



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 197 58 100 B4 2006.05.04**

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **197 58 100.5**  
(22) Anmeldetag: **18.12.1997**  
(43) Offenlegungstag: **01.07.1999**  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: **04.05.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/20 (2006.01)**  
**A61K 9/16 (2006.01)**  
**A61K 36/00 (2006.01)**

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:  
**Lichtwer Pharma AG, 13435 Berlin, DE**

(74) Vertreter:  
**Maikowski & Ninnemann, Pat.-Anw., 10707 Berlin**

(72) Erfinder:  
**Schmidt, Peter C., Prof. Dr., 72074 Tübingen, DE;**  
**Rocksloh, Karin, 72138 Kirchentellinsfurt, DE;**  
**Müller, Wolfgang, Dr., 16548 Glienicke, DE; Reher,**  
**Markus, Dr., 16548 Glienicke, DE; Abed, Salah**  
**Abu, Dr., 13469 Berlin, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
**DE 41 39 118 A1**  
**US 54 96 561**  
**EP 05 30 833 A1**  
**EP 03 48 509 A1**  
**V. BRUCHHAUSEN [Hrsg.]: Hages Handbuch der**  
**pharmazeutischen Praxis, Bd. 2, Berlinna.:**  
**Springer, 1991, S. 734-5;**  
**ANSEL u. POPOVICH: Pharmaceuticae Dosage**  
**Forus and Drug Delivery Systems. Philadelphia,**  
**London: Lea & Febiger 1990, S. 169 u. 173-4;**  
**List, P.H.: Technologie pflanzl. Arzneizubereitung,**  
**Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft 1984, S. 389;**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zum Herstellen von Pflanzenextrakt enthaltenden pharmazeutischen Formulierungen**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zum Herstellen von zerfallenden pharmazeutischen Formulierungen mit Pflanzenextrakt enthaltenden Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß in einer ersten Stufe die Pflanzenextraktpulver allein mit einem Schmiermittel in Mengen von 0,5–10 Gew.% mittels einer geeigneten Vorrichtung trocken zu einer Schülpe kompaktiert, anschließend zu einem Granulat gebrochen, klassiert und die erhaltenen Kompaktate in einer zweiten Stufe mit den üblichen Hilfsstoffen, ausgewählt aus Füll-, Spreng-, Binde-, Fließregulierungsmitteln zu pharmazeutischen Formulierungen geformt werden.

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakte enthaltenden pharmazeutischen Formulierungen, wie Tabletten, Filmtabletten, Dragées u.a..

## Stand der Technik

**[0002]** Pflanzliche Arzneimittel enthalten in festen Zubereitungen Trockenextrakte aus Drogen, die im allgemeinen durch Extraktion mit Alkohol/Wasser-Gemischen und anschließendes Eindampfen und Trocknen hergestellt werden. Die Dosierung dieser Extrakte kann pro Einzeldosis in weiten Bereichen schwanken. Die Extrakte sind hygroskopisch und lassen sich schlecht zu pharmazeutischen Formulierungen wie Tabletten bzw. Kernen für überzogene Tabletten verpressen. Gewöhnlich enthalten die Extrakte Schleimstoffe, die den späteren Zerfall der Tabletten, Filmtabletten bzw. Dragees behindern.

**[0003]** Nach dem Stand der Technik werden pharmazeutische Formulierungen, wie Tabletten bzw. Tablettenkerne für Filmtabletten und Zuckerdragées auf dem Wege der Direkttablettierung bzw. vorheriger Granulierung der Wirk- und gegebenenfalls Hilfsstoffe hergestellt. Die Direkttablettierung ist im Verfahrensablauf einfach, da die Bestandteile lediglich gemischt und zu Tabletten verpreßt werden. Dadurch tritt keine Feuchtigkeitsbelastung während der Granulation auf und Hydrolysevorgänge werden vermieden. Ebenso wird eine Temperaturbelastung während der Trocknung der Granulate ausgeschlossen.

**[0004]** Bei vielen Extrakten versagt die Direkttablettierung jedoch häufig wegen der schlechten Fließfähigkeit und der schlechten Verpreßbarkeit der Extrakte. Bei der Granulation der Wirkstoffe werden diese mit Lösungsmitteln oder Bindemittellösungen gemischt und auf bekannten Vorrichtungen granuliert und anschließend getrocknet.

**[0005]** Die Granulation durch Befeuchten mit Lösungsmitteln bzw. dem Einsatz von Bindemittellösungen bringt eine Erhöhung der Teilchengröße und Vereinheitlichung der Teilchengrößenverteilung der Arzneistoffe mit sich. Gleichzeitig wird die Fließfähigkeit des Granulates gegenüber den Ausgangssubstanzen verbessert. Ebenso läßt sich eine größere Dosiergenauigkeit auf der Tablettenmaschine erreichen.

**[0006]** Bei extrakthaltigen Präparaten kann die wässrige Granulation nur selten angewendet werden, da Extrakte aufgrund ihrer hohen Löslichkeit und hohen Hydrophilie sehr schnell zum Verkleben bzw. zum Verschmieren während des Granulationsvorgangs neigen.

**[0007]** Ein Ausweichen auf organische Lösungsmittel zur Granulation ist aus toxikologischen und umwelttechnischen Gründen heutzutage nur schwer realisierbar.

**[0008]** Nach der Lehre der DE-Patentschrift 41 39 118 A1 wird eine retardierte Mikrotablette aus einer kompaktierten Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen beschrieben. Bei der Herstellung der Tablette werden in einer Stufe alle Hilfsstoffe dem Wirkstoff, hier ein Pflanzenextrakt, zugegeben miteinander vermischt und kompaktiert. Anschließend wird das Kompaktat verpreßt. Wie aus den Beispielen zu entnehmen ist, werden dabei große Mengen an lipophilen Hilfsstoffen aus der Gruppe der Glyceridide, Fettalkohole und Wachse als Schmiermittel verwendet. Durch den hohen Anteil an lipophilen Hilfsstoffen und der Herstellungsmethode, nämlich die Einarbeitung aller Hilfsstoffe schon während der Kompaktierung in die innere Phase der Tablette wird eine gute Retardation, also eine verzögerte Abgabe des Wirkstoffes aus der Tablette erreicht.

**[0009]** Des Weiteren ist aus der EP-Patentschrift 0 530 833 A1 ein Verfahren zur Herstellung von Hartgelatine kapseln, die ein chinesisches Pflanzenextrakt enthalten, bekannt.

**[0010]** Zur Herstellung der Hartgelatine kapseln werden die Pflanzenextrakte mit Hilfsstoffen, wie Bindemitteln, oberflächenaktiven Mitteln, Schmiermitteln, Geruchsstoffen u.ä. versetzt, gemischt und verpreßt. Das erhaltene Produkt wird gebrochen und klassiert und danach unter Zusatz weiterer Schmiermittelmengen in Hartgelatine kapseln eingefüllt.

**[0011]** Nach diesem Verfahren werden alle Hilfsstoffe in der ersten Phase zugegeben, was zu einer schlechten Freigabe des Wirkstoffes führt.

## Aufgabenstellung

**[0012]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Pflanzenextrakte so aufzuarbeiten, daß sie sich bei einer Pflanzenextraktmenge von 100 bis 1000 mg pro Einzeldosis gut in pharmazeutische Formulierungen, wie Tabletten, Filmtabletten, Dragees u.ä. einarbeiten lassen und in angemessener Zeit aus den pharmazeutischen Formulierungen freigegeben werden.

**[0013]** Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruches 1 gelöst. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Pflanzenextraktpulver allein mit einem Schmiermittel kompaktiert. Dazu wird das Pflanzenextraktpulver mit Mengen von 0,5 bis 10 Gew. % an Schmiermitteln vermischt und kompaktiert. Vorzugsweise wird mit Mengen von 2–5 Gew.% an Schmiermitteln bei der Kompaktierung gearbeitet. Insbesondere sind Mengen von 3 Gew.% Schmiermittel geeignet.

**[0014]** Die Kompaktierung erfolgt auf dafür geeigneten Vorrichtungen. So ist es möglich, die Mischung auf einem Kompaktor zwischen zwei Walzen zu einer Schülpe zu kompaktieren. Bei der Herstellung der Kompaktate auf dem Kompaktor wird mit einer Anpreßkraft von 20 bis 120 kN gearbeitet. Vorzugsweise Anpreßkräfte liegen bei 35 bis 65 kN. Insbesondere geeignete Anpreßkräfte liegen bei 42 bis 48 kN. Bei einer Arbeitsbreite der Walze von 5 cm ergibt sich eine spezifische Anpreßkraft von 4 bis 25 kN/cm.

**[0015]** Zur Verbesserung der Kompaktierung kann der Vorrichtung für die eigentliche Kompaktierung eine Vorverdichtungsvorrichtung vorgeschaltet werden. So ist es möglich, beim Einsatz eines Kompaktors einen solchen mit vorgeschalteter Vorverdichtungsschnecke einzusetzen. Die mit dem Kompaktor verbundene Vorverdichtungsschnecke arbeitet mit einer Schneckendrehzahl von 20 bis 60 Umdrehungen/min. Vorzugsweise Werte für die Umdrehungszahl liegen bei 25 bis 35 Umdrehungen/min. Die erhaltene Schülpe wird anschließend trocken zu einem Granulat definierter Korngröße zerkleinert. Vorzugsweise erfolgt die Zerkleinerung und Granulation auf einer Siebmaschine.

**[0016]** Das erhaltene Granulat wird nach Zugabe von Hilfsstoffen, wie Trockenbindemitteln, Sprengmitteln und ggf. Fließregulierungsmitteln zu pharmazeutischen Formulierungen verformt. Durch die Kompaktierung des Pflanzenextraktes mit einem Schmiermittel wird in der äußeren Phase kein weiteres Schmiermittel mehr benötigt. Das Hinzufügen eines die Kapillarkräfte erhöhenden Fließregulierungsmittels in der äußeren Phase ergibt pharmazeutische Formulierungen, die im Vergleich zu nach herkömmlichen Verfahren hergestellten pharmazeutischen Formulierungen eine kürzere Zerfallzeit bei höherer Bruchfestigkeit aufweisen.

**[0017]** Ebenso bringt die Zugabe eines Sprengmittels in die äußere Phase bei mit kompaktiertem Pflanzenextrakt hergestellten pharmazeutischen Formulierungen wirksamere pharmazeutische Formulierungen als bei einer Direkttablettierung des Pflanzenextraktes.

**[0018]** Als Schmiermittel werden bei der Kompaktierung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Pflanzenextrakte Metallseifen, wie Magnesiumstearat, Zinkstearat und Calciumarachinat sowie Triglyceride bzw. Gemische aus Mono-, Di- und Triglyceriden sowie hydriertes Rhizinusöl, Stearinsäure, Talkum, Natriumbenzoat, Fumarsäure, Adipinsäure, Leucin und Natriumstearyl fumarat eingesetzt.

**[0019]** Als Hilfsstoffe für die Herstellung der pharmazeutischen Formulierungen können als Füll- und Bindemittel für die Direkttablettierung mikrokristalline Cellulose, mikrofeine Cellulose, Lactosen, Calciumphosphate, teilabgebaute Stärken, Calciumsulfat und Calciumcarbonat verwendet werden.

**[0020]** Als Sprengmittel eignen sich Alginsäure, Bentonit, Calciumcarboxymethylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Guar-Gummi, Hydroxypropylcellulose mit niedrigem Substitutionsgrad mit oder ohne Quervernetzung, Ionenaustauscher, Natriumcarboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Stärke sowie teilabgebaute Stärke.

**[0021]** Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die Einarbeitung des Schmiermittels in das Kompaktat Granulate erzeugt werden, die eine verbesserte Fließfähigkeit, herabgesetzte Hygroskopizität, gute Verpreßbarkeit, einen verbesserten Zerfall, eine verbesserte Bruchfestigkeit und eine herabgesetzte Friabilität der entstehenden pharmazeutischen Formulierungen besitzen.

## Ausführungsbeispiel

**[0022]** Die Erfindung soll anhand von Beispielen näher erläutert werden.

[0023] Bei den in den Beispielen genannten Handelsprodukten handelt es sich im einzelnen bei

Bezeichnung der Substanz	Handelsprodukt der Firma	Zusammensetzung
Cellactose	Meggle Marke-	75 % -Lactose-Mo- nohydrat 25 % Cellulosepul- ver
Tablettier- hilfsmittel K	E. Merck KGaA <del>hilfsmittel K.</del>	Cellulosepulver
Ac-di-Sol	Lehmann & Voss & Co.	quervernetzte Car- boxymethylcel- lulose
Dynasan 118	Hüls AG	Glyceroltristearat
Avicel PH 101	Lehmann & Voss & Co.	mikrokristalline Cellulose
Cab-O-Sil	Cabot GmbH	kolloidales Silici- umdioxid
Kollidon CL	BASF AG	quervernetztes Po- lyvinylpyrrolidon

Beispiel 1:

[0024] In diesem Beispiel sollen die erhaltenen Werte für Bruchfestigkeit und Zerfallzeiten der pharmazeutischen Formulierungen von kompaktiertem und nicht kompaktiertem Pflanzenextrakt gegenübergestellt werden.

[0025] Zur Herstellung des Kompaktates aus Pflanzenextraktpulver und Schmiermittel werden dem Pflanzenextraktpulver 3 Magnesiumstearat als Schmiermittel hinzugegeben und in einem geeigneten Mischer vermischt.

[0026] Aus dieser Mischung werden die Kompaktate auf einem Pharmapaktor L 200/50 P hergestellt. Der Kompaktor ist mit konkaven Glattwalzen ausgestattet, die Arbeitsbreite beträgt 5 cm, und es wird mit einer Anpreßkraft von 45 kN gearbeitet. Daraus ergibt sich eine spezifische Anpreßkraft von 9 kN/cm Walzenbreite. Die Walzendrehzahl beträgt 10,3 Umdrehungen/min. Der Kompaktor ist ferner mit einer zylindrisch-konischen Vorverdichtungsschnecke zur Entlüftung und zur Vorverdichtung der Pulvermasse ausgestattet. Die Schnecken-drehzahl beträgt 25 Umdrehungen/min. Bei der Verarbeitung der Extrakte ohne Magnesiumstearat werden die-

se direkt auf den Kompaktor gegeben.

**[0027]** Die erhaltene Schülpe wird anschließend auf einer Siebmühle, z.B. Siebmühle FC 200 mit einem Sieb der Maschenweite 1,5 mm zu Granulaten zerkleinert.

**[0028]** Die Herstellung der pharmazeutischen Formulierung, hier Tabletten, erfolgt auf einer Rundlauftablettenpresse Korsch Pharma 103 mit 3 Stempelwerkzeugen bei 20 Umdrehungen/min mit unterschiedlicher Preßkraft.

**[0029]** Die zu verarbeitenden Rezepturen bestehen bei dem nichtkompaktierten Pflanzenextrakt a) aus:

#### Bestandteile

Nativer Pflanzenextrakt (94 %)	531,9 mg
Cellactose	99,9 mg
Tablettierhilfsmittel K	27,1 mg
Ac-di-Sol	28,0 mg
Dynasan 118	14,0 mg
Gesamtmasse	<u>700,0 mg</u>

bei dem kompaktierten Pflanzenextrakt b) aus

#### Bestandteile

Kompaktierter Pflanzenextrakt (mit 3 Magnesiumstearat als Schmiermittel)	537,3 mg
Avicel PH 101	127,7 mg
Ac-di-Sol	28,0 mg
Cab-O-Sil	7,0 mg
Gesamtmasse	<u>700,0 mg</u>

**[0030]** Die erhaltenen Produkte wurden hinsichtlich ihrer Bruchfestigkeit und Zerfallzeit bei der Anwendung gegenübergestellt. Es wurden folgende Werte erhalten:

	Nichtkompak. Extrakt			Komp. Extrakt		
Preßkraft (kN)	3,7	6,1	7,6	3,4	5,5	7
Bruchfestigkeit N	34,3	83,3	119,4	31,3	69,8	101,1
Zerfall (min)	37	44	47,5	17,5	31,5	33,5

**[0031]** Bei allen Beispielen wurde die Bruchfestigkeit nach dem EuAB 1997 (Europäisches Arzneibuch 1997) mit einem Schleuniger-6 D-Bruchfestigkeitstester bestimmt. Ebenso sind die Zerfallzeiten nach EuAB 1997 bestimmt worden.

**[0032]** Die Ergebnisse zeigen, daß mit nicht kompaktiertem Pflanzenextrakt und Schmiermittel in der äußeren Phase in allen Fällen wesentlich längere Zerfallzeiten erhalten werden, als mit kompaktiertem Pflanzenextrakt, der einen Zusatz von 3 % Magnesiumstearat im Kompaktat enthält. Insbesondere bei niederen Preßkräften sind die Unterschiede zwischen den Zerfallzeiten für den nicht kompaktierten Pflanzenextrakt gegenüber dem kompaktierten Pflanzenextrakt besonders deutlich.

#### Beispiel 2:

**[0033]** In diesem Beispiel werden die im Beispiel 1 angesprochenen Werte für die Bruchfestigkeit und Zerfallzeit von kompaktiertem Pflanzenextrakt mit bzw. ohne Magnesiumstearat im Kompaktat gegenübergestellt.

**[0034]** Die verwendeten Kompaktate wurden, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt. Die Tablettierung erfolgte ebenfalls wie im Beispiel 1 beschrieben.

**[0035]** Die Rezepturen bestehen aus

- a) Kompaktat mit 5 % Magnesiumstearat
- b) Kompaktat ohne Magnesiumstearat (2 % in äußerer Phase),
- c) Kompaktat ohne Magnesiumstearat (1 % in äußerer Phase).

	a)	b)	c)
Kompakt. Extrakt	315,8 mg	300,0 mg	300,0 mg
Avicel PH 101	125,8 mg	132,4 mg	137,0 mg
Kollidon CL	18,4 mg	18,4 mg	18,4 mg
Magnesiumstearat	-	9,2 mg	4,6 mg
Gesamtmasse pro Tablette	460,0 mg	460,0 mg	460,0 mg

**[0036]** Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

	a)		b)		c)	
Preßkraft (kN)	6	7,6	7,1	8,6	7,7	9,4
Bruchfestigkeit (N)	53,7	82,8	49,4	60,8	48,9	60,4
Zerfallzeit (min)	12,5	18,5	20,0	30,0	38,5	44

**[0037]** Die resultierenden Zerfallszeiten zeigen, daß bei Einarbeitung von 5 % Magnesiumstearat in das Kompaktat wesentlich kürzere Zerfallszeiten erhalten werden als mit 1 bzw. 2 Magnesiumstearat in der äußeren Phase bei gleichzeitiger Abwesenheit von Magnesiumstearat im Kompaktat. Deshalb ist die Anwendung von Magnesiumstearat in der äußeren Phase nicht notwendig, sofern das Kompaktat ein Schmiermittel enthält. Als weiterer Vorteil ergibt sich trotz hoher Magnesiumstearatmenge im Kompaktat eine kürzere Zerfallzeit der Tabletten.

#### Beispiel 3:

**[0038]** In diesem Beispiel werden Zerfallszeiten von Tabletten gegenübergestellt, die unterschiedliche Schmiermittel und unterschiedliche Mengen an Schmiermitteln im Kompaktat enthalten.

**[0039]** Als Schmiermittel wurden zum einen Magnesiumstearat und zum anderen Dynasan 118 eingesetzt.

**[0040]** Die Herstellung der Kompaktate und die Tablettierung erfolgte wie in Beispiel 1.

**[0041]** Die Rezepturen enthalten a) 5 %, b) 3 % und c) 1 % Schmiermittel im Kompaktat.

	a)	b)	c)
Kompakt. Extrakt	335,9 mg	329,0 mg	322,3 mg
Avicel PH 101	105,7 mg	112,6 mg	120,1 mg
Ac-di-Sol	18,4 mg	18,4 mg	18,4 mg

**[0042]** Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

5 %Mg-	5 % Dyna-	3 % Mg-	3 % Dy-	1 % Mg-	1 % Dy-
stearat	san	stearat	nasan	stearat	nasan
	im Kompaktat				

Preßkraft (kN)	13,1	12,8	11,9	16,2	13,2	13,2
Bruchfe- stigkeit	81,8	80,4	85,4	96,8	89,5	89,7
Zerfall (min)	37,0	31,5	28,0	24,5	26,5	25,5

**[0043]** Der Vergleich der Schmiermittel Magnesiumstearat bzw. Dynasan 118 im Kompaktat zeigt, daß bei gleichen Bruchfestigkeiten die Tabletten mit Dynasan 118 im Mittel kürzere Zerfallzeiten ergeben.

**[0044]** Eine zusätzliche Schmierung in der äußeren Phase ist nicht erforderlich.

**[0045]** Die erhaltenen Ergebnisse zeigen weiter, daß bei geringeren Schmiermittelanteilen in der Rezeptur für das Kompaktat die Unterschiede zwischen den erhaltenen Zerfallzeiten für die verschiedenen Schmiermittel sich angleichen.

**[0046]** Ausreichend kurze Zerfallzeiten bei sicherer Schmierung in allen Rezepturen werden bei Schmiermitelzusätzen von 3 erreicht.

#### Beispiel 4:

**[0047]** In diesem Beispiel wird der Einfluß von Sprengmittelzusätzen hinsichtlich der Zerfallzeit bei unterschiedlicher Bruchfestigkeit untersucht.

**[0048]** Die Herstellung der Kompaktate und der Tabletten erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben.

**[0049]** Die Rezepturen bestehen aus:

Komp. Extrakt (mit 5% Mg.-stearat)	315,8 mg	315,8 mg	315,8 mg
Avicel PH 101	144,2 mg	125,8 mg	125,8 mg
Ac-di-Sol	-	-	18,4 mg
Kollidon CL	-	18,4 mg	-
Gesamtmasse	460,0 mg	460,0 mg	460,0 mg

**[0050]** Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

	ohne Spreng- mittelzusatz		mit 4% Kolli- don CL		mit 4% Ac- di-Sol	
Preßkraft (kN)	3,8	8,7	6	7,6	6,3	7,6
Bruchfestigkeit (N)	36,9	100,2	53,7	82,8	56,0	71,6
Zerfall (min)	19,0	85,0	12,5	18,5	19,0	26,5

**[0051]** Die Ergebnisse zeigen, daß der Zusatz von 4 % Kollidon CL als Sprengmittel in der äußeren Phase eine signifikante Reduktion der Zerfallzeiten gegenüber einer Tablette ohne Sprengmittelzusatz bewirkt. Die Wirkung von 4 % Ac-di-Sol als Sprengmittel ist bei niederen Preßkräften nicht so ausgeprägt wie die von Kollidon CL, ergibt jedoch bei höheren Preßkräften und härteren Tabletten eine deutliche Verbesserung gegenüber einer Tablette ohne Sprengmittelzusatz.

#### Beispiel 5:

**[0052]** Mit diesem Beispiel wird der Einfluß eines Fließregulierungsmittelzusatzes in der äußeren Phase hinsichtlich der Bruchfestigkeit und der Zerfallzeit untersucht.

**[0053]** Die Herstellung der Kompaktate und der Tabletten erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben.

**[0054]** Die Rezepturen bestehen aus:

Komp. Extrakt (mit 1 % Mg- stearatzusatz im Kompaktat)	322,3 mg	322,3 mg
Avicel PH 101	114,7 mg	119,3 mg
Kollidon CL	18,4 mg	18,4 mg
Cab-O-Sil M 5	4,6 mg	-

**[0055]** Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:



	Preßmischung mit Fließregulie- rungsmittel			Preßmischung ohne Fließregulierungs- mittel		
Preßkraft (kN)	4,3	6,5	9,2	7,6	9,7	13,2
Bruchfestigkeit (N)	36,8	76,7	99,8	47,2	64,0	89,5
Zerfall (min)	9,5	15,5	25,0	13,5	21,0	26,5

**[0056]** Die Ergebnisse zeigen, daß durch den Zusatz von Cab-O-Sil M5 als Fließregulierungsmittel eine deutliche Erhöhung der Bruchfestigkeit ohne größere Änderung der Zerfallzeiten zu beobachten ist. Über den gesamten Preßkraftbereich hinweg resultieren bei einem Zusatz von 1 % Cab-O-Sil als Fließregulierungsmittel härtere Tabletten.

#### Beispiel 6:

**[0057]** Mit diesem Beispiel wird der Einfluss der Art der Einarbeitung von Magnesiumstearat in einen Pflanzenextrakt enthaltenen Tablettenkern auf die Zerfallszeit der Tabletten untersucht. Die Herstellung der Kompaktate und der Tablette erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben.

**[0058]** Die Rezepturen bestehen aus

	1	2	3
komp. Pflanzen- extrakt, ohne Magnesiumstearat (mg)	300,0	300,0	-
komp. Pflanzen- extrakt mit 5 % Magnesiumstearat (mg)	-	-	335,9
Avicel PH 101 (mg)	132,4	137,4	105,7
Kolidon CL (mg)	18,4	18,4	18,4

Magnesiumstearat

(in der äußeren

Phase) (mg)

9,2

4,6

-

-----

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

-----

Presskraft (kN)

9,4

8,6

7,5

Bruchfestigkeit (N)

60,4

60,8

57,6

Zerfallszeit (min)

43

30

11

-----

**[0059]** Die Formulierungen 1 und 2 werden mit einem frei von Magnesiumstearat kompaktierten Pflanzenextrakt hergestellt. Je höher der Magnesiumstearatgehalt in der äußeren Phase dieser Tablette ist, um so länger wird die Zerfallszeit, so eine Zerfallszeit von 43 Minuten bei einem Gehalt von 2 (9,2 mg/Tablette) Magnesiumstearat und eine Zerfallszeit von 30 Minuten bei einem Gehalt von 1 % (4,6 mg/Tablette) Magnesiumstearat.

**[0060]** Ganz anders verhält sich die Formulierung 3, hergestellt mit einem Magnesiumstearat enthaltenden kompaktierten Pflanzenextrakt. Diese Formulierung enthält in der äußeren Phase kein Magnesiumstearat und zeigt eine Zerfallszeit von nur 11 Minuten. Würde man Magnesiumstearatmengen von 5 % in die äußere Phase einer Tablette zugeben, so würde diese eine nahezu unendliche Zerfallszeit aufweisen.

**[0061]** Das Beispiel zeigt die Überlegenheit der Einarbeitung des Magnesiumstearat in die innere Phase.

### Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von zerfallenden pharmazeutischen Formulierungen mit Pflanzenextrakt enthaltenden Präparaten, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einer ersten Stufe die Pflanzenextraktpulver allein mit einem Schmiermittel in Mengen von 0,5–10 Gew.% mittels einer geeigneten Vorrichtung trocken zu einer Schülpe kompaktiert, anschließend zu einem Granulat gebrochen, klassiert und die erhaltenen Kompaktate in einer zweiten Stufe mit den üblichen Hilfsstoffen, ausgewählt aus Füll-, Spreng-, Binde-, Fließregulierungsmitteln zu pharmazeutischen Formulierungen geformt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Vorrichtung für die Kompaktierung ein Kompaktor eingesetzt wird, während für die Zerkleinerung und Granulation ein Siebgranulator benutzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß beim Kompaktieren des Pflanzenextraktpulvers im Kompaktor mit einem Anpreßdruck von 20 bis 120 kN, vorzugsweise 35 bis 65 kN und insbesondere 42 bis 48 kN und einer Walzendrehzahl von 5 bis 15 Umdrehungen/min gearbeitet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kompaktor zur Vorverdichtung eine Vorverdichtungsschnecke aufweist, die mit einer Schneckendrehzahl von 20 bis 60 Umdrehungen/min, vorzugsweise 25 bis 35 Umdrehungen/min betrieben wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Pflanzenextraktmenge pro Einzeldosis 100 bis 1000 mg beträgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Schmiermittel im Kompaktat vorzugsweise 2 bis 5 Gew.%, insbesondere 3 Gew.% beträgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Schmiermittel Magne-

siumstearat eingesetzt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Schmiermittel ein Glycerolfettsäureester, auch Partialester, vorzugsweise Glyceroltristearat eingesetzt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Tablettierung der Mischung 2 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 4 Gew.% an Sprengmitteln der äußeren Phase zugesetzt werden.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Tablettierung der Mischung 0,3 bis 2,5 Gew.%, vorzugsweise 1 Gew.% eines Fließregulierungsmittels der äußeren Phase zugesetzt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen