



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 10 666 T2** 2006.02.02

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 133 984 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 10 666.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 106 200.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **14.03.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.09.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **11.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**2000075092 17.03.2000 JP**

(73) Patentinhaber:

**Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

**Luderschmidt, Schüler & Partner, 65189  
Wiesbaden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB**

(72) Erfinder:

**Tanno, Fumie, Kubiki-mura, JP; Obara, Sakae,  
Kubiki-mura, JP**

(54) Bezeichnung: **Feste Zubereitung enthaltend niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose und Herstellungsverfahren**

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

### Hintergrund der Erfindung

#### 1. Bereich der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste Zubereitung, die in der Mundhöhle mit dem Speichel oder einer kleinen Wassermenge rasch zerfällt.

#### 2. Beschreibung des Standes der Technik

**[0002]** In den letzten Jahren gab es ein Bedarf nach der Entwicklung einer leicht eingenommenen und leicht verabreichbaren, festen Zubereitung für ältere oder pädiatrische Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben. Konkrete Beispiele einer derartigen festen Zubereitung schließen oral zerfallende Zubereitungen, gelierende Zubereitungen und Pastenzubereitungen ein. Unter diesen können oral zerfallende Zubereitungen konventionell und vergleichsweise einfach ohne Wasser oder mit einer kleinen Wassermenge genommen werden, so dass es eine Dosierform sein kann, die für die Älteren oder Kinder geeignet ist.

**[0003]** Eine Vielzahl oral zerfallender Zubereitungen wurde bisher vorgeschlagen. Beispielsweise werden eine oral zerfallende Tablette, die hergestellt wird, indem man PTP (Durchdruckverpackung) mit einer wässrigen Lösung eines aktiven Bestandteils und eines Polymers, wie z. B. Gelatine, füllt und es dann lyophilisiert, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung in der Japanischen Patentveröffentlichung (JP-B) Nr. 62-50445/1987 vorgeschlagen. Dieses Verfahren erfordert jedoch einen speziellen Herstellungsschritt und weiterhin führt die so hergestellte Tablette wegen ihrer unzureichenden Festigkeit zu einem Problem bei der Handhabung.

**[0004]** In der Japanischen Offenlegungsschrift (JP-A) Nr. 5-271054/1993 wird eine oral zerfallende Tablette, die erhalten wird, indem man geknetetes Material, das einen aktiven Bestandteil, einen Zucker und eine geeignete Wassermenge enthält, unter einem niedrigen Druck zu einer Tablette formt und sie dann trocknet, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung vorgeschlagen. Dieses Verfahren ist für eine Massenproduktion nicht geeignet, weil das geknetete Material dazu neigt, beim Formen der Tablette an einem Mörser oder Pistill zu kleben und man bei der Wasserkontrolle im Herstellungsschritt auf Schwierigkeiten stößt.

**[0005]** In der Japanischen Offenlegungsschrift (JP-A) Nr. 8-291051/1996 oder 9-48726/1997 wird eine oral zerfallende Tablette, die erhalten wird, indem man eine Mischung eines Zuckers und/oder Zuckeralkohols, eines Wasser löslichen Bindemittels, eines aktiven Bestandteils und ähnlichem unter einem niedrigen Druck zu einer Tablette formt, die resultierende Tablette unter befeuchtenden Bedingungen anfeuchtet, um ihre Festigkeit zu erhöhen und dann trocknet, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung vorgeschlagen. Dieses Verfahren weist jedoch die Probleme auf, dass es viele Schritte erfordert, dass eine Veränderung des Erscheinungsbilds der Tablette während dem Befeuchtungsschritt ihren wahren Wert beeinträchtigt und weiterhin dass dieses Verfahren nicht für einen aktiven Bestandteil, der unter feuchten Bedingungen nicht stabil ist, oder einen aktiven Bestandteil geeignet ist, der hygroskop ist.

**[0006]** Manche Verfahren, die nicht ein derartig spezielles Produktionsverfahren erfordern, sondern gewöhnlich verwendete Ausrüstung verwenden, wurden vorgeschlagen. In der Japanischen Offenlegungsschrift (JP-A) Nr. 9-71523/1997 wird eine oral zerfallende Tablette vorgeschlagen, die erhalten wird, indem man unter einem niedrigen Druck eine Mischung, die einen aktiven Bestandteil, eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose als einen Desintegrator, kristalline Cellulose als einen Arzneiträger und ein Schmiermittel umfasst, zu einer Tablette formt. Diese Tablette ist in der Praxis jedoch wegen einer großen Menge einer Cellulose oder eines Polyvinylpyrrolidonadditivs, die in ihr enthalten sind, z. B. beim Zerfall, der Löslichkeit, der Textur (einem Gefühl auf der Zunge) und dem Geschmack nachteilig.

**[0007]** In der Japanischen Offenlegungsschrift (JP-A) Nr. 11-43429/1999 wird eine oral zerfallende Tablette vorgeschlagen, die einen aktiven Bestandteil, einen Zucker und eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einem begrenzten Substitutionsgrad umfasst, jedoch hat sie keine hinreichend verbesserte Textur oder einen hinreichend verbesserten Geschmack.

**[0008]** WO 00 06126 A offenbart eine schnell zerfallende, feste Zubereitung, die einen pharmakologisch aktiven Bestandteil, einen Zucker und eine L-HPC mit 5 Gew.-% oder mehr bis weniger als 7 Gew.-% Hydroxypropylgruppen umfasst. Die L-HPC schließt LH-33 (Hydroxypropoxygruppenanteil: 5,8 Gew.-%, mittlerer Teilchendurchmesser: 17,8 µm) und LH-23 (Hydroxypropoxygruppenanteil: 5,7 Gew.-%, mittlerer Teilchendurch-

messer: 30,8 µm) ein.

**[0009]** Andere Druckschriften beschäftigen sich mit Hydroxypropylcellulose (HPC), die sich hinsichtlich dem Substitutionsgrad und den physikalischen Eigenschaften, z. B. der Löslichkeit, von niedersubstituierter Hydroxypropylcellulose (L-HPC) unterscheidet. HPC wird gewöhnlich als ein wasserlösliches Bindemittel verwendet. EP-A-0 487 774 offenbart einen direkt tablettenbildenden Zusatz, der 60 bis 98 Gew.-% Mannitol oder Sorbit und 2 bis 40 Gew.-% Hydroxypropylcellulose (HPC) als ein Bindemittel enthält. WO 98 11 878 A offenbart ein direkt komprimierbares Lactitgranulat, das Lactit (Zuckeralkohol) und ein physiologisch annehmbares, nicht kariogenes Bindemittel umfasst, das ein nicht kariogener Zuckeralkohol oder ein HPC sein kann.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0010]** Ein Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine feste Zubereitung, die in der Mundhöhle schnell zerfällt, wenn sie zusammen mit dem Speichel in der Mundhöhle oder einer kleinen Wassermenge genommen wird, die leicht hergestellt werden kann und die eine hinreichende Festigkeit hat, um ihrer Form oder Pressbarkeit bei der Herstellung und während der Verteilung beizubehalten, und ein Verfahren zur Herstellung der festen Zubereitung zur Verfügung zu stellen.

**[0011]** Die vorliegenden Erfinder haben herausgefunden, dass eine feste Zubereitung, die eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdichte von 0,40 g/ml oder höher und mit einer geklopften Raumdichte von 0,60 g/ml oder größer sowie einen Zucker und/oder Zuckeralkohol umfasst, eine hinreichende Festigkeit besitzt, in der Mundhöhle keinen unangenehmen Geschmack hat und einen schnellen Zerfall des aktiven Bestandteils erlaubt, und haben die vorliegende Erfindung fertiggestellt.

**[0012]** Gemäß einem Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird daher eine feste Zubereitung bereitgestellt, die eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdichte von 0,40 g/ml oder größer und mit einer geklopften Raumdichte von 0,60 g/ml oder größer sowie einen Zucker und/oder Zuckeralkohol umfasst, und ein Verfahren zur Herstellung der festen Zubereitung bereitgestellt.

**[0013]** Gemäß einem anderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird auch eine feste Zubereitung, die eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einem Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen anhand des trockenen Laserbeugungsverfahrens, von 25 µm oder größer, die durch Pulverisieren einer niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdichte von 0,40 g/ml oder höher, einer geklopften Raumdichte von 0,60 g/ml oder größer und einem Volumenmittel der Teilchengröße von 30 µm oder größer, gemessen durch das trockene Laserbeugungsverfahren, erhalten wird, und einen Zucker und/oder Zuckeralkohol umfasst, und ein Verfahren zur Herstellung der festen Zubereitung zur Verfügung gestellt.

**[0014]** Die feste Zubereitung gemäß der vorliegenden Erfindung kann von den Älteren oder von Kindern mit schlechtem Schluckvermögen leicht eingenommen werden, weil sie hinsichtlich der Formbarkeit oder der Pressbarkeit und dem Zerfall exzellent ist.

#### Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

**[0015]** Der Ausdruck „lose Raumdichte“, so wie er hierin verwendet wird, bedeutet die Raumdichte in einem annähernd gefüllten Zustand und wird ermittelt, indem man eine Probe aus 23 cm Höhe gleichmäßig in einen zylindrischen Behälter (Material: rostfrei, Kapazität 100 ml) mit 5,03 cm Durchmesser und 5,03 cm Höhe durch ein Sieb mit einer Maschenzahl von 24, das im japanischen Industriestandard (JES) spezifiziert wird, zuführt, seine obere Oberfläche einebnet und einen eingeebneten Behälter der Probe wiegt.

**[0016]** Andererseits steht der Ausdruck „geklopfte Raumdichte“, so wie er hierin verwendet wird, für die Raumdichte in einem mit der Hilfe von Klopfen dicht gefüllten Zustand. Der Ausdruck „Klopfen“, so wie er hierin verwendet wird, bedeutet einen Arbeitsablauf bei dem man einen mit einer Probe gefüllten Behälter aus einer vorbestimmten Höhe wiederholt fallen lässt, um einen schwachen Aufprall am Boden des Behälters zu ergeben, und dadurch den Behälter mit der Probe dicht befüllt. In der Praxis wird, nachdem die lose Raumdichte durch Wiegen eines eingeebneten Behälters der Probe ermittelt wird, ein Deckel (eine Befestigung des unten beschriebenen „Pulvertesters“, Produkt von Hosokawa Micron Corporation) auf dem Behälter befestigt, die Probenpulver werden bis zur oberen Kante der Kappe zugegeben und dann wird das Klopfen aus einer Höhe von 1,8 cm 180 mal durchgeführt. Nach dem Klopfen wird die Kappe entfernt, die obere Oberfläche des Behälters wird eingeebnet und ein eingeebnetes Behälter der Probe wird als „geklopfte Raumdichte“ gewogen. Die zuvor beschriebenen Arbeitsschritte können unter Verwendung eines Pulvertesters PT-D („Powder-Tester

PT-D", Handelsname, Produkt von Hosokawa Micron Corporation) durchgeführt werden.

**[0017]** Die bei der vorliegenden Erfindung zu verwendende niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose hat eine lose Raumdichte von 0,40 g/ml oder größer und eine geklopfte Raumdichte von 0,60 g/ml oder größer, ist vorzugsweise dadurch erhältlich, dass man eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit den zuvor beschriebenen Raumdichten und weiterhin mit einem Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch trocken Laserbeugungsverfahren, von 30 µm oder größer, pulverisiert. Die Pulverisierung kann auf eine konventionelle Art und Weise durchgeführt werden, z. B. indem man einen Pulverisierer, wie z. B. eine Kugelmühle, eine Hammermühle, eine Messermühle oder eine Strahlmühle, verwendet.

**[0018]** Der Ausdruck „trockenes Laserbeugungsverfahren“, so wie er hierin verwendet wird, steht für ein Verfahren, wie das, das eine HELOS-Vorrichtung von Sympatec AG/Deutschland verwendet, bei dem man eine Pulverprobe, die durch Druckluft injiziert wurde, einem Laserstrahl aussetzt und das Volumenmittel der Teilchengröße aus seiner Beugungsstärke ermittelt. Gemäß z. B. Seite 88 von „Kaitei Zoho Funtai Busse Zusetsu (überarbeiteter und erweiterte Ausgabe von Illustration of Powder Properties“, bearbeitet von Funtai Kogakukai und Nippon Funtai Kogyogijutsu Kyokai, veröffentlicht von Nikkei Gijutsu Tosho Co., Ltd., 1985 wird das Volumenmittel der Teilchengröße durch  $\{\sum(nD^3)/\sum n\}^{1/3}$  berechnet, wobei D ein Teilchendurchmesser ist, wobei n die Teilchenanzahl ist, die die Teilchengröße haben, und wobei  $\sum n$  die Gesamtanzahl der Teilchen ist.

**[0019]** Die bei der vorliegenden Erfindung zu verwendende niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose ist eine Art Celluloseether. Obwohl sie der Hydroxypropylcellulose sinngemäß entspricht, die allgemein als ein Bindemittel verwendet wird, sind ihre Eigenschaften nicht dieselben. Sie unterscheiden sich im wesentlichen beim Anteil der Hydroxypropoxygruppen. Der Anteil der ersteren ist 5 bis 16 Gew.-%, während der der letzteren 53,4 bis 77,5 Gew.-% ist. Der Anteil der Hydroxypropoxygruppen wird durch das Verfahren gemessen, wie es in Japanese Pharmacopoeia angegeben wird, und ihr Bereich wird durch den Begriff niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose („low-substituted hydroxypropyl cellulose“) von Japanese Pharmacopoeia klar angegeben.

**[0020]** Die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose enthält eine Hydroxypropoxygruppe in einer Menge von 5 bis 16 Gew.-%.

**[0021]** Die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdichte von 0,40 g/ml oder größer und einer geklopften Raumdichte von 0,60 g/ml oder größer kann, wie unten beschrieben, hergestellt werden. Zunächst wird Pulpe in eine alkalische Lösung eingetaucht, um eine alkalische Cellulose zu liefern und dann wird diese alkalische Cellulose mit Propylenoxid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird in Wasser oder in alkalisch eingestelltes Wasser gegeben, um das erstere im letzteren vollständig aufzulösen. Der im wesentlichen einheitliche, klare Schlamm, der so erhalten wird, wird dann mit Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Nach dem Abtrennen der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose, die so ausgefällt wird, wird sie mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann pulverisiert.

**[0022]** Der Ausdruck „vollständiges Auflösen“, so wie er hierin verwendet wird, bedeutet, dass das Produkt in der Lösung nahezu vollständig seine Gestalt verliert. Daher umfasst er nicht nur eine vollständig klare Lösung, sondern auch einen unklaren Schlamm oder einen Schlamm, in welchem das Verbleiben von ungefähr 5 bis 10 Klumpen pro 3 Liter beobachtet werden kann. Nach dem Auflösen ist das Produkt in der Form eines hochviskosen Schlamms, welches eine Knetvorrichtung mit einer starken Rührkraft, wie z. B. einen Knetter, erfordert. Durch die Neutralisation mit einer Säure, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, wird niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose ausgefällt, gefolgt vom Abtrennen, Waschen, Trocknen und Pulverisieren, wobei die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose der vorliegenden Erfindung erhalten werden kann.

**[0023]** Bei der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einem Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch trocken Laserbeugungsverfahren, von 25 µm oder weniger verwendet, die erhalten wird, indem man eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdichte von 0,40 g/ml oder größer (besonders bevorzugt 0,40 g/ml oder größer, aber weniger als 0,60 g/ml), einer geklopften Raumdichte von 0,60 g/ml oder größer (besonders bevorzugt 0,60 g/ml oder größer, aber weniger als 0,85 g/ml) und einem Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch das oben beschriebene Beugungsverfahren, von 30 µm oder größer (besonders bevorzugt 30 bis 200 µm) pulverisiert. Die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose, die so erhalten wird, besitzt vorzugsweise eine lose Raumdichte von 0,29 g/ml oder größer (besonders bevorzugt 0,29 g/ml oder größer, jedoch weniger als 0,55 g/ml) und eine geklopfte Raumdichte von 0,55 g/ml oder größer (besonders bevorzugt 0,55 g/ml oder größer, jedoch weniger als 0,85 g/ml).

**[0024]** Bei der vorliegenden Erfindung wird die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose in einer Menge von 1 bis 99 Gewichtsteilen, vorzugsweise 5 bis 50 Gewichtsteilen, zu 100 Gewichtsteilen der festen Zubereitung zugegeben. Mengen der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose von weniger als einem Gewichtsteil machen es wegen der unzureichenden Festigkeit schwierig, die Tablette zu handhaben, während solche, die 99 Gewichtsteile übersteigen, trotz der Ausstattung der Tablette mit einer hinreichenden Festigkeit eine Verzögerung beim Zerfall der Tablette in der Mundhöhle bewirken können.

**[0025]** Bei der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck „Zucker und/oder Zuckeralkohol“, so wie er hierin verwendet wird, einen Zucker in einem weiten Sinne, der einem Zuckeralkohol einschließt. Zucker ist ein generischer Name von Kohlenhydraten, die in Wasser löslich sind und einen süßen Geschmack haben, und schließt Monosaccharide und eine große Anzahl von Oligosacchariden ein. Polysaccharide werden in dem Ausdruck „Zucker“ auch eingeschlossen, weil sie zu Zucker hydrolysiert werden. Der Ausdruck „Zuckeralkohol“ bedeutet einen Alkohol mit mehreren Hydroxylgruppen, der durch Reduktion der Carbonylgruppe eines Zuckers gebildet wird, und schließt auch cyclische Zuckeralkohole (Cyclite) mit entsprechenden Eigenschaften ein.

**[0026]** Bei der vorliegenden Erfindung umfassen bevorzugte Beispiele des Zuckers oder Zuckeralkohols Erythritol, Sorbit, Trehalose, Xylit, Mannitol, Glukose und Saccharose, wobei Erythritol, Sorbit, Trehalose und Xylit besonders bevorzugt werden. Sie können entweder einzeln oder in Kombination verwendet werden.

**[0027]** Diese Zucker oder Zuckeralkohole werden in kristalliner Form oder in Pulverform verwendet. Die Verwendung von solchen mit einer mittleren Teilchengröße von 500 µm oder weniger verleiht der resultierenden festen Zubereitung exzellente Eigenschaften bei der Formbarkeit oder Pressbarkeit, dem Zerfall und der Textur.

**[0028]** Der Zucker und/oder Zuckeralkohol wird in einer Menge von 1 bis 99 Gewichtsteilen, vorzugsweise 10 bis 90 Gewichtsteilen, zu 100 Gewichtsteilen der festen Zubereitung zugegeben. Bei einer Menge des Zucker und/oder Zuckeralkohols von weniger als einem Gewichtsteil kann es eine längere Zeit dauern, bis die resultierende Tablette in der Mundhöhle zerfällt, während bei einer Menge, die 99 Gewichtsteile übersteigt, die Festigkeit der resultierenden Zubereitung unzureichend werden kann.

**[0029]** Es gibt keine besonderen Beschränkungen, die bezüglich der Art der Hauptkomponente, die in die feste Zubereitung der vorliegenden Erfindung eingearbeitet werden soll, auferlegt werden, insoweit sie ein Arzneimittel ist. Beispielsweise kann ein analgetisches Fiebermittel, ein Antibiotikum, ein Entzündungshemmer, ein Vitamin oder ein Nährstoff eingearbeitet werden.

**[0030]** Ein weiterer Bestandteil, wie z. B. ein Schmiermittel, ein Bindemittel, ein Stabilisator, ein Farbstoff oder ein Korrigens kann auch zugegeben werden.

**[0031]** Die feste Zubereitung der vorliegenden Erfindung kann hergestellt werden, indem man die zuvor beschriebenen Bestandteile mischt und dann die resultierende Mischung bearbeitet, indem man direkt eine Tablette formt oder trocken eine Tablette formt. Oder ein Verfahren, wie z. B. trockene Granulierung, Wirbelschichtgranulierung oder nasse Granulierung, kann verwendet werden.

**[0032]** Das Formen von Tabletten kann unter Verwendung einer Vorrichtung durchgeführt werden, die gewöhnlich für die Bildung oder die Granulierung von Tabletten verwendet wird. Beispiele können eine Exzenter-tablettenpresse (single-punch tableting machine), eine Rundläufertablettenpressen (rotary tableting machine) und einen tablettenbildenden Tester umfassen.

**[0033]** Das Formen von Tabletten wird üblicherweise unter einem Druck von 50 bis 300 MPa, vorzugsweise 80 bis 200 MPa durchgeführt. Bei einem Druck von weniger als 50 MPa kann die resultierende Tablette eine unzureichende Härte besitzen, die die leichte Handhabung stört, während Drücke, die 300 MPa übersteigen, zu einer Verzögerung beim Zerfall führen können.

**[0034]** Die feste Zubereitung, insbesondere die oral zerfallende Tablette, die so hergestellt wird, ist beim Zerfall in der Mundhöhle exzellent und behält eine angemessene Formbarkeit oder Pressbarkeit (Festigkeit) bei. Genauer gesagt ist die Zerfallzeit in der Mundhöhle (Zeit, bis die Tablette sich mit dem Speichel eines normalen Erwachsenen in der Mundhöhle vollständig auflöst) der festen Zubereitung der vorliegenden Erfindung üblicherweise 1 bis 60 Sekunden, vorzugsweise 1 bis 40 Sekunden, besonders bevorzugt 1 bis 30 Sekunden. Die Härte der Tablette (gemessen durch den Tablettenhärte tester) ist üblicherweise 2–15 kgf vorzugsweise 3–10

kgf.

**[0035]** Die feste Zubereitung der vorliegenden Erfindung umfasst Tabletten, Körnchen, feine Subtilaes und Kapseln.

**[0036]** Im folgenden werden Beispiele und Vergleichsbeispiele der vorliegenden Erfindung beschrieben. Diese Beispiele sollen jedoch den Bereich der Erfindung nicht einschränken.

< Beispiel 1 >

**[0037]** Nachdem 70 Gewichtsteile eines Pulvers, das durch Pulverisieren von Erythritol (Produkt von Nikken Chemicals Co., Ltd.) in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, und 30 Gewichtsteile einer niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose (mit einem Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch das trockene Laserbeugungsverfahren, von 47 µm, einer losen Raumdichte von 0,47 g/ml, einer geklopften Raumdichte von 0,69 g/ml und einem Hydroxypropoxylanteil von 11 Gew.-%) gemischt wurden, wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Gewicht der resultierenden Mischung, dazu zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse („Tableting tester“, hergestellt von Sankyo Biotech Co., Ltd.) bei 100 MPa verdichtet, wobei eine feste Zubereitung von 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurde.

< Beispiel 2 >

**[0038]** Nachdem 70 Gewichtsteile eines Pulvers, das durch Pulverisieren von Erythritol in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, und 30 Gewichtsteile einer niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose (erhalten, indem man die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose, die in Beispiel 1 erhalten wurde, fein pulverisierte, wobei die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose ein Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch das trockene Laserbeugungsverfahren, von 16 µm besaß) gemischt wurden, wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Gewicht der resultierenden Mischung, dazu zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse bei 100 MPa verdichtet, wobei eine feste Zubereitung von 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurde.

< Beispiel 3 >

**[0039]** Nachdem 70 Gewichtsteile eines Pulvers, das durch Pulverisieren von Erythritol in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, und 30 Gewichtsteile der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose von Beispiel 1 gemischt wurden, wurde aufgereinigtes Wasser auf die resultierende Mischung gesprüht, indem man einen Wirbelbettgranulator („Multiplex MP-01“, hergestellt von Pawrex Corporation) verwendete, wobei eine Wirbelbettgranulierung durchgeführt wurde. Dann wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Gewicht der resultierenden granulierten Pulver, zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse bei 100 MPa verdichtet, wobei eine feste Zubereitung von 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurde.

< Beispiel 4 >

**[0040]** Nachdem 70 Gewichtsteile eines Pulvers, das durch Pulverisieren von Erythritol in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, und 30 Gewichtsteile der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose von Beispiel 2 gemischt wurden, wurde aufgereinigtes Wasser auf die resultierende Mischung gesprüht, indem man einen Wirbelbettgranulator („Multiplex MP-01“, hergestellt von Pawrex Corporation) verwendete, wobei eine Wirbelbettgranulierung durchgeführt wurde. Dann wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Gewicht der resultierenden granulierten Pulver, zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse bei 100 MPa verdichtet, wobei eine feste Zubereitung von 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurde.

< Beispiele 5 >

**[0041]** Eine oral zerfallende Tablette wurde in ähnlicher Weise wie in Beispiel 4 erhalten, außer dass die Verdichtungskraft auf 200 MPa geändert wurde.

## &lt; Vergleichsbeispiel 1 &gt;

**[0042]** Zum Pulver, das durch Pulverisieren von Erythritol in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Pulver, zugegeben, gefolgt von einer Verdichtung bei 100 MPa unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse, wobei eine feste Zubereitung von 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurde.

## &lt; Vergleichsbeispiel 2 &gt;

**[0043]** Nachdem 70 Gewichtsteile eines Pulvers, das durch Pulverisieren von Erythritol in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, und 30 Gewichtsteile einer niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose („LH-21“, hergestellt von Shin-Etsu Chemicals Co., Ltd, wobei die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose ein Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch das trockene Laserbeugungsverfahren, von 37 µm, eine lose Raumdichte von 0,335 g/ml, eine geklopfte Raumdichte von 0,597 g/ml und einen Hydroxypropoxylanteil von 10,9 Gew.-% hatte) gemischt wurden, wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Gewicht der resultierenden Mischung, dazu zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse („Tableting tester“, hergestellt von Sankyo Biotech Co., Ltd.) bei 100 MPa verdichtet, wobei oral zerfallende Tabletten von jeweils 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurden.

## &lt; Vergleichsbeispiel 3 &gt;

**[0044]** Nachdem 70 Gewichtsteile eines Pulvers, das durch Pulverisieren von Erythritol in einem Mörser und durch Sieben durch ein Sieb mit einer Öffnung von 355 µm erhalten wurde, und 30 Gewichtsteile der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose von Vergleichsbeispiel 2 gemischt wurden, wurde aufgereinigtes Wasser auf die resultierende Mischung gesprüht, wobei eine Wirbelbettgranulierung durchgeführt wurde. Dann wurden 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, bezogen auf das Gewicht der resultierenden granulierten Pulver, zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Verwendung einer Exzentertablettenpresse bei 100 MPa verdichtet, wobei oral zerfallende Tabletten von jeweils 11 mm ø und 480 mg/Tablette erhalten wurden.

## &lt; Vergleichsbeispiel 4 &gt;

**[0045]** Eine oral zerfallende Tablette wurde in ähnlicher Weise wie in Vergleichsbeispiel 3 erhalten, außer dass eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose („LH-31“, hergestellt von Shin-Etsu Chemicals Co., Ltd, wobei die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose ein Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch das trockene Laserbeugungsverfahren, von 17 µm, eine lose Raumdichte von 0,323 g/ml, eine geklopfte Raumdichte von 0,623 g/ml und einen Hydroxypropoxylanteil von 10,9 Gew.-% hatte) verwendet wurde.

## &lt; Vergleichsbeispiel 5 &gt;

**[0046]** Eine oral zerfallende Tablette wurde in ähnlicher Weise wie in Vergleichsbeispiel 3 erhalten, außer dass eine niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose („LH-32“, hergestellt von Shin-Etsu Chemicals Co., Ltd, wobei die niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose ein Volumenmittel der Teilchengröße, gemessen durch das trockene Laserbeugungsverfahren, von 18 µm, eine lose Raumdichte von 0,306 g/ml, eine geklopfte Raumdichte von 0,582 g/ml und einen Hydroxypropoxylanteil von 8,3 Gew.-% hatte) verwendet wurde.

**[0047]** Die Härte und die Zerfallzeit der erhaltenen Tabletten der Beispiele 1 bis 5 und der Vergleichsbeispiele 1 bis 5 wurden gemessen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt. Die Härte der oral zerfallenden Tabletten wurde unter Verwendung eines Tablettenhärte testers (Elveca hardness tester) gemessen, während die Zerfallzeit unter Verwendung eines Zerfalltesters bestimmt wurde, der in Japanese Pharmacopoeia angegeben wird (Testflüssigkeit: Wasser, 37°C) bei n = 6 (n steht für die Anzahl der Proben). Die Zerfallzeit in der Mundhöhle wurde durch 5 normale männliche und weibliche Erwachsene ausgewertet. Sie wurde durch die Zeit ermittelt, bis die Tablette sich auflöste oder in ihrer Mundhöhle vollständig zerfiel, wenn sie sie ohne Kauen leicht in ihrem Mund hielten. Die Mittelwerte wurden berechnet. Gleichzeitig wurde auch das Gefühl bei der Verwendung bestimmt. Die Bestimmung erfolgte auf der Basis von vier Noten, d.h. exzellent (A), gut (B), befriedigend (C) und schlecht (D).

**[0048]** Als Ergebnis von Tabelle 1 wurde gefunden, dass bei der Beziehung zwischen der Härte und der Zerfallzeit jede feste Zubereitung der vorliegenden Erfindung einen schnellen Zerfall und eine gute Textur in der Mundhöhle zeigt.

Tabelle 1

	Härte (kgf)	Zerfallzeit (J. P.) (Sekunde)	Zerfallzeit in der Mundhöhle (Sekunde)	Gefühl beim Verwenden *
Beispiel 1	2	8	37	B
Beispiel 2	4	18	41	B
Beispiel 3	2	6	21	B
Beispiel 4	4	8	21	A
Beispiel 5	6	11	27	A
Vergleichsbeispiel 1	nicht messbar	-	-	-
Vergleichsbeispiel 2	2	8	45	D
Vergleichsbeispiel 3	3	12	47	C
Vergleichsbeispiel 4	4	14	50	C
Vergleichsbeispiel 5	6	20	130	D

\* A: exzellent, B: gut, C: befriedigend, D: schlecht

### Patentansprüche

1. Feste Zubereitung, die eine gering substituierte Hydroxypropylcellulose, mit einer losen Raumdicke von 0,40 g/ml oder höher, einer geklopften Raumdicke von 0,60 g/ml oder höher und einem Hydroxypropylgehalt im Bereich von 5,0 bis 16,0 Gew. %, und einen Zucker und/oder Zuckeralkohol aufweist.

2. Feste Zubereitung, die eine gering substituierte Hydroxypropylcellulose mit einer volumengemittelten Teilchengröße, wie anhand des trockenen Laserbeugungsverfahrens gemessen, von 0,25 µm oder weniger, die durch Pulverisieren einer gering substituierte Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdicke von 0,40 g/ml oder höher, einer geklopften Raumdicke von 0,60 g/ml oder höher und einer volumengemittelten Teilchengröße, wie anhand des trockenen Laserbeugungsverfahrens gemessen, von 0,30 µm oder höher erhalten worden ist und einen Zucker und/oder Zuckeralkohol aufweist.

3. Feste Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Zucker und/oder Zuckeralkohol zumindest einer, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Erythritol, Sorbit, Trehalose, Xylit, Mannit, Glucose und Saccharose ist.

4. Feste Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Zucker und/oder Zuckeralkohol eine mittlere Teilchengröße von 500 µm oder weniger hat.

5. Verfahren zur Herstellung einer festen Zubereitung, bei dem man eine gering substituierte Hydroxypropylcellulose mit einer losen Raumdicke von 0,40 g/ml oder höher, einer geklopften Raumdicke von 0,60 g/ml oder höher und mit einem Hydroxypropylgehalt im Bereich von 5,0 bis 16,0 Gew. %, mit einem Zucker und/oder Zuckeralkohol; oder eine gering substituierte Hydroxypropylcellulose mit einer volumengemittelten Teilchengröße, wie anhand des trockenen Laserbeugungsverfahrens gemessen, von 0,25 µm oder weniger, die durch Pulverisieren einer gering substituierte Hydroxypropylcellulose, mit einer losen Raumdicke von 0,40 g/ml oder höher, einer geklopften Raumdicke von 0,60 g/ml oder höher und einer volumengemittelten Teilchengröße, wie anhand des besagten Verfahrens gemessen, von 0,30 µm oder größer erhalten wird, mit einem Zucker und/oder Zuckeralkohol mischt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen