beschriebenen Verfahren hergestellt. Bei der Herstellung der Cyclodextrinschaumpolymere wird der selbe Weg eingeschlagen mit der Ausnahme der in der ungarischen Patentanmeldung mit dem amtlichen Aktenzeichen Nr. 1188/81 beschriebenen Änderungen. Am Ende der Vorpolymerisation werden nämlich dem Reaktionsgemisch kernbildende (z. B. Porzellanpul-

ver) und schaumbildende Mittel (z. B. Distickstoffoxyd, Dichloräthan, Natriumcarbonat + Schwefelsäure usw.) zugegeben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von im wäßrigen Medium rasch zerfallenden Tabletten durch Vermischen von Wirkstoff und üblichen Formulierungshilfsstoffen, Granulieren und Pressen, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man den, den Wirkstoff und übliche Formulierungshilfsstoffe enthaltenden Pulvermischungen - erwünschtenfalls vor oder nach Granulieren - ein in Wasser schwellbares Cyclodextrinpolymer oder Cyclodextrinschaumpolymer in einer Menge von 1-10 Gew. % - auf das Gewicht der Pulvermischung bezogen - zugibt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Cyclodextrinpolymer ein im Wasser schwellbares Cyclodextrin-Alkohol Kopolymer verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man der Pulvermischung ein Cyclodextrinschaumpolymer zugibt.

4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Cyclodextrin ein, α-Cyclodextrin enthaltendes Polymer verwendet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Cyclodextrin ein, ß-Cyclodextrin enthaltendes Polymer verwendet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Cyclodextrin ein, γ-Cyclodextrin enthaltendes Polymer verwendet.

7. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß

BUREAU OMPI WIPO

man als Cyclodextrin ein, unsubstituiertes Cyclodextrin enthaltendes Polymer verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Cyclodextrin ein, substituiertes, gegebenenfalls amino- oder carboxysubstituiertes Cyclodextrin enthaltendes Polymer verwendet.

9. Komposition zur Herstellung von in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Tabletten, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß es neben dem Wirkstoff und den üblichen Formulierungshilfsstoffen ein im Wasser schwellbares Cyclodextrinpolymer oder Cyclodextrinschaumpolymer in einer Menge von 1-10 Gew. % enthält.

10. Verfahren zur Herstellung von in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Tabletten, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Desintegrirungsmittel in einer Menge von 1-10 Gew. % ein im Wasser schwellbares Cyclodextrinpolymer oder Cyclodextrinschaumpolymer verwendet.

BUREAU OMPI INTERNATIONAL

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/HU82/00043

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [3]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

A 61 K 31/715, C 08 L 5/16

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [4]

Classification System	Classification Symbols
IPC[3]	A 61 K 31/715 , C 0 8 L 5/16

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [5]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [14]

Category *	Citation of Document, [16] with indication, where appropriate, of the relevant passages [17]	Relevant to Claim No. [18]
A	US, A, 4169079 (Iwao Tabushi u.a.), 25 September 1979 (25.09.79)	1-10
A	US, A, 4274985 (Jozsef Szejtli u.a.) 23 June 1981 (23.06.81)	1-10

* Special categories of cited documents: [15]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search [2]	Date of Mailing of this International Search Report [2]
26 November 1982 (26.11.82)	22 December 1982 (22.12.82)
International Searching Authority [1]	**Signature of Authorized Officer [20]**
USSR–STATE COMMITTEE FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/HU82/00043

I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[3]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC

A61K 31/715, C08L 5/16

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff[4]

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
IPK[3]	A61K 31/715, C08L5/16

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen[5]

III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN[14]

Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung,[16] mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile[17]	Betr. Anspruch Nr.[18]
A	US, A, 4169079 (Iwao Tabushi u.a.), 25 September 1979 (25.09.79)	1-10
A	US, A, 4274985 (Jozsef Szejtli u.a.) 23 June 1981 (23.06.81)	1-10

+ Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen:[15]

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert
"E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist
"L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist
"T" Spätere Veröffentlichung die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des tatsächlichen Abschlusses der Internationalen Recherche[2]	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts[2]
26 November 1982 (26.11.82)	22 Dezember 1982 (22.12.82)
Internationale Recherchenbehörde[1]	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten[20]
ISA/SU	(L. Komarowa)

Formblatt PCT / ISA / 210 (Blatt 2) (Oktober 1977)