



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 31 498 T2 2007.03.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 104 288 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 31 498.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/18400**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 941 105.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/009090**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.03.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/16 (2006.01)**

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

96265 P	12.08.1998	US
372738	11.08.1999	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Cima Labs Inc., Eden Prairie, Minn., US

(72) Erfinder:

**SIEBERT, M., John, Eden Prairie, MN 55347, US;
KHANKARI, K., Rajendra, Maple Grove, MN 55311,
US; KOSITPRAPA, Unchalee, Davie, FL 33314, US;
PATHER, Indiran, S., Plymouth, MN 55441, US**

(74) Vertreter:

Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

(54) Bezeichnung: **ORAL ZERSETZBARE TABLETTE MIT AUSBILDUNG EINES ZÄHEN SCHLEIMS**

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

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die Erfindung betrifft die Gebiete der Pharmazie und Medizin und oral zersetzbare Dosierungsformen für die Zufuhr von Mikrokapseln mit verzögerter oder verlängerter Freisetzung und/oder beschichteten oder unbeschichteten Arzneistoffteilchen mit sofortiger Freisetzung.

STAND DER TECHNIK

[0002] Es sind viele Formulierungen für die Verabreichung für Formen verschiedener Medikamente mit verlängerter oder verzögerter Freisetzung bekannt. Ein übliches Verfahren beinhaltet die Verabreichung von mikroverkapselten oder auf andere Weise beschichteten Arzneistoffsubstanzen. Die Beschichtung kann erodierbar oder zersetzbar sein oder sie kann selektiv porös sein, wodurch die Freisetzung oder Diffusion des darin enthaltenen Arzneistoffs wirksam gesteuert wird. Die Verabreichung derartiger Teilchen ist nicht ohne Komplexität. Die Tablettierung kann die Teilchen zerstören, was ihre anderenfalls vorausgeplante Arzneistoffverabreichungsgeschwindigkeit stört. Suspensions- oder flüssige Vehikeln können wünschenswert sein, aber die Möglichkeit für ein Auslecken des Arzneistoffs ist erhöht. Kapseln, die Granalien oder Perlen enthalten, können eine Alternative sein. Jedoch fügt jede neue Beschichtungsstufe eine zusätzliche Komplexität ein und kann das Gesamt-Freisetzungsprofil des Arzneistoffs modifizieren.

[0003] In der Tat ist dieses letztgenannte Problem auch bei Tabletten üblich. Obwohl viel Sorgfalt walten gelassen werden kann, dass der mikroverkapselte Arzneistoff mit einer gewissen Geschwindigkeit freigesetzt wird, kann die Anordnung von ausreichendem Material in einer harten Tablette zur Einnahme das Freisetzungsprofil verändern. Der Körper nimmt einige Zeit in Anspruch, um die Tablette ausreichend zu verdauen und zu ermöglichen, dass sie sich in ihre Komponententeile auflöst oder zersetzt, wodurch die Mikrokapsel oder Mikroteilchen freigesetzt werden. Dies fügt dem Freisetzungsprofil eine zusätzliche Variable hinzu und macht die Formulierung signifikant kompliziert.

[0004] Ein Verfahren zum Angehen dieser Komplikationen besteht in der Bereitstellung von rasch im Mund zerfallenden Tabletten. Diese Tabletten zerfallen im Mund und setzen die Mikrokapseln oder Mikroteilchen frei, die dann geschluckt werden können. Im Wesentlichen ist die Tablette zur Beförderung der mikroverkapselten Materialien in den Körper nützlich. Jedoch zerfällt sie ausreichend rasch, so dass sie kein Hindernis oder kein signifikanter Faktor im Gesamt-Freisetzungsprofil wird. Durch die Verwendung dieser Technik wären idealerweise die Freisetzungsgeschwindigkeit und das Freisetzungsprofil des Arzneistoffs identisch mit jenen einer Standard-Tablette, die eingenommen wird, oder mit jenen einer äquivalenten Menge an Mikroteilchen, die geschluckt werden.

[0005] Die WO-A-96/29993 offenbart eine Tablette, die im Mund zerfällt und beschichtetes Aspirin, Lactose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und ein aufschäumendes Paar umfasst. Die Viskosität der zeretzten Tablette liegt zwischen 20 und 4000 mPa·s.

[0006] Nichtsdestoweniger gibt es einen beträchtlichen Spielraum für eine Verbesserung. Mikrokapseln und Mikroteilchen mit verzögerter Freisetzung oder verlängerter Freisetzung tendieren dazu, relativ größer zu sein, und sind häufig relativ hart. Wenn ein Zufuhrsystem im Mund verwendet wird, werden diese Teilchen dann im Mund freigesetzt und erzeugen ein sandiges oder kiesiges Gefühl. Dieses Gefühl wird durch große Mengen an mikroverkapselten Materialien und/oder den Einschluss von relativ größeren, für den Tastsinn bedeutenderen Teilchen verstärkt. Es ist ein Ziel der Erfindung, dieses Problem anzusprechen.

[0007] Man stößt auf andere Probleme bei der Formulierung von oral zersetzbaren Tabletten mit sofortiger Freisetzung, insbesondere jenen, die geschmacksmaskierte Arzneistoffsubstanzen enthalten. Diese Probleme umfassen eine "lokale Akkumulation". Bei der Zersetzung im Mund können lokale Akkumulationen von Pulver stattfinden, die nicht sofort geschluckt werden. Pulver kann an verschiedenen Teilen der Mundhöhle, wie der Zunge, den Schleimhäuten und zwischen den Zähnen haften. Diese lokalen Akkumulationen von Pulver können ein unangenehmes Mundgefühl hervorrufen. Darüber hinaus ermöglicht, wenn die Dosierungsform unangenehm schmeckende Arzneistoffteilchen enthält, die mittels einer Beschichtung geschmacksmaskiert sind, die Haftung in der Mundhöhle eine größere Möglichkeit für die Auflösung der Beschichtung und daher die Freisetzung des Arzneistoffs in der Mundhöhle. Der aufgelöste Arzneistoff diffundiert durch den Speichel und erreicht die Geschmacksknospen, was zur Folge hat, dass der Patient einen unangenehmen Geschmack erfährt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Die vorliegende Erfindung löst diese Probleme durch Bereitstellung einer oral zersetzbaren Tablette, die zur Verwendung bei der Zufuhr von Formulierungen mit verzögerter oder verlängerter Freisetzung von beschichteten Granalien, beschichteten Teilchen oder Mikrokapseln geeignet ist. Die Erfindung ist in den beigefügten Ansprüchen 1 und 2 definiert. Weitere Merkmale sind in den Unteransprüchen 3–20 definiert.

[0009] Die Anmelder haben gefunden, dass ein Verfahren zum Ansprechen der Empfindung eines unangenehmen Geschmacks, welcher die Verwendung von beschichteten Formulierungen mit verzögerter oder verlängerter Freisetzung begleiten kann, darin besteht, dass man ein Material bereitstellt, das sich im Mund so zersetzt oder auflöst, dass eine relativ viskose Aufschlammung mit Speichel gebildet wird. Diese viskose Speichelaufschlammung trägt dazu bei, die Teilchen als eine lose, aber zusammenhängende Masse zu enthalten, wodurch verhindert wird, dass die Teilchen sich im ganzen Mund, d.h. unter der Zunge, zwischen dem Zahnfleisch und den Lippen usw. verteilen. Dies sorgt demgemäß für eine stark verbesserte organoleptische Empfindung. Dies wird erzielt, indem man eine im Mund zersetzbare Formulierung (oral zersetzbare Tabletten, Kapseln usw.) bereitstellt, welche einen Viskositätsverstärker im Mund einschließt, der für ein angenehmes Mundgefühl sorgt und dazu beiträgt zu bewirken, dass die einzelnen Teilchen miteinander und mit Speichel assoziieren, wodurch die Teilchen mit verlängerter Freisetzung einer Speichelmasse mit erhöhter Viskosität einverleibt werden. Dies wiederum ermöglicht, dass die Teilchen zusammen bleiben und glatt gleiten und leicht geschluckt werden. Bei dem Material zur Verstärkung der Viskosität im Mund kann es sich zum Beispiel um ein in situ gebildetes Gel oder ein Material wie Gummis oder um verschiedene Polymere handeln. Mischungen werden ebenfalls in Betracht gezogen.

[0010] Die Tablette enthält bevorzugt zwischen 10 und 80 % eines Beschichtungsmaterials zur verlängerten Freisetzung, bezogen auf das Gewicht der Tablette. Aus Zweckmäßigkeitsgründen bezeichnen wir nachstehend diese beschichteten Materialien als "Mikrokapseln". Jedoch versteht es sich, dass dieser Ausdruck die Verwendung jedes Vehikels mit verlängerter, enterischer oder verzögerter Freisetzung in Betracht zieht, einschließlich Mikrogranalien, Granalien, Mikrokapseln, Teilchen, Mikroteilchen, Adsorbaten und dergleichen, die in der Industrie bekannt sind. In der Tat müssen diese teilchenförmigen Materialien, die hierin kollektiv als "Mikrokapseln" bezeichnet werden, nicht notwendigerweise überhaupt beschichtet sein, solange sie eine verzögerte Freisetzung erzielen können. Diese Mikrokapseln weisen im Allgemeinen eine Teilchengröße im Bereich von 0,05 bis 3 Millimeter (50 bis 3000 Mikrometer) auf und schließen zwischen 5 und 70 % eines Überzugs ein, bezogen auf das Gewicht der Mikrokapseln. Die Überzug ist ein Überzug zur verlängerten oder enterischen Freisetzung.

[0011] Die Tablette umfasst im Allgemeinen auch zwischen etwa 5 und etwa 60 % eines rasch auflösbaren Zucker- oder Zuckeralkohol-Füllstoffs. Der rasch auflösbare Zucker- oder Zuckeralkohol-Füllstoff weist eine Teilchengröße auf, die so ausgewählt ist, dass sie komplementär zu der Teilchengröße der Mikrokapseln ist und im Allgemeinen im Bereich von 0,3 bis 1,5 Millimeter (300 bis 1500 Mikrometer) liegt. Die Tablette umfasst auch zwischen 0 und 35 % eines Bindemittels, einschließlich unlöslicher Füllstoff-Bindemitteln, zwischen 1 und 40 % eines Sprengmittels; und zwischen 0 und 50 % eines aufschäumenden Paares. Der Zucker oder Zuckeralkohol, das Bindemittel, das Sprengmittel, und, falls vorhanden, das aufschäumende Paar sind alle in Mengen mit Bezug auf das Gewicht der fertigen Tablette vorgesehen.

[0012] Durch Verwendung der vorliegenden Erfindung kann man im Mund zersetzbare Tabletten entwickeln, welche unter einer Minute, bevorzugt unter 30 Sekunden im Mund zerfallen. Die so zerfallene Tablette setzt die Mikrokapseln mit verzögerter oder verlängerter Freisetzung im Mund frei. Die Verwendung des Viskositätsverstärkers trägt dazu bei, den verfügbaren Speichel, die Hilfsstoffe und die Mikroteilchen als integrierte Masse aufrechtzuerhalten. Jedoch bleibt die resultierende Aufschlammung sowohl leicht als auch angenehm zu schlucken.

[0013] Die vorliegende Erfindung löst deshalb die Probleme im Hinblick auf den Stand der Technik. Selbst bei relativ großen Mikrokapseln ist es möglich, eine Dosierungsform zu erhalten, die rasch im Mund zerfallen kann und dennoch ein angenehmes organoleptisches Mundgefühl zur Folge hat. Relativ große Mikrokapseln können ohne ein signifikantes Maß an Kauen, welches die Mikrokapseln zerbrechen und/oder ihr Freisetzungsprofil verändern könnte, im Mund freigesetzt werden. Die Mikrokapseln werden in einem losen Verbund zusammengebunden, welcher die Tendenz verringert, dass sie sich im ganzen Mund des Patienten verteilen, was eine Reizung, ein Unwohlsein und eine unangenehme organoleptische Empfindung hervorruft. Idealerweise wird das pharmakokinetische Verhalten des Arzneistoffs, der durch diese Dosierungsform verabreicht wird, anhand eines Vergleichs der direkten Verabreichung von gleichen Mengen an nicht tablettierte Mikrokapseln mit

verlängerter Freisetzung auf keinerlei Weise geändert. Wiederum tragen diese verbesserten organoleptischen Eigenschaften zusammen mit der Bequemlichkeit des raschen Zerfalls im Mund in großem Maß zur Sicherstellung der Compliance bei.

[0014] In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung, der mit dem gerade beschriebenen eng verwandt ist, stellt die vorliegende Erfindung eine Aufschlammung bereit, die im Mund eines Patienten nach der Anordnung einer Dosierungsform im Mund des Patienten erzeugt wird, um als ein bindendes Medium zu dienen, um gewisse nicht enterisch beschichtete aktive Bestandteile ohne verlängerte Freisetzung als eine Masse zusammenzuhalten, die leicht geschluckt werden kann. Dies verringert die Möglichkeit, dass die Teilchen oder Pulver an Schleimhäuten oder zwischen den Zähnen haften, was ein unangenehmes Mundgefühl und/oder einen unangenehmen Geschmack zurücklässt. Darüber hinaus müsste in dem Ausmaß, in dem irgendein beschichteter oder eingekapselter Arzneistoff die Beschichtung durchdringt, dieser auf eine viskose Speichelmischung treffen, durch welche der aufgelöste Arzneistoff diffundieren muss, um die Geschmacksknospen zu erreichen. Da die Diffusion durch das viskose Medium langsam ist, wird wenig, falls überhaupt, des Arzneistoffs geschmeckt, bevor er geschluckt wird. Diese verschiedenen Mechanismen verbessern die organoleptischen Eigenschaften des Medikaments. Natürlich wird die Verwendung sowohl der Mikrokapseln mit verzögerter Freisetzung als auch der Pulver in einer einzigen Dosierungsform in Betracht gezogen. Dies würde sowohl für eine sofortige Freisetzung des Arzneistoffs als auch für eine verzögerte Freisetzung sorgen.

[0015] Man erkennt, dass der Ausdruck "Pulver", wie er hierin verwendet wird, sowohl ein wahres Pulver als auch in Wahrheit kristalline Materialien, mikrogranulierte und granulierte Materialien, Agglomerate, Adsorbate und dergleichen in Betracht zieht. Zusätzlich ist, wenn diese Pulver auch beschichtet sind, die in Betracht gezogene Beschichtung eine Beschichtung mit rascher Freisetzung – eine, die dazu beitragen kann, eine wirksame Geschmacksmaskierung zu liefern, während sie für eine minimale Störung des normalen Auflösungsprofils des beschichteten aktiven Bestandteils sorgt. Idealerweise lösen, zerfallen diese Beschichtungen oder werden ausreichend porös, um die vollständige Freisetzung und Auflösung des beschichteten Arzneistoffs auf eine Weise zu ermöglichen, die im Einklang mit der Verabreichung des gleichen Arzneistoffs auf vollständig unbeschichtete Weise in Einklang steht. Natürlich sollte die Verwendung dieser "beschichteten Pulver" die Auflösungsgeschwindigkeiten des Arzneistoffs im Verdauungstrakt um nicht mehr als eine Stunde und bevorzugt um weniger als eine halbe Stunde verändern.

[0016] Auf diese Weise unterscheiden sich diese Pulver-Materialien von "Mikrokapseln" mit verlängerten, verzögerten oder enterischen Beschichtungen, wie hierin erörtert. Aus Zweckmäßigkeit werden diese beschichteten oder unbeschichteten Spezies hierin mit dem Ausdruck "Pulver" umfasst.

[0017] Weiter sind, während die verschiedenen Aspekte der vorliegenden Erfindung hauptsächlich im Hinblick auf die Verwendung von Mikrokapseln, d.h. Spezies mit verlängerter, enterischer oder verzögerter Freisetzung, beschrieben werden, die beschriebenen Formulierungen sowohl auf Mikrokapseln als auch auf Pulver anwendbar, falls nicht anders angemerkt. Deshalb kann zum Beispiel in einer speziellen Formulierung eine äquivalente Menge eines Pulvers anstelle einer äquivalenten Menge von Mikrokapseln eingesetzt werden. Natürlich können einige Anpassungen erforderlich sein, um den relativen Gewichtsunterschieden der verwendeten Überzüge Rechnung zu tragen. Jedoch sollte die Menge an unbeschichtetem Arzneistoff in jedem Fall äquivalent sein.

[0018] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Entdeckung einer interessanten Synergie, die zwischen der Verwendung von aufschäumenden Materialien in Kombination mit den hierin beschriebenen Dosierungsformen vorliegt. Zusätzlich zur normalen Rolle des Aufschäumens bei der Stimulierung der Speichelproduktion des Mundes, der Beschleunigung des Zerfalls, der Unterstützung der Geschmacksmaskierung, verstärkt die Anwesenheit des Aufschäumens in den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung tatsächlich die Gesamtleistung dieser Dosierungsformen. Man nimmt an, dass das Aufschäumen hilft, eine Triebkraft und Mischungswirkung bereitzustellen, welche die Geschwindigkeit erhöht, mit der die Viskosität der resultierenden Aufschlammung gebildet wird. Man nimmt auch an, dass das Aufschäumen dazu beiträgt, die Aufschlammung von der sich auflösenden und zerfallenden Oberfläche der Tablette fortzutragen, so dass die viskose Aufschlammung dieselbe nicht vollständig einkapselt und einen weiteren Zerfall verzögert. Es ist kein großes Aufschäumungsmaß erforderlich, um diese Ergebnisse zu erhalten, obwohl die organoleptischen Eigenschaften der Dosierungsformen auf der Grundlage der Menge an vorhandenem aufschäumendem Material deutlich geändert werden können.

BESTE WEISE ZUR DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0019] Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet "oral zersetzbar", dass die Tablette innerhalb von drei Minuten, bevorzugt innerhalb von zwei Minuten oder weniger und mehr bevorzugt innerhalb etwa einer Minute oder weniger im Wesentlichen in ihre Bestandteile (z.B. das Pulver, die Mikrokapseln und unlösliche Hilfsstoffe usw.) zerfällt. Bei sehr großen Tabletten, d.h. 2500 mg oder darüber, können mehr als drei erforderlich sein. Jedoch wird eine solche verlängerte Zertallszeit als in dem Ausdruck "im Wesentlichen zerfällt" enthalten betrachtet. "Auflösbar" oder "Auflösung" bezieht sich gemäß der vorliegenden Erfindung auf die Komponenten der Tablette der vorliegenden Erfindung, die im Wesentlichen in Wasser und in Speichel löslich sind. Mindestens 50 Gew.-% derartiger Bestandteile lösen sich, und bevorzugt innerhalb von 90 Sekunden, nachdem eine Tablette in den Mund eines Patienten gegeben worden ist.

[0020] Mikrokapseln gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen aktive Bestandteile, die in Form von beschichteten Teilchen, Mikroteilchen, Mikrokapseln, Granalien, Mikrogranalien, Adsorbaten usw. vorliegen und in einer Menge zwischen 10 und 80 %, bezogen auf das Gewicht der Tablette, bereitgestellt werden. Dies bedeutet, dass zwischen 10 und 80 % des Gewichts der fertigen Tablette aus Mikrokapseln besteht. Bevorzugter liegt die Menge an Mikrokapseln im Bereich zwischen 20–70 Gew.-%.

[0021] Diese Mikrokapseln sollten eine Teilchengröße im Bereich zwischen 0,05 bis 3 Millimeter (50 bis 3000 Mikrometer) und bevorzugter zwischen 0,3 bis 2 Millimeter (300 bis 2000 Mikrometer) aufweisen.

[0022] Von diesen Mikrokapseln bestehen 5 bis 70 Gew.-% der Mikrokapseln selbst aus dem enterischen Überzug zur verzögerten Freisetzung oder verlängerten Freisetzung. Vorzugsweise liegt die Menge des Überzugs, bezogen auf das Gewicht der Mikrokapseln, im Bereich von 10 bis 40 % und bevorzugter von 10 bis 20 %.

[0023] Der Überzug gemäß der vorliegenden Erfindung ist ein Überzug zur verlängerten oder enterischen Freisetzung. Unter verlängerter oder enterischer Freisetzung versteht man, dass, während die Mikrokapseln im Mund rasch dispergiert werden, die aktiven Bestandteile oder der Arzneistoff selbst langsam oder auf eine Weise, welche sein ansonsten normales Freisetzungsprofil ändert, aus den Mikrokapseln freigesetzt werden. Durch Verwendung dieses Überzugs kann die Zeit, die zwischen Arzneistoffdosen erforderlich ist, im Vergleich zur Verwendung der gleichen Menge an unbeschichteten Teilchen oder Mikrokapseln verlängert werden. Bevorzugt sorgen die Überzüge zur verlängerten Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung für eine Freisetzung des Arzneistoffs mit einer möglichst gleichförmigen Geschwindigkeit über eine Zeitspanne im Bereich von 4 bis 48 Stunden und bevorzugter 4 bis 24 Stunden.

[0024] Bevorzugte Überzüge zur verlängerten Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen zum Beispiel Celluloseether, Celluloseester, Polymethacrylate und Copolymere, Polyvinylacetat-Copolymere. Celluloseether umfassen Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose. Celluloseester umfassen Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat. Polymethacrylate umfassen Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymere, Methacrylsäure-Methylacrylat-Copolymere und Dimethylamino-Methylmethacrylat-Copolymere. Polyvinylacetat-Copolymere umfassen Vinylacetat/Vinylpyrrolidon-Copolymere, Polyvinylacetatphthalat und Polyvinylpyrrolidon. Enterische Beschichtungen umfassen ohne Beschränkung Celluloseacetatphthalat, Schellack, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat und eine Familie von Polymeren, die unter der eingetragenen Marke EUDRAGIT® verkauft wird.

[0025] Der aktive Bestandteil kann pharmazeutische Bestandteile, Vitamine, Mineralien und Nahrungsergänzungen einschließen. Pharmazeutische Bestandteile können ohne Beschränkung Antazida, Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Antipyretika, Antibiotika, antimikrobielle Mittel, Laxativa, Appetitzügler, Antihistaminika, Antiasthmatica, Antidiuretika, Antiflatulenzia, Antimigränemittel, Biologika (Proteine, Peptide, Oligonucleotide usw.), Antispasmodika, Sedativa, Antihyperaktiva, Antihypertensiva, Tranquilizer, Abschwellungsmittel, Betablocker und deren Kombinationen einschließen. Ebenfalls durch die Ausdrücke "aktive(r) Bestandteil(e)", "pharmazeutische(r) Bestandteil(e)" und "aktive Mittel" sind die Arzneistoffe und pharmazeutisch aktiven Bestandteile umfasst, die in Mantelle, U.S. Patent Nr. 5,234,957, in den Spalten 18 bis 21 beschrieben sind.

[0026] Wie in dieser Offenbarung verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Vitamin" organische Spurensubstanzen, die in der Nahrung erforderlich sind. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck "Vitamin(e)" ohne Beschränkung Thiamin, Riboflavin, Nicotinsäure, Pantothensäure, Pyridoxin, Biotin, Folsäure

re, Vitamin B₁₂, Liponsäure, Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E und Vitamin K. Ebenfalls eingeschlossen in dem Ausdruck "Vitamin" sind deren Coenzyme. Coenzyme sind spezielle chemische Formen von Vitaminen. Coenzyme umfassen Thiaminpyrophosphate (TPP), Flavinmononucleotid (FMM), Flavinadeninucleotid (FAD), Nicotinamadeninucleotid (NAD), Nicotinamadeninucleotidphosphat (NADP), Coenzym A (CoA), Pyridoxalphosphat, Biocytin, Tetrahydrofolsäure, Coenzym B₁₂, Lipoyllysin, 11-cis-Retinal und 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Der Ausdruck "Vitamin(e)" umfasst auch Cholin, Carnitin und alpha-, beta- und gamma-Karotine.

[0027] Der Ausdruck "Mineral" bezeichnet anorganische Substanzen, Metalle und dergleichen, die in der menschlichen Nahrung erforderlich sind. So umfasst der Ausdruck "Mineral", wie hierin verwendet, ohne Beschränkung Calcium, (Calciumcarbonat), Eisen, Zink, Selen, Kupfer, Iod, Magnesium, Phosphor, Chrom und dergleichen und deren Mischungen. Der Ausdruck "Nahrungsergänzung", wie hierin verwendet, bedeutet eine Substanz, die eine beträchtliche Ernährungswirkung aufweist, wenn sie in geringen Mengen verabreicht wird. Nahrungsergänzungen umfassen ohne Beschränkung solche Bestandteile wie Bienenpollen, Kleie, Weizenkeim, Tang, Lebertran, Ginseng und Fischöle, Aminosäuren, Proteine und deren Mischungen. Wie man versteht, können Nahrungsergänzungen Vitamine und Mineralien enthalten.

[0028] Im Allgemeinen kann die Menge an aktivem Bestandteil, die in jeder Tablette oder Dosierungsform enthalten ist, gemäß bekannten Prinzipien der Pharmazie gewählt werden. Eine wirksame Menge an pharmazeutischem Bestandteil wird speziell in Betracht gezogen. Unter dem Ausdruck "wirksame Menge" versteht man, dass beispielsweise mit Bezug auf Pharmazeutika eine "pharmazeutisch wirksame Menge" gemeint ist. Eine "pharmazeutisch wirksame Menge" ist die Menge oder Quantität eines Arzneistoffs oder einer pharmazeutisch aktiven Substanz, die ausreichend ist, um die erforderliche oder gewünschte therapeutische Antwort hervorzurufen, oder mit anderen Worten die Menge, die ausreichend ist, um eine wahrnehmbare biologische Antwort hervorzurufen, wenn sie einem Patienten verabreicht wird. Wie mit Bezug auf ein Vitamin oder Mineral verwendet, bedeutet der Ausdruck "wirksame Menge" eine Menge von mindestens 10 % der United States Recommended Daily Allowance ("RDA") jenes speziellen Bestandteils für einen Patienten. Wenn zum Beispiel ein vorgesehener Bestandteil Vitamin C ist, dann würde eine wirksame Menge von Vitamin C eine Menge von Vitamin C einschließen, die ausreichend ist, um 10 % oder mehr der RDA bereitzustellen. Typisch wird, wenn die Tablette ein Mineral oder Vitamin einschließt, dieses in höheren Mengen einverleibt, bevorzugt zu 100 % oder mehr der betreffenden RDA.

[0029] Die verwendete Menge an aktivem Bestandteil kann in großem Maß variieren. Natürlich beeinflussen die Größe der Dosierungsform, die Erfordernisse für andere Bestandteile und die Zahl beispielsweise von Tabletten, die eine einzige Dosis ausmachen, alle die obere Grenze der Menge des pharmakologisch aktiven Bestandteils, die verwendet werden kann. Jedoch wird im Allgemeinen der aktive Bestandteil in einer Menge zwischen mehr als null und etwa 80 Gew.-% der fertiggestellten Tablette und mehr bevorzugt in einem Bereich zwischen mehr als 0 und etwa 60 Gew.-% derselben bereitgestellt. Mit anderen Worten ausgedrückt, kann der aktive Bestandteil in einer Menge zwischen 1 Mikrogramm und 2 Gramm und bevorzugter zwischen 0,01 und 1000 Milligramm pro Dosierungsform, d.h. pro Tablette, eingeschlossen werden.

[0030] Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung schließen auch zwischen 5 und 60 % eines sich rasch auflösenden Zucker- oder Zuckeralkohol-Füllstoffs ein. Diese Menge ist auf das Gewicht der fertiggestellten Tablette bezogen. Bevorzugter liegt die Menge eines derartigen Füllstoffs im Bereich zwischen 10 bis 35 Gew.-%, bezogen auf die Tablette.

[0031] Ein sich rasch auflösender Zucker oder Zuckeralkohol gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst zum Beispiel Mannit, Lactose, Saccharose, Maltose, Dextrose, Sorbit, Xylit, Maltit, Lactit und Maltodextrine. Mannit und andere ähnliche Verbindungen weisen eine negative Lösungswärme auf und werden bevorzugt, da sie für eine besonders angenehme Empfindung sorgen können, welche die organoleptische Erfahrung der Einnahme der Tablette der vorliegenden Erfindung verbessert. Am bevorzugtesten ist der Füllstoff Saccharose, Mannit, Xylit, Lactose und Maltose. Wenn überhaupt verwendet, sollten vorzugsweise nur schnell wasserlösliche Füllstoffmaterialien verwendet werden.

[0032] Falls erforderlich, werden granulierten Materialien verwendet, so dass die Teilchengröße des Füllstoffs komplementär zur Teilchengröße der Mikrokapseln ist. "Komplementär" bedeutet nicht, dass die Teilchengröße genau die gleiche sein muss. Jedoch ist die Homogenität des Materials um so größer, je größer der Grad der Ähnlichkeit ist. Die größere Homogenität wiederum hat eine viel größere Gleichförmigkeit des Zerfalls und der Auflösung zur Folge. Die Teilchengröße des Füllstoffs sollte deshalb im Bereich zwischen 0,1 bis 2,8 (100 bis 2800) und bevorzugter zwischen 0,15 bis 1,5 Millimeter (150 bis 1.500 Mikrometer) liegen.

[0033] Für Tablettierungszwecke wird ein Bindemittel bevorzugt. Das Bindemittel sollte in einer Menge zwischen 0 bis 35 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Tablette, vorliegen. Bevorzugt liegt das Bindemittel in einer Menge, die größer als null ist, und in der Tat in einer Menge zwischen 3 bis 15 % vor. Wasserlösliche Bindemittel sind bevorzugt. Aber im Allgemeinen sind derartige Bindemittel nicht in Wasser löslich. Deshalb sollte eine Anstrengung unternommen werden, den Gehalt der Bindemittel zu minimieren, da, je höher der Gesamtgehalt an unlöslichen Materialien, wie zum Beispiel dem beschichteten Wirkstoff, ist, desto niedriger die gesamte organoleptische Qualität der Formulierung ist. Gewisse Bindemittel, wie eine Anzahl von unlöslichen Füllstoff-Bindemitteln, einschließlich mikrokristalliner Cellulose, die unter dem Handelsnamen "AVICEL" verkauft wird, weisen zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften auf, welche sie, trotz ihrer Unlöslichkeit, nichtsdestoweniger wünschenswerter machen als andere ähnliche Bindemittel. Eine Anzahl von AVICEL-Formulierungen, wie zum Beispiel Typ PH113, erhältlich von FMC Corporation, Princeton, New Jersey, kann als trockenes Bindemittel wirken. Jedoch kann das Bindemittel, wenn es in eine wässrige Umgebung wie im Mund eines Patienten gegeben wird, tatsächlich den Zerfall der Tablette unterstützen. Zusätzlich verleiht mikrokristalline Cellulose ein nahezu cremiges Mundgefühl, was dazu beiträgt, die negative Auswirkung seiner Unlöslichkeit auszugleichen. Die Verwendung derartiger Bindemittel trägt deshalb dazu bei, die Gesamtmenge an Sprengmittel, die verwendet werden muss, zu verringern. Andere Bindemittel umfassen Alginsäure, Natriumalginat, Stärke, modifizierte Stärken und andere in Wasser quellbare Bindemittel. Methylcellulose ist ebenfalls bevorzugt. Man bemerke, dass gewisse Bindemittel auch als Sprengmittel verwendet und klassifiziert werden können, wie es in der Industrie bekannt ist.

[0034] Andere Sprengmittel sind häufig ebenfalls wünschenswert. Sprengmittel wie Crospovidon (vernetztes Polyvinylpyrrolidon (vernetztes "PVP")) sind im Allgemeinen in Wasser unlöslich. Obwohl sie zum raschen Zerfall der Formulierung beitragen, kann ihr Einschluss auch zum Gesamtgehalt an unlöslichen Bestandteilen beitragen, was es schwieriger macht, ein Gleichgewicht zwischen Zerfall/Auflösungs-Geschwindigkeit und der resultierenden organoleptischen Empfindung zu treffen. Bevorzugt liegt die Menge an Sprengmittel im Bereich zwischen mehr als 0, d.h. 1 bis 40 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Tablette, bevorzugt zwischen mehr als 0 und 35 % und bevorzugter zwischen 3 bis 20 %. Andere nützliche Sprengmittel umfassen Natriumstärkeglycolat, Croscarmallose-Natrium, mikrokristalline Cellulose und Stärke.

[0035] Ein aufschäumendes Paar wird ebenfalls zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugt. Wenn es überhaupt vorliegt, kann es in einer relativ geringen Menge vorgesehen sein. Das aufschäumende Paar liefert eine Anzahl von Vorteilen im Gesamtkontext der vorliegenden Formulierung. Erstens unterstützt es den Zerfall der Tablette, was es leichter macht, dass sich die löslichen Bestandteile lösen und rasch eine Aufschlammung schaffen. Das Vorliegen von Aufschäumen kann auch dazu beitragen, die Erzeugung von Speichel zu stimulieren, was wiederum den Zerfall, die Auflösung und die Bildung einer Aufschlammung im Mund erleichtert. Schließlich empfinden viele die Empfindung einer milden Menge an Aufschäumungsmittel als angenehm, und dies trägt dazu bei, die Compliance durch Verbesserung der organoleptischen Eigenschaften der Tablette zu erleichtern.

[0036] Der Ausdruck aufschäumende(s) Paar(e) umfasst Verbindungen, die Gas entwickeln. Die bevorzugten aufschäumenden Paare entwickeln Gas mittels einer chemischen Reaktion, die bei Einwirkung von Wasser und/oder Speichel im Mund auf das aufschäumende Paar stattfindet. Die Blasen- oder Gas-erzeugende Reaktion ist am häufigsten das Ergebnis der Reaktion einer löslichen Säure-Quelle und einer Alkalimetallcarbonat- oder Carbonat-Quelle. Die Reaktion dieser zwei allgemeinen Klassen von Verbindungen erzeugt Kohlendioxidgas bei Kontakt mit Wasser, das im Speichel eingeschlossen ist.

[0037] Derartige durch Wasser aktivierte Materialien sollten in einem allgemein wasserfreien Zustand mit wenig oder keiner absorbierten Feuchtigkeit oder in einer stabile hydratisierten Form gehalten werden, da die Einwirkung von Wasser die Tablette vorzeitig zersetzen wird. Die Säure-Quelle oder Säure kann allgemein Nahrungsmittelsäuren, Säureanhydride und saure Salze einschließen. Nahrungsmittelsäuren schließen Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure und Bernsteinsäuren usw. ein. Da diese Säuren direkt eingenommen werden, ist ihre Gesamtlöslichkeit in Wasser weniger wichtig, als sie wäre, wenn die aufschäumenden Tablettenformulierungen der vorliegenden Erfindung dazu gedacht wären, in einem Glas Wasser aufgelöst zu werden. Säuren, Anhydride und Salze können verwendet werden. Salze können Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumdihydrogenpyrophosphat, saure Citrat-Salze und saures Natriumsulfit einschließen.

[0038] Carbonat-Quellen umfassen trockene feste Carbonat- und Bicarbonat-Salze, wie Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumbicarbonat und Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat und Natriumsesquicarbonat, Natriumglycincarbonat, L-Lysincarbonat, Arginincarbonat und amorphes Calciumcarbonat.

[0039] Das aufschäumende Paar der vorliegenden Erfindung beruht nicht immer auf einer Reaktion, die Kohlendioxid bildet. Reaktanten, die Sauerstoff oder andere Gase entwickeln, welche sicher sind, werden ebenfalls als innerhalb ihres Bereichs liegend angesehen. Wenn das aufschäumende Paar zwei wechselseitig reaktive Komponenten einschließt, wie eine Säure-Quelle und eine Carbonat-Quelle, wird es bevorzugt, dass beide Komponenten vollständig reagieren. Deshalb ist ein äquivalentes Verhältnis von Komponenten, das für gleiche Äquivalente sorgt, bevorzugt. Wenn zum Beispiel die verwendete Säure zweibasig ist, dann sollte entweder die Menge einer einfach reagierenden Carbonat-Base oder eine gleiche Menge einer zweifach reagierenden Base verwendet werden, damit eine vollständig Neutralisation verwirklicht wird. Jedoch kann in anderen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung die Menge entweder der Säure- oder der Carbonat-Quelle die Menge der anderen Komponente überschreiten. Dies kann nützlich sein, um den Geschmack und/oder die Leistung einer Tablette zu verstärken, die einen Überschuss von einer der beiden Komponenten enthält. In diesem Fall ist es annehmbar, dass die zusätzliche Menge von einer der beiden Komponenten unumgesetzt verbleiben kann. Es kann wünschenswert sein, einen Überschuss von einer Komponente zuzusetzen, damit der Überschuss mit einer Substanz reagieren kann, die in situ ein Gel bildet. Ein Beispiel dafür ist ein Überschuss an Natriumbicarbonat, das mit Alginsäure unter Bildung eines Gels reagiert.

[0040] Allgemein kann das aufschäumende Paar in einer Menge zwischen mehr als null bis etwa 50 Gew.-% der Tablette vorgesehen sein. Bevorzugter ist es in einer Menge von mehr als null bis etwa 35 % vorgesehen. Es wird bevorzugt, dass das aufschäumende Paar in einer Menge vorgesehen ist, die größer als null ist. In der Tat wird, obwohl weder ein Bindemittel noch ein aufschäumendes Paar erforderlich ist, damit eine annehmbare Leistung geliefert wird, die Verwendung von mindestens einem aus einem Bindemittel und/oder aufschäumendem Paar bevorzugt. Am bevorzugtesten wird eine gewisse Menge von beiden vorgesehen. Ein aufschäumendes Paar kann nicht erforderlich sein, wenn gewisse Viskositätsverstärker, die im Mund wirken, verwendet werden. In anderen Fällen hat das freigesetzte Gas in Verbindung mit dem Viskositätsverstärker eine Aufschlammung mit der erforderlichen Viskosität zum Ergebnis.

[0041] Die Viskositätsverstärker oder Viskositätsmodifikationsmittel, die gemäß der vorliegenden Erfindung im Mund wirken, können Gele, in-situ-Gelbildner, Gummis und Polymermaterialien einschließen. Das Material, das die Viskosität im Mund verstärkt, kann zum Beispiel in-situ-Gelbildner, wie Alginsäure, und ein komplementäres lösliches Metallcarbonat, einen Gummi, wie Gummi arabicum, Xanthangummi, Guar gummi usw., und Carbopolymere, wie Carbopole, die von Croda, Inc., erhältlich sind, Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose usw. einschließen. Am meisten bevorzugt sind Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carbopol und Siliciumdioxid. Diese Materialien sind in einer ausreichenden Menge vorgesehen, um die Viskosität der Aufschlammung zu erhöhen, die aus dem Zerfall und Auflösung der verschiedenen anderen Komponenten der Tablette im Mund eines Patienten resultiert. Jedoch muss die Menge derartiger die Viskosität im Mund verstärkender Bestandteile gesteuert werden, um sicherzustellen, dass eine organoleptisch annehmbare Aufschlammung das Ergebnis ist und dass die erhöhte Viskosität nicht entweder die Zerfallszeit im Mund oder die organoleptischen Eigenschaften der Formulierung zu negativ beeinflusst.

[0042] Die Menge dieser Viskositätsverstärker, die verwendet wird, um für eine ausreichende Kohäsion zu sorgen und eine organoleptisch annehmbare Aufschlammung (d.h. eine, die genießbar und bevorzugt angenehm ist) zu bilden, variiert in großem Maß abhängig von einer Anzahl von Faktoren, einschließlich dem Volumen des zuzuführenden Medikaments, der Art von Patient (die Viskosität kann bei Kindern anders sein müssen als bei Erwachsenen), der Zerfallszeit und der speziellen Art des verwendeten Viskositätsverstärkers. Die verwendete Menge ist derart, dass sie der Aufschlammung, die aus dem Zerfall der Dosierungsform, der Auflösung der in Speichel löslichen Spezies und der Freisetzung der unlöslichen Spezies resultiert, einen wirksamen Viskositätsgrad verleiht. Im Allgemeinen liegt die Menge des Viskositätsverstärkers im Bereich von zwischen etwa 1 und etwa 36 Gew.-% und bevorzugter zwischen etwa 2 und etwa 20 %. Auf jeden Fall sollte genügend Viskositätsverstärker verwendet werden, um für eine wirksame Viskositätserhöhung zu sorgen. Dies bedeutet, dass die resultierende Viskosität der Aufschlammung im Bereich zwischen 25 bis 500 Pascal-Sekunden (25.000 bis 500.000 (Centipoise) cPs) und bevorzugter zwischen etwa 25 und etwa 300 Pascal Sekunden (etwa 25.000 und etwa 300.000 cPs) liegt.

[0043] Es kann eine geringere Menge an beispielsweise Gummi erforderlich sein als die Menge der Komponenten, die für die in-situ-Bildung eines Gels erforderlich ist. Es kann auch notwendig sein, die variierenden Verhältnisse der Viskositätsmodifikationsmittel einzuschließen. So kann zum Beispiel, wenn ein Gel auf Alginsäure-Basis wünschenswert ist, ein größerer Anteil eines löslichen Metallcarbonats erforderlich sein, verglichen mit der Menge an vorgesehener Alginsäure. Zwischen etwa 1 bis etwa 35 Gew.-% der Tablette können Alginsäure sein, und eine stöchiometrische Menge oder ein Überschuss einer Carbonatrest-Vorstufe kann

wünschenswert sein.

[0044] Das Metallcarbonat ist bevorzugt ein Carbonat oder Bicarbonat eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, wie des Metalls Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium oder Mangan. Obwohl Alginsäure speziell erwähnt ist, können andere in-situ-Gelbildner ebenfalls verwendet werden, solange die Gelbildung rasch sein kann, eine ausreichende Viskosität erzielt werden kann und sowohl die Vorstufe als auch das resultierende Gel pharmazeutisch annehmbar sind. Siehe das U.S. Patent Nr. 4,414,198. Die Aufschlammung, die aus dem Zerfall der Dosierungsform und der Einwirkung von Speichel auf den im Mund wirkenden Viskositätsverstärker resultiert, sollte beginnen, ausreichend Viskosität bereitzustellen, damit eine Kohäsion und eine annehmbare organoleptische Empfindung in etwa einer Minute oder weniger nach Anordnen der Dosierungsform im Mund eines Patienten resultiert.

[0045] Man erkennt, dass der Zerfall der Dosierungsform, die Auflösung der gewählten Hilfsstoffe und die Bildung einer viskosen Aufschlammung nicht notwendigerweise alle sofort stattfinden. Wenn eine Tablette in den Mund gegeben wird, wird ihre äußere Schicht Speichel ausgesetzt. Wenn sich die auflösbaren Materialien auflösen und die Tablette anfängt zu zerfallen, werden Mikrokapseln und/oder Pulver freigesetzt, und der Viskositätsverstärker beginnt seinen Einfluss auszuüben, indem er dazu beiträgt, die Verteilung des freigesetzten Arzneistoffs und der unlöslichen Bestandteile im ganzen Mund zu hemmen. Wenn ein Patient schlucken würde, während der Rest der sich auflösenden Tablette in seinem Mund verbleibt, würde eine kohärentere Materialmasse geschluckt, während die Tablette weiterhin in Richtung vollständigen Zerfall fortschreitet. Natürlich kann das Tablettenmaterial vollständig im Mund gehalten werden ohne zu schlucken, wobei in diesem Fall schließlich eine vollständigere Gesamtmasse geschluckt werden muss. Wenn jeder aufeinander folgende Oberflächenteil der Tablette Speichel ausgesetzt wird, wird der verfügbare Vorrat an viskosem Material erhöht, falls er nicht zu einem anderen Teil des Mundes getragen oder geschluckt wird.

[0046] Dieser Prozess kann durch die Anwesenheit eines aufschäumenden Materials in großem Maß unterstützt werden. Das freigesetzte Gas trägt dazu bei, "die Dinge aufzurühren", was die Stimulierung des Speichels unterstützt, der erforderlich ist, damit die Viskositätsverstärker wirksam sind. Es trägt auch dazu bei, ein geeignetes Mischen des Viskositätsverstärkers mit dem Speichel und den anderen Bestandteilen sicherzustellen, was die Zeit verkürzt, die erforderlich ist, damit das viskositätsverstärkende Material seinen Einfluss ausübt.

[0047] Andere übliche Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Tablettierungsschmiermittel, Farbstoffe, Süßmittel, Geschmacksstoffe und dergleichen, können ebenfalls eingeschlossen werden. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, sollten ebenfalls in einer Menge von weniger als 5 Gew.-% der fertigen Tablette, bevorzugt weniger als 2 % und am bevorzugtesten weniger als 0,5 Gew.-%, eingeschlossen werden. Das gleiche gilt für andere Hilfsstoffe.

[0048] Wie vorstehend angemerkt, kann eine äquivalente Pulvermenge anstelle von Mikrokapseln verwendet werden. Wenn das verwendete Pulver nicht beschichtet ist, ist die Pulvermenge gleich der Menge an aktivem Bestandteil in der eingekapselten Form, die in der vorstehend beschriebenen Formulierung verwendet wird. Deshalb wäre, falls eine Tablette 70 % beschichtetes Acetaminophen enthalten soll und das Acetaminophen mit einer Beschichtung zur verlängerten Freisetzung zu beschichten ist, die 20 Gew.-% des Gesamtgewichts der Mikrokapsel ausmacht, die verwendete Menge an Acetaminophen-Pulver gleich der Menge an Acetaminophen außer der Beschichtung. In diesem Beispiel macht die resultierende Pulvermenge einen kleineren Gewichtsprozentsatz der Gesamtformulierung aus, obwohl die Menge an verabreichten Acetaminophen in jedem Fall etwa die gleiche ist.

[0049] Wenn das Acetaminophen-Pulver für Geschmacksmaskierungs-Zwecke beschichtet würde, würde die Pulvermenge, die anstelle von Mikrokapseln in der Formulierung eingesetzt würde, ebenfalls in die Bereiche fallen, die vorstehend beschrieben wurden, wobei ein gewisser Prozentsatz des Pulvers Beschichtungsmaterial wäre, wie hierin beschrieben.

[0050] Jeder Überzug, der für eine Geschmacksmaskierung nützlich ist, ohne signifikant die Auflösungseigenschaften des Arzneistoffs zu beeinflussen, kann verwendet werden. Bevorzugte Überzüge umfassen Opadry (Colorcon), Surelease (Colorcon), Aquacoat (FMC) und Eudragit (Rohm). Kombinationen und mehrere Schichten, wie eine Beschichtung mit Eudragit E100, das in einer Schicht verwendet wird, und Surelease und Opadry, die gemischt werden, um eine zweite Schicht zu bilden, werden ebenfalls in Betracht gezogen.

[0051] Tabletten gemäß der vorliegenden Erfindung können durch wohlbekannte Tablettierungsverfahren

hergestellt werden. In üblichen Tablettierungsverfahren wird Material, das zu tablettieren ist, in einen Hohlraum gegeben, und ein oder mehrere Stempелеlemente werden in den Hohlraum abgelassen und in innigen Kontakt mit dem zu pressenden Material gegeben, wobei eine Kompressionskraft ausgeübt wird. Das Material wird so in die gleiche Form wie die Stempel und der Hohlraum gebracht. Hunderte und selbst Tausende von Tabletten pro Minute können auf diese Weise produziert werden. Verschiedene Tablettierungsverfahren, die dem Fachmann wohl bekannt sind, werden umfassend überall in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, zweite Auflage, herausgegeben von Herbert A. Lieberman et al., Copyright 1989 von Marcel Dekker, Inc., sowie in anderen wohl bekannten Texten erörtert. Tabletten sollten zu einer Härte von zwischen 10 und 50 Newton und bevorzugt 15 bis 40 Newton komprimiert werden.

[0052] Obwohl die Erfindung hierin mit Bezug auf spezielle Ausführungsformen beschrieben worden ist, versteht es sich, dass diese Ausführungsformen für die Prinzipien und Anwendungen der vorliegenden Erfindung lediglich erläuternd sind. Es versteht sich deshalb, dass bei den erläuternden Ausführungsformen zahlreiche Modifikationen vorgenommen werden können und dass andere Anordnungen ersonnen werden können, ohne vom Bereich der vorliegenden Erfindung abzuweichen, wie er durch die beigefügten Ansprüche definiert ist.

BEISPIEL 1

[0053] Eine beschichtete Pulver-Formulierung von Famotidin kann wie folgt hergestellt werden:

Bestandteile	Menge
Famotidin	500
Surelease (Ethylcellulose)	1600
Wasser	1633,33
Opadry (Hydroxypropylmethylcellulose)	100

[0054] Eine Beschichtungslösung wird hergestellt, indem man zu Beginn etwa 30 Minuten Opadry in Wasser rührt. Dann wird Surelease zu der Lösung gegeben und weiter gerührt. Die Beschichtung des Famotidins wird dann wie folgt durchgeführt. Famotidin, das durch 20 Mesh gesiebt worden ist, wird für die Beschichtung genommen. Der Luftstrom während der Beschichtung wird bei 55 KMH (Kubikmeter/h) aufrechterhalten, und die Sprühgeschwindigkeit beträgt 21 g/min. Wenn die Beschichtung voranschreitet, nimmt das Bettvolumen zu, und daher nimmt der Luftstrom ebenfalls auf etwa 80 KMH zu. Die Einlasstemperatur wird bei über 80°C gehalten, um eine Betttemperatur von 39–41 °C zu erhalten.

[0055] Die Tabletten können aus der folgenden Formulierung hergestellt werden (Tablettengröße – 3/8", Tablettengewicht 300 mg):

<u>Bestandteile</u>	<u>mg/300 mg- Tablette</u>	<u>% Gew./Gew. pro Tablette</u>
Beschichtetes Famotidin	40,00	13,3
Mannit	151,00	50,4
Aspartam	15,00	5,0
Natriumbicarbonat	9,00	3,0
Citronensäure	6,00	2,0
Hydroxypropylmethyl- cellulose (K15M)	30,00	10,0
Mikrokristalline Cellulose (Avicel)	30,00	10,0
Siliciumdioxid	0,90	0,3
Crospovidon, USP	15,00	5,0
Magnesiumstearat, NF	3,00	1,0
INSGESAMT	300,00	100,0

[0056] Verfahren: Man wiege und siebe alle Materialien außer Magnesiumstearat und mische sie 30 Minuten in einem Mischer. Dann wiege und siebe man Magnesiumstearat und gebe es zu der obigen Mischung und mische weitere 5 Minuten. Das Pulver wird entnommen und bei 15–20 Newton tablettiert.

BEISPIEL 2

[0057] Eine Dosierungsform, die Mikrokapseln von Pseudoephedrin-Hydrochlorid einschließt, kann wie folgt hergestellt werden:

BESCHICHTUNGSLÖSUNGS-FORMEL

Bestandteile	Menge
Pseudoephedrin-Hydrochlorid	600
Hydroxypropylmethylcellulose (E3 Prem LV11)	11,86
Polyethylenglycol 3350	1,19
Gereinigtes Wasser	375,02

ÜBERZUGSLÖSUNGS-FORMEL

Bestandteile	Menge
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP-50)	232,5
Triethylcitrat	17,5
Ethanol	1125
Aceton	1125

[0058] Die Beschichtungslösung wird auf inerte Zuckerperlen (weiße Nu-Kern-Perlen) mit einer Geschwindigkeit von 36 g/min so aufgesprüht, dass man eine Gewichtszunahme von 300 % erhält. Der Luftstrom während des Verfahrens wird zwischen 60 und 48 KMH gehalten, und die Einlasslufttemperatur wird bei 65°C gehalten. Nach der Schichtauftragung werden die Perlen durch ein 30 Mesh-Sieb gesiebt.

[0059] Die Überzugslösung wird dann auf die beschichteten Perlen gesprüht, während der Luftstrom bei 60 KMH gehalten wird, und die Sprühgeschwindigkeit beträgt 21 g/min. Die Einlasstemperatur wird bei 85°C gehalten. Das Überziehen wird so durchgeführt, dass man eine Gewichtszunahme von 26 % erhält. Diese überzogenen Perlen können dann tablettiert werden, wie es in dem vorstehenden Tablettierungsverfahren beschrieben ist.

[0060] Die Mikrokapseln werden dann wie folgt tablettiert (Tablettengröße – 5/8", Tablettengewicht – 700 mg):

<u>Bestandteile</u>	<u>mg/700 mg- Tablette</u>	<u>% Gew./Gew. pro Tablette</u>
Überzogene Perlen	161,00	23,0
Mannit	159,60	22,8
Prosolv 90 (silifizierte mikrokristalline Cellulose)	20,30	2,9
Natriumbicarbonat	84,00	12,0
Citronensäure	56,00	8,0
Hydroxypropylmethyl- cellulose (K15M)	175,00	25,0
Siliciumdioxid	2,10	0,3
Crospovidon, USP	35,00	5,0
Magnesiumstearat, NF	7,00	1,0
INSGESAMT	700,00	100,0

[0061] Verfahren: Man wiege und siebe alle Materialien außer Magnesiumstearat und mische 30 Minuten in einem Mischer. Dann wiege und siebe man Magnesiumstearat und gebe es zu der obigen Mischung und mische weitere 5 Minuten. Die Tabletten werden dann mit dieser Mischung bei etwa 15–20 Newton komprimiert. Jedoch können Tabletten bei zwischen 15–50 Newton komprimiert werden.

INDUSTRIELLE ANWENDBARKEIT

[0062] Die Erfindung ist für die pharmazeutische und medizinische Industrie relevant und stellt neue und nützliche Dosierungsformen und Verfahren zur Herstellung desselben bereit.

Patentansprüche

1. Dosierungsform, die im Mund eines Patienten zerfällt, umfassend: mindestens einen aktiven Bestandteil in Form eines Pulvers oder einer Mikrokapsel und in einer Menge, die ausreichend ist, um eine therapeutische Antwort hervorzurufen; einen Füllstoff; und mindestens ein die Viskosität im Mund verstärkendes Material in einer Menge, die wirksam ist, um eine organoleptisch annehmbare viskose Aufschlammung beim Zerfall der Dosierungsform im Mund eines Patienten bereitzustellen, wobei die Viskosität der Aufschlammung im Bereich zwischen 25 und 500 Pascal Sekunden (25.000 und 500.000 cPs) liegt und wobei die Dosierungsform weiter mindestens ein aufschäumendes Paar umfasst.

2. Dosierungsform, die im Mund eines Patienten zerfällt, umfassend: mindestens einen aktiven Bestandteil in Form eines Pulvers oder einer Mikrokapsel und in einer Menge, die ausreicht, um eine therapeutische Antwort hervorzurufen; einen Füllstoff; und mindestens ein die Viskosität im Mund verstärkendes Material in einer Menge, die wirksam ist, um eine organoleptisch annehmbare viskose Aufschlammung beim Zerfall der Dosierungsform im Mund eines Patienten bereitzustellen, wobei die Viskosität der Aufschlammung im Bereich zwischen 25 und 500 Pascal Sekunden (25.000 und 500.000 cPs) liegt und wobei die Dosierungsform kein aufschäumendes Paar umfasst.

3. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, in der die Viskosität der organoleptisch annehmbaren Aufschlammung zwischen 25 und 300 Pascal Sekunden (25.000 und 300.000 cPs) liegt.

4. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1–3, in der das die Viskosität im Mund verstärkende Material in einer Menge von 1 bis 36 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, bereitgestellt ist.

5. Dosierungsform nach Anspruch 4, in der das die Viskosität im Mund verstärkende Material in einer Men-

ge von 2 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, bereitgestellt ist.

6. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1–5, in der der aktive Bestandteil in einer Menge zwischen 1 Mikrogramm und 2 Gramm, bezogen auf das Gewicht des unbeschichteten Arzneimittels, bereitgestellt ist.

7. Dosierungsform nach Anspruch 6, in der der aktive Bestandteil in einer Menge zwischen 0,01 und 1000 Milligramm, bezogen auf das Gewicht des unbeschichteten Arzneimittels, bereitgestellt ist.

8. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1–7, in der der Füllstoff ein rasch löslicher Zucker oder Zuckeralkohol ist.

9. Dosierungsform nach Anspruch 8, in der der Füllstoff in einer Menge zwischen 5 und 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, bereitgestellt ist.

10. Dosierungsform nach Anspruch 9, in der der Füllstoff in einer Menge zwischen 10 und 35 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, bereitgestellt ist.

11. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1–10, weiter umfassend mindestens ein Bindemittel.

12. Dosierungsform nach Anspruch 11, in der das Bindemittel in einer Menge zwischen 0 und 35 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, vorliegt.

13. Dosierungsform nach Anspruch 12, in der das Bindemittel in einer Menge zwischen 3 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, vorliegt.

14. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 11–13, in der das Bindemittel wasserlöslich ist.

15. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1–14, weiter umfassend mindestens ein Zerfallsmittel.

16. Dosierungsform nach Anspruch 15, in der das Zerfallsmittel in einer Menge zwischen mehr als 0 und 40 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, vorliegt.

17. Dosierungsform nach Anspruch 16, in der das Zerfallsmittel in einer Menge zwischen 3 und 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, vorliegt.

18. Dosierungsform nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 15–17, in der das Zerfallsmittel wasserlöslich ist.

19. Dosierungsform nach Anspruch 1, in der das aufschäumende Paar in einer Menge zwischen mehr als 0 und 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, vorliegt.

20. Dosierungsform nach Anspruch 16, in der das Zerfallsmittel in einer Menge zwischen mehr als 0 und 35 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Dosierungsform, vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen