



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 14 616 T2 2004.04.01**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 975 337 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 14 616.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/01831**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 924 087.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/042310**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **01.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.02.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/20**
A61K 31/19

(30) Unionspriorität:

9705989 22.03.1997 GB

(73) Patentinhaber:

**The Boots Co., PLC, Nottingham,
Nottinghamshire, GB**

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**JONES, Lyn., Huw, Nottingham NG2 3AA, GB;
BUTLER, Richard, Malcolm, Wollaton, Nottingham
NG8 2PG, GB**

(54) Bezeichnung: **SCHNELLFREISETZENDE KOMPRIMIERTE FLURBIPROFEN ENTHALTENDE TABLETTE**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft komprimierte, Flurbiprofen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren zur Herstellung dieser Zusammensetzungen und deren therapeutische Verwendungen.

[0002] Flurbiprofen ist der Name der Verbindung 2-(2-Fluor-4-biphenyl)propionsäure. Flurbiprofen hat ein chirales Zentrum und kann in zwei enantiomeren Formen, S(+)-Flurbiprofen oder R(-)-Flurbiprofen, oder als Mischung davon vorliegen. Flurbiprofen wird normalerweise als eine racemische Mischung (1 : 1) dieser Enantiomere geliefert, es wurde jedoch auch die individuelle therapeutische Verwendung von S(+)- und R(-)-Flurbiprofen vorgeschlagen. Flurbiprofen gehört zur Klasse der als nicht-steroidale, antiinflammatorisch wirkende Medikamente bekannten Verbindungen und wird somit primär zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verwendet. Es ist in Großbritannien gegenwärtig als verschreibungspflichtiges Arzneimittel unter dem Handelsnamen Froben® erhältlich, das für milde bis moderate Schmerzen, Kopfschmerzen, Dysmenorrhoe, postoperative Schmerzen, Gicht, Rückenschmerzen, Fieber, rheumatoide Erkrankungen, Osteoarthritis, Spondylitis ankylosans und akute Erkrankungen von Knochenskelett und Muskulatur indiziert ist, im allgemeinen in Dosen von bis zu 300 mg pro Tag. Die gleiche Formulierung ist auch in anderen Ländern erhältlich, beispielsweise in Frankreich unter dem Handelsnamen Cebutid®.

[0003] Es ist wünschenswert, eine Flurbiprofen enthaltende Tablette für die orale Verabreichung an Patienten zu formulieren. Die Tablette ist vor allem für die Behandlung von Schmerzzuständen vorgesehen, jedoch auch für die Verwendung bei den anderen bekannten Indikationen von Flurbiprofen. Es ist wünschenswert, daß die Tablettenzusammensetzung das Arzneimittel für eine schnellstmögliche Resorption zur Verfügung stellt. Flurbiprofen ist jedoch als praktisch unlösliches Arzneimittel definiert, und es handelt sich weiterhin um ein Arzneimittel mit einer sauren Gruppe. Diese Faktoren sind bei der Bereitstellung einer schnell wirkenden Tablette zu berücksichtigen. Darüber hinaus sind das relativ schnelle Zerfallen der Tablette, das wünschenswerte Auflösungseigenschaften erleichtert, Charakteristika, die bei einer auf die Behandlung von Schmerzen abgestellten therapeutischen Zusammensetzung, wo ein schnelles Einsetzen der Wirkung wünschenswert ist, besonders wertvoll sind. Es ist weiterhin wichtig, daß eine hergestellte Tablette bei verschiedenen Temperaturen und Feuchtigkeiten so robust ist, daß sie während des Tablettenherstellungsverfahrens, beispielsweise während eines Beschichtungsvorgangs, oder während des Verpackens und/oder Transports zu einem gewünschten Ort nicht zerbricht. Es ist somit wünschenswert, eine Flurbiprofentablette herzustellen, die zufriedenstellende Härteeigenschaften (ausgedrückt als ihre Druckfestigkeit), jedoch auch vorteilhafte Zerfalls- und Auflöseseigenschaften aufweist. Es ist weiterhin wichtig, daß sich die Tablette in einem relativ kostengünstigen und einfachen Verfahren herstellen läßt und daß sie lagerungsstabil ist.

[0004] Bei einem Herstellungsverfahren im industriellen Maßstab ist es von entscheidender Bedeutung, daß sich die Spezifikationen der hergestellten Tabletten, z. B. das Tablettengewicht, die Zerfallszeit, im Verlauf des Herstellungsverfahrens nicht signifikant ändern. Bei einer Tablettenherstellung im industriellen Maßstab ist es daher wichtig, die Charakteristika der hergestellten Tabletten ständig zu überprüfen. Während des Produktionslaufs werden regelmäßig Tests durchgeführt, um zu bestätigen, daß Kennzahlen wie Zerfallszeit, Tablettenhärte und Tablettengewicht alle innerhalb von eng gefaßten Spezifikationen bleiben. Diese und andere Charakteristika können durch Faktoren wie die Teilchengröße der den Stempeln der Tablettiermaschine zugeführten Inhaltsstoffe oder die Feuchtigkeitsbedingungen während des Misch- und Tablettiervorgangs beeinflusst werden. Beim Herstellungsverfahren sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um sicherzustellen, daß die hergestellten Tabletten den gewünschten Spezifikationen entsprechen.

[0005] Schwankungen ergeben sich beispielsweise wie folgt: ein Granulat von Flurbiprofen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen kann nach einem herkömmlichen Granulierungsverfahren hergestellt, getrocknet und dann zum Abtrennen der größeren Teilchen gesiebt werden. Es verbleibt jedoch immer noch ein Bereich von Teilchengrößen, die von Feinmaterial bis zu den größten vom Sieb durchgelassenen Teilchengrößen schwanken. Obwohl Maßnahmen getroffen werden, um sicherzustellen, daß jedem Stempel der Tablettiermaschine die gleiche Teilchenmischung zugeführt wird, findet man manchmal, daß bei einer den Stempeln zugeführten Materialcharge die mittlere Teilchengröße kleiner ist als bei einer anderen Charge, oder das Material aus der gleichen den Stempeln an einer Stelle zugeführten Charge sich von dem den Stempeln an einer anderen Stelle des Verfahrens zugeführten unterscheidet. Schwankungen wie diese führen wahrscheinlich zu sehr kleinen Veränderungen beim Tablettengewicht, der Härte und den Zerfalleigenschaften usw. der aus solchen Chargen hergestellten Tabletten. Damit die Tabletten innerhalb ihrer Spezifikationen bleiben, kann es erforderlich sein, geringfügige Angleichungen beim Tablettiervorgang vorzunehmen. Eine Möglichkeit, wie dies erfolgen kann, ist durch eine Erhöhung bzw. Verringerung des Kompressionsdrucks der Tablettiermaschine.

[0006] Es wurde jedoch bereits festgestellt, daß eine geringfügige Erhöhung des Tablettierkompressionsdrucks bei einer Flurbiprofentablette eine beträchtliche Verlängerung der Zerfallszeit der so erhaltenen Tablette zur Folge haben kann. Es ist daher wichtig, eine Flurbiprofenzusammensetzung herzustellen, die über einen Bereich von Kompressionsdrücken recht gleichbleibende Eigenschaften zeigt, so daß man, um die erhaltene

Tablette innerhalb einer eng definierten Spezifikation zu halten, den Kompressionsdruck erhöhen bzw. reduzieren kann.

[0007] Kombinationen von Flurbiprofen mit Zuckermaterialien und/oder Stärkematerialien als komprimierbare Träger (insbesondere Laktose und Maisstärke) in tablettierte Formulierungen sind bekannt. Bestimmte Beispiele von Flurbiprofentabletten wurden bereits im Stand der Technik offenbart. Beispielsweise werden in der US-Patentschrift 4443476, in der europäischen Patentanmeldung 068838A, und der britischen Patentanmeldung 2111493A und in WO 92/04018 jeweils spezifische Beispiele für die Kombination von Flurbiprofen oder einem Salz oder Enantiomeren davon mit Laktose und Maisstärke als komprimierbarem Träger in einer tablettierte Formulierung offenbart.

[0008] Gewünscht wird eine verbesserte Flurbiprofentablette, die insbesondere zufriedenstellende Härteeigenschaften mit schnellen Zerfallseigenschaften in sich vereinigt und die somit besonders auf eine schnellstmögliche Behandlung von Schmerzzuständen abgestellt ist.

[0009] Es wurde vorgeschlagen, nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel wie Ibuprofen mit sehr unterschiedlichen Hilfsstoffen zu mischen. So wird beispielsweise in WO 89/02266 offenbart, wie man ein Granulat zum Tablettieren bildet, das 50–85 Gew.-% Ibuprofen, 1–5 Gew.-% eines Cellulose-Sprengmittels aus intern quervernetzter Alkali-(Natrium-)carboxymethylcellulose, 10–25 Gew.-% vorgelatinisierter Stärke und 6–18 Gew.-% mikrokristalliner Cellulose komprimiert. Die technische Lehre bezüglich der Tablettierung des hochdosierten Arzneimittels Ibuprofen läßt sich jedoch nicht auf den vorliegenden Fall anwenden, bei dem die Einzeldosen im allgemeinen viel kleiner sind.

[0010] Darüber hinaus wird in WO 92/04018 allgemein offenbart, daß feste Verabreichungsformen, die die Flurbiprofenenantiomere oder das Flurbiprofenpseudoracemat (gleiche Mengen an zuvor getrennten R(-) und S(+)-Flurbiprofenenantiomeren) umfassen, 20–80% Füllstoffe einschließlich unter anderem Stärke, Laktose, Glukose, Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Cellulose und dergleichen enthalten können. Weiterhin kann man ein Sprengmittel, beispielsweise Carboxymethylstärke, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Kieselgel, in einer Menge von 2–10% zusetzen. Es wird offenbart, daß man die Pulver trocken mischen und anschließend vor dem Verpressen zu Tabletten feucht mit einem Bindemittel granulieren kann. Es werden Beispiele von Tablettenzusammensetzungen angeführt, bei denen das Flurbiprofen-Pseudoracemat mit einem komprimierbaren Träger, der entweder eine Mischung von Laktose und Maisstärke (wobei der komprimierbare Träger mehr als 50% der Formulierung ausmacht) oder eine Mischung von mikrokristalliner Cellulose und Gelatine (wobei der komprimierbare Träger weniger als 25 Gew.-% der Mischung ausmacht) umfaßt, kombiniert wird. In diesem Dokument wird jedoch nicht gelehrt, daß sich durch die bestimmte Kombination von komprimierbaren Komponenten gemäß der vorliegenden Erfindung verbesserte Druckfestigkeiten und Zerfallszeiten bei den Flurbiprofentabletten erzielen lassen.

[0011] Es wurde nun gefunden, daß es, wenn man Flurbiprofen oder ein Salz davon in einer Menge von 1–50 Gew.-% der Zusammensetzung mit einer bestimmten ausgewählten Materialmischung (wie hier definiert) als komprimierbares Trägermaterial verarbeitet, möglich ist, eine robuste Tablette zu formulieren, die gute Zerfallseigenschaften über einen Bereich von Kompressionsdrücken hat und die in industriellem Maßstab hergestellt werden kann, was ein flexibles Tablettenherstellungsverfahren ermöglicht.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt demgemäß eine schnelfreisetzende, homogene, komprimierte Tablettenzusammensetzung bereit, enthaltend:

- i) 1–50 Gew.-% Flurbiprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, und
- ii) 50–99 Gew.-% eines komprimierbaren Trägermaterials, enthaltend ein Sprengmittel und eine komprimierbare Komponente ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente und einer Erdalkalimetallkomponente,

dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial weiterhin mikrokristalline Cellulose enthält, die zur komprimierbaren Komponente in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 4 : 1 Gewichtsteilen vorliegt, und weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die mit einem Schleuniger-Härtemesser gemessene Druckfestigkeit der Tablette im Bereich von 5–15 kgf liegt und die gemäß der European Pharmacopoeia, 1986, Ref. V.5.1.1 (überarbeitet 1997), gemessene Zerfallszeit weniger als 10 Minuten beträgt.

[0013] Die Tabletten gemäß der vorliegenden Erfindung weisen auch vorteilhafte Auflöseseigenschaften auf. Dies läßt sich an der für das Auflösen eines gewissen Prozentsatzes des Flurbiprofens in einem gepufferten wäßrigen Medium unter den Bedingungen des in USP 23 (Auflage 1995) Dissolution Apparatus 2 (S. 690) aufgeführten Auflösungstests benötigten Zeit ersehen. Die für das Auflösen von 50% (T_{50}) und 80% (T_{80}) des Flurbiprofens benötigten Zeitspannen sind Anhaltspunkte für wichtige Auflöseseigenschaften. Die Anmelderin bevorzugt es, die nach festgelegten Zeitpunkten, z. B. nach 10, 20, 30, 45 oder 60 Minuten, im Auflösemittel gelösten % an Arzneimittel zu messen, die ebenfalls Anhaltspunkte für wichtige Auflöseseigenschaften liefern.

[0014] Mikrokristalline Cellulose ist ein kristallines Material, das für seine Kompressibilität und Zerfallseigenschaften bekannt ist. Es ist jedoch bislang noch nicht vorgeschlagen worden, daß man beim Kombinieren mit

einer wie oben definierten Komponente eine Flurbiprofentablette mit solchen wertvollen Eigenschaften erhalten würde. Es ist insbesondere möglich, eine wünschenswerte Druckfestigkeit über einen weiteren Bereich an Kompressionsdrücken aufrechtzuerhalten, als man dies in Abwesenheit der Mischung hätte erwarten können.

[0015] Ein besonders bevorzugtes Merkmal der Erfindung ist es, daß die bevorzugten Tablettenzusammensetzungen über den gesamten Bereich von Druckfestigkeitswerten im Bereich von 5–15 kgf eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten aufweisen. Die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung ist weiterhin so flexibel, daß die gleichen Verhältnisse an Hilfsstoffen bei verschiedenen Flurbiprofendosierungen zur Anwendung gelangen können. Ist beispielsweise im Vergleich zu einer gegebenen Dosis eine höhere Dosis erforderlich, so kann man dies auf zwei oder mehr Wege erreichen. Bei einem Verfahren werden alle Bestandteile der gegebenen Dosis mit einem Faktor multipliziert, der die größere Dosis liefert; so wird beispielsweise den Stempeln das Doppelte an Bestandteilen zugeführt, wenn man die Dosis von 6,25 mg auf 12,5 mg erhöhen will, wodurch man eine Tablette erhält, die doppelt so viel wiegt. Bei einem anderen Verfahren kann das Gesamttablettengewicht auf dem gleichen Wert gehalten und die Menge an komprimierbarem Material reduziert werden, so daß sich ein größerer Arzneimittelgehalt ergibt, während das Verhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu komprimierbarer Komponente im wesentlichen gleich bleibt. Es ist weiterhin von Vorteil, daß man Tabletten verschiedener Formen mit annehmbaren Auflöseseigenschaften herstellen kann.

[0016] Die tablettierte Zusammensetzung hat nicht nur wertvolle Druckfestigkeits-, Zerfalls- und Auflöseseigenschaften, sondern erfüllt auch die grundlegende Anforderung für eine Tablettierung, nämlich daß die Zusammensetzung nicht an den Tablettenstempeln haften bleibt. Weiterhin kommt es nicht zu einem Deckeln (der Abtrennung einer Seite der Tablette nach dem Kompaktieren). Die Tabletten lassen sich durch ein relativ einfaches Verfahren herstellen, bei dem man alle Inhaltsstoffe miteinander vereinigt und zu Tabletten verpresst. Es ist nicht erforderlich, irgendwelche der Inhaltsstoffe besonders zu behandeln oder bestimmte Materialien in getrennten Schichten zu halten. Ein besonderer Vorteil ist, daß solche Tabletten auf Hochgeschwindigkeitstablettiermaschinen hergestellt werden können.

[0017] Das Flurbiprofen kann in Form von racemischem Flurbiprofen, als im wesentlichen reine S(+)-Flurbiprofen- oder R(–)-Flurbiprofenenantiomere oder als eine Enantiomerenmischung vorliegen. Das Flurbiprofen kann auch in Form seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze wie einem Alkalisalz, z. B. Natrium oder Kalium; einem Erdalkalisalz, z. B. Calcium oder Magnesium; einem Metallsalz, z. B. Aluminium; einem Aminosäuresalz, z. B. Lysin oder Arginin; oder einem Aminsatz, z. B. Meglumin, vorliegen. Bevorzugt werden lösliche Salze. Ganz besonders bevorzugt verwendet man in einer erfindungsgemäßen Tablette Flurbiprofen oder dessen Natriumsalz, entweder in Form des Racemats oder als eines der Enantiomere (insbesondere S(+)-Flurbiprofen). Ganz besonders bevorzugt verwendet man racemisches Flurbiprofen.

[0018] Die Teilchengröße des Flurbiprofens bzw. dessen Salzes sollte so sein, daß das Herstellungsverfahren erleichtert wird. Die mittlere Teilchengröße liegt vorzugsweise im Bereich von 5–1000 µm, vorzugsweise 50–600 µm. Das Flurbiprofen kann entweder als kristallines Material in dieser Teilchengröße vorliegen oder einem Vorgranulierungsschritt mit Hilfsstoffen unterzogen werden, wodurch man ein Granulat erhält, das fließfähig und komprimierbar ist und eine mittlere Teilchengröße in diesem Bereich aufweist.

[0019] Das Flurbiprofen bzw. dessen Salz stellt den alleinigen Wirkstoff in der Zusammensetzung dar und liegt in einer Menge von 1–50 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 2–30 Gew.-%, besonders bevorzugt 2–24 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 2,5–20 Gew.-% einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor. Besonders bevorzugte Tablettenzusammensetzungen enthalten 2–30 Gew.-% Flurbiprofen oder ein lösliches Salz davon, insbesondere 2,5–20 Gew.-% racemisches Flurbiprofen.

[0020] Einheitsdosen können Flurbiprofen oder ein Salz davon in einer Menge enthalten, die einer Flurbiprofenäquivalenzdosis von 5–400 mg, z. B. 5 mg, 6,25 mg, 8,75 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg oder sogar 400 mg entspricht. Die Dosis der einzelnen Enantiomere könnte, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen, auf bis zur Hälfte der Dosis von racemischem Flurbiprofen reduziert werden. Einheitsdosen können je nachdem, wie dies gewünscht ist, als einzelne Tablette oder als mehrere Tabletten verabreicht werden. Es ist vorgesehen, daß Flurbiprofen bzw. das Salz der einzige vorhandene Wirkstoff ist, da das Vorhandensein anderer Wirkstoffe die Eigenschaften der Tablette beeinflusst.

[0021] Die Tablettenzusammensetzung enthält 50–99 Gew.-% komprimierbares Trägermaterial, vorzugsweise 60–95 Gew.-% und besonders bevorzugt 70–92 Gew.-% komprimierbares Trägermaterial. Das Verhältnis von Flurbiprofen bzw. dessen Salz zu komprimierbarem Trägermaterial liegt geeigneterweise im Bereich von 1 : 1–1 : 40 Gewichtsteilen, vorzugsweise von 1 : 1 bis 1 : 32 und besonders bevorzugt von 1 : 1 bis 1 : 10 Gewichtsteilen.

[0022] Das komprimierbare Trägermaterial ist für eine Kombination mit Flurbiprofen ausgelegt, so daß man eine Tablette erhält, die eine ausreichende Härte aufweist, jedoch relativ schnelle Zerfallseigenschaften hat, die über einen Bereich von Kompressionsdrücken nicht wesentlich schwanken. Das komprimierbare Material besteht aus einer Mischung von:

(a) einem Sprengmittel;

(b) mikrokristalliner Cellulose und

(c) einer komprimierbaren Komponente, ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente und einer Erdalkalikomponente, oder Mischungen davon, so daß das Verhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu dem komprimierbaren Material im Bereich von 1 : 4 bis 4 : 1 Gewichtsteilen liegt.

[0023] Die komprimierbare Komponente kann wasserlöslich oder wasserunlöslich sein. Die komprimierbare Komponente kann eine Mehrzahl von Materialien, ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente oder einer Erdalkalikomponente umfassen. Vorzugsweise werden jedoch ein, zwei oder drei Materialien aus einer dieser Materialklassen ausgewählt. Besonders bevorzugt wählt man als komprimierbare Komponente ein einzelnes Material aus.

[0024] Die Zuckerkomponente kann verschiedene Formen von Zuckern einschließlich Laktose, Saccharose, Dextrose, Dextrin, Cyclodextrin, Maltodextrin oder Zuckeralkoholen einschließlich Mannit, Sorbit, Xylit, oder Mischungen davon umfassen, jedoch ist diese Aufzählung nicht hierauf beschränkt. Bevorzugt wählt man als Zuckerkomponente eine einzelne der oben aufgeführten Materialien aus, besonders bevorzugt Laktose. Nicht beschränkende Beispiele für die Stärkekomponente sind Maisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke oder vorgelatinisierte Stärke. Bevorzugt wählt man als Stärkekomponente ein einzelnes Material, besonders bevorzugt Maisstärke. Zur Erdalkalikomponente können komprimierbare Calcium- oder Magnesiummaterialien einschließlich Calciumsulfat, Calciumcarbonat, Calciumphosphatverbindungen wie Calciumdiphosphat, Tricalciumphosphat und Dicalciumphosphat sowie Magnesiumsulfat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumhydroxid oder Mischungen davon gehören. Dem Fachmann werden auch andere Materialien bekannt sein. Bevorzugt werden Calciumphosphatverbindungen, insbesondere ein einzelnes Material, ausgewählt aus den oben aufgeführten Phosphatverbindungen, insbesondere Dicalciumphosphat und Tricalciumphosphat.

[0025] Eine überaus bevorzugte komprimierbare Komponente ist Laktose.

[0026] Das Verhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu komprimierbarer Komponente liegt im Bereich von 1 : 4 bis 4 : 1 Gewichtsteilen, vorzugsweise von 4 : 1 bis 1 : 2 Gewichtsteilen, besonders bevorzugt von 2 : 1 bis 1 : 2 Gewichtsteilen, insbesondere von 1 : 1 bis 1 : 2 Gewichtsteilen. Bei besonders bevorzugten Zusammensetzungen liegt das Verhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu komprimierbarer Komponente im Bereich von 1 : 1 bis 1 : 1,5 Gewichtsteilen.

[0027] Gemäß der vorliegenden Erfindung enthält eine Tablette geeigneterweise 20–60 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, vorzugsweise 25–50 Gew.-% und besonders bevorzugt 25–40 Gew.-% mikrokristalline Cellulose. Geeigneterweise enthält eine Tablette 10–60 Gew.-% der wie hier definierten komprimierbaren Komponente, vorzugsweise 15–50%, besonders bevorzugt 30–50 Gew.-%.

[0028] Das erfindungsgemäße Trägermaterial enthält weiterhin ein Tablettensprengmittel. Zu den sprengenden Komponenten gehören beispielsweise eine oder mehrere der folgenden Verbindungen: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Stärke und deren Derivate, Natriumstärkeglycollat, Algensäure, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Holzcellulose, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumaluminiumsilikat. Erfindungsgemäß verwendet man vorzugsweise Croscarmellose-Natrium. Solche Sprengmittel werden geeigneterweise in einer Menge von 1–12 Gew.-%, vorzugsweise 3–10 Gew.-%, besonders bevorzugt 5–8 Gew.-% der Tablette eingesetzt.

[0029] Eine bevorzugte Tablette gemäß der vorliegenden Erfindung enthält

- i) 1–25 Gew.-% Flurbiprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, und
- ii) 74–99 Gew.-% eines komprimierbaren Trägermaterials, enthaltend ein Sprengmittel und eine Zuckerkomponente als komprimierbare Komponente,

dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial weiterhin mikrokristalline Cellulose enthält, die zur komprimierbaren Komponente in einem Verhältnis von 1 : 2 bis 2 : 1 Gewichtsteilen vorliegt, und weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die Druckfestigkeit der Tablette im Bereich von 5–15 kgf liegt und die Zerfallszeit weniger als 10 Minuten beträgt.

[0030] Das komprimierbare Trägermaterial kann zusätzliche, dem Fachmann gut bekannte Verdünnungsmaterialien enthalten, einschließlich gegebenenfalls anderen Cellulosematerialien. Vorzugsweise besteht das komprimierbare Trägermaterial jedoch im wesentlichen aus einer Mischung von Sprengmittel, mikrokristalliner Cellulose und einer einzelnen, aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente oder einer Phosphatkomponente, besonders bevorzugt Laktose, ausgewählten komprimierbaren Komponente. Ganz besonders bevorzugt besteht das komprimierbare Trägermaterial im wesentlichen aus Croscarmellose-Natrium als Sprengmittel und mikrokristalliner Cellulose zusammen mit Laktose als komprimierbarer Komponente.

[0031] Falls zweckmäßig, kann die Tablette gemäß der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls bis zu 20 Gew.-% Formulierungshilfsmittel enthalten. Sie kann somit gegebenenfalls ein Tablettengleitmittel enthalten. Es können Gleitmittel wie Stearinsäure, Natriumlaurylsulfat, Polyethylenglycol, hydriertes Pflanzenöl, Calcium-

stearat, Natriumstearylformarat oder Magnesiumstearat in einer Menge von 0,1–5 Gew.-%, vorzugsweise 0,5–2 Gew.-% der Tablette verwendet werden. Zusätzlich können die Tabletten auch bis zu 4 Gew.-% eines Fließhilfsmittels wie Talkum oder kolloidales Kiesegel (vorzugsweise 0,5–2,0 Gew.-% der Tablette) umfassen. Wird das Flurbiprofen vor der Formulierung zu Tabletten vorgranuliert, so kann die Tablettenzusammensetzung auch Formulierungshilfsmittel wie z. B. ein Bindemittel (z. B. Polyvinylpyrrolidon) enthalten, die beim Vorgranulierungsverfahren von Nutzen sind. Falls gewünscht, können auch andere, dem Fachmann beispielsweise aus Remington's Pharmaceutical Sciences bekannte Formulierungszusätze zur Anwendung gelangen.

[0032] Eine bevorzugte Tablette besteht im wesentlichen aus dem Flurbiprofen bzw. dessen Salz und dem komprimierbaren Trägermaterial innerhalb der hier definierten Grenzen. Weiterhin enthält die Tablettenzusammensetzung vorzugsweise keine zusätzlichen Komponenten.

[0033] Erfindungsgemäße Tabletten können überzogen sein, z. B. mit einem herkömmlichen Zucker- oder Filmüberzug, der eine minimale Wirkung auf die Zerfallszeit hat. Bevorzugte erfindungsgemäße Tabletten sind filmbeschichtet, beispielsweise indem man die Tabletten mit einer hydroxypropylmethylcellulosehaltigen Lösung besprüht.

[0034] Eine gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellte Tablette läßt sich so komprimieren, daß sie eine Druckfestigkeit im Bereich von 5–15 kgf, besonders bevorzugt 6–12 kgf, aufweist. Dies läßt sich beispielsweise mit einer Standard-Einzelstempeltablettiermaschine oder einer Rotationstablettiermaschine mit herkömmlichen Kompressionsdrücken (z. B. im Bereich von 100–200 MPa) erzielen.

[0035] Dem Fachmann wird einleuchten, daß aufgrund der verschiedenen in der Tablette verwendeten Hilfsmittel und deren schwankenden Mengen bei einem gegebenen Kompressionsdruck unterschiedliche Tabletten unterschiedliche Druckfestigkeiten und unterschiedliche Zerfallszeiten haben werden. Bevorzugte Dosierungsformen weisen eine Druckfestigkeit von 5–15 kgf und eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten bei einer Kompressionskraft von über 80 MPa auf. Besonders bevorzugte Zusammensetzungen haben eine Druckfestigkeit von 5–15 kgf und eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten, wenn sie mit einer Kompressionskraft im Bereich von 100–200 MPa, insbesondere 100–150 MPa, beispielsweise in einer Standardtablettiermaschine, z. B. einer Rotationstablettiermaschine, komprimiert werden. Zu diesen Kompressionsdrücken gehören 110 MPa, 120 MPa und 130 MPa. Besonders bevorzugte Tabletten weisen eine Druckfestigkeit von 5–10 kgf und eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten auf, wenn sie mit einem Druck im Bereich von 100–200 MPa komprimiert werden.

[0036] Die Zerfallszeit der gemäß der vorliegenden Erfindung gebildeten Tablette beträgt weniger als 10 Minuten. Eine bevorzugte Zerfallszeit ist weniger als 6 Minuten (z. B. 1–6 Minuten), besonders bevorzugt weniger als 5 Minuten (z. B. 1–5 Minuten).

[0037] Bei bevorzugten Tablettenzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung liegen die (oben definierten) T_{50} - und T_{80} -Auflösungszeiten unter 30 Minuten. Vorzugsweise liegt T_{80} unter 20 Minuten, besonders bevorzugt unter 10 Minuten. T_{50} beträgt vorzugsweise weniger als 20 Minuten, besonders bevorzugt weniger als 10 Minuten und ganz besonders bevorzugt weniger als 8 Minuten. Bei solchen Zusammensetzungen ist typischerweise innerhalb von 20 Minuten, besonders bevorzugt innerhalb von 10 Minuten, mehr als 70 Gew.-%, besonders bevorzugt mehr als 75 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt mehr als 85% des Flurbiprofen bzw. dessen Salzes gelöst.

[0038] Die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Tabletten werden durch Komprimieren hergestellt. Das Flurbiprofen bzw. dessen Salz wird mit dem komprimierbaren Trägermaterial vereinigt, etwaige andere fakultative Inhaltsstoffe werden zugesetzt und das Ganze wird zu einer Tablette verpreßt. Tablettiermaschinen werden typischerweise bei Kompressionskräften im Bereich von 100–200 MPa, einschließlich 100–140 MPa betrieben. Die Tabletten können entweder durch Mischen einer Pulverform der Inhaltsstoffe und anschließendes direktes Verpressen der Mischung zu Tabletten hergestellt werden, oder indem man einen Vorgranulierungsschritt durchführt, bei dem man das Flurbiprofen mit einem oder mehreren der Hilfsstoffe (z. B. einem Sprengmittel und/oder einem komprimierbaren Träger) mischt und zu einem Granulat formt, bevor die Vereinigung mit den anderen erforderlichen Inhaltsstoffen und das Verpressen zu einer Tablette erfolgt. Vorzugsweise befinden sich das Flurbiprofen und das komprimierbare Trägermaterial in einer innigen Vermengung in einer homogenen Mischung von Tabletteninhaltsstoffen.

[0039] Demgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung einer schnellfreisetzenden, homogenen, komprimierten Tablettenzusammensetzung, enthaltend:

- i) 1–50 Gew.-% Flurbiprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, und
- ii) 50–99 Gew.-% eines komprimierbaren Trägermaterials, enthaltend ein Sprengmittel und eine komprimierbare Komponente, ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente und einer Erdalkalimetallkomponente,

dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial weiterhin mikrokristalline Cellulose enthält, die zur komprimierbaren Komponente in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 4 : 1 Gewichtsteilen vorliegt,

und weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die Druckfestigkeit der Tablette im Bereich von 5–15 kgf liegt und die Zerfallszeit weniger als 10 Minuten beträgt
bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß man die oben in (i) und (ii) definierten Inhaltsstoffe gegebenenfalls mit anderen Tabletteninhaltsstoffen zu einer homogenen Mischung kombiniert und dann zu einer Tablette verpreßt.

[0040] Die Dosierungsform läßt sich somit herstellen, indem man die gepulverten Inhaltsstoffe in ein Behältnis siebt und dann durch Mischen aller Inhaltsstoffe eine homogene Mischung herstellt. Die Mischung kann dann zum direkten Verpressen zu Tabletten direkt einer Tablettiermaschine zugeführt werden.

[0041] Zusätzlich kann es vor dem Tablettieren einen Vorgranulierungsschritt geben, bei dem man durch Naßgranulieren ein Flurbiprofengranulat herstellt. Das Flurbiprofen und ein Teil oder die ganze komprimierbare Komponente, gegebenenfalls mit einem Teil oder dem ganzen Sprengmittel, werden einer herkömmlichen Granuliermaschine zugeführt. Der Mischung in der Granuliermaschine wird eine Granulierflüssigkeit, die eine Lösung eines Bindemittels, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, in einem Lösungsmittel wie vergälltem Alkohol oder einem geeigneten alkoholischen Lösungsmittel, z. B. einem C₁₋₁₀-Alkohol, insbesondere Isopropanol, enthält, zugesetzt. Vorzugsweise werden ausschließlich das Flurbiprofen und das komprimierbare Trägermaterial in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels zu einem Granulat geformt. Nachdem solange gemischt worden ist, bis man die gewünschte mittlere Teilchengröße erreicht hat, wird das Granulat getrocknet. Das granuliert Material wird zum Entfernen der gröberen Teilchen gesiebt und dann je nach Bedarf mit anderen Hilfsmitteln einschließlich noch verbliebener Teile des komprimierbaren Hilfsmittels gemischt und zu einer Tablette gemäß der vorliegenden Erfindung verpreßt.

[0042] Bei der therapeutischen Verwendung werden die erfindungsgemäßen Tabletten oral verabreicht. Flurbiprofen und seine Salze haben primär entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Die Tabletten der vorliegenden Erfindung sind für die Behandlung von oralen therapeutischen Anwendungen indiziert, von denen bekannt ist, daß Flurbiprofen bei ihnen Wirkung zeigt, einschließlich milder bis moderater Schmerzen, Kopfschmerzen, Dysmenorrhoe, postoperativer Schmerzen, Gicht, Rückenschmerzen, Fieber, rheumatoider Erkrankungen, Osteoarthritis, arthritischer Erkrankungen, Spondylitis ankylosans und akuter Erkrankungen von Knochenskelett und Muskulatur, und zur Linderung von Schmerzzuständen wie Migräne, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Zahnschmerzen, Neuralgie, Krebschmerzen und den von Verstauchungen und Zerrungen herrührenden Schmerzen. Die erfindungsgemäßen Tabletten werden gewöhnlich entsprechend der gewünschten therapeutischen Behandlung verabreicht, womit der verschreibende Arzt (beispielsweise aus MIM-Informationsblättern) bzw. Apotheker vertraut sein wird, oder wie auf dem Patienteninformationsblatt angegeben. Flurbiprofen kann allgemein bis zu einem täglichen Maximum von 600 mg verabreicht werden, wenngleich eine maximale Tagesdosis von 300 mg, z. B. 5–300 mg, häufiger verwendet wird. Es wird neben einer rezeptpflichtigen Abgabe auch eine nicht rezeptpflichtige Abgabe in Betracht gezogen. Bei den meisten Indikationen kann die Verabreichung in einer, zwei oder drei Dosen während des Tages in geeigneten Abständen erfolgen; bei einigen Leiden können jedoch auch häufigere Dosen angebracht sein.

[0043] Gemäß einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herbeiführen einer schnell einsetzenden analgetischen und/oder fiebersenkenden Reaktion bereit, bei dem man eine schnelfreisetzende, homogene, komprimierte Tablettenzusammensetzung, enthaltend:

- i) 1–50 Gew.-% Flurbiprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, und
- ii) 50–99 Gew.-% eines komprimierbaren Trägermaterials, enthaltend ein Sprengmittel und eine komprimierbare Komponente, ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente und einer Erdalkalimetallkomponente,

dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial weiterhin mikrokristalline Cellulose enthält, die zur komprimierbaren Komponente in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 4 : 1 Gewichtsteilen vorliegt, und weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die Druckfestigkeit der Tablette im Bereich von 5–15 kgf und die Zerfallszeit weniger als 10 Minuten beträgt
verabreicht.

[0044] Die Herstellung von komprimierten Tabletten aus Formulierungen der vorliegenden Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. In den Beispielen wurden Flurbiprofen und dessen Natriumsalz von Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, GB; mikrokristalline Cellulose von FMC Corporation, Brüssel, BE, unter dem Handelsnamen Avicel PH101; Croscarmellose-Natrium von FMC Corporation, Brüssel, BE, unter dem Handelsnamen Ac-Di-Sol; kolloidales Kiesegel von Degussa, Frankfurt, DE, unter dem Handelsnamen Aerosil 300; Polyvinylpyrrolidon von ISP, Guildford, GB, unter dem Handelsnamen Plasdone K29-32; Natriumstärkeglycollat von Edward Mendell, Reigate, GB, unter dem Handelsnamen Explotab und Tricalciumphosphat von Albright and Wilson, Warley, GB, verwendet.

A. Verfahren zur Herstellung von Tabletten in den erläuternden Beispielen

[0045] Die Tabletten wurden hergestellt, indem man das Flurbiprofen bzw. dessen Natriumsalz, die mikrokristalline Cellulose, die komprimierbare Komponente (Laktose/Maisstärke/Tricalciumphosphat) und das Sprengmittel (Croscarmellose-Natrium) zur Bildung einer homogenen Pulvermischung einer herkömmlichen Vorgranulierungsmaschine zuführte. Der Pulvermischung wurde mit einer Granulierungslösung von in Isopropylalkohol gelöstem Polyvinylpyrrolidon versetzt, und die Mischung wurde vermengt, bis sich ein zufriedenstellendes Granulat gebildet hatte. Das Granulat wurde getrocknet und dann zum Entfernen der größeren Partikel auf eine mittlere Teilchengröße von 522 µm gesiebt. Magnesiumstearat und kolloidales Kieselgel wurden 3–5 Minuten mit dem Flurbiprofengranulat vermengt. Die Mischung wurde dann einer herkömmlichen Tablettiermaschine zugeführt und bei Kompressionsdrücken im Bereich von 100–200 MPa zu Tabletten geformt.

B. Messen der Eigenschaften der in den Beispielen hergestellten Tabletten

[0046] Die Tabletten wurden mit einem Kompressionssimulator bei verschiedenen Kompressionskräften komprimiert. Druckfestigkeit (kgf) und Zerfallszeit (Sekunden) wurden gemessen, und durch Auftragen von Druckfestigkeit gegen Kompressionsdruck und Zerfallszeit gegen Kompressionsdruck wurden Graphen mit der besten Anpassung erstellt.

[0047] In Beispielen 1–6 stellen die gezeigten Abbildungen den gesamten Bereich an Druckfestigkeiten und den gesamten Bereich an Zerfallszeiten für Tabletten, die bei allen Kompressionsdrücken im Bereich von 100 bis 150 MPa hergestellt wurden, dar. In Beispielen 7–12 sind die angegebenen Druckfestigkeitswerte und Zerfallszeiten die von den Kurven mit der besten Anpassung bei Kompressionsdrücken von 150 MPa bzw. 200 MPa abgelesenen Werte.

1. Druckfestigkeit (kgf)

[0048] Die Druckfestigkeit ist ein Maß für die Härte einer Tablette. Sie wurde gemessen, indem man die diametrale Druckfestigkeit beim Zerbrechen der Tablette in den mittels eines Motors betätigten Klemmbacken eines Schleuniger-Druckfestigkeitstestgeräts aufzeichnete. Es wurden die Druckfestigkeiten von jeweils fünf der aus einer Beispielformulierung hergestellten Tabletten gemessen.

2. Zerfallszeit (Sekunden)

[0049] Die Zerfallszeit wurde nach der in der European Pharmacopoeia, 1986, Ref. V.5.1.1 (überarbeitet 1995) beschriebenen Zerfallsmethode unter Verwendung von Leitungswasser (pH-Wert ungefähr 7) als Flüssigkeit gemessen. Die Methode gibt die Zeitspanne an, innerhalb derer jeweils sechs aus einer Beispielformulierung hergestellte Tabletten alle zerfallen waren.

3. Auflösungszeit (Sekunden)

[0050] Die Auflösung der gemäß Beispielen 7–12 und gemäß des Vergleichsbeispiels hergestellten Tabletten wurde wie in USP 23 (Auflage 1995) Dissolution Apparatus 2 (Seite 690) geschildert gemessen. Für diese Tabletten wird jeweils der mittlere Prozentsatz angegeben, der nach 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten aufgelöst ist.

C. Beispieltabletten und deren Eigenschaften

[0051] Prozentwerte sind % vom Tablettengewicht.

[0052] Die Tabletten wurden aus den in den einzelnen Beispielen unter der Überschrift A oben (Verfahren zur Herstellung von Tabletten in den erläuternden Beispielen) angegebenen Inhaltsstoffen hergestellt, und Druckfestigkeit, Zerfallszeit und Auflösungszeit wurden wie unter Überschrift B oben (Messen der Eigenschaften der in den Beispielen hergestellten Tabletten) beschrieben gemessen.

Beispiele 1-2

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Beispiel 1</u>	<u>Beispiel 2</u>
Arzneimittelgehalt pro Tablette (mg)	5,0 mg	6,25 mg
Tablettengewicht (mg)	170 mg	170 mg
racemisches Flurbiprofen	2,9 %	3,6 %
mikrokristalline Cellulose	37,9 %	37,5 %
Laktose	47,4 %	47,1 %
Croscarmellose-Natrium	5,0 %	5,0 %
Polyvinylpyrrolidon	5,0 %	5,0 %
kolloidales Kieselgel	1,0 %	1,0 %
Magnesiumstearat	0,8 %	0,8 %

Tabletteneigenschaften	Beispiel 1
Druckfestigkeitsbereich (kgf)	7-9
Zerfallszeit (s)	60-140

Beispiele 3-4

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Beispiel 3</u>	<u>Beispiel 4</u>
Arzneimittelgehalt pro Tablette (mg)	25 mg	50 mg
Gewicht des Tablettenkerns (mg)	170 mg	260 mg
racemisches Flurbiprofen	14,7 %	19,2 %
mikrokristalline Cellulose	32,1 %	30,6 %
Laktose	41,5 %	37,4 %
Croscarmellose-Natrium	5,0 %	6,0 %
Polyvinylpyrrolidon	5,0 %	5,0 %
kolloidales Kieselgel	1,0 %	1,0 %
Magnesiumstearat	0,7 %	0,8 %

Tabletteneigenschaften	Beispiel 3	Beispiel 4
Druckfestigkeitsbereich (kgf)	5-8	5-10
Zerfallszeit (s)	60-120	70-140

[0053] Beispiele 1-3 wurden gemäß herkömmlichen Verfahren zur Filmbeschichtung von Tabletten mit einem Filmüberzug versehen, der folgende Bestandteile enthielt:

Opaspray weiß M-1-7111B (1,1 mg pro Tablette), Talkumpulver (0,7 mg pro Tablette), Hydroxypropylmethylcellulose 2910 USP 606 (3,3 mg pro Tablette).

[0054] Die Beispiele 1-3 mit Filmüberzug wiesen ebenfalls eine Druckfestigkeit im Bereich von 5-15 kgf und

eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten auf.

Beispiele 5–6

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Beispiel 5</u>	<u>Beispiel 6</u>
Arzneimittelgehalt pro Tablette (mg)	50 mg	100 mg
Tablettengewicht (mg)	500 mg	500 mg
racemisches Flurbiprofen	10,0 %	20,0 %
mikrokristalline Cellulose	33,3 %	27,5 %
Laktose	45,0 %	40,8 %
Croscarmellose-Natrium	5,0 %	5,0 %
Polyvinylpyrrolidon	5,0 %	5,0 %
kolloidales Kieselgel	1,0 %	1,0 %
Magnesiumstearat	0,7 %	0,7 %

Tabletteneigenschaften	Beispiel 5	Beispiel 6
Druckfestigkeitsbereich (kgf)	16-21	- (keine Daten verfügbar)
Zerfallszeit (s)	100-240	70-140

Beispiele 7–8

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Beispiel 7</u>	<u>Beispiel 8</u>
Arzneimittelgehalt pro Tablette (mg)	25 mg	25 mg
Tablettengewicht (mg)	170 mg	170 mg
racemisches Flurbiprofen	14,7 %	14,7 %
mikrokristalline Cellulose	32,1 %	58,9 %
Polyvinylpyrrolidon	5,0 %	5,0 %
Croscarmellose-Natrium	5,0 %	5,0 %
Maisstärke	41,5 %	14,7 %
Magnesiumstearat	0,7 %	0,7 %
kolloidales Kieselgel	1,0 %	1,0 %

Tabletteneigenschaften	Beispiel 7	
Kompressionskraft (MPa)	150	200
Druckfestigkeit (kgf)	7,8	9,8
Zerfallszeit (s)	47	64

Tabletteneigenschaften	Beispiel 8	
Kompressionskraft (MPa)	150	200
Druckfestigkeit (kgf)	7	8,5
Zerfallszeit (s)	46	74

Beispiele 9-10

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Beispiel 9</u>	<u>Beispiel 10</u>
Arzneimittelgehalt pro Tablette (mg)	25 mg	25 mg
Tablettengewicht (mg)	170 mg	170 mg
racemisches Flurbiprofen	14,7 %	14,7 %
mikrokristalline Cellulose	32,1 %	32,1 %
Polyvinylpyrrolidon	5,0 %	5,0 %
Croscarmellose-Natrium	8,0 %	-
Natriumstärkeglycollat	-	8,0 %
Laktose	38,5 %	38,5 %
Magnesiumstearat	0,7 %	0,7 %
kolloidales Kiesegel	1,0 %	1,0 %

Tabletteneigenschaften	Beispiel 9	
Kompressionskraft (MPa)	150	200
Druckfestigkeit (kgf)	8,1	9,6
Zerfallszeit (s)	132	185

Tabletteneigenschaften	Beispiel 10	
Kompressionskraft (MPa)	150	200
Druckfestigkeit (kgf)	8,4	10,1
Zerfallszeit (s)	155	254

Beispiele 11–12

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Beispiel 11</u>	<u>Beispiel 12</u>
Arzneimittelgehalt pro Tablette (mg)	25 mg	31 mg
Tablettengewicht (mg)	170 mg	176 mg
racemisches Flurbiprofen	14,7 %	-
racemisches Flurbiprofen (Na-Salz)	-	17,6 %
mikrokristalline Cellulose	36,8 %	31,0 %
Polyvinylpyrrolidon	5,0 %	4,8 %
Croscarmellose-Natrium	5,0 %	4,8 %
Tricalciumphosphat	36,8 %	-
Laktose	-	40,1 %
Magnesiumstearat	0,7 %	0,7 %
kolloidales Kieselgel	1,0 %	1,0 %

Tabletteneigenschaften	Beispiel 11	
Kompressionskraft (MPa)	150	200
Druckfestigkeit (kgf)	6,8	8,5
Zerfallszeit (s)	90	153

Tabletteneigenschaften	Beispiel 12	
Kompressionskraft (MPa)	150	200
Druckfestigkeit (kgf)	7,3	9,5
Zerfallszeit (s)	160	259

[0055] Es ist ersichtlich, daß alle erläuternden Beispiele gute Werte hinsichtlich der Druckfestigkeit aufweisen und weiterhin relativ niedrige Zerfallszeiten haben.

Ergebnisse der Auflösungstests von Beispielen 7–12 und dem Vergleichsbeispiel

[0056] Die Auflösungsmethode ist oben unter der Überschrift B (Messen der Eigenschaften der in den Beispielen hergestellten Tabletten : Auflösungszeit) beschrieben.

[0057] Das im Handel erhältliche Vergleichsbeispiel (50-mg-Cebutid-Tablette) (unbeschichtet) enthält als Hauptbestandteile racemisches Flurbiprofen (50 mg) zusammen mit Laktose und Maisstärke als komprimierbarem Träger, Polyvinylpyrrolidon als Bindemittel, Magnesiumstearat und Stearinsäure als Tablettengleitmittel (Referenz Dictionnaire Vidal 1997) – Gesamttablettengewicht 100 mg. In dem Vergleichsbeispiel wurde die Flurbiprofentablette auf ähnliche Weise hergestellt wie in den erläuternden Beispielen, indem man eine Vorgranulat-Pulvermischung aus Flurbiprofen, der Maisstärke und der Laktose herstellte. Durch Granulieren mit Polyvinylpyrrolidon in einem Lösungsmittel wurde ein Granulatprodukt hergestellt. Vor dem Verpressen zu Tabletten wurden die Tablettierhilfsmittel Magnesiumstearat und Stearinsäure mit dem Flurbiprofengranulat vermengt.

[0058] Wieviel Prozent der einzelnen Beispielformulierungen 7– 12 und des Vergleichsbeispiels gelöst sind, zeigt die Tabelle unten. Prozentzahlen von mehr als 100% erklären sich durch die 5% Eichgenauigkeit des Ap-

parats. Zahlen von mehr als 95% bedeuten, daß praktisch das gesamte Arzneimittel in Lösung gegangen ist. Diese Ergebnisse zeigen, daß sich die erfindungsgemäßen Tabletten sehr gut auflösen.

Beispiel	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
7	96,0 %	104,4 %	105,7 %	106,4 %	106,7 %
8	96,9 %	101,4 %	101,9 %	101,9 %	101,6 %
9	100,5 %	104,3 %	104,4 %	104,4 %	104,4 %
10	95,0 %	103,3 %	103,4 %	103,3 %	103,5 %
11	78,3 %	86,5 %	88,7 %	91,1 %	93,1 %
12	89,7 %	95,2 %	95,4 %	95,3 %	95,5 %
Vergleichs- beispiel	17,0 %	58,1 %	91,0 %	99,3 %	100,4 %

D. Zeichnungen

[0059] In den Zeichnungen: –

[0060] **Abb. 1** stellt eine graphische Darstellung

- (1) der Druckfestigkeit (kgf) (angedeutet durch die durchgezogene Linie) gegen den Kompressionsdruck (MPa) und
- (2) der Auflösungszeit (Sekunden) (gestrichelte Linie) gegen den Kompressionsdruck (MPa)

für wie in Beispiel 9 beschriebene hergestellte runde Tabletten (7 mm Durchmesser) dar.

[0061] Es ist ersichtlich, daß die Kurve für die Druckfestigkeit (durchgezogene Linie) einen vorteilhaften flachen Gradienten zeigt. Die mittlere Druckfestigkeit der Tabletten über einem Kompressionsdruck von 100 MPa beträgt über 6 kgf. Die Zerfallskurve (gestrichelte Linie) zeigt, daß die mittleren Zerfallszeiten bei allen Kompressionsdrücken unter 200 Sekunden liegen.

[0062] **Abb. 2** stellt eine graphische Darstellung

- (1) der Druckfestigkeit (kgf) (angedeutet durch die durchgezogene Linie) gegen den Kompressionsdruck (MPa) und
- (2) der Auflösungszeit (Sekunden) (angedeutet durch die gepunktete Linie) gegen den Kompressionsdruck (MPa)

für wie in Beispiel 10 beschriebene hergestellte runde Tabletten (7 mm Durchmesser) dar.

[0063] Es ist ersichtlich, daß die Kurve für die Druckfestigkeit (durchgezogene Linie) einen vorteilhaften flachen Gradienten zeigt. Die mittlere Druckfestigkeit der Tabletten über einem Kompressionsdruck von 100 MPa beträgt über 6 kgf.

[0064] Die Zerfallskurve (gestrichelte Linie) zeigt, daß die mittleren Zerfallszeiten bei einem Kompressionsdruck bis zu 225 MPa unter 300 Sekunden liegen.

[0065] **Abb. 3** (Vergleichsbeispiel) stellt eine graphische Auftragung davon dar, wieviel Prozent des Arzneimittels aus

- (a) wie in Beispielen 9 und 10 hergestellten erfindungsgemäßen Tabletten und
- (b) einer im Handel erhältlichen Flurbiprofentablette (Cebutid) (unbeschichtet) mit 50 mg racemischen Ibuprofen, hergestellt wie oben im Vergleichsbeispiel beschrieben,

in Lösung gegangen ist.

[0066] Es ist ersichtlich, daß im wesentlichen alles Flurbiprofen aus den erläuternden Beispielen 9 und 10 innerhalb von 10 Minuten in Lösung gegangen ist, während die Vergleichsbeispiele diese Werte frühestens nach 45 Minuten erreichen.

[0067] **Abb. 4** (Vergleichsbeispiel) stellt eine graphische Darstellung

- (1) der Druckfestigkeit (kgf) (angedeutet durch die durchgezogene Linie) gegen den Kompressionsdruck (MPa) und
- (2) der Auflösungszeit (Sekunden) (angedeutet durch die gestrichelte Linie) gegen den Kompressionsdruck

(MPa)

für wie in oben im Vergleichsbeispiel beschrieben hergestellte runde Tabletten (6,5 mm Durchmesser) einer im Handel erhältlichen Flurbiprofentablette (Cebutid) (unbeschichtet) mit 50 mg racemischen Flurbiprofen dar. [0068] Es ist ersichtlich, daß die Kurve für die mittlere Druckfestigkeit (durchgezogene Linie) selbst bei Kompressionsdrücken von über 200 MPa unter 2,5 kgf liegt. Die Zerfallskurve (gestrichelte Linie) zeigt, daß die mittleren Zerfallszeiten über 800 Sekunden liegen, wenn eine Druckfestigkeit von mehr als 2 kgf erforderlich ist.

Patentansprüche

1. Schnelfreisetzende, homogene, komprimierte Tablettenzusammensetzung, enthaltend:
 - i) 1–50 Gew.-% Flurbiprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, und
 - ii) 50–99 Gew.-% eines komprimierbaren Trägermaterials, enthaltend ein Sprengmittel und eine komprimierbare Komponente ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente und einer Erdalkalimetallkomponente,**dadurch gekennzeichnet**, daß das komprimierbare Trägermaterial weiterhin mikrokristalline Cellulose enthält, die zur komprimierbaren Komponente in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 4 : 1 Gewichtsteilen vorliegt, und weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die mit einem Schleuniger-Härtemesser gemessene Druckfestigkeit der Tablette im Bereich von 5–15 kgf und die gemäß der European Pharmacopoeia, 1986, Ref. V.5.1.1 (überarbeitet 1997), gemessene Zerfallszeit weniger als 10 Minuten beträgt.
2. Komprimierte Tablettenzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2–30 Gew.-% Flurbiprofen oder eines löslichen Salzes davon enthält.
3. Komprimierte Tablettenzusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2,5–20 Gew.-% racemisches Flurbiprofen enthält.
4. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 von mikrokristalliner Cellulose zu komprimierbarer Komponente im Bereich von 4 : 1 bis 1 : 2 liegt.
5. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu komprimierbarer Komponente im Bereich von 1 : 1 bis 1 : 2 liegt.
6. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Druckfestigkeit der Tablette im Bereich von 5–10 kgf liegt, wenn mit einer Kompressionskraft im Bereich von 100–150 MPa komprimiert wird.
7. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zerfallszeit der Tablette weniger als 5 Minuten beträgt, wenn mit einer Kompressionskraft im Bereich von 100–150 MPa komprimiert wird.
8. Komprimierte Tablettenzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die komprimierbare Komponente in einem Anteil von 60–95% der Zusammensetzung vorliegt und eine oder mehrere Komponenten ausgewählt aus Laktose, Saccharose, Dextrose, Dextrin, Cyclodextrin, Maltodextrin, Mannit, Sorbit, Xylit, Maisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke, vorgelatinierter Stärke, Calciumsulfat, Calciumcarbonat, Calciumphosphatverbindungen, Magnesiumsulfat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumhydroxid enthält.
9. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die komprimierbare Komponente Laktose, Tricalciumphosphat und Maisstärke oder eine Mischung davon enthält.
10. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Sprengmittel aus Croscarmellose-Natrium und Natrium-Stärkeglykolat ausgewählt ist.
11. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial im wesentlichen aus einem Sprengmittel, einer komprimierbaren Komponente ausgewählt aus einer Zuckerkomponente, einer Stärkekomponente und einer Erdalkalimetallkomponente und mikrokristalliner Cellulose besteht.

12. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial

(a) 5–10 Gew.-% Sprengmittel

(b) 10–50 Gew.-% komprimierbare Komponente

(c) 25–60 Gew.-% mikrokristalline Cellulose

enthält, wobei die Summe von (a), (b) und (c) 100 Gew.-% beträgt.

13. Komprimierte Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das komprimierbare Trägermaterial im wesentlichen aus Croscarmellose-Natrium, mikrokristalliner Cellulose und Laktose besteht.

14. Verfahren zur Herstellung einer Tablettenkomposition nach einem der Ansprüche 1–13, bei dem man

(a) Flurbiprofen mit den Komponenten des komprimierbaren Trägermaterials zu einer homogenen Mischung kombiniert und (b) die Mischung zu Tabletten verpreßt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) das Flurbiprofen alleine mit dem komprimierbaren Trägermaterial in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels zu einem Granulat formt,

(b) das Granulat trocknet und ein Tablettengleitmittel, gegebenenfalls mit einer Fließhilfe, mit dem Granulat kombiniert und

(c) die Mischung einer Tablettiermaschine zuführt und bei einem Kompressionsdruck im Bereich von 100–140 MPa zu Tabletten komprimiert.

16. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem man die Inhaltsstoffe als Trockenpulvermischung miteinander vermischt und dann direkt zu Tabletten komprimiert.

17. Verwendung einer komprimierten Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen, Fieber und Entzündungen.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

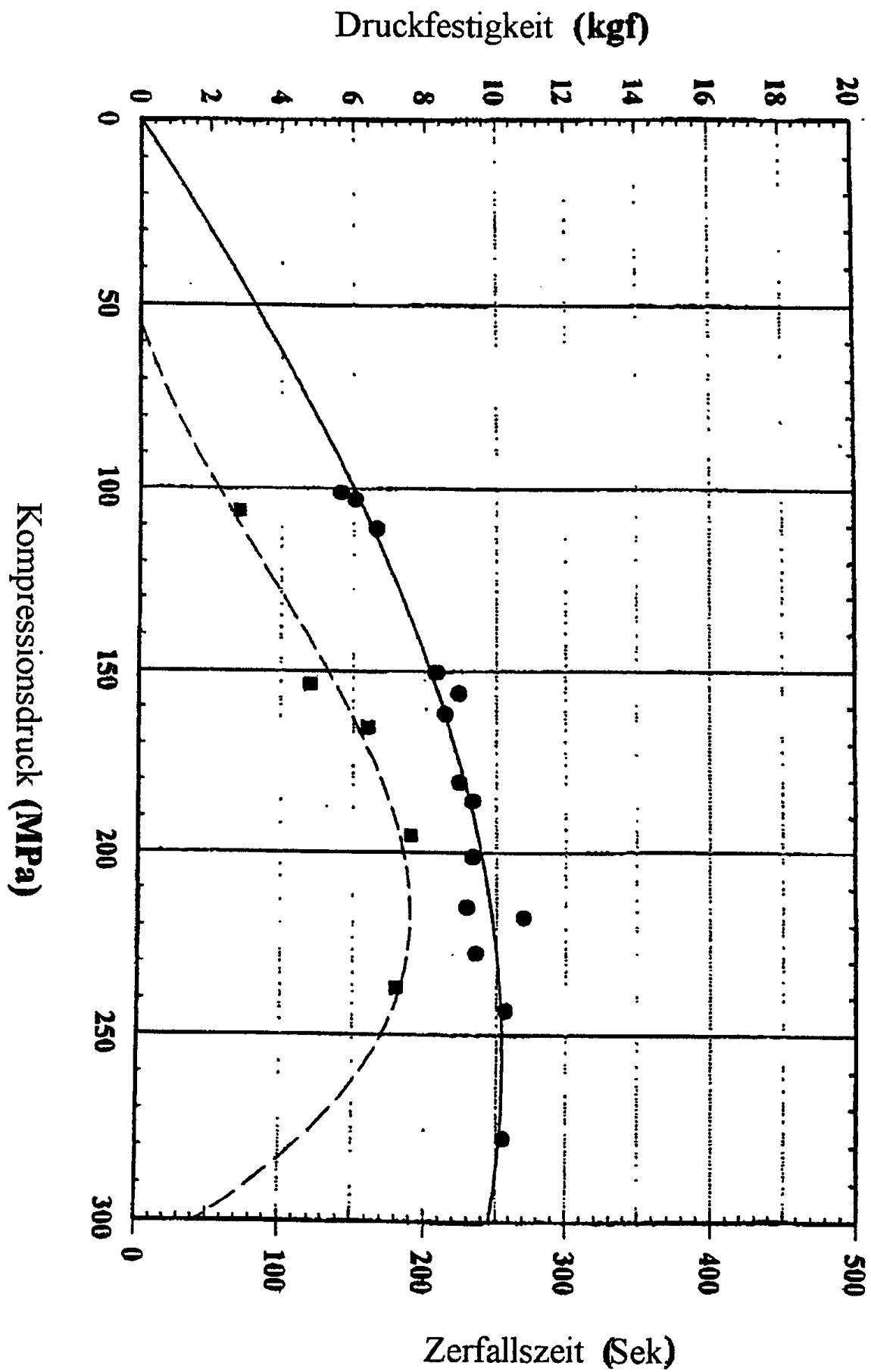


Abb. 2

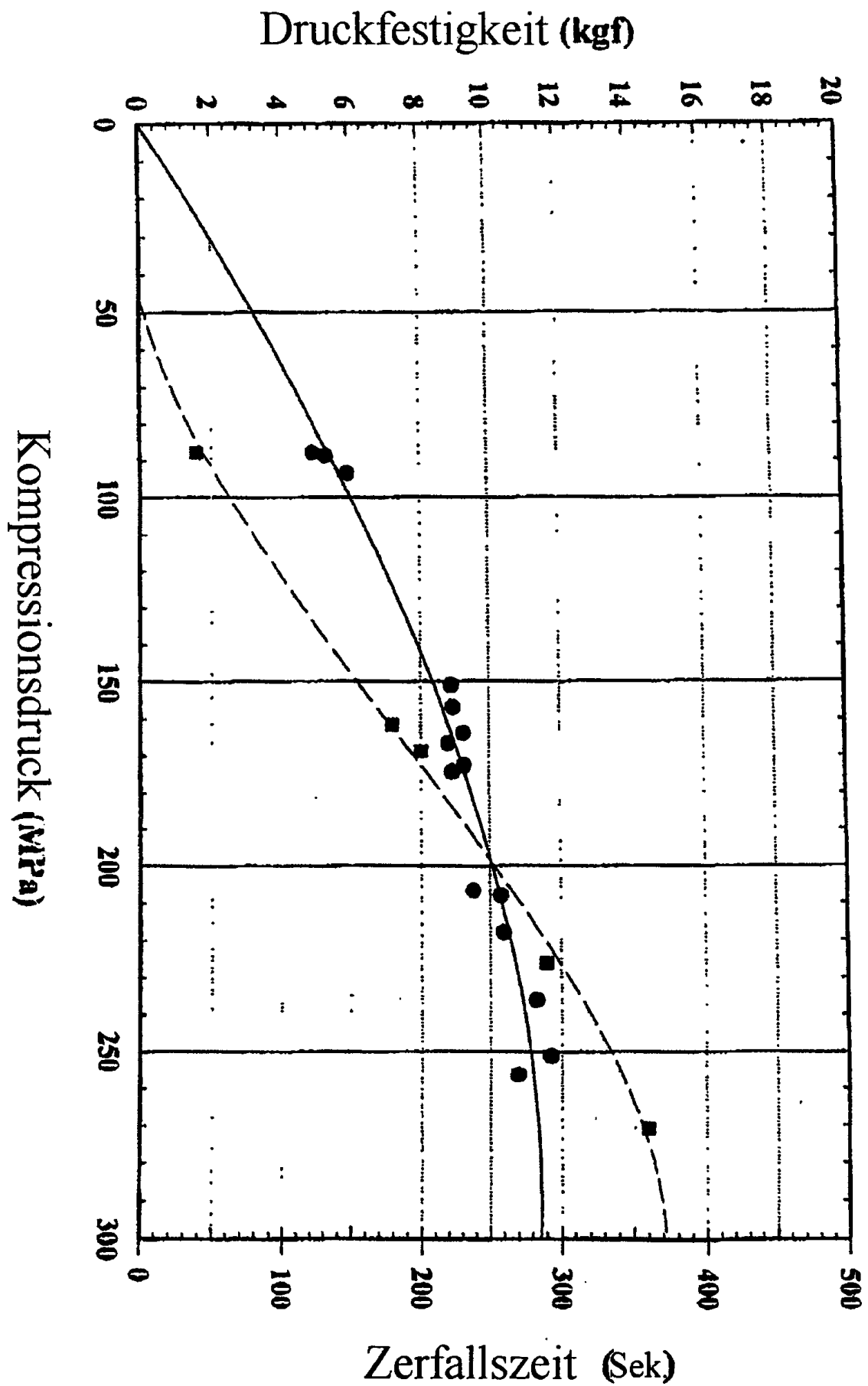


Abb. 3

