



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 21 570 T2** 2007.07.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 282 399 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 21 570.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/15983**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 937 497.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/087264**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.02.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.07.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/00** (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

572961 18.05.2000 US

(73) Patentinhaber:

Elan Pharma International Ltd., Shannon, IE

(74) Vertreter:

**Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183
Wiesbaden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**JAIN, A., Rajeev, Collegeville, PA 19426, US;
RUDDY, B., Stephen, Schwenksville, PA 19473,
US; CUMMING, Iain, Kenneth, Dublin 7
Phibsoboro, IE; CLANCY, Joseph, Maurice,
Cellbridge, Co Dublin, IE; CODD, Elizabeth, Janet,
Athlone, County Westmeath, IE**

(54) Bezeichnung: **ORAL ANZUWENDENDE SCHNELL ZERFALLENDE FESTE DARREICHUNGSFORMEN**

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

GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine schnell zerfallende oder auflösende feste oral anzuwendende Dosierungsform, die einen schlecht löslichen nanopartikulären aktiven Bestandteil umfasst.

HINTERGRUND

[0002] Nanopartikelzusammensetzungen, erstmals im US-Patent Nr. 5,145,684 ("das '684-Patent") beschrieben, sind Teilchen, die aus einem schlecht löslichen aktiven Mittel bestehen, welches an dessen Oberfläche einen nichtquervernetzten Oberflächenstabilisator adsorbiert hat. Das '684-Patent beschreibt auch Verfahren zur Herstellung solcher Nanopartikelzusammensetzungen. Nanopartikelzusammensetzungen sind wünschenswert, da mit einer Abnahme der Teilchengröße und einer folgenden Zunahme der Oberfläche eine Zusammensetzung nach der Verabreichung schnell aufgelöst und absorbiert wird. Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen sind in den US-Patenten Nr. 5,518,187 und 5,862,999, beide für „Verfahren zum Zerkleinern von pharmazeutischen Substanzen“, im US-Patent Nr. 5,718,388 für „Kontinuierliches Verfahren zum Zerkleinern von pharmazeutischen Substanzen“ und im US-Patent Nr. 5,510,118 für „Verfahren zur Herstellung von therapeutischen Zusammensetzungen, die Nanopartikel enthalten“ beschrieben.

[0003] Nanopartikelzusammensetzungen sind z. B. auch im US-Patent Nr. 5,318,767 für „Röntgenkontrastzusammensetzungen, die in der medizinischen Bildgebung geeignet sind“, in den US-Patenten Nr. 5,399,363 und 5,494,683 für „Oberflächenmodifizierte Antikrebsnanopartikel“, im US-Patent Nr. 5,429,824 für „Verwendung von Tyloxapol als ein Nanopartikelstabilisator“, im US-Patent Nr. 5,518,738 für „Nanopartikuläre NSAID-Formulierungen“, im US-Patent Nr. 5,552,160 für „Oberflächenmodifizierte NSAID-Nanopartikel“ und im US-Patent Nr. 5,747,001 für „Aerosole, die Beclomethason-Nanopartikeldispersionen enthalten“ beschrieben. Keine dieser Referenzen oder irgendeiner anderen Referenz, die Nanopartikelzusammensetzungen beschreibt, bezieht sich auf eine rasch zerfallende oder auflösende, feste, oral anzuwendende Dosierungsform, die einen aktiven Nanopartikelbestandteil enthält.

[0004] Gegenwärtige Hersteller von oral anzuwendenden Formulierungen der rasch zerfallenden oder auflösenden festen Dosierungsform schließen Cima Labs, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R. P. Scherer und Yamanouchi-Shaklee ein. Alle diese Hersteller vermarkten verschiedene Typen rasch auflösender, fester, oral anzuwendender Dosierungsformen.

[0005] Cima Labs vermarktet OraSolv[®], welches eine direkt komprimierte Brausetablette mit einer oralen Auflösungszeit von fünf bis dreißig Sekunden ist, und DuraSolv[®], welches eine direkt komprimierte Tablette mit einem geschmacksmaskierten aktiven Mittel und einer oralen Auflösungszeit von 15 bis 45 Sekunden ist. Cima's US-Patent Nr. 5,607,697 für „Geschmacksmaskierte Mikropartikel für oral anzuwendende Dosierungsformen“ beschreibt eine feste Dosierungsform, die aus beschichteten Mikropartikeln besteht, welche sich im Mund auflösen. Der Mikropartikelkern hat ein pharmazeutisches Mittel und eine oder mehrere süßschmeckende Verbindungen mit negativer Lösungswärme, ausgewählt aus Mannitol, Sorbitol, einem Gemisch künstlicher Süßungsmittel und Menthol, einem Gemisch aus Zucker und Menthol, und Methylsalicylat. Der Mikropartikelkern ist wenigstens teilweise mit einem Material beschichtet, welches die Auflösung im Mund verzögert und den Geschmack des pharmazeutischen Mittels maskiert. Dann werden die Mikropartikel komprimiert, um eine Tablette zu bilden. Andere Hilfsstoffe können auch zu der Formulierung der Tablette hinzugefügt werden.

[0006] Die WO 98/46215 für „Rasch auflösbare stabile Dosierungsform“ von Cima Labs bezieht sich auf eine harte, komprimierte, schnell schmelzende Formulierung mit einem aktiven Bestandteil und einer Matrix von wenigstens einem Füllmittel zur nicht-direkten Komprimierung und einem Gleitmittel. Ein Füllmittel zur nicht-direkten Komprimierung ist typischerweise nicht freifließend im Gegensatz zu einem Füllmittel zur direkten Komprimierung (DC-Güte) und erfordert gewöhnlich zusätzliche Verfahrensschritte, um freifließende Körnchen zu bilden.

[0007] Cima hat auch US-Patente und internationale Patentanmeldungen, die sich auf Brausedosierungsformen (US-Patente Nr. 5,503,846, 5,223,264 und 5,178,878) und Tablettierhilfen für schnell lösliche Dosierungsformen (US-Patent Nr. 5,401,513 und 5,219,574) und schnell lösliche Dosierungsformen für wasserlösliche Arzneimittel (WO 98/14179 für „Geschmacksmaskierte Mikrokapselzusammensetzung und Methoden der Herstellung“) beziehen.

[0008] Fuisz Technologies, nun Teil von BioVail, vermarktet Flash Dose®, welches eine direkt komprimierte Tablette ist, die einen aufbereiteten Hilfsstoff namens Shearform® enthält. Shearform® ist eine zuckerwatteähnliche Substanz von gemischten Polysacchariden, die in amorphe Fasern umgewandelt wurden. Diese Technologie beschreibende US-Patente schließen US-Patent Nr. 5,871,781 für „Vorrichtung zur Herstellung schnell löslicher Dosiereinheiten“, US-Patent Nr. 5,869,098 für „Schnell lösliche, essbare Einheiten unter Hochgeschwindigkeits/Hochdruckbedingungen“, US-Patente Nr. 5,866,163, 5,851,553 und 5,622,719, alle für „Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung schnell löslicher Dosiereinheiten und Produkt davon“, US-Patent Nr. 5,567,439 für „Bereitstellung von kontrollierten Abgabesystemen“ und US-Patent Nr. 5,587,172 für „Verfahren zur Bildung schnell dispergierender, essbarer Einheiten und Produkt davon“ ein.

[0009] Prographarm vermarktet Flashtab®, welches eine schnell schmelzende Tablette ist, die ein Zerfallsmitel, wie eine Carboxymethylzellulose, ein Quellmittel, wie eine modifizierte Stärke, und ein geschmacksmaskierendes Mittel hat. Die Tabletten haben eine orale Auflösungszeit von unter einer Minute (US-Patent Nr. 5,464,632).

[0010] R. P. Scherer vermarktet Zydis®, welches eine gefriergetrocknete Tablette mit einer oralen Auflösungszeit von 2 bis 5 Sekunden ist. Gefriergetrocknete Tabletten sind teuer herzustellen und schwierig zu verpacken wegen der Empfindlichkeit der Tabletten gegenüber Feuchtigkeit und Temperatur. US-Patent Nr. 4,642,903 (R. P. Scherer Corp.) bezieht sich auf eine schnell schmelzende Dosierformulierung, die mittels Dispersion eines Gases durch eine Lösung oder Suspension, die gefriergetrocknet wird, hergestellt wurde. US-Patent Nr. 5,188,825 (R. P. Scherer Corp.) bezieht sich auf gefriergetrocknete Dosierungsformen, die durch Bindung oder Komplexbildung eines wasserlöslichen aktiven Mittels zu oder mit einem Ionenaustauscherharz hergestellt wurden, um einen im Wesentlichen wasserunlöslichen Komplex zu bilden, welcher dann mit einem entsprechenden Träger gemischt und gefriergetrocknet wird. US-Patent Nr. 5,631,023 (R. P. Scherer Corp.) bezieht sich auf gefriergetrocknete Arzneimitteldosierungsformen, die durch Zugabe von Xanthangummi zu einer Suspension aus Gelatine und aktivem Mittel hergestellt wurden. US-Patent Nr. 5,827,541 (R. P. Scherer Corp.) offenbart ein Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Dosierungsformen hydrophober Substanzen. Das Verfahren umfasst die Gefriertrocknung einer Dispersion, die einen hydrophoben aktiven Bestandteil und ein Tensid in einer nichtwässrigen Phase und ein Trägermaterial in einer wässrigen Phase enthält.

[0011] Yamanouchi-Shaklee vermarktet Wowtab®, welches eine Tablette ist, die eine Kombination aus einem Saccharid von niedriger Formbarkeit und eines von hoher Formbarkeit aufweist. Diese Technologie umfassenden US-Patente schließen US-Patent Nr. 5,576,014 für „Intrabukkal lösliche Formpresslinge und deren Herstellungsverfahren“ und US-Patent Nr. 5,446,464 für „Intrabukkal zerfallende Zubereitung und deren Herstellung“ ein.

[0012] Andere Firmen, die die schnelle Auflösungstechnologie besitzen, schließen Janssen Pharmaceutica ein. US-Patente von Janssen beschreiben sich schnell auflösende Tabletten, die zwei Polypeptid- (oder Gelatine-) Komponenten und ein Auffüllmittel haben, wobei die zwei Komponenten eine Nettoladung mit dem gleichen Vorzeichen haben und die erste Komponente in wässriger Lösung besser löslich ist als die zweite Komponente. Siehe US-Patent Nr. 5,807,576 für „Schnell lösliche Tablette“, US-Patent Nr. 5,635,210 für „Verfahren zur Herstellung einer schnell löslichen Tablette“, US-Patent Nr. 5,595,761 für „Partikuläre Trägermatrix zur Herstellung einer schnell löslichen Tablette“, US-Patent Nr. 5,587,180 für „Verfahren zur Herstellung einer partikulären Trägermatrix für die Herstellung einer schnell löslichen Tablette“ und US-Patent Nr. 5,776,491 für „Schnell lösliche Dosierungsform“.

[0013] Eurand America, Inc. hat auf eine schnell lösliche Brausezusammensetzung, welche ein Gemisch aus Natriumbicarbonat, Zitronensäure und Ethylzellulose aufweist, gerichtete US-Patente (US-Patente Nr. 5,639,475 und 5,709,886).

[0014] L.A.B. Pharmaceutical Research besitzt US-Patente, die auf schnell lösliche Formulierungen auf Brausebasis gerichtet sind, welche ein Brausepaar von einer Säure der Brause und einer Base der Brause haben (US-Patent Nr. 5,807,578 und 5,807,577).

[0015] Schering Corporation hat Technologie in Bezug auf bukkal anzuwendende Tabletten, die ein aktives Mittel, einen Hilfsstoff (welcher ein Tensid sein kann) oder wenigstens einen von Saccharose, Lactose oder Sorbitol, und entweder Magnesiumstearat oder Natriumdodecylsulfat haben (US-Patente Nr. 5,112,616 und 5,073,374).

[0016] Laboratoire L. LaFon besitzt Technologie, die auf konventionelle Dosierungsformen gerichtet ist, wel-

che durch Gefriertrocknung einer Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt wurden, in welcher wenigstens eine der zwei Phasen ein Tensid enthält (US-Patent Nr. 4,616,047). Für diesen Typ der Formulierung wird der aktive Bestandteil in einem Zustand einer gefrorenen Suspension gehalten und wird ohne Micronisierung oder Komprimierung tablettiert, da solche Verfahren das aktive Mittel beschädigen könnten.

[0017] Schließlich besitzt Takeda Chemicals Inc., Ltd. eine auf ein Herstellungsverfahren für eine schnell lösliche Tablette gerichtete Technologie, in der ein aktives Mittel und ein befeuchtetes lösliches Kohlenhydrat durch Komprimierung zu einer Tablette geformt werden, gefolgt von der Trocknung der Tabletten.

[0018] Die WO 96/13251 beschreibt eine pharmazeutische Dosierungsform, die ein wasserlösliches oder in Wasser dispergierbares Trägermaterial zusammen mit einem pharmazeutisch aktiven Mittel, das eine durchschnittliche Teilchengröße von weniger als 10 µm hat, umfasst.

[0019] Die WO 96/24339 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen hygroskopischen Zucker und Natriumlaurylsulfat zusammen mit Teilchen umfasst, die im Wesentlichen aus einem NSAID mit einer Größe von weniger als etwa 1000 µm bestehen. Die Beispiele offenbaren eine Zusammensetzung von Teilchen, die eine Größe zwischen 400 nm und 572 nm haben, in einer Zusammensetzung, welche 36,7% Saccharose und Mannitol umfasst.

[0020] Die US 6,024,981 beschreibt eine Dosierungsform, die einen aktiven Bestandteil und eine Matrix eines Füllmittels zur nicht-direkten Komprimierung und eines Gleitmittels umfasst.

[0021] Nichts von dem beschriebenen Stand der Technik lehrt eine schnell zerfallende oder auflösende, oder „fast melt“ (schnell schmelzende) Dosierungsform, in welcher ein kaum löslicher aktiver Bestandteil in einer nanopartikulären Form vorliegt. Das ist bedeutend, weil die schnell schmelzenden Formulierungen nach dem Stand der Technik nicht die mit der Bioverfügbarkeit von kaum löslichen Arzneimitteln behafteten Schwierigkeiten erfassen. Während schnell schmelzende Dosierungsformen nach dem Stand der Technik eine zügige Darbietung eines Arzneimittels liefern können, gibt es häufig eine unerwünschte Verzögerung mit dem Beginn der therapeutischen Wirkung wegen der schlechten Löslichkeit und der damit verbundenen langsamen Auflösungsrate des Arzneimittels. Während schnell schmelzende Dosierungsformen nach dem Stand der Technik einen schnellen Zerfall der Arzneimittelträgermatrix aufweisen können, resultiert dieses dementsprechend nicht in schneller Auflösung und Absorption des schlecht löslichen Arzneimittels, das in der Dosierungsform enthalten ist.

[0022] Es besteht ein Bedürfnis auf dem Gebiet nach schnell zerfallenden oder auflösenden Dosierungsformen mit einem zügigen Beginn der Wirkung schlecht löslicher Arzneimittel. Die vorliegende Erfindung befriedigt dieses Bedürfnis.

ZUSAMMENFASSUNG

[0023] Diese Erfindung bezieht sich auf die überraschende und unerwartete Entdeckung von neuen oral anzuwendenden Formulierungen der schnell zerfallenden oder auflösenden festen Dosierungsform von Nanopartikelzusammensetzungen schlecht löslicher Arzneimittel. Die oral anzuwendenden Formulierungen der schnell zerfallenden oder auflösenden festen Dosierungsform liefern einen unerwartet schnellen Beginn der therapeutischen Wirkung kombiniert mit dem im Wesentlichen vollständigen Zerfall oder der Auflösung der Formulierung in weniger als etwa 3 Minuten.

[0024] Entsprechend einem ersten Gesichtspunkt der Erfindung stellen wir eine schnell zerfallende Nanopartikelformulierung der oral anzuwendenden festen Dosierungsform bereit, welche umfasst:

- (a) eine feste Dosierungsmatrix, die wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoff in einer Konzentration von 85% bis 60% (w/w) umfasst, und
- (b) eine Zusammensetzung eines nanopartikulären aktiven Mittels innerhalb der festen Dosierungsmatrix, welche umfasst:
 - (i) ein schlecht lösliches aktives Mittel in einer Konzentration von 15% bis 40% (w/w), wobei das schlecht lösliche aktive Mittel vor dem Einbringen in die Dosierungsform eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm hat, und
 - (ii) wenigstens einen Oberflächenstabilisator, der an die Oberfläche des aktiven Mittels adsorbiert ist,

wobei die feste Dosierungsmatrix, die das nanopartikuläre aktive Mittel und wenigstens einen Oberflächenstabilisator umgibt, aufgrund von (a) bei Kontakt mit Speichel in weniger als etwa 3 Minuten im Wesentlichen voll-

ständig zerfällt oder sich auflöst.

[0025] Die schnell zerfallenden oder auflösenden festen Dosisformulierungen der Nanopartikelzusammensetzungen umfassen ein schlecht lösliches, nanopartikuläres Arzneimittel oder ein anderes zu verabreichendes Mittel in einer Konzentration von 15% bis 40% (w/w), welches eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm hat, und einen an dessen Oberfläche adsorbierten Oberflächenstabilisator. Das nanopartikuläre Arzneimittel kann in kristalliner Form, semikristalliner Form, amorpher Form oder in einer Kombination davon vorliegen. Zusätzlich umfassen die Nanopartikelzusammensetzungen der schnell zerfallenden oder auflösenden, festen Dosierungsform wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen, wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoff in einer Konzentration von 85% bis 60% (w/w), welcher bei Speichelkontakt ein schnelles Zerfallen oder Auflösen der festen Dosierungsmatrix, die das nanopartikuläre aktive Mittel umgibt, bewirkt, wodurch das aktive nanopartikuläre Mittel für eine Absorption verfügbar wird.

[0026] Vorzugsweise beträgt die wirksame mittlere Teilchengröße des nanopartikulären aktiven Mittels in der Zusammensetzung weniger als etwa 1500 nm, weniger als etwa 1000 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 100 nm oder weniger als etwa 50 nm.

[0027] Entsprechend einem zweiten Gesichtspunkt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer schnell zerfallenden Nanopartikelformulierung der oral anzuwendenden festen Dosierungsform bereitgestellt, welche umfasst:

(a) Vereinigen

(i) einer Nanopartikelzusammensetzung eines schlecht löslichen aktiven Mittels in einer solchen Menge, dass die Konzentration des aktiven Mittels in der Formulierung von 15% bis 40% (w/w) beträgt, und wenigstens eines Oberflächenstabilisators, der an dessen Oberfläche adsorbiert ist, wobei das aktive Mittel eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm hat, und

(ii) wenigstens eines pharmazeutisch verträglichen, in Wasser dispergierbaren oder wasserlöslichen Hilfsstoffs in einer solchen Menge, dass die Konzentration des Hilfsstoffs in der Formulierung von 85% bis 60% (w/w) beträgt, wobei dieser Hilfsstoff eine feste Dosierungsmatrix bildet, die die Nanopartikelzusammensetzung umgibt, und

(b) Bilden einer festen Dosisformulierung,

wobei die feste Dosierungsmatrix, die das nanopartikuläre aktive Mittel und den Oberflächenstabilisator umgibt, aufgrund von (ii) bei Kontakt mit Speichel in weniger als etwa 3 Minuten im Wesentlichen vollständig zerfällt oder sich auflöst.

[0028] Weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe können auch zu der Zusammensetzung für die Verabreichung hinzugefügt werden. Verfahren zur Herstellung von Nanopartikelzusammensetzungen, welche mechanisches Zermahlen, Fällung oder jedes andere gröÙereduzierende Verfahren umfassen können, sind auf dem Gebiet bekannt und werden zum Beispiel im '684-Patent beschrieben.

[0029] Für die Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln eines Säugers stellen wir entsprechend einem dritten Gesichtspunkt der Erfindung eine Zusammensetzung, entsprechend dem ersten Gesichtspunkt der Erfindung oder wie durch ein Verfahren entsprechend dem zweiten Gesichtspunkt der Erfindung hergestellt, bereit.

[0030] Sowohl die vorangehende allgemeine Beschreibung als auch die nachfolgende ausführliche Beschreibung sind als exemplarisch und erläuternd zu verstehen und sollen eine zusätzliche Erläuterung der Erfindung wie beansprucht darstellen. Weitere Gegenstände, Vorteile und neue Eigenschaften sind dem Fachmann aus der folgenden detaillierten Beschreibung der Erfindung unmittelbar zugänglich.

KURZBESCHREIBUNG DER FIGUR

[0031] **Fig. 1:** Zeigt die Auflösungsrate über die Zeit für drei schnell zerfallende oder auflösende nanopartikuläre Dosierungsformen der Verbindung A, welche ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel vom Typ eines COX-2-Inhibitors (NSAID) mit entzündungshemmenden, analgetischen und antipyretischen Aktivitäten ist.

A. SCHNELL ZERFALLENDE ODER AUFLÖSENDE NANOPARTIKELZUSAMMENSETZUNGEN

[0032] Diese Erfindung bezieht sich auf die überraschende und unerwartete Entdeckung von neuen schnell zerfallenden oder auflösenden Nanopartikelzusammensetzungen der festen Dosierungsform von schlecht löslichen Arzneimitteln, die ein schnelles Einsetzen der Arzneimittelwirkung haben. Die schnell zerfallende oder auflösende, feste, oral anzuwendende Dosierungsform der Erfindung hat den Vorteil der Kombination der schnellen Darbietung des schlecht löslichen aktiven Mittels als ein Ergebnis des schnellen Zerfalls und der schnellen Auflösung des schlecht löslichen Arzneimittels in der Mundhöhle als ein Ergebnis der nanopartikulären Größe des Arzneimittels.

[0033] Diese Kombination von schnellem Zerfall und schneller Auflösung verringert die Verzögerung im Einsetzen der therapeutischen Wirkung, welche mit den bisher bekannten schnell löslichen Dosierungsformen schlecht löslicher Arzneimittel einhergeht. Weiterhin wird die Möglichkeit für eine bukkale Absorption des schlecht löslichen aktiven Bestandteils mit der vorliegenden Erfindung verbessert. Ein noch anderer Vorteil der nanopartikulären, schnell zerfallenden oder auflösenden, festen Dosierungsformen ist, dass der Gebrauch der nanopartikulären Arzneimittelteilchen das Gefühl der Sandigkeit eliminiert oder minimiert, welches mit den schnell schmelzenden Formulierungen schlecht löslicher Arzneimittel nach früheren Techniken auftrat.

[0034] Schnell zerfallende oder auflösende Dosierungsformen, auch bekannt als schnell auflösende, schnell oder zügig schmelzende und schnell zerfallende Dosierungsformen, lösen sich oder zerfallen schnell im Mund des Patienten innerhalb eines kurzen Zeitrahmens ohne Kauen oder der Erfordernis von Wasser. Wegen deren Leichtigkeit der Verabreichung sind solche Zusammensetzungen besonders nützlich für die spezifischen Bedürfnisse der Kinderheilkunde, Altersheilkunde und von Patienten mit Dysphagie. Schnell auflösende Dosierungsformen können vorteilhaft sein wegen der Einfachheit ihrer Verabreichung, ihrem Komfort und ihrer patientenfreundlichen Natur. Es wird geschätzt, dass 35% bis 50% der Bevölkerung es für schwierig hält, Tabletten oder Hartgelatine kapseln zu schlucken, insbesondere bei kinder- und altersheilkundlichen Patienten. Schnell zerfallende oder auflösende Dosierungsformen eliminieren die Notwendigkeit, eine Tablette oder Kapsel zu schlucken. Vielmehr erfordern schnell zerfallende oder auflösende Dosierungsformen nicht die Zugabe von Wasser oder das Kauen.

[0035] Ein Vorteil der typischerweise mit schnell schmelzenden Dosierungsformen einhergeht, ist die Verkürzung des Zeitverzuges zwischen der Verabreichung einer Dosierungsform und der physischen Darbietung des aktiven Bestandteils. Dieser Zeitverzug ist gewöhnlich mit dem Aufbrechen der Dosierungsform und der Verteilung des aktiven Bestandteils danach verbunden. Ein zweiter Vorteil von schnell schmelzenden Dosierungsformen ist, dass nach der Verabreichung die rasche Präsentation des Arzneimittels im Mund eine bukkale Absorption des aktiven Bestandteils direkt in den Blutstrom unterstützen kann, wodurch der Effekt der ersten Leberpassage auf die Gesamtbioverfügbarkeit des aktiven Bestandteils von einer Dosis Einheit verringert wird. Dieser zweite Vorteil wird für die schnell schmelzenden Formulierungen der Erfindung auffallend verstärkt, da nanopartikuläre Größe des aktiven Mittels eine schnelle Auflösung in der Mundhöhle ermöglicht.

[0036] Die schnell zerfallenden Nanopartikelformulierungen der festen Dosierungsform der Erfindung umfassen ein zu verabreichendes, schlecht lösliches, nanopartikuläres, aktives Mittel, welches eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als etwa 2000 nm vor der Aufnahme in die Dosierungsform hat, wenigstens einen an der Oberfläche davon adsorbierten Oberflächenstabilisator und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen, wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoff, welcher ein schnelles Zerfallen der Matrix der festen Dosierungsform auf den Kontakt mit Speichel bewirkt, wodurch das nanopartikuläre aktive Mittel zur Absorption dargeboten wird. Das schlecht lösliche nanopartikuläre aktive Mittel kann in kristalliner Form, semikristalliner Form, amorpher Form oder in einer Kombination davon vorliegen.

[0037] Vorzugsweise beträgt die wirksame mittlere Teilchengröße des nanopartikulären aktiven Mittels vor Aufnahme in die Dosierungsform weniger als etwa 1500 nm, weniger als etwa 1000 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 100 nm oder weniger als etwa 50 nm. Nanopartikelzusammensetzungen wurden erstmals im '684-Patent beschrieben.

[0038] Eine schnell zerfallende, nanopartikuläre, feste, oral anzuwendende Dosierungsform entsprechend der Erfindung hat eine Zerfallszeit von weniger als etwa 3 Minuten auf die Zugabe zu einem wässrigen Medium. Bevorzugter hat die schnell schmelzende, nanopartikuläre, feste, oral anzuwendende Dosierungsform eine Zerfalls- oder Auflösungszeit von weniger als etwa 2 Minuten, weniger als etwa 90 Sekunden, weniger als

etwa 60 Sekunden, weniger als etwa 45 Sekunden, weniger als etwa 30 Sekunden, weniger als etwa 20 Sekunden, weniger als etwa 15 Sekunden, weniger als etwa 10 Sekunden oder weniger als etwa 5 Sekunden auf die Zugabe zu einem wässrigen Medium.

[0039] Überraschenderweise kann die schnell zerfallende oder auflösende, nanopartikuläre Dosierungsform einen relativ hohen Grad an Zugfestigkeit haben. Die Zugfestigkeit ist bestimmt durch die Härte, Größe und Geometrie der festen Dosierungsform. Das ist wichtig, denn falls eine feste Dosierungsform (z. B. eine Tablette) zu spröde ist, wird sie zerbröckeln oder in Fragmente zerfallen. Derart spröde Tabletten können außerdem schwierig und teuer zu verpacken sein. Folglich sollte die ideale schnell zerfallende, feste, oral anzuwendende Dosierungsform einen Grad an Zugfestigkeit aufweisen, um ein einfaches Verpacken zu gestatten, während sie nach Verabreichung auch schnell zerfällt. Die Nanopartikelzusammensetzungen der schnell zerfallenden oder auflösenden festen Dosierungsform können formuliert werden, um den unangenehmen Geschmack des aktiven Mittels zu maskieren. Eine solche Geschmacksmaskierung kann zum Beispiel durch die Zugabe eines oder mehrerer süßschmeckender Hilfsstoffe erreicht werden, durch Beschichten des schlecht löslichen, nanopartikulären aktiven Mittels und Stabilisators mit einem süß-schmeckenden Hilfsstoff und/oder durch Beschichten einer Dosierungsform des schlecht löslichen nanopartikulären aktiven Mittels, des Stabilisators und der Hilfsstoffe mit einem süß-schmeckenden Hilfsstoff.

1. Nanopartikelzusammensetzungen

[0040] Die anfängliche Nanopartikelzusammensetzung (vor der Formulierung in eine schnell schmelzende Dosierungsform) umfasst ein schlecht lösliches zu verabreichendes aktives Mittel und wenigstens einen an dessen Oberfläche adsorbierten Oberflächenstabilisator.

a. Schlecht lösliches aktives Mittel

[0041] Die Nanopartikel der Erfindung umfassen ein schlecht lösliches therapeutisches Mittel, diagnostisches Mittel oder anderes aktives Mittel, welches für ein schnelles Einsetzen der Aktivität bei einer Konzentration von 15% bis 40% (w/w) zu verabreichen ist. Ein therapeutisches Mittel kann ein Arzneimittel oder Pharmazeutikum sein, und ein diagnostisches Mittel ist typischerweise ein Kontrastmittel wie ein Röntgenkontrastmittel oder jeder andere Typ von diagnostischem Material.

[0042] Die Erfindung kann mit einer breiten Vielfalt an schlecht löslichen Arzneimitteln oder diagnostischen Mitteln praktiziert werden. Das Arzneimittel oder diagnostische Mittel liegt vorzugsweise in einer im Prinzip reinen Form vor, ist schlecht wasserlöslich und ist in wenigstens einem flüssigen Medium dispergierbar. Mit „schlecht wasserlöslich“ ist gemeint, dass das Arzneimittel oder diagnostische Mittel eine Löslichkeit in dem flüssigen Dispersionsmedium von weniger als etwa 30 mg/ml, vorzugsweise weniger als 10 mg/ml und noch bevorzugter von weniger als etwa 1 mg/ml hat.

[0043] Das schlecht lösliche aktive Mittel kann ausgewählt werden aus einer Vielfalt bekannter Klassen an Arzneimitteln oder diagnostischen Mitteln, welche beispielsweise Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Anthelmintika, antiarrhythmische Mittel, Antibiotika (einschließlich Penicilline), Antikoagulantien, Antidepressiva, antidiabetische Mittel, Antiepileptika, Antihistaminika, antihypertonische Mittel, antimuscarinische Mittel, antimycobakterielle Mittel, antineoplastische Mittel, Immunsuppressiva, antithyroidale Mittel, antivirale Mittel, anxiolytische Sedativa (Hypnotika und Neuroleptika), Adstringentien, beta-Adrenorezeptor-blockierende Mittel, Blutprodukte und Blutersatzmittel, inotrope Herzmittel, Kontrastmittel, Corticosteroide, Hustenstiller (Expektorantien und Mucolytika), diagnostische Mittel, diagnostische bildgebende Mittel, Diuretika, Dopaminergika (Antiparkinsonmittel), Hämostatika, immunologische Mittel, lipidregulierende Mittel, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika, parathyreoidales Calcitonin und Biphosphonate, Prostaglandine, Radiopharmazeutika, Sexualhormone (einschließlich Steroide), antiallergische Mittel, Stimulantien und Anoretika, Sympathomimetika, thyreoidale Mittel, Vasodilanzien und Xanthine einschließen.

[0044] Eine Beschreibung dieser Klassen von Arzneimitteln und diagnostischen Mitteln und eine Auflistung der Arten innerhalb jeder Klasse können gefunden werden in Martindale, „The Extra Pharmacopoeia“, neunundzwanzigste Auflage (The Pharmaceutical Press, London, 1989), welche speziell durch Bezugnahme darauf hierin aufgenommen ist. Die Arzneimittel oder diagnostischen Mittel sind kommerziell erhältlich und/oder können durch auf dem Gebiet bekannte Methoden hergestellt werden.

[0045] Der schlecht lösliche aktive Bestandteil kann in einer Menge vorliegen, welche ausreichend ist, um einen therapeutischen Effekt auszulösen, und kann wo anwendbar entweder im Wesentlichen in Form eines op-

tisch reinen Enantiomers oder als eine razemische oder andere Mischung von Enantiomeren vorliegen.

b. Oberflächenstabilisatoren

[0046] Geeignete Oberflächenstabilisatoren, welche auf dem Gebiet bekannt und in dem '684-Patent beschrieben sind, sollen solche umfassen, die physikalisch an der Oberfläche des aktiven Mittels anhaften aber nicht chemisch an das aktive Mittel binden oder mit diesem wechselwirken. Der Oberflächenstabilisator wird auf der Oberfläche des aktiven Mittels in ausreichender Menge adsorbiert, um eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm für das aktive Mittel zu erhalten. Weiterhin sind die individuell adsorbierten Moleküle des Oberflächenstabilisators notwendigerweise frei von intermolekularen Querverknüpfungen. Zwei oder mehr Oberflächenstabilisatoren können in den hier beschriebenen Zusammensetzungen und Verfahren beteiligt sein.

[0047] Geeignete Oberflächenstabilisatoren können vorzugsweise aus bekannten organischen und anorganischen pharmazeutischen Hilfsstoffen ausgewählt werden. Solche Hilfsstoffe schließen verschiedene Polymere, Oligomere mit niedrigem Molekulargewicht, Naturstoffe und Detergenzien ein. Bevorzugte Oberflächenstabilisatoren schließen nichtionische und ionische Tenside ein.

[0048] Repräsentative Beispiele für Oberflächenstabilisatoren umfassen Gelatine, Kasein, Lecithin (Phosphatide), Dextran, Akaziengummi, Cholesterol, Tragant, Stearinsäure, Benzalkoniumchlorid, Calciumstearat, Glycerolmonostearat, Ketostearylalkohol, Ketomakrogolemulgierendes Wachs, Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylether (z. B. Makrogolether wie beispielsweise Ketomakrogol 1000), Polyoxyethylen-Kastoröl-Derivate, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester (z. B. die kommerziell erhältlichen Tween® wie z. B. Tween 20® und Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); Polyethylenglykole (z. B. Carbowachse 3550® und 934® (Union Carbide)), Polyoxyethylenstearate, kolloidales Siliziumdioxid, Phosphate, Natriumdodecylsulfat, Carboxymethylzellulose-Calcium, Carboxymethylzellulose-Natrium, Methylzellulose, Hydroxyethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, nicht-kristalline Zellulose, Magnesium-Aluminium-Silikat, Triethanolamin, Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (PVP), 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)-phenolpolymer mit Ethylenoxid und Formaldehyd (auch bekannt als Tyloxapol, Superion und Triton), Poloxamere (z. B. Pluronic F68® und F108®, welche Blockcopolymere von Ethylenoxid und Propylenoxid sind); Poloxamine (z. B. Tetronic 908®, auch bekannt als Poloxamin 908®, welches ein tetrafunktionales Blockcopolymer ist, das durch aufeinander folgende Zugabe von Propylenoxid und Ethylenoxide zu Ethylendiamin erhalten wird (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N. J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Dialkylester von Natriumsulfobernsteinsäure (z. B. Aerosol OT®, welches ein Dioctylester Natriumsulfobernsteinsäure ist (American Cyanamid)); Duponol P®, welches ein Natriumlaurylsulfat ist (DuPont); Triton X-200®, welches ein Alkylarylpolylethersulfonat ist (Rohm und Haas); Crodestas F-100®, welches ein Gemisch aus Saccharosestearat und Saccharosedistearat ist (Croda Inc.); p-Isononylphenoxypolyglycidol auch bekannt als Olin-IOG® oder Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.) und SA90HCO, welches $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ ist (Eastman Kodak Co.); Decanoyl-N-methylglucamid; n-Decyl-β-D-gucopyranosid; n-Decyl-β-D-maltopyranosid; n-Dodecyl-β-D-glucopyranosid; n-Dodecyl-β-D-maltosid; Heptanoyl-N-methylglucamid; n-Heptyl-β-D-glucopyranosid; n-Heptyl-β-D-thiogluconosid; n-Hexyl-β-D-glucopyranosid; Nonanoyl-N-methylglucamid; n-Nonyl-β-D-glucopyranosid; Octanoyl-N-methylglucamid; n-Octyl-β-D-glucopyranosid; Octyl-β-D-thiogluconosid und ähnliche.

[0049] Die meisten dieser Oberflächenstabilisatoren sind bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe und sind im Detail in dem „Handbook of Pharmaceutical Excipients“ beschrieben, das gemeinsam von der „American Pharmaceutical Association“ und „The Pharmaceutical Society of Great Britain“ veröffentlicht wurde (The Pharmaceutical Press, 1986), welches durch Bezugnahme darauf speziell herein aufgenommen ist.

c. Teilchengröße

[0050] Wie es hierin verwendet wird, wird die Teilchengröße auf der Grundlage der Gewichtsmittelteilchengröße bestimmt, wie sie durch herkömmliche Messverfahren von Teilchengrößen gemessen wird, die dem Fachmann auf dem Gebiet gut bekannt sind. Solche Verfahren umfassen zum Beispiel Sedimentations-Feld-Fluß-Fraktionierung, Photonenkorrelationsspektroskopie, Lichtstreuung und Tellerzentrifugation.

[0051] Mit „einer wirksamen mittleren Teilchengröße von weniger als 2000 nm“ ist gemeint, dass wenigstens 50% der Teilchen des aktiven Mittels eine mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm haben, wenn sie mit den oben genannten Verfahren vermessen werden. Vorzugsweise haben wenigstens 70% der Teilchen eine mittlere Teilchengröße, die geringer ist als der effektive Mittelwert, d. h. 2000 nm, in mehr bevorzugter Weise

haben wenigstens etwa 90% der Teilchen eine mittlere Teilchengröße, die geringer ist als der effektive Mittelwert. In bevorzugten Ausführungsformen beträgt die wirksame mittlere Teilchengröße weniger als etwa 1500 nm, weniger als etwa 1000 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 100 nm oder weniger als etwa 50 nm.

2. Pharmazeutisch verträglicher wasserlöslicher oder in Wasser dispergierbarer Hilfsstoff

[0052] Der pharmazeutisch verträgliche wasserlösliche oder in Wasser dispergierbare Hilfsstoff liegt in einer Konzentration von 85% bis 60% (w/w) vor. Er ist typischerweise ein Zucker, wie Saccharose, Maltose, Lactose, Glucose oder Mannose, ein Zuckeralkohol, wie Mannitol, Sorbitol, Xylitol, Erythritol, Lactitol oder Maltitol, eine Stärke oder modifizierte Stärke, wie Getreidestärke, Kartoffelstärke oder Maisstärke, ein natürliches Polymer oder ein synthetisches Derivat eines natürlichen Polymers, wie Gelatine, Carrageenin, ein Alginat, Dextran, Maltodextran, Dextrate, Dextrin, Polydextrose oder Tragant, ein Naturgummi, wie Akaziengummi, Guargummi oder Xanthangummi, ein synthetisches Polymer, wie Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyoxyethylencopolymere, Polyoxypropylencopolymere oder Polyethylenoxid oder ein Gemisch aus jeder dieser Verbindungen. Andere geeignete Verbindungen schließen Carbomere und Polymere auf Zellulosebasis ein. Der pharmazeutisch verträgliche wasserlösliche oder in Wasser dispergierbare Hilfsstoff kann ein Zerfallsmittel zur direkten Komprimierung oder nicht-direkten Komprimierung sein.

3. Andere pharmazeutische Hilfsstoffe

[0053] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch einen oder mehrere Bindemittel, Füllmittel, Gleitmittel, Suspendiermittel, Süßstoffe, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Puffer, Benetzungsmittel, Sprengmittel, Brausemittel und andere Hilfsstoffe umfassen. Solche Hilfsstoffe sind auf dem Gebiet bekannt.

[0054] Beispiele für Füllmittel sind Lactosemonohydrat, wasserfreie Lactose und verschiedene Stärken; Beispiele für Bindemittel sind verschiedene Zellulosen und vernetztes Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Zellulose, wie Avicel® PH101 und Avicel® PH102, mikrokristalline Zellulose und verkieselte mikrokristalline Zellulose (SMCC).

[0055] Geeignete Gleitmittel, einschließlich Mittel, die auf die Fließfähigkeit des zu komprimierenden Pulvers wirken, sind kolloidales Siliziumdioxid, wie Aerosile® 200, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat und Kieselgel.

[0056] Beispiele für Süßstoffe sind jeder natürliche oder künstliche Süßstoff wie Saccharose, Xylitol, Natriumsaccharin, Cyclamat, Aspartam und Acesulfam. Beispiele für Geschmacksmittel sind Magnasweet® (Marke von MAFCO), Kaugummiaroma und Fruchtaromen und ähnliches.

[0057] Beispiele für Konservierungsmittel sind Kaliumsorbat, Methylparaben, Propylparaben, Benzolsäure und deren Salze, andere Ester der Parahydroxybenzolsäure, wie Butylparaben, Alkohole, wie Ethyl- oder Benzylalkohol, phenolische Verbindungen, wie Phenol, oder quartäre Verbindungen, wie Benzalkoniumchlorid.

[0058] Geeignete Verdünnungsmittel umfassen pharmazeutisch verträgliche inerte Füllstoffe, wie mikrokristalline Zellulose, Lactose, zweibasisches Calciumphosphat, Saccharide und/oder Mischungen aus irgendwelchen der zuvor genannten. Beispiele für Verdünnungsmittel umfassen mikrokristalline Zellulose, wie Avicel® PH101 und Avicel® PH102, Lactose, wie Lactosemonohydrat, wasserfreie Lactose und Pharmatose® DCL21, zweibasisches Calciumphosphat, wie Emcompress®, Mannitol, Stärke, Sorbitol, Sucrose und Glucose.

[0059] Geeignete Sprengmittel umfassen leicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Getreidestärke, Kartoffelstärke, Maisstärke und modifizierte Stärken, Croscarmellose-Natrium, Crosspovidon, Natriumstärkeglycolat und Mischungen davon.

[0060] Beispiele für Brausemittel sind Brausepaare, wie eine organische Säure und ein Carbonat oder Bicarbonat. Geeignete organische Säuren umfassen beispielsweise Zitronen-, Wein-, Apfel-, Fumar-, Adipin-, Bernstein- und Alginensäuren und -anhydride und die Salze der Säuren. Geeignete Carbonate und Bicarbonate umfassen beispielsweise Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumbicarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumbicarbonat, Natriumglycincarbonat, L-Lysincarbonat und Arginincarbonat. Alternativ kann nur die Säurekomponente des Brausepaares anwesend sein.

4. Mengen an Nanopartikelzusammensetzung und pharmazeutisch verträglichem wasserlöslichem oder in Wasser dispergierbarem Hilfsstoff

[0061] Die relative Menge an Nanopartikelzusammensetzung in den schnell zerfallenden Formulierungen kann innerhalb der spezifizierten Grenzen variieren und kann beispielsweise von der zur Verabreichung ausgewählten Verbindung, dem Schmelzpunkt der Verbindung, der Wasserlöslichkeit der Verbindung, der Oberflächenspannung der von wässrigen Lösungen der Verbindung usw. abhängen. Das schlecht lösliche aktive Mittel oder dessen pharmazeutisch verträgliches Salz kann in einer Menge vorliegen, die ausreichend ist, um einen therapeutischen Effekt hervorzurufen, und kann wo anwendbar entweder im Wesentlichen in Form eines optisch reinen Enantiomers oder als eine racemische oder andere Mischung von Enantiomeren vorliegen.

[0062] Die Zusammensetzung des nanopartikulären aktiven Mittels kann in den schnell zerfallenden Formulierungen in einer Menge von 15% bis 40% (w/w), die auf dem Gesamtgewicht der trockenen Zusammensetzung basiert, vorliegen.

[0063] Der eine oder die mehreren pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffe können in einer Menge von 85% bis 60% (w/w) per Gewicht vorliegen, welches auf dem Gesamtgewicht der trockenen Zusammensetzung basiert.

B. VERFAHREN DER HERSTELLUNG VON NANOPARTIKELZUSAMMENSETZUNGEN DER SCHNELL ZERFALLENDEN FESTEN DOSIERUNGSFORM

[0064] Wir beschreiben ein Verfahren zur Herstellung oral anzuwendender Formulierungen der schnell zerfallenden oder auflösenden nanopartikulären festen Dosierungsform. Das Verfahren umfasst: (1) Bildung einer Nanopartikelzusammensetzung, die ein zu verabreichendes aktives Mittel und mindestens einen Oberflächenstabilisator umfasst; (2) Zugabe eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher wasserlöslicher oder in Wasser dispergierbarer Hilfsstoffe und (3) Bildung einer festen Dosierungsform der Zusammensetzung für die Verabreichung. Zu der Zusammensetzung für die Verabreichung können auch pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe zugegeben werden. Herstellungsverfahren von Nanopartikelzusammensetzungen, welche mechanisches Zermahlen, Fällung oder jedes andere geeignete Verfahren zur Größenreduzierung umfassen können, sind auf dem Gebiet bekannt und werden beispielsweise in dem '684-Patent beschrieben.

[0065] Verfahren der Herstellung pharmazeutischer Formulierungen der festen Dosierungsform sind auf dem Gebiet bekannt und solche Verfahren können verwendet werden. Beispielhafte schnell zerfallende oder auflösende, feste Dosisformulierungen können z. B. hergestellt werden durch das Vereinigen von einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffen mit einer rohen Nanopartikeldispersion, die nach Größenreduktion eines zu verabreichenden Mittels erhalten wurde. Die entstehende Zusammensetzung kann in Tabletten für eine orale Verabreichung formuliert werden. Alternativ kann die Nanopartikeldispersion sprühtrocknet werden, gefolgt von der Vermischung mit einen oder mehreren pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffen und der Tablettierung. Die Nanopartikeldispersion und die gewünschten Hilfsstoffe können auch gefriergetrocknet werden, um eine schnell schmelzende Tablette zu bilden, oder die Nanopartikeldispersion kann unter Bildung eines Pulvers granuliert werden, gefolgt von Tablettierung.

1. Sprühtrocknung von Nanopartikeldispersionen

[0066] Nanopartikeldispersionen der festen Dosierungsformen können hergestellt werden durch das Trocknen der Nanopartikelformulierung nach der Größenreduktion. Ein bevorzugtes Trocknungsverfahren ist das Sprühtrocknen. Das Verfahren zum Sprühtrocknen wird verwendet, um nach dem Verfahren zur Größenreduktion, welches verwendet wird, um das aktive Mittel in Teilchen mit der Größe von Nanopartikeln zu verwandeln, ein Nanopartikelpulver zu erhalten. Solch ein Nanopartikelpulver kann in Tabletten zur oralen Verabreichung formuliert werden.

[0067] In einem beispielhaften Verfahren zum Sprühtrocknen wird die Suspension des nanopartikulären aktiven Mittels mit einer Rollkolbenpumpe einem Zerstäuber zugeführt und in ein feines Spray von Tröpfchen zerstäubt. In der Trockenkammer wird das Spray mit heißer Luft in Kontakt gebracht, was zu einer Verdunstung der Feuchtigkeit der Tröpfchen führt. Das erhaltene Spray wird in einen Fliehkraftabscheider geführt, wo das Pulver abgeschieden und gesammelt wird. Die Nanopartikeldispersion kann in Anwesenheit oder Abwesenheit von Hilfsstoffen sprühtrocknet werden, um das sprühtrocknete intermediäre Pulver zu erzeugen.

2. Gefriertrocknung

[0068] Eine schnell zerfallende feste oral anzuwendende Dosierungsform kann durch Gefriertrocknen einer Nanopartikeldispersion aus dem schlecht löslichen aktiven Mittel und dem Stabilisator hergestellt werden. Geeignete Bedingungen zum Gefriertrocknen schließen beispielsweise solche ein, die in der EP 0 363 365 (McNeil-PPC Inc.), dem US-Patent Nr. 4,178,695 (A. Erbeia) und dem US-Patent Nr. 5,384,124 (Farmalyoc) beschrieben sind, die alle speziell durch Bezugnahme darauf hierin aufgenommen sind. Typischerweise wird die Nanopartikeldispersion in ein geeignetes Gefäß platziert und bei einer Temperatur zwischen etwa – 5°C und etwa – 100°C gefroren. Die gefrorene Dispersion wird dann einem verminderten Druck über einen Zeitraum von bis zu etwa 48 Stunden ausgesetzt. Die Kombination der Parameter, wie Temperatur, Druck, Dispersionsmedium und Chargengröße, werden die für das Gefriertrocknungsverfahren erforderliche Zeit beeinflussen. Unter Bedingungen von reduzierter Temperatur und reduziertem Druck wird das gefrorene Lösungsmittel durch Sublimation entfernt, wodurch eine feste, poröse, schnell zerfallende feste, oral anzuwendende Dosierungsform hervorgebracht wird, die darin verteilt den aktiven Bestandteil aufweist.

3. Granulation

[0069] Alternativ kann eine schnell zerfallende, feste, oral anzuwendende Dosierungsform durch Wirbelschichtgranulation eines Gemisches, das eine Nanopartikeldispersion des aktiven Mittels und wenigstens eines Oberflächenstabilisators umfasst, mit einer Lösung von wenigstens einem pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoff unter Bildung eines Granulats hergestellt werden. Dem folgt die Tablettierung des Granulats, um eine feste oral anzuwendende Dosierungsform zu bilden.

[0070] Die Granulation der Nanopartikelzusammensetzung und wenigstens eines wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffs kann durch die Verwendung eines Wirbelschichtgranulators oder unter Anwendung von Granulation unter hoher Scherung erreicht werden. Wirbelschichttrocknung kann auch bei der Herstellung eines nanopartikulären trockenen Pulvers für die Verarbeitung in eine Dosierungsformulierung verwendet werden.

4. Tablettierung

[0071] Die schnell zerfallenden, nanopartikulären, festen Formulierungen können in Form von Tabletten für eine orale Verabreichung vorliegen. Die Herstellung von solchen Tabletten kann durch pharmazeutische Komprimierungs- oder Verformungsverfahren erfolgen, die auf dem Gebiet bekannt sind. Die Tabletten können jede geeignete Form erhalten, wie scheibenförmig, rund, oval, länglich, zylindrisch, dreieckig, hexagonal usw.

[0072] Pulver zum Tablettieren können durch jedes auf dem Gebiet bekannte Verfahren zu Tabletten formuliert werden. Geeignete Verfahren umfassen, aber sind nicht begrenzt auf Mahlen, Wirbelschichtgranulation, Trockengranulation, Direktkomprimierung, Sphäronisation, Sprüherstarren und Sprühformen. Ausführliche Beschreibungen der Tablettiervorgänge sind in Remington: „The Science and Practice of Pharmacy“, 19. Auflage, Band 11 (1995) (Mack Publishing Co., Pennsylvania) und „Remington's Pharmaceutical Sciences“, Kapitel 89, Seiten 1633-1658 (Mack Publishing Company, 1990), beide von denen sind speziell durch Bezugnahme darauf hierin aufgenommen.

[0073] In einem beispielhaften Verfahren kann eine schnell zerfallende Dosierungsform durch Mischen einer Nanopartikelzusammensetzung, welche ein schlecht lösliches aktives Mittel und wenigstens einen Oberflächenstabilisator umfasst, mit wenigstens einem pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoff und wahlweise anderen Hilfsstoffen hergestellt werden, um eine Mischung zu bilden, welche dann direkt zu Tabletten komprimiert wird. Zum Beispiel kann sprühgetrocknetes Nanopartikelpulver mit Tablettenhilfsstoffen unter Verwendung von einem V-blender® (Blend Master Lab Blender, Patterson Kelley Co.) oder einem Mischapparat mit hoher Scherung gemischt werden, gefolgt von Komprimierung des Pulvers unter Verwendung von zum Beispiel einer automatisierten Carverpresse (Carver Laboratory Equipment), einer Einstation-Korsch®-Presse oder einer Hochgeschwindigkeits-Fette®-Tablettenpresse.

[0074] Die Tabletten können beschichtet oder unbeschichtet sein. Wenn sie beschichtet sind, können sie zu- oder abbeschichtet (um unangenehme Aromen oder Gerüche zu verdecken und um gegen Oxidation zu schützen) oder filmbeschichtet (ein dünner Film eines wasserlöslichen Materials für ähnliche Zwecke) sein.

C. VERABREICHUNG VON NANOPARTIKELZUSAMMENSETZUNGEN DER SCHNELL ZERFALLENDEN ODER AUFLÖSENDEN FESTEN DOSIERUNGSFORM

[0075] Wir beschreiben ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, einschließlich eines Menschen, der die schnelle Verfügbarkeit eines schlecht löslichen aktiven Bestandteils benötigt. Die verabreichten schnell zerfallenden oder auflösenden Nanopartikelzusammensetzungen setzen schnell ein aufgenommenes aktives Mittel frei, wodurch ein schnelles Einsetzen der Aktivität erreicht wird.

[0076] Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen oral an ein Säugersubjekt, das diese benötigt, verabreicht, wobei eine Menge an Arzneimittel oder aktivem Mittel verwendet wird, die ausreicht, den gewünschten physiologischen Effekt zu erbringen. Das Säugersubjekt kann ein domestiziertes Tier oder ein Haustier sein, aber vorzugsweise handelt es sich um ein menschliches Subjekt. Die Menge des Arzneimittels oder des aktiven Mittels, welche erforderlich ist, um das gewünschte physiologische Ergebnis zu liefern, wird vom Fachmann auf dem Gebiet unter Bezugnahme auf Standardwerke wie „Goodman and Gillman“ und die „Physician's Desk Reference“, einfach bestimmt.

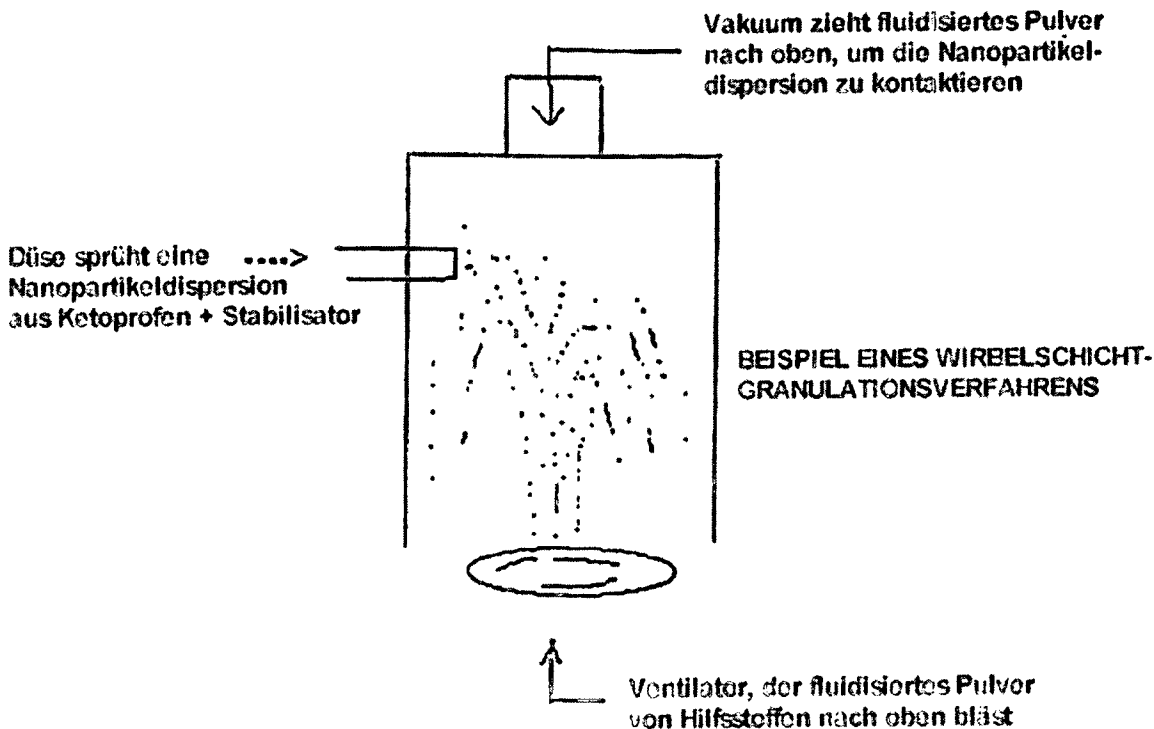
[0077] Die folgenden Beispiele werden angegeben, um die vorliegende Erfindung zu erläutern. Jedoch sollte klar sein, dass die Erfindung nicht auf die speziellen Bedingungen oder Details begrenzt ist, die in diesen Beispielen beschrieben sind.

Beispiel 1

[0078] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform der Verbindung A unter Verwendung eines Wirbelschichtgranulationsverfahrens. Verbindung A ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel vom Typ des COX-2-Inhibitors (NSAID), welches entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Aktivitäten hat.

[0079] Das Wirbelschichtgranulationsverfahren umfasst das Fluidisieren einer Bindemitteldispersion und/oder -lösung und das Sprühen der resultierenden Zusammensetzung über ein fluidisiertes Pulverbett, um Körnchen zu bilden. Es ist auch möglich, Pharmazeutika durch Verwenden eines Wirbelschichtgranulators zu trocknen und zu beschichten.

[0080] Ein beispielhaftes Wirbelschichtgranulationsverfahren ist nachfolgend gezeigt:



[0081] Für das Wirbelschichtgranulationsverfahren wurde eine Dispersion der Verbindung A verwendet, die 20% Arzneimittel, 4% Hydroxypropylzellulose SL (HPC-SL) und 0,12% Natriumlaurylsulfat (SLS) aufwies. 100 g der Dispersion wurden auf 125,0 g von fluidisiertem Lactosepulver in einem Wirbelschichtgranulator (Aero-

matic Fielder, Inc., Model STREA-1) gesprüht. Verbindung A hatte eine mittlere Teilchengröße von 120 nm.

[0082] Die Geräteeinstellungen für den Wirbelschichtgranulator waren wie folgt:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Einlaßtemperatur: | 49-52°C |
| Auslaßtemperatur: | 25-34°C |
| Zerstäubungsdruck: | 1,5 bar |
| Ausblasdruck: | 3-4 bar |
| Rückblasstillstandeinstellung | 2 bar |
| Kapazität des Ventilators | 1-9 |

[0083] Nach dem Sprühen der Dispersion auf die fluidisierte Lactose, um Körnchen der nanopartikulären Verbindung A (bestehend aus Verbindung A, HPC-SL und SLS) und Lactose zu bilden, wurden die Schläuche des Granulators mit ungefähr 10 g deionisiertem Wasser gewaschen. Das Waschwasser wurde auch auf die Körnchen der nanopartikulären Verbindung A und Lactose gesprüht.

[0084] Die Körnchen wurden für ungefähr 10 min. getrocknet, gefolgt durch Sieben durch einen Rost mit einer Maschenweite von #16. Die gesiebten Körnchen wurden zur Herstellung schnell löslicher Tabletten verwendet, deren Zusammensetzung in Tabelle 1 gezeigt ist.

| TABELLE 1 | | |
|--|--|---|
| Schnell schmelzende Tabletten der Verbindung A | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus Lactose und nanopartikulärer Verbindung A (Verbindung A, HPC-SL und SLS) | 746,0 | 14,92 |
| Fructose | 731 | 14,620 |
| Sorbitol | 243 | 4,860 |
| Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®; FMC Corp.) | 160 | 3,20 |
| Zitronensäure | 100 | 2,0 |
| Magnesiumstearat | 20 | 0,4 |
| Insgesamt | 2000 | 20,0 |

[0085] Die Wirbelschichtkörnchen der nanopartikulären Verbindung A (Verbindung A, HPC-SL und SLS) und Lactose wurden in einem V-Blender mit allen Hilfsstoffen außer Magnesiumstearat für etwa 20 Minuten gemischt, gefolgt von der Zugabe von Magnesiumstearat und Mischen für 2 Minuten. Die Mischung des Pulvers wurde mit einer Carverpresse unter Verwendung eines Werkzeugs von 1 Zoll unter den in Tabelle 2 angegebenen Bedingungen komprimiert, um Tabletten zu bilden.

| TABELLE 2 | |
|--|----------------------------------|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Tabletten mit der Verbindung A | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) |
| Tablette A | 1800 |
| Tablette B | 2800 |
| Tablette C | 3800 |

Beispiel 2

[0086] Der Zweck dieses Beispiels war die Prüfung des Zerfalls, der Härte und der Auflösung der im Beispiel 1 hergestellten Tabletten mit der Verbindung A. Tabletten A, B und C wurden zuerst auf Härte und Zerfall geprüft. Ein Mittelwert von zwei Tabletten für jede Formulierung wurde für die Daten verwendet. Tabletten A und B hatten eine Härte von weniger als 1 kP und Tablette C hatte eine Härte von 1,7 kP.

[0087] Für die Bestimmung des Zerfalls wurde eine Haake-Zerfallsprüfvorrichtung, die Siebe von 710 Mikrometern enthielt, verwendet, um die Tabletten A, B und C in einem Bad von 1000 ml deionisiertem Wasser bei 37°C zu testen. Die Zerfalls- und Auflösungsmessungen wurden gemäß USP 20 durchgeführt. Die Zerfallsergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 3 gezeigt.

| TABELLE 3 | |
|--|--|
| Zerfallszeiten für schnell schmelzende Tabletten mit der Verbindung A | |
| Tablette | Erforderliche Zeit für den vollständigen Zerfall (Sekunden) |
| Tablette A | 112 |
| Tablette B | 108 |
| Tablette C | 111 |

[0088] Alle Tabletten mit der Verbindung A zerfielen vollständig in weniger als 2 Minuten, was die schnelle Zerfallscharakteristik der nanopartikulären Dosierungsform demonstriert.

[0089] Tabletten A, B und C (je 100 mg) wurden für die Auflösung in einer 1%igen Lösung von SLS bei 37°C in einem Distek-Auflösungssystem bewertet. Die Rotationsgeschwindigkeit der Rührstange des Distek-Auflösungssystems betrug 50 U.p.M.. Die in [Fig. 1](#) angegebenen Ergebnisse zeigen, dass sich nach 10 Minuten alle Tabletten zu etwa 80% aufgelöst hatten mit einer kompletten Auflösung bei 15 bis 20 Minuten.

Beispiel 3

[0090] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Ketoprofen unter Verwendung eines Wirbelschichtgranulationsverfahrens. Ketoprofen ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel, das verwendet wird, um schwache bis mäßige Schmerzen zu behandeln, welche durch Arthritis, Sonnenbrandbehandlung, Menstruationsschmerzen und Fieber entstehen.

[0091] Es wurde eine Nanopartikeldispersion von Ketoprofen hergestellt, welche 30% Arzneimittel, 3% Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 0,15% Natriumlaurylsulfat (SLS) enthielt. Das Ketoprofen hatte eine mittlere Teilchengröße von etwa 151 nm. 200,0 g der Nanopartikeldispersion von Ketoprofen wurden unter Verwendung einer Masterflexpumpe (Cole-Parmer Instrument Co., Chicago, Ill.) auf 150,0 g fluidisiertes sprühgetrocknetes Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.) in einem Wirbelschichtgranulator (Aeromatic Fielder, Inc., Model STREA-1) gesprüht. Sprühgetrocknetes Mannitolpulver ist ein Pulver mit einer Güte für die direkte Komprimierung. Pearlitol® ist sprühgetrocknetes Mannitol, welches ein frei-fließendes Material zur direkten Komprimierung ist.

[0092] Die Geräteeinstellungen für den Wirbelschichtgranulator waren wie folgt:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Einlaßtemperatur: | 49-52°C |
| Auslaßtemperatur: | 25-34°C |
| Zerstäubungsdruck: | 1,5 bar |
| Ausblasdruck: | 4-6 bar |
| Rückblasstillstandeinstellung | 2 bar |
| Kapazität des Ventilators | 1-9 |

[0093] Nach dem Sprühen der Ketoprofennanopartikeldispersion auf das fluidisierte Mannitol zur Bildung von Körnchen wurden etwa 20 g deionisiertes Wasser durch die Zuführungsschläuche geleitet und auf die Körn-

chen gesprüht. Am Ende des Sprühvorganges wurden die Körnchen für 5-7 Minuten durch Fluidisieren getrocknet. Schließlich wurden die Körnchen gesammelt, durch ein #35-Sieb geleitet und gewogen, was eine Ausbeute von 186,7 g ergab.

[0094] Die Wirbelschichtkörnchen des nanopartikulären Ketoprofens wurden für etwa 2 Minuten in einem V-Blender mit Magnesiumstearat vereinigt, um eine Pulvermischung zu bilden, wie nachfolgend gezeigt.

| TABELLE 4 | | |
|---|--|---|
| Schnell schmelzende Ketoprofentabletten | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus nanopartikulärem Ketoprofen (Ketoprofen, PVP und SLS) und sprühgetrocknetem Mannitol | 400 | 12,0 |
| Magnesiumstearat | 2 | 0,06 |
| Insgesamt | 402 | 12,06 |

[0095] Die Pulvermischung wurde mit einer Carverpresse unter Verwendung eines Pastillenwerkzeugs von 5/8 Zoll gemäß den in Tabelle 5 gezeigten Bedingungen komprimiert, um Tabletten zu bilden. Das Pastillenwerkzeug liefert eine Tablette, die ein leicht eingedrücktes Zentrum hat.

| TABELLE 5 | |
|---|----------------------------------|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Ketoprofentabletten | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) |
| Tablette D | 700 |
| Tablette E | 1200 |
| Tablette F | 1500 |

Beispiel 4

[0096] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Ketoprofen unter Verwendung von Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprofens.

[0097] Die in Beispiel 3 hergestellten Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprofens wurden für dieses Beispiel verwendet. Die Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprofens wurden mit sprühgetrocknetem Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.) vereinigt und in einem V-Blender für etwa 20 Minuten gemischt, gefolgt von der Zugabe von Magnesiumstearat und Mischen für 2 Minuten, um eine Pulvermischung in den nachfolgend in Tabelle 6 gezeigten Mengen zu bilden.

| TABELLE 6 | | |
|--|--|---|
| Schnell schmelzende Ketoprofentabletten | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus nanopartikulärem Ketoprofen (Ketoprofen, PVP und SLS) und sprühgetrocknetem Mannitol (Pearlitol®) | 400 | 8,0 |
| Sprühgetrocknetes Mannitol (Pearlitol®) | 197 | 3,94 |
| Magnesiumstearat | 3 | 0,06 |
| Insgesamt | 600 | 12,0 |

[0098] Die Pulvermischung wurde zur Bildung von Tabletten mit einer Carverpresse, die ein Pastillenwerkzeug von 5/8 Zoll hatte, unter den in Tabelle 7 gezeigten Bedingungen komprimiert.

| TABELLE 7 | |
|---|----------------------------------|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Ketoprofentabletten | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) |
| Tablette G | 1800 |
| Tablette H | 2800 |
| Tablette I | 3800 |

Beispiel 5

[0099] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Ketoprofen unter Verwendung von Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketopropens.

[0100] Die in Beispiel 3 hergestellten Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketopropens wurden für dieses Beispiel verwendet. Die Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketopropens wurden mit sprühgetrocknetem Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.) und Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) vereinigt und in einem V-Blender für etwa 20 Minuten gemischt, gefolgt von der Zugabe von Magnesiumstearat und Mischen für 2 Minuten, um eine Pulvermischung in den in Tabelle 8 gezeigten Mengen zu bilden.

| TABELLE 8 | | |
|--|--|---|
| Schnell schmelzende Ketoprofentabletten | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus nanopartikulärem Ketoprofen (Ketoprofen, PVP und SLS) und sprühgetrocknetem Mannitol (Pearlitol®) | 400 | 8,0 |
| Sprühgetrocknetes Mannitol (Pearlitol®) | 179 | 3,58 |
| Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) | 18 | 0,36 |
| Magnesiumstearat | 3 | 0,06 |
| Insgesamt | 600 | 12,0 |

[0101] Die Pulvermischung wurde zur Bildung von Tabletten mit einer Carverpresse unter Verwendung eines Pastillenwerkzeugs von 5/8 Zoll unter den in Tabelle 9 gezeigten Bedingungen komprimiert.

| TABELLE 9 | |
|---|----------------------------------|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Ketoprofentabletten | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) |
| Tablette J | 800 |
| Tablette K | 1000 |
| Tablette L | 1300 |

Beispiel 6

[0102] Der Zweck dieses Beispiels war die Prüfung der in den Beispielen 3, 4 und 5 hergestellten Ketoprofentabletten auf Härte und Zerfall.

[0103] Tabletten D-L wurden zuerst hinsichtlich ihrer Härte bewertet. Zwei Tabletten jeder Probe wurden geprüft. Die Ergebnisse der Härteprüfung sind in Tabelle 10 angegeben.

| TABELLE 10 | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Härte der schnell schmelzenden, in den Beispielen 3, 4 und 5 hergestellten Ketoprofentabletten | | |
| Tablette | Härte von Probe 1 (kP) | Härte von Probe 2 (kP) |
| Tablette D | 2,7 | 2,9 |
| Tablette E | 4,0 | 4,3 |
| Tablette F | 5,2 | 4,9 |
| Tablette G | 3,0 | 2,8 |
| Tablette H | 4,3 | 4,2 |
| Tablette I | 6,1 | 6,3 |
| Tablette J | 2,2 | 2,1 |
| Tablette K | 4,1 | 3,9 |
| Tablette L | 5,2 | 5,5 |

[0104] Für die Bestimmung des Zerfalls wurde eine Haake-Zerfallsprüfvorrichtung (Haake, Deutschland) verwendet, um die Auflösungsrate der Tabletten D-L in einem Bad von 1000 ml deionisiertem Wasser bei 37°C zu testen. Für Tabletten, die mittels Pastillenwerkzeugs hergestellt worden waren (mit einem eingedrückten Zentrum), wurde das Vorliegen der vollständigen Zersetzung und Auflösung festgestellt, wenn alles der Tablette, was den kleinen Kern umgibt, sich zersetzt oder aufgelöst hatte. Die Zerfallsergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 11 gezeigt.

| TABELLE 11 | | |
|---|--|--|
| Zerfallszeiten für schnell schmelzende, in den Beispielen 3, 4, und 5 hergestellte Ketoprofentabletten | | |
| Tablette | Erforderliche Zeit für den vollständigen Zerfall der Probe 1 (Sekunden) | Erforderliche Zeit für den vollständigen Zerfall der Probe 2 (Sekunden) |
| Tablette D | 219 | 260 |
| Tablette E | 404 | 448 |
| Tablette F | 749 | 770 |
| Tablette G | 230 | 231 |
| Tablette H | 262 | 276 |
| Tablette I | 333 | 345 |
| Tablette J | 60 | 74 |
| Tablette K | 70 | 76 |
| Tablette L | 69 | 78 |

[0105] Die Tabletten J, K und L, welche zu den Wirbelschichtkörnern mit Ketoprofen zusätzlich sprühgetrocknetes Mannitol eingemischt hatten, zeigten den schnellsten Zerfall mit einem vollständigen Zerfall, der nach etwas mehr als einer Minute erhalten wurde, wodurch die schnelle Zerfallscharakteristik der nanopartikulären Dosierungsform demonstriert wird.

Beispiel 7

[0106] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Ketoprofen unter Verwendung von Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprogens.

[0107] Die in Beispiel 3 hergestellten Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprogens wurden für dieses Beispiel verwendet. Die Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprogens wurden mit sprühgetrocknetem Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.) und Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) vereinigt und in einem V-Blender für etwa 20 Minuten gemischt, gefolgt von der Zugabe von Magnesiumstearat und Mischen für 2 Minuten, um eine Pulvermischung in den nachfolgend in Tabelle 12 gezeigten Mengen zu bilden.

| TABELLE 12 | | |
|---|--|---|
| Schnell schmelzende Ketoprofentabletten | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus sprühgetrocknetem Mannitol (Pearlitol® SD200) und nanopartikulärem Ketoprofen (Ketoprofen, PVP und SLS) | 400 | 8,0 |
| Sprühgetrocknetes Mannitol (Pearlitol® SD200) | 167 | 3,34 |
| Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) | 30 | 0,6 |
| Magnesiumstearat | 3 | 0,06 |
| Insgesamt | 600 | 12,0 |

[0108] Die Pulvermischung wurde zur Bildung von Tabletten mit einer Carverpresse unter Verwendung eines Pastillenwerkzeugs von 5/8 Zoll unter den in Tabelle 13 gezeigten Bedingungen komprimiert.

| TABELLE 13 | |
|---|----------------------------------|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Ketoprofentabletten | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) |
| Tablette M | 800 |
| Tablette N | 1000 |
| Tablette O | 1300 |

Beispiel 8

[0109] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Ketoprofen unter Verwendung von Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprogens.

[0110] Die in Beispiel 3 hergestellten Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprogens wurden für dieses Beispiel verwendet. Die Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketoprogens wurden mit sprühgetrocknetem Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.) und Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) vereinigt und in einem V-Blender für etwa 20 Minuten gemischt, gefolgt von der Zugabe von Magnesiumstearat und Mischen für 2 Minuten, um eine Pulvermischung in den nachfolgend in Tabelle 14 gezeigten Mengen zu bilden.

| TABELLE 14 | | |
|---|--|---|
| Schnell schmelzende Ketoprofentabletten | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus sprühgetrocknetem Mannitol (Pearlitol® SD200) und nanopartikulärem Ketoprofen (Ketoprofen, PVP und SLS) | 400 | 8,0 |
| Sprühgetrocknetes Mannitol (Pearlitol® SD200) | 155 | 3,1 |
| Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) | 42 | 0,84 |
| Magnesiumstearat | 3 | 0,06 |
| Insgesamt | 600 | 12,0 |

[0111] Die Pulvermischung wurde zur Bildung von Tabletten mit einer Carverpresse unter Verwendung eines Pastillenwerkzeugs von 5/8 Zoll unter den in Tabelle 15 gezeigten Bedingungen komprimiert.

| TABELLE 15 | |
|---|----------------------------------|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Ketoprofentabletten | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) |
| Tablette P | 800 |
| Tablette Q | 1000 |
| Tablette R | 1300 |

Beispiel 9

[0112] Der Zweck dieses Beispiels war die Prüfung von Härte und Zerfall der in den Beispielen 7 und 8 hergestellten Ketoprofentabletten.

[0113] Tabletten M-R wurden zuerst hinsichtlich ihrer Härte bewertet. Zwei Tabletten jeder Formulierung wurden geprüft. Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 16 gezeigt.

| TABELLE 16 | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Härte der schnell schmelzenden in den Beispielen 7 und 8 hergestellten Ketoprofentabletten | | |
| Tablette | Härte von Probe 1 (kP) | Härte von Probe 2 (kP) |
| Tablette M | 1,9 | 1,7 |
| Tablette N | 3,5 | 3,0 |
| Tablette O | 5,3 | 5,4 |
| Tablette P | 1,7 | 1,3 |
| Tablette Q | 3,0 | 2,7 |
| Tablette R | 5,2 | 4,7 |

[0114] Für die Bestimmung des Zerfalls wurde eine Haake-Zerfallsprüfvorrichtung verwendet, um die Auflösungsrate der Tabletten M-R in einem Bad von 1000 ml deionisiertem Wasser bei 37°C zu testen. Die Zerfallsergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 17 gezeigt.

| TABELLE 17 Zerfallszeiten für schnell schmelzende in den Beispielen 7 und 8 hergestellte Ketoprofentabletten | | |
|---|--|--|
| Tablette | Erforderliche Zeit für den vollständigen Zerfall der Probe 1 (Sekunden) | Erforderliche Zeit für den vollständigen Zerfall der Probe 2 (Sekunden) |
| Tablette M | 66 | 71 |
| Tablette N | 78 | 87 |
| Tablette O | 70 | 81 |
| Tablette P | 67 | 72 |
| Tablette Q | 78 | 89 |
| Tablette R | 76 | 83 |

[0115] Alle Tabletten zeigten einen vollständigen Zerfall in weniger als 90 Sekunden, wodurch die schnelle Zerfallscharakteristik der nanopartikulären Dosierungsform demonstriert wird.

Beispiel 10

[0116] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Ketoprofen unter Verwendung von Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketopropens.

[0117] Die in Beispiel 3 hergestellten Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketopropens wurden für dieses Beispiel verwendet. Die Wirbelschichtkörnchen nanopartikulären Ketopropens wurden mit sprühgetrockneten Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.), Aspartame®, entwässelter Zitronensäure, Naturaroma von Typ Orange und Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) vereinigt und in einem V-Blender für etwa 20 Minuten gemischt, gefolgt von der Zugabe von Magnesiumstearat und Mischen für 2 Minuten, um eine Pulvermischung in den nachfolgend gezeigten Mengen zu bilden.

| TABELLE 18 Schnell schmelzende Ketoprofentabletten | | |
|---|--|---|
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus nanopartikulärem Ketoprofen (Ketoprofen, PVP und SLS) und sprühgetrocknetem Mannitol (Pearlitol® SD200) | 185 | 3,7 |
| Aspartame® | 21,5 | 0,43 |
| Entwässerte Zitronensäure | 22,0 | 0,44 |
| Naturaroma SD vom Typ Orange | 5 | 0,1 |
| Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®) | 15 | 0,3 |
| Magnesiumstearat | 1,5 | 0,03 |
| Insgesamt | 250 | 5,0 |

[0118] Die Pulvermischung wurde zur Bildung von Tabletten mit einer Carverpresse unter den in Tabelle 19 gezeigten Bedingungen komprimiert.

| TABELLE 19 | | |
|---|----------------------------------|--|
| Tablettierbedingungen der schnell schmelzenden Ketoprofentabletten | | |
| Tablette | Komprimierungskraft (lbs) | Tooling der Carverpresse |
| Tablette S | 800 | 5/8 Zoll, Pastillenwerkzeug |
| Tablette T | 100 | 5/8 Zoll, Pastillenwerkzeug |
| Tablette U | 1300 | 5/8 Zoll, Pastillenwerkzeug |
| Tablette V | 800 | 3/8 Zoll, Werkzeug eben/abgeschrägter Rand |
| Tablette W | 1000 | 3/8 Zoll, Werkzeug eben/abgeschrägter Rand |
| Tablette X | 1300 | 3/8 Zoll, Werkzeug eben/abgeschrägter Rand |
| Tablette Y | 800 | 3/8 Zoll, Pastillenwerkzeug |
| Tablette Z | 1000 | 3/8 Zoll, Pastillenwerkzeug |
| Tablette AA | 1300 | 3/8 Zoll, Pastillenwerkzeug |

Beispiel 11

[0119] Der Zweck dieses Beispiels war die Prüfung von Härte und Zerfall der im Beispiel 10 hergestellten Ketoprofentabletten.

[0120] Tabletten S-AA wurden zuerst hinsichtlich ihrer Härte bewertet. Eine Tablette wurde für jede Formulierung bewertet. Die Ergebnisse der Härte sind nachfolgend in Tabelle 20 gezeigt.

| TABELLE 20 | |
|--|-----------------------------|
| Ergebnisse der Härte der schnell schmelzenden, im Beispiel 10 hergestellten Ketoprofentabletten | |
| Tablette | Härte der Probe (kP) |
| Tablette S | < 1 |
| Tablette T | <1 |
| Tablette U | 1,2 |
| Tablette V | 2,9 |
| Tablette W | 3,4 |
| Tablette X | 5,0 |
| Tablette Y | 2,1 |
| Tablette Z | 3,2 |
| Tablette AA | 4,6 |

[0121] Für die Bestimmung des Zerfalls wurde eine Haake-Zerfallsprüfvorrichtung verwendet, um die Auflösungsrate der Tabletten S-AA in einem Bad von 1000 ml deionisiertem Wasser bei 37°C zu testen. Die Zerfallsergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 21 gezeigt.

| TABELLE 21 Zerfallszeiten für schnell schmelzende im Beispiel 10 hergestellte Ketoprofentabletten | |
|--|--|
| Tablette | Erforderliche Zeit für den vollständigen Zerfall der Tabletten (Sekunden) |
| Tablette S | 8 |
| Tablette T | 12 |
| Tablette U | 18 |
| Tablette V | 40 |
| Tablette W | 90 |
| Tablette X | 211 |
| Tablette Y | 29 |
| Tablette Z | 78 |
| Tablette AA | 201 |

[0122] Alle Tabletten zeigten einen vollständigen Zerfall, wobei 7 der 9 Formulierungen einen Zerfall in weniger als 90 Sekunden zeigten. Weiterhin zeigten die Tabletten S-V und Y einen vollständigen Zerfall in weniger als 60 Sekunden, wodurch die schnelle Zerfallscharakteristik der nanopartikulären Dosierungsform demonstriert wird.

Beispiel 12

[0123] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform von Naproxen unter Verwendung von Wirbelschichtkörnern aus nanopartikulärem Naproxen und sprühgetrockneter Lactose (Fast Flo® Lactose, Foremost Whey Products, Baraboo, Wis. 53913) als ein Hilfsstoff. Sprühgetrocknetes Lactosepulver ist ein Direktkomprimierungspulver der (DC)-Güte. Naproxen ist ein gut bekanntes entzündungshemmendes, analgetisches und antipyretisches Mittel.

[0124] 138,9 g einer nanopartikulären kristallinen Naproxendispersion (28,5% Naproxen (w/w) und 5/7% HPC (w/w)) wurden auf 150,0 g sprühgetrocknete Lactose (Fast Flo® Lactose) in einem Wirbelschichtgranulator (Aeromatic Fielder, Inc., Model STREA-1) gesprüht. Dem folgte Sieben der erhaltenen Körner durch einen Rost mit einer Maschenzahl von 40#, um die Wirbelschichtkörner (FBG) zu erhalten.

[0125] Die FBG wurden zur Herstellung von zwei schnell schmelzenden Tablettenformulierungen verwendet, wie in Tabelle 22 gezeigt ist. Die Tabletten wurden unter Verwendung eines Pastillenwerkzeugs von 5/8 Zoll und einer Komprimierungskraft von 1300 lbs hergestellt.

| TABELLE 22 | | |
|--|------------------------|------------------------|
| Schnell schmelzende Naproxentabletten | | |
| Bestandteil | Tablette A (mg) | Tablette B (mg) |
| Wirbelschichtkörnchen aus sprühgetrockneter Lactose (Fast Flo [®] Lactose) und nanopartikulärem Naproxen (Naproxen und HPC) | 400 | 400 |
| Sprühgetrocknete Lactose (Fast Flo [®] Lactose) | 179 | 0 |
| Sprühgetrocknetes Mannitol (Pearlitol [®] SD200) | 0 | 179 |
| Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol [®]) | 18 | 18 |
| Magnesiumstearat | 3 | 3 |
| Insgesamt | 600 | 600 |

[0126] Tabletten jeder Formulierung wurden wie zuvor auf Härte und Zerfall (Haake-Zerfallsprüfvorrichtung) analysiert. Für jede Analyse wurde ein Durchschnitt von zwei Ablesewerten mit den in Tabelle 23 gezeigten Ergebnissen bestimmt.

| TABELLE 23 | | |
|--|-------------------|-----------------------|
| Härte und Zerfallszeiten schnell schmelzender Naproxentabletten | | |
| Formulierung | Härte (kP) | Zerfall (sec.) |
| Tablette A | 1,2 | 54 |
| Tablette B | 1,5 | 33 |

Beispiel 13

[0127] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell schmelzenden Formulierung von nanopartikulärem Nifedipin. Nifedipin ist ein Calciumkanalblocker, der zur Behandlung von Angina pectoris und Bluthochdruck verwendet wird. Er wird unter den Handelsnamen Procardia[®] (Pfizer, Inc.), Adalat[®] (Latoxan) und anderen vermarktet.

[0128] Es wurde eine kolloidale Nifedipindispersion in Wasser hergestellt, welche 10% (w/w) Nifedipin, 2% (w/w) Hydroxypropylzellulose und 0,1% Natriumlaurylsulfat (SLS) enthielt. Die Analyse der Teilchengröße, die mit einem Malvern Mastersizer S2.14 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, UK) durchgeführt wurde, zeigte die folgenden Charakteristiken der Teilchengröße: $D_{v,10} = 160$ nm; $D_{v,50} = 290$ nm und $D_{v,90} = 510$ nm.

[0129] Die nanopartikuläre Nifedipindispersion wurde durch 1:1-Verdünnen mit gereinigtem Wasser, gefolgt von einer Homogenisation und der Zugabe von 10% (w/w) Mannitol, gefolgt von einer Homogenisation, zum Sprühtrocknen vorbereitet. Die erhaltene Mischung wurde unter Verwendung eines Buchi Mini B-191-Sprühtrocknungssystems (Buchi, Schweiz) sprühgetrocknet.

[0130] Die nachfolgende Tabelle 24 zeigt eine 10 mg-Formulierung der Nifedipintablette, die durch Komprimierung des sprühgetrockneten nanopartikulären Nifedipinpulvers hergestellt wurde.

| TABELLE 24 | |
|---|----------|
| Schnell schmelzende Formulierung der 10 mg-Nifedipintablette | |
| Material | % |
| Sprühgetrocknetes Nifedipin | 10,71 |
| Mannitol | 12,59 |
| Xylitol | 38,04 |
| Zitronensäure | 18,39 |
| Natriumbicarbonat | 18,21 |
| Aspartame® | 0,27 |
| PEG 4000 | 0,89 |
| Natriumstearylferat | 0,90 |

[0131] Die schnell schmelzende 10 mg-Nifedipintablette wurde zuerst durch Mischen der in der obigen Tabelle angegebenen Bestandteile hergestellt. Das Mannitol, Xylitol, Aspartame®, die Hälfte der Zitronensäure und die Hälfte des Natriumbicarbonats wurden in einem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Dresden, Deutschland) gemischt. Eine 10%ige Lösung an PEG 4000 (Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von etwa 4000) wurde zum Granulieren der Mischung bei einer Sprührate von 10 g/min. verwendet. Das entstandene Granulat wurde für 30 Minuten bei etwa 40°C getrocknet, woraufhin die restliche Zitronensäure und das Natriumbicarbonat, die sprühgetrockneten Nifedipinnanokristalle und das Natriumstearylferat zugefügt und gemischt wurden.

[0132] Die erhaltende Mischung wurde unter Verwendung einer Piccalo RTS-Tablettenpresse mit einem normalen konkaven runden 10,0 mm-Werkzeug (Piccola Industria, Argentina) tablettiert, um 10 mg-Nifedipintabletten zu bilden. Die hergestellten Tabletten hatten ein mittleres Tablettengewicht von $304,2 \pm 3,9$ mg und eine mittlere Härte von $53,55 \pm 6,85$ N.

[0133] Die Prüfung des Zerfalls wurde an fünf repräsentativen Tabletten von jeder Charge der gepressten Tabletten ausgeführt. Die Prüfung des Zerfalls wurde in gereinigtem Wasser unter Verwendung einer VanKel-Zerfallsvorrichtung (VanKel, Edison, New Jersey) bei 32 Oszillationen pro min. ausgeführt. Die Ergebnisse der Zerfallsprüfungen sind nachfolgend in Tabelle 25 angegeben.

| TABELLE 25 | | | | | |
|--|----------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Zerfallszeiten für schnell schmelzende Nifedipintabletten | | | | | |
| Chargen-Nr. | Zerfallszeit (sec.) | | | | |
| | Tablette 1 | Tablette 2 | Tablette 3* | Tablette 4 | Tablette 5 |
| 1 | 54 | 55 | 42 | 55 | 59 |
| 2 | 54 | 62 | 46 | 56 | 60 |
| 3 | 54 | 62 | 49 | 57 | 60 |
| 4 | 55 | 63 | 50 | 59 | 60 |
| 5 | 55 | 63 | 50 | 65 | 60 |

(* Alle Prüfungen wurden bei 37°C ausgeführt, außer die Prüfungen der Tablette 3, welche bei 38°C ausgeführt wurden.)

Beispiel 14

[0134] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell schmelzenden Formulierung von nanopartikulären Glipizid. Glipizid ist ein Sulfonylharnstoffarzneimittel, das zur Senkung des Blutzuckerspiegels in Menschen mit nicht-insulinabhängiger (Typ II) Diabetes verwendet wird. Es wird in den USA unter dem Markennamen Glucotrol® (Pratt Pharmaceuticals, Inc.) vermarktet.

[0135] Es wurde eine kolloidale Glipiziddispersion in Wasser hergestellt, welche 10% (w/w) Glipizid und 2% (w/w) Hydroxypropylzellulose (HPC) enthielt. Die im Nassverfahren aufgezeichnete Analyse der Teilchengröße, die mit einem Malvern Mastersizer S2.14 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, UK) durchgeführt wurde, zeigte die folgenden Charakteristiken der Teilchengröße: $D_{v,10} = 270 \text{ nm}$; $D_{v,50} = 400 \text{ nm}$ und $D_{v,90} = 660 \text{ nm}$.

[0136] Die nanopartikuläre Glipiziddispersion wurde durch 1:1-Verdünnen mit gereinigtem Wasser, gefolgt von einer Homogenisation zum Sprühtrocknen vorbereitet. Dann wurde Mannitol (10% (w/w)) zugegeben, gefolgt von einer Homogenisation. Die erhaltene Mischung wurde unter Verwendung eines Buchi Mini-B-191-Sprühtrocknungssystems (Buchi, Schweiz) sprühgetrocknet.

[0137] Entsprechend der in Tabelle 26 in allen Einzelheiten angegebenen Formulierung wurde eine Mischung hergestellt.

| TABELLE 26 | |
|--|----------|
| Schnell schmelzende Glipizidtabletten | |
| Material | % |
| Sprühgetrocknetes Glipizid | 5,33 |
| Mannitol | 13,47 |
| Xylitol | 40,53 |
| Zitronensäure | 19,60 |
| Natriumbicarbonat | 19,33 |
| Aspartame® | 0,28 |
| PEG 4000 | 0,93 |
| Natriumstearylferat | 0,53 |

[0138] Das Mannitol, Xylitol, Aspartame®, die Hälfte der Zitronensäure und die Hälfte des Natriumbicarbonats wurden in einem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Dresden, Deutschland) gemischt. Eine 10%ige Lösung von PEG 4000 wurde zum Granulieren der Mischung bei einer Sprührate von 10 g/min. verwendet. Das entstandene Granulat wurde für 30 Minuten bei etwa 40°C getrocknet, woraufhin die restliche Zitronensäure und das Natriumbicarbonat, die sprühgetrockneten Glipizidnanokristalle und das Natriumstearylferat zugefügt und gemischt wurden.

[0139] Die erhaltene Mischung wurde unter Verwendung einer Piccalo RTS-Tablettenpresse mit einem normalen konkaven runden 10,0 mm-Werkzeug (Piccola Industria, Argentina) tablettierte, um 5 mg-Glipizidtabletten zu bilden. Die hergestellten Tabletten hatten ein mittleres Tablettengewicht von $287,91 \pm 11,14 \text{ mg}$ und eine mittlere Härte von $39,4 \pm 8 \text{ N}$. Die Prüfung des Zerfalls wurde an repräsentativen Tabletten und wie oben im Beispiel 14 beschrieben bei 37°C ausgeführt. Die durchschnittliche Tablettenzerfallszeit wurde mit 43 Sekunden ermittelt.

Beispiel 15

[0140] Der Zweck dieses Beispiels war die Herstellung einer schnell zerfallenden nanopartikulären Dosierungsform der Verbindung B unter Verwendung eines Wirbelschichtgranulationsverfahrens. Verbindung B hat entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Aktivitäten.

[0141] Es wurde eine Nanopartikeldispersion der Verbindung B hergestellt, die 30% Arzneimittel, 6% Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC) und 1,2% Docusat-Natrium (DOSS) enthielt. Verbindung B hatte eine mittlere Teilchengröße von etwa 142 nm. 1332,42 g der Nanopartikeldispersion der Verbindung B wurden unter Verwendung einer Masterflexpumpe (Cole-Parmer Instrument Co., Chicago, Ill.) auf 506,5 g fluidisiertes, sprühgetrocknetes Lactosepulver (Fast-Flo® 316, Foremost, Inc.) in einem Wirbelschichtgranulator (Vector Corporation, Model FLM-1) gesprüht. Sprühgetrocknetes Lactosepulver ist ein Pulver mit einer Güte für die direkte Komprimierung. Fast-Flo® ist sprühgetrocknete Lactose, welche ein frei-fließendes Material zur direkten Komprimierung ist.

[0142] Die Geräteeinstellungen für den Wirbelschichtgranulator waren wie folgt:

| | |
|--------------------|---------|
| Einlaßtemperatur: | 71-75°C |
| Auslaßtemperatur: | 36-46°C |
| Zerstäubungsdruck: | 20 psi |
| Luftstrom | 30 cfm |

[0143] Nach dem Sprühen der Nanopartikeldispersion mit Verbindung B auf die fluidisierte Lactose, um Körnchen zu bilden, wurden die Körnchen gesammelt und durch eine Konusmühle (Quadro Corporation, Model Comil 193), die mit einen 0,018"-Rost ausgestattet war, geleitet.

[0144] Die Wirbelschichtkörnchen der nanopartikulären Verbindung B wurden mit Croscarmellose-Natrium (Ac-di-sol®, FMC, Inc.) und sprühgetrocknetem Mannitolpulver (Pearlitol® SD200, Roquette, Inc.) in einem V-Blender für 10 Minuten vereinigt, um eine Pulvervormischung zu bilden. Magnesiumstearat wurde durch einen Rost mit einer Maschenzahl von 30 gesiebt, zu dem selben V-Blender dazugegeben und für 2 Minuten gemischt, um eine Pulverendmischung zu bilden.

| TABELLE 27 | | |
|--|--|---|
| Schnell schmelzende Tabletten der Verbindung B | | |
| Bestandteil | Zusammensetzung pro Tablette (mg) | Chargenformel (20 Tabletten) (g) |
| Wirbelschichtkörnchen aus nanopartikulärer Verbindung B (Verbindung B, HPMC und DOSS) und sprühgetrockneter Lactose | 125,0 | 263,16 |
| Sprühgetrocknetes Mannitol | 57,8 | 121,68 |
| Croscarmellose-Natrium | 5,8 | 12,21 |
| Magnesiumstearat | 1,4 | 2,95 |
| Insgesamt | 190,0 | 400,00 |

[0145] Die Pulvermischung wurde zur Bildung von Tabletten unter Verwendung einer Riva Piccola-Pressen mit einem ebenen, einen abgeschrägten Rand aufweisenden 5/16 Zoll-Werkzeug unter den in Tabelle 28 gezeigten Bedingungen komprimiert.

| TABELLE 28 | |
|--|--|
| Komprimierungskraft der schnell schmelzenden Tabletten mit Verbindung B | |
| Tablette | Anvisierte Komprimierungskraft (kN) |
| Tablette A | 2,5 |
| Tablette B | 3,5 |
| Tablette C | 4,5 |
| Tablette D | 5,5 |

Beispiel 16

[0146] Der Zweck dieses Beispiels war die Prüfung der im Beispiel 15 hergestellten Tabletten mit Verbindung B auf Härte, Abriebfestigkeit und Zerfall.

[0147] Tabletten A-D wurden zuerst hinsichtlich ihrer Härte bewertet. Fünf Tabletten jeder Formulierung wurden geprüft. Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 29 gezeigt.

| TABELLE 29 | | |
|--|--|--------------------------------|
| Härte der schnell schmelzenden, in Beispiel 15 hergestellten Tabletten mit Verbindung B | | |
| Tablette | Durchschnittliche Härte von 5 Proben (kP) | Standardabweichung (kP) |
| Tablette A | 1,2 | 0,11 |
| Tablette B | 2,1 | 0,30 |
| Tablette C | 4,1 | 0,56 |
| Tablette D | 5,5 | 0,70 |

[0148] Für die Bestimmung der Abriebfestigkeit wurde ein Friabilator, Vankel, Model 45-2000, voreingestellt auf 25 U.p.M., verwendet, um die Abriebsrate der Tabletten A-D zu prüfen, wobei 10 Tabletten verwendet und die Ergebnisse nach 4-minütiger Rotation aufgezeichnet wurden. Die Ergebnisse zur Abriebfestigkeit sind nachfolgend in Tabelle 30 gezeigt.

| TABELLE 30 | |
|---|-------------------|
| Abriebfestigkeit der schnell schmelzenden, in Beispiel 15 hergestellten Tabletten mit Verbindung B | |
| Tablette | Abrieb (%) |
| Tablette A | 2,55 |
| Tablette B | 0,26 |
| Tablette C | 0,26 |
| Tablette D | 0,00 |

[0149] Für die Bestimmung des Zerfalls wurde eine Haake-Zerfallsprüfvorrichtung verwendet, um die Auflösungsrate der Tabletten A-D in einem Bad von 900 ml deionisiertem Wasser bei 37°C zu prüfen. Die Zerfallsergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 31 gezeigt.

| TABELLE 31 | |
|---|--|
| Zerfallszeiten der schnell schmelzenden, in Beispiel 15 hergestellten Tabletten mit Verbindung B | |
| Tablette | Erforderliche Zeitspanne für den vollständigen Zerfall von drei Proben (Sekunden) |
| Tablette A | 65-91 |
| Tablette B | 85-99 |
| Tablette C | 147-167 |
| Tablette D | 230-295 |

[0150] Tabletten A und B zeigten einen vollständigen Zerfall in ungefähr 90 Sekunden oder weniger, was die schnelle Zerfallscharakteristik der nanopartikulären Dosierungsform demonstriert.

Patentansprüche

1. Oral anzuwendende, schnell zerfallende Dosierungsform in Form einer Nanopartikel-Formulierung, welche folgendes umfaßt:

(a) eine feste Dosierungsmatrix, die wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen, wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoff in einer Konzentration von 85% bis 60% (w/w) umfaßt, und

(b) eine Zusammensetzung eines aktiven Mittels in Nanopartikelform innerhalb der festen Dosierungsmatrix, welche folgendes umfaßt:

(i) ein schlecht lösliches aktives Mittel in einer Konzentration von 15% bis 40% (w/w), wobei das schlecht lösliche aktive Mittel vor dem Einbringen in die Dosierungsform eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm hat, und

(ii) wenigstens einen Oberflächenstabilisator, der an die Oberfläche des aktiven Mittels adsorbiert ist, wobei die feste Dosierungsmatrix, die das aktive Mittel in Nanopartikelform und wenigstens einen Oberflächenstabilisator umgibt, sich infolge von (a) bei Kontakt mit Speichel in weniger als etwa 3 Minuten im wesentlichen vollständig zersetzt oder auflöst.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die wirksame mittlere Teilchengröße der Teilchen des aktiven Mittels aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus weniger als etwa 1500 nm, weniger als etwa 1000 nm, 600 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 100 nm und weniger als etwa 50 nm.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die feste Dosierungsmatrix sich bei Kontakt mit Speichel im wesentlichen vollständig zersetzt oder auflöst, und zwar in einem Zeitraum, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus weniger als etwa 2 Minuten, weniger als etwa 90 Sekunden, weniger als etwa 60 Sekunden, weniger als etwa 45 Sekunden, weniger als etwa 30 Sekunden, weniger als etwa 20 Sekunden, weniger als etwa 15 Sekunden, weniger als etwa 10 Sekunden und weniger als etwa 5 Sekunden.

4. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der wenigstens eine pharmazeutisch verträgliche, wasserlösliche oder in Wasser dispergierbare Hilfsstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus einem Zucker, einem Zuckeralkohol, einer Stärke, einem natürlichen Gummi, einem natürlichen Polymer, einem synthetischen Derivat eines natürlichen Polymers, einem synthetischen Polymer und Gemischen davon.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der wenigstens eine pharmazeutisch verträgliche, wasserlösliche oder in Wasser dispergierbare Hilfsstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Saccharose, Maltose, Dextraten, Dextrin, Guargummi, Polydextrose, Tragantgummi, Carbomeren, Polymeren auf Zellulosebasis, Lactose, Glucose, Mannose, Mannitol, Sorbitol, Xylitol, Erythritol, Lactitol, Maltitol, Maisstärke, Kartoffelmaltodextran, Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyoxyethylencopolymeren, Polyoxypropylencopolymeren, Polyethylenoxid und einem Gemisch davon.

6. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der Hilfsstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus einem Direktkomprimierungsmaterial und einem Nicht-Direktkomprimierungsmaterial.

7. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der Hilfsstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus einem sprühgetrockneten Mannitol und sprühgetrockneter Lactose.

8. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die feste Dosierungsformulierung durch Wirbelschichtgranulation, Sprühtrocknen oder Granulation unter hoher Scherung hergestellt wird.

9. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, welche weiterhin wenigsten ein Aufschäummittel umfaßt.

10. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Zusammensetzung lyophilisiert wurde.

11. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei das schlecht lösliche Mittel die Form von kristallinen Teilchen, semikristallinen Teilchen, amorphen Teilchen oder eines Gemischs davon hat.

12. Verfahren zum Herstellen einer oral zu verwendenden, sich rasch zersetzenden Dosierungsform in Form einer Nanopartikel-Formulierung, welches folgendes umfaßt:

(a) Vereinigen

(i) einer Zusammensetzung eines schlecht löslichen aktiven Mittels in Nanopartikelform in einer solchen Menge, daß die Konzentration des aktiven Mittels in der Formulierung von 15% bis 40% (w/w) beträgt, und wenigstens eines Oberflächenstabilisators, der an dessen Oberfläche adsorbiert ist, wobei das aktive Mittel eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als 2000 nm hat, und

(ii) wenigstens eines pharmazeutisch verträglichen, in Wasser dispergierbaren oder wasserlöslichen Hilfsstoffs in einer solchen Menge, daß die Konzentration des Hilfsstoffs in der Formulierung von 85% bis 60% (w/w) beträgt, wobei dieser Hilfsstoff eine feste Dosierungsmatrix bildet, die die Nanopartikel-Zusammensetzung umgibt, und

(b) Bilden einer festen Dosisformulierung,

wobei die feste Dosierungsmatrix, die das aktive Mittel in Nanopartikelform und den Oberflächenstabilisator umgibt, sich infolge von (ii) bei Kontakt mit Speichel in weniger als etwa 3 Minuten im wesentlichen vollständig zersetzt oder auflöst.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die wirksame mittlere Teilchengröße der Teilchen des aktiven Mittels aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus weniger als etwa 1500 nm, weniger als etwa 1000 nm, 600 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 100 nm und weniger als etwa 50 nm.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, wobei die feste Dosierungsmatrix sich bei Kontakt mit Speichel im wesentlichen vollständig zersetzt oder auflöst, und zwar in einem Zeitraum, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus weniger als etwa 2 Minuten, weniger als etwa 90 Sekunden, weniger als etwa 60 Sekunden, weniger als etwa 45 Sekunden, weniger als etwa 30 Sekunden, weniger als etwa 20 Sekunden, weniger als etwa 15 Sekunden, weniger als etwa 10 Sekunden und weniger als etwa 5 Sekunden.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12, 13 oder 14, wobei die Nanopartikel-Zusammensetzung und der wenigstens eine in Wasser dispergierbare oder pharmazeutisch verträgliche, wasserlösliche Hilfsstoff in Stufe (a) vereinigt werden unter Verwendung eines Verfahrens, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) Wirbelschichtgranulation unter Bildung von Körnchen der Nanopartikel-Zusammensetzung und wenigstens eines wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffs,

(ii) Sprühtrocknen unter Bildung von Teilchen der Nanopartikel-Zusammensetzung und wenigstens eines wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffs und

(iii) Granulation unter hoher Scherung unter Bildung von Körnchen der Nanopartikel-Zusammensetzung und wenigstens eines wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Hilfsstoffs,

welche dann in Stufe (b) unter Bildung einer festen Dosisformulierung komprimiert werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, welches das Zugabe eines oder mehrerer zusätzlicher pharmazeutisch verträglicher, wasserlöslicher oder in Wasser dispergierbarer Hilfsstoffe zu den in (i), (ii) oder (iii) gebildeten Körnchen oder Teilchen in Stufe (a) vor dem Komprimieren der Körnchen in Stufe (b) unter Bildung einer festen Dosisformulierung umfaßt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, wobei Stufe (b) das Komprimieren der in Stufe (a) gebildeten Zusammensetzung umfaßt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 17, wobei Stufe (b) das Lyophilisieren der in Stufe (a) gebildeten Zusammensetzung umfaßt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 18, welches vor Stufe (b) zusätzlich das Zugabe wenigstens eines Aufschäummittels zu der Zusammensetzung umfaßt.

20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder hergestellt nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 12 bis 19 für die Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln eines Säugers.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

FIG. 1

AUFLÖSUNGSPROFIL DER SCHNELL SCHMELZENDEN TABLETTE MIT DER VERBINDUNG A, 100 mg

