

(19)



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

AT 003 489 U1

(12)

GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 401/99

(51) Int.Cl.⁷ : **A61K 31/00**

(22) Anmeldetag: 7. 1.1999

(42) Beginn der Schutzdauer: 15. 3.2000

(45) Ausgabetag: 25. 4.2000

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 10/99

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
CH-4070 BASEL (CH).

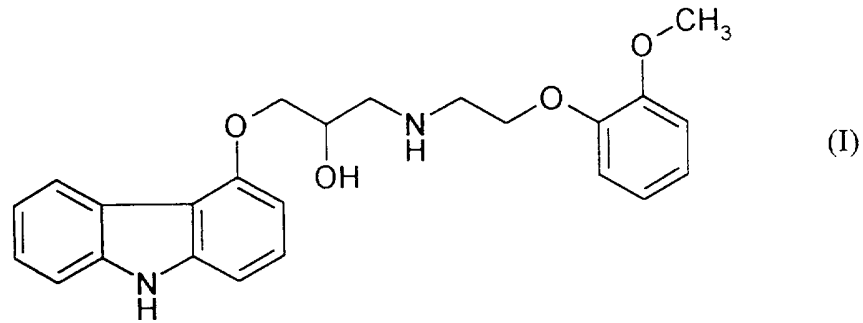
(54) DARREICHUNGSFORM

(57) Verfahren zur Herstellung einer festen Darreichungsform mit einem Sprengmittelanteil von mindestens 5 Gewichts-%. Erfindungsgemäß wird die Befilmung der festen Darreichungsform während der ersten 30 bis 70 Minuten mit 30 bis 50 g Filmsuspension pro Minute, anschließend bis zum Ende der Befilmung mit 60 bis 90 g Filmsuspension pro Minute durchgeführt. Die Erfindung betrifft auch eine feste Darreichungsform mit mindestens 5 Gewichts-% Sprengmittelanteil, die mit einer Filmsuspension umhüllt ist.

AT 003 489 U1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutisch akzeptable feste Darreichungsform mit einem Sprengmittelanteil von mindestens 5 Gewichts-% sowie ein Verfahren zur Herstellung einer festen Darreichungsform.

Carvedilol, eine Verbindung der Formel (I)



ist ein seit einigen Jahren unter dem Spezialitätennamen Dilatrend™ im Handel erhältlicher β -Blocker mit zusätzlicher α_1 -blockierender Wirkung.

Carvedilol ist ein Beispiel für einen besonders lichtempfindlichen Wirkstoff. Sowohl beim reinen Wirkstoff als auch bei Carvedilol-haltigen Arzneimitteln in unterschiedlicher Dosierung tritt eine deutliche Braunfärbung des Wirkstoffes auf, wenn diese Formen dem Licht ausgesetzt werden.

Darreichungsformen, die einen lichtempfindlichen Wirkstoff enthalten, werden daher mit einem lichtschützenden Film überzogen.

Unter einem "lichtschützenden Film" wird ein Überzug verstanden, der basierend auf einer wässrigen Filmsuspension auf die Darreichungsform aufgetragen, vorzugsweise aufgesprüht, wird.

Dem Fachmann ist jedoch bekannt, dass das direkte Aufbringen einer wässrigen Suspension auf eine Tablette mit einem Sprengmittelgehalt von mehr als 5 Gewichts-% in einem Arbeitsschritt mit Problemen verbunden ist. Durch den Kontakt des Wassers aus der Filmsuspension mit dem Sprengmittel aus der Tablette wird eine Reaktion ausgelöst, die die Oberfläche der Tablette aufweicht.

Da Carvedilol sehr schwer in Wasser löslich ist, enthalten Carvedilol-haltige Arzneimittel einen besonders hohen Anteil an Sprengmittel (15 – 20 Gewichts-% quervernetztes Polyvinylpyrrolidon). Solche feste Darreichungsformen konnten also bisher nicht mit einem lichtschützenden Film überzogen werden.

Durch die vorliegende Erfindung wird erstmals ein Verfahren geschaffen, mit dem auch Darreichungsformen mit mindestens 5 Gewichts-% Sprengmittelanteil mit einer wässrigen Filmsuspension umhüllt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutisch akzeptable feste Darreichungsform mit einem Sprengmittelanteil von mindestens 5 Gewichts-%, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Darreichungsform mit einer pharmazeutisch akzeptablen wässrigen Filmsuspension umhüllt ist.

Vorzugsweise enthält die feste Darreichungsform Carvedilol als Wirksubstanz.

Auch wenn der oben beschriebene lichtschützende Film bevorzugt für die Befilmung von Carvedilol enthaltenden, sowohl als Einzel- als auch Kombinationspräparate konzipierten, oralen Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, verwendet wird, so eignet sie sich natürlich auch für Tabletten mit anderen lichtempfindlichen Wirkstoffen.

Die Filmsuspension enthält vorzugsweise 10 - 50 Gewichts-% Poly(ethylacrylat, methylacrylat) 2:1, 800.000, 1 - 10 Gewichts-% Natriumcitrat, 1 - 25 Gewichts-% Methylhydroxypropylcellulose, 0 - 20 Gewichts-% Macrogol 10.000, 5 - 40 Gewichts-% Talkum, 2 - 25 Gewichts-% Titandioxid, 0 - 10 Gewichts-% Farblack Indigocarmin, 0 - 2 Gewichts-% Polysorbat und 0 - 1,0 Gewichts-% Dimeticon.

Besonders bevorzugt ist ein lichtschützender Film, der pro 7 g Filmsuspension ca. 2,248 mg Poly (ethylacrylat, methylacrylat) 2:1, 800.000, ca. 0,308 mg Natriumcitrat, ca. 1,018 mg Methylhydroxypropylcellulose, ca. 0,644 mg Macrogol 10.000, ca. 1,624 mg Talkum, ca. 0,950 mg Titandioxid, ca. 0,170 mg Farblack Indigocarmin, ca. 0,034 mg Polysorbat und ca. 0,004 mg Dimeticon enthält.

Für die Filmhülle können alle Polysorbate (Polyoxyethylenderivate) vom Typ Polysorbat 20 bis Polysorbat 85, vorzugsweise Polysorbat 80 verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Aufbringung eines lichtschützenden Films.

Überraschend wurde nun gefunden, dass durch das im folgenden beschriebene Verfahren eine wässrige Suspension, vorzugsweise eine wässrige lichtschützende Suspension, wie z.B. die oben erwähnte Filmsuspension, auf eine Tablette mit einem Sprengmittelgehalt von mehr als 5 % in einem Arbeitsschritt aufgetragen werden kann.

Entscheidend für das Verfahren ist die spezifische Prozessführung zu Beginn der Befilmung: Die Sprütrate muss zu Beginn so niedrig sein, dass einerseits eine Filmbildung auf der Tablettenoberfläche ermöglicht wird, andererseits das Wasser der Filmsuspension so rasch wie möglich von der Tablettenoberfläche entfernt wird. Dieser Prozess wird zusätzlich unterstützt durch hohe Zuluftmengen und eine hohe Zuluft-Temperatur im Dragierkessel. Sobald diese kritische Phase der Befilmung überwunden ist, d.h. sich ein dünner Film über die ganze Tablette gebildet hat, kann die Sprütrate wieder auf ein Maß erhöht werden, wie sie bei konventionellen Befilmungen üblich ist. Mit dieser erhöhten Sprütrate kann die Befilmung zu Ende geführt werden.

Ermöglicht und unterstützt wird die oben genannte spezielle Prozessführung der Befilmung auch durch die Rezeptur der Filmsuspension.

Die zu befilmenden Tabletten werden in einen Dragierkessel (z.B. 50 kg Dragierkessel der Firma BRUCKS, Modell XI) gegeben und mit der lichtschützenden Suspension befilmt (Befilmung z.B. mit Zweistoffsprühdüse der Firma WALTHER, Typ PILOT, Modell WA).

Die folgenden Daten beziehen sich auf eine Befilmung, bei welcher die oben genannten Dragierkessel und Zweistoffsprühdüsen zum Einsatz kommen. Diese Werte können jedoch je nach verwendeter Ausrüstung variieren.

Während der ersten 30 bis 70, vorzugsweise 50 Minuten erfolgt die Befilmung der festen Darreichungsform mit 30 bis 50 g, vorzugsweise mit 40 g Filmsuspension pro Minute, anschließend bis zum Ende der Befilmung mit 60 bis 90 g, vorzugsweise mit 74 g Filmsuspension pro Minute.

In einer Verfahrensvariante kann die Sprütrate auch nach 40 bis 60 Minuten kontinuierlich auf den Maximalwert von 60 bis 90 g pro Minute erhöht werden.

Das oben beschriebene Befilmungsverfahren kann für die Befilmung jeglicher pharmazeutisch akzeptabler fester Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, mit einem Sprengmittelgehalt von mehr als 5 % verwendet werden.

So kann beispielsweise auch eine pharmazeutisch akzeptable feste Darreichungsform enthaltend 0 - 20 Gewichts-% Carvedilol, 0 - 50 Gewichts-% Lactose, 0 - 50 Gewichts-% Saccharose, 0 - 10 Gewichts-% Magnesiumstearat, 0 - 30 Gewichts-% Cellulose, 0 - 10 Gewichts-% Polyvinylpyrrolidon, 0 - 10 Gewichts-% Siliziumdioxid hochdispers und 0 - 20

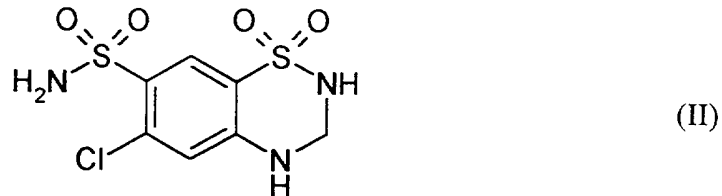
Gewichts-% Polyvinylpyrrolidon quervernetzt mit einer pharmazeutisch akzeptablen wässrigen Filmsuspension überzogen werden.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten und befilmten Darreichungsformen zeichnen sich durch eine überraschend lange Haltbarkeit aus.

Eine bevorzugte Anwendungsform ist die orale Applikation. Bevorzugte Darreichungsformen sind Tabletten, Kapseln und Dragées, vorzugsweise Tabletten.

Die Erfindung wird anhand eines Präparates erläutert, das als Wirkstoffe Carvedilol und Hydrochlorothiazid enthält.

Hydrochlorothiazid, eine Verbindung der Formel (II)



ist ein sich schon seit Jahrzehnten unter dem Namen Esidrex™ im Handel befindliches Diuretikum.

Die Kombination eines β -Blockers mit einem Diuretikum wird seit längerer Zeit erfolgreich eingesetzt in der Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz und damit verbundenen Krankheiten. Es gibt viele Studien, welche die Vorteile der Kombinationstherapie von Carvedilol und Hydrochlorothiazid untersuchen (z.B. Widmann et al., 1990, Eur J Clin Pharmacol 38 (2) 143-146; van der Does et al., 1990, Eur J Clin Pharmacol 38 (2) 147-152; McTavish et al., 1993, Drugs 45(2), 232-258). In allen oben genannten Studien wurden die beiden Wirkstoffe Carvedilol und Hydrochlorothiazid in Form von zwei Tabletten nacheinander verabreicht. Eine fixe Kombination der beiden Wirkstoffe konnte bis anhin nicht verwirklicht werden.

Die beiden Wirksubstanzen Carvedilol und Hydrochlorothiazid weisen eine unterschiedliche Löslichkeit auf und ergeben bei gemeinsamer Granulierung Endprodukte mit unzureichender Wirkstofffreisetzung und Bioverfügbarkeit. Dies führt zu Problemen bei der Bereitstellung der beiden Wirksubstanzen als Kombinationspräparat, beispielsweise als Tablette.

Unter einem "pharmazeutischen Kombinationspräparat" wird eine pharmazeutisch akzeptable Darreichungsform verstanden, welche zwei oder mehrere Wirkstoffe gleichzeitig enthält.

"Pharmazeutisch akzeptable Salze" der Verbindungen der Formeln (I) und (II) umfassen Alkalisalze, wie Na- oder K-Salze, Erdalkalimetallsalze, wie Ca- und Mg-Salze, sowie Salze mit organischen oder anorganischen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder Toluolsulfonsäure, welche für lebende Organismen nicht toxisch sind.

Unter "Trocknungsverlust" von Granulaten versteht man die gravimetrische Bestimmung des Gewichtsunterschiedes zwischen Originalgranulat und dem auf Massenkonstanz getrockneten Granulat. Die Trocknung kann beispielsweise im Trockenschrank bei erhöhten Temperaturen, mit Infrarotlampe, mit Mikrowellengerät, mit Heißluftgebläse usw. erfolgen.

Die Messung der Granulatfeuchte erfolgt mit einem Schnellfeuchtebestimmer SUPERMATIC der Firma Foss Electric (Genauigkeit +/- 0,25%). Das Messprinzip basiert auf der Messung der Dielektrizitätskonstanten des Messgutes. Es wurde eine Probemenge von 250 g verwendet.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können Hilfsstoffe wie Bindemittel, Weichmacher, Verdünnungsmittel, Trägersubstanzen, Gleitmittel, Antistatika, Adsorptionsmittel, Trennmittel, Dispergiermittel, Dragierlacke, Entschäumer, Filmbildner, Emulgatoren, Sprengmittel und Füllmittel in der Tablette und/oder der Hülle enthalten. In Tabletten oder Granulaten beispielsweise können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

Die oben erwähnten Hilfsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z.B. Wasser, Zucker, Salze, Säuren, Basen, Alkohole, organische Polymerverbindungen und dergleichen bestehen. Bevorzugte Hilfsstoffe sind Lactose, Saccharose, Magnesiumstearat, verschiedene Cellulosen und substituierte Cellulosen, polymere Celluloseverbindungen, hochdisperses Siliziumdioxid, Maisstärke, Talkum und verschiedene polymere Polyvinylpyrrolidon-Verbindungen. Beispielsweise können unvernetzte Polyvinylpyrrolidone mit einem Molekulargewicht von 8.000 bis 630.000, vorzugsweise 25.000 und quervernetzte

Polyvinylpyrrolidone mit einem Molekulargewicht von größer als 1.000.000 eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung verwendeten Hilfsstoffe nicht toxisch sind und vorteilhafterweise die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe nicht verändern.

Bevorzugt sind feste Darreichungsformen, welche als Hilfsstoffe 0 - 50 Gewichts-% Lactose, 0 - 50 Gewichts-% Saccharose, 0 - 10 Gewichts-% Magnesiumstearat, 0 - 30 Gewichts-% Cellulose, 0 - 10 Gewichts-% Polyvinylpyrrolidon, 0 - 10 % polymere Celluloseverbindungen, 0 - 10 Gewichts-% Siliziumdioxid hochdispers und 0 - 20 Gewichts-% Polyvinylpyrrolidon quervernetzt enthalten.

Die für die Herstellung des Kombinationspräparates benötigten Wirkstoffe und Hilfsstoffe sind bekannt (Carvedilol: EP 0004920; Hydrochlorothiazid: Pharmazeutische Wirkstoffe; Synthesen, Patente, Anwendungen, A. Kleemann et al., 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, 1982, Seite 469) bzw. kommerziell erhältlich oder können gemäß bekannter Methoden hergestellt werden.

Das Verfahren zur Herstellung des Kombinationspräparates kann die im folgenden beschriebenen Schritte umfassen:

- a) die Herstellung eines Carvedilol-Granulates;
- b) die Herstellung eines Hydrochlorothiazid-Granulates;
- c) die Verarbeitung eines Carvedilol-Granulates und eines Hydrochlorothiazid-Granulates zu einer Pressmasse, wobei die beiden Granulate jeweils eine Granulatfeuchte zwischen 6 und 20 % und ein Schüttgewicht zwischen 0,1 und 1,5 g/ml aufweisen und sich die Granulatfeuchte und das Schüttgewicht der beiden Granulate jeweils nicht um mehr als 30 %, vorzugsweise 20% voneinander unterscheiden;
- d) die Herstellung einer festen Darreichungsform, vorzugsweise einer Tablette, aus der unter c) erhaltenen Pressmasse.

Das Carvedilol-Granulat wird vorzugsweise mittels Wirbelschichtgranulation, das Hydrochlorothiazid-Granulat vorzugsweise durch Granulation in einem hochtourigen Mischer-Granulator (z.B. DIOSNA P 450) hergestellt.

Die Granulatfeuchte des Carvedilol-Granulates und des Hydrochlorothiazid-Granulates liegt vorzugsweise zwischen 10 und 15 %.

AT 003 489 U1

Das Schüttgewicht der beiden Granulate liegt vorzugsweise zwischen 0,4 und 0,75 g/ml.

Die nachstehenden Beispiele sollen die bevorzugten Ausführungsformen der
5 vorliegenden Erfindung beschreiben, ohne diese darauf zu beschränken.

Herstellung von Carvedilol-Granulat

a) Herstellung der Suspension

64'500 g gereinigtes Wasser werden in einen Kessel gegeben und 15'000 g gesiebte Lactose D80, 7'500 g gesiebte Saccharose und 1'500 g Polyvinylpyrrolidon 25.000 (z.B. Kollidon 25) zugegeben und während 30 Minuten unter Rühren gelöst. Anschließend werden 3'000 g Siliziumdioxid hochdispers (z.B. Aerosil 200) und 37'500 g feinkristallines Carvedilol zur obigen Lösung gegeben und 30 Minuten gerührt, bis eine homogene Suspension hergestellt ist. Die Suspension wird über eine Kolloidmühle und ein Handsieb in einen anderen Behälter gepumpt. Die Suspension wird bis ans Ende der Wirbelschicht-Granulation ständig gerührt, um das Absetzen zu verhindern.

b) Wirbelschicht-Granulation

In die Schüssel des Wirbelschicht-Granulators (z.B. GLATT – WSG 150) werden 30'000 g feingemahlene Saccharose und 15'000 g Polyvinylpyrrolidon quervernetzt (z.B. Plasdone XL) vorgelegt. Die unter a) erhaltene Suspension wird mit einer Schlauchpumpe (Schlauchdurchmesser innen: 10 mm) über eine 2,2 mm Zweistoffdüse (1. Stoff: Suspension; 2. Stoff: gereinigte Druckluft von 6 bar) aufgebracht. Die Sprühgranulierung findet bei einer Zulufttemperatur von ca. 80°C und einer Produkttemperatur von ca. 34°C bis 37°C statt. Die Abluftfeuchte beträgt 50 bis 70 % der relativen Feuchte, die Sprühzeit beträgt ca. 120 Minuten.

c) Siebung

Nach der Wirbelschicht-Granulierung wird das Granulat durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite gegeben.

d) Endmischung

8'250 g Polyvinylpyrrolidon quervernetzt (z.B. Plasdone XL) und 3'000 g Siliziumdioxid hochdispers (z.B. Aerosil 200) werden durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite gegeben und mit dem Granulat in einem Mischer (z.B. Pflugschermischer der Firma LÖDIGE) homogenisiert. Dann werden 2'250 g Magnesiumstearat durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite gegeben und das gesiebte Magnesiumstearat kurz unter das Granulat gemischt und die Granulatausbeute festgestellt (Sollgewicht: 123'000 g). Anschließend werden die IPC-Werte (IPC = in process control) der Endmischung bestimmt, wobei die folgenden Sollwerte erreicht werden müssen:

Granulatfeuchte	11,5 – 12,5 %
Trocknungsverlust (Mikrowelle)	2,0 – 3,0 %
Schüttgewicht	0,50 – 0,65 g/ml

Beispiel 2

Herstellung von Hydrochlorothiazid-Granulat

a) Herstellung der Granulierlösung

1'040 g Polyvinylpyrrolidon 25.000 (z.B. Kollidon 25) werden in 9'620 g Wasser unter Umrühren gelöst.

b) Granulierung der Wirk- und Hilfsstoffe

19'500 g Hydrochlorothiazid und 28'340 g Lactose werden in einem Mischer-Granulator (z.B. DIOSNA) 4 Minuten gemischt. Danach werden 10'660 g der Granulierlösung aus a) auf die Mischung mit einem Sprühdruck von 2 bar aufgesprüht und im Mischer-Granulator während 5 Minuten granuliert. Bei einer Zuluft-Temperatur von 75° C wird das feuchte Granulat in einem Wirbelschicht-Trockner auf eine definierte Endfeuchte getrocknet. Am Ende der Trocknung beträgt die Produkt-Temperatur 35°C.

c) Siebung des Granulates

Das getrocknete Granulat aus b) wird durch ein Pharma-Sieb von 1,25 mm Maschenweite gegeben, anschließend wird die Granulatfeuchte bestimmt. Der Sollwert liegt bei 9,5 bis 11,0%. Anschließend wird die Granulatausbeute bestimmt (Sollgewicht: 74'880 g).

d) Herstellung der Endmischung

15'600 g mikrokristalline Cellulose werden gemeinsam mit 7'280 g Polyvinylpyrrolidon quervernetzt (z.B. Plasdone XL), 2080 g Siliziumdioxid hochdispers (z.B. Aerosil 200) und 1'040 g Magnesiumstearat durch ein Pharmasieb von 1,25 mm Maschenweite gegeben. Diese gesiebten Stoffe und das gesiebte Granulat aus c) werden in einen Pharmamischer gegeben und 30 Sekunden gemischt. Die fertige Mischung wird in luftdichte Pharmabehälter abgelassen und die Ausbeute wird bestimmt. Anschließend werden die IPC-Werte der Endmischung bestimmt, wobei die folgenden Sollwerte erreicht werden müssen:

Granulatfeuchte	10,0 – 11,0 %
Trocknungsverlust (Mikrowelle)	1,5 – 2,5 %
Schüttgewicht	0,50 – 0,65 g/ml

Herstellung der Carvedilol-Hydrochlorothiazid Pressmasse

a) Mischung der Pressmasse:

70'340 g Hydrochlorothiazid-Granulat und 120'160 g Carvedilol-Granulat werden in einen geeigneten Pharmamischer (z.B. Pflugscharmischer LÖDIGE) gegeben und homogen gemischt. Die Mischzeit beträgt 3 Minuten. Die fertige Mischung wird in luftdichte, lichtundurchlässige Behälter gefüllt und die Ausbeute wird bestimmt (Sollgewicht: 190'500 g). Anschließend werden die IPC-Werte der Endmischung bestimmt, wobei die folgenden Sollwerte erreicht werden müssen:

Granulatfeuchte	11,0 – 12,0 %
Trocknungsverlust (Mikrowelle)	2,0 – 3,0 %
Schüttgewicht	0,50 – 0,65 g/ml

Beispiel 4

Herstellung der Tabletten

Die Pressmasse wird mit einer computergesteuerten Hochleistungs-Rundläufer-Tablettenpresse (z.B. KILIAN TX 40 mit automatischer Presskraftkontrolle sowie Steuerung und Kontrolle des Tablettengewichtes) zu Tabletten gepresst, welche in lichtundurchlässigen Behältern aufbewahrt werden.

Lichtschutz durch Befilmung von Carvedilol-enthaltenden Arzneimitteln

a) Herstellung der Filmsuspension:

364 g Pharmacoat (= Methylhydroxypropylcellulose), 230 g Macrogol 10'000, 110 g Natriumcitrat, 979 g Talk, 339 g Titandioxid, 12 g Tween (Polysorbat 80), 61 g Farblack Indigocarmin und 4 g Dimeticon werden in 6'900 g heißem Wasser (30 - 60°C) unter Umrühren gelöst. Die homogene Lösung wird zweimal durch eine Kolloidmühle gegeben. Unmittelbar vor der Befilmung werden 401 g Eudragit NE 30 D zugegeben.

b) Befilmung:

60 – 70 kg staubfreie Tabletten aus Beispiel 3 werden in einen Dragierkessel gegeben und mit der Suspension aus a) befilmt. Dabei werden die Kerne von oben besprüht, wobei der Abstand der Sprühdüse vom Kernbett ca. 60 – 70 cm beträgt. Dazu wird eine Zweistoffdüse (Druckluft / Flüssigkeit) mit 1,8 mm Durchmesser verwendet. Der Sprühluftdruck (gereinigte Druckluft) beträgt 3 bar, die Zuluft-Temperatur 70°C, die Zuluftmenge 350 - 500 m³/h und die Abluftmenge 700 – 1'000 m³/h. Für die Flüssigkeitszufuhr wird eine Schlauchpumpe verwendet, wobei der PVC-Schlauch einen Außendurchmesser von 8 mm und einen Innendurchmesser von 4 mm aufweist. Die Pumpgeschwindigkeit beträgt während der ersten 50 Minuten 10 U/min, anschließend 25 U/min. Bezogen auf die Filmsuspension beträgt die Pumpgeschwindigkeit während der ersten 50 Minuten 40 g Suspension/min, anschließend (ca. weitere 100 Minuten) wird stufenweise bis auf 74 g Suspension/min erhöht. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Kessels beträgt während der ersten 50 Minuten 12 U/min., danach 18 U/min. Die Kesselneigung liegt bei 60 Grad.

Tabletten enthaltend die folgenden Bestandteile können nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden:

Wirkstoffe

Carvedilol	25,000 mg
Hydrochlorothiazid	12,500 mg

Hilfsstoffe

Saccharose Ph.Eur.	25,000 mg
Lactose 1 H ₂ O Ph.Eur.	28,060 mg
Polyvinylpyrrolidon 25.000 Ph.Eur.	1,780 mg
Polyvinylpyrrolidon quervernetzt NF	20,170 mg
Cellulose mikrokristallin Ph.Eur.	10,000 mg
Siliziumdioxid hochdispers Ph.Eur.	5,320 mg
Magnesiumstearat Ph.Eur.	2,170 mg

Filmhülle

Poly (ethylacrylat, methylacrylat) 2:1, 800.000	2,248 mg
Natriumcitrat Ph.Eur.	0,308 mg
Methylhydroxypropylcellulose Ph.Eur.	1,018 mg
Macrogol 10.000	0,644 mg
Talkum Ph.Eur.	1,624 mg
Titandioxid Ph.Eur.	0,950 mg
Farblack Indigocarmin	0,170 mg
Polysorbat 80 Ph.Eur.	0,034 mg
Dimeticon	0,004 mg

Ansprüche:

1. Pharmazeutisch akzeptable feste Darreichungsform mit einem Sprengmittelanteil von mindestens 5 Gewichts-%, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Darreichungsform mit einer pharmazeutisch akzeptablen wässrigen Filmsuspension umhüllt ist.
2. Pharmazeutisch akzeptable feste Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Carvedilol als Wirksubstanz enthält.
3. Verfahren zur Herstellung einer festen Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Befilmung der festen Darreichungsform während der ersten 30 bis 70 Minuten mit 30 bis 50 g Filmsuspension pro Minute, anschließend bis zum Ende der Befilmung mit 60 bis 90 g Filmsuspension pro Minute durchgeführt wird.



RECHERCHENBERICHT
Ihr Zeichen: 37754

zu 16 GM 401/99 - 1

Klassifikation des Antragsgegenstandes gemäß IPC⁸: A61K31/00, A61K9/30

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K

Konsultierte Online-Datenbank: WPI. TXTE

Die nachstehend genannten Druckschriften können in der Bibliothek des Österreichischen Patentamtes während der Öffnungszeiten (Montag bis Freitag von 8 - 12 Uhr 30, Dienstag 8 bis 15 Uhr) unentgeltlich eingesehen werden. Bei der von der Hochschülerschaft TU Wien Wirtschaftsbetriebe GmbH im Patentamt betriebenen Kopierstelle können schriftlich (auch per Fax. Nr. 01 / 533 05 54) oder telefonisch (Tel. Nr. 01 / 534 24 - 153) Kopien der ermittelten Veröffentlichungen bestellt werden.

Auf Anfrage gibt das Patentamt Teilrechtsfähigkeit (TRF) gegen Entgelt zu den im Recherchenbericht genannten Patentdokumenten allfällige veröffentlichte „Patentfamilien“ (denselben Gegenstand betreffende Patentveröffentlichungen in anderen Ländern, die über eine gemeinsame Prioritätsanmeldung zusammenhängen) bekannt. Diesbezügliche Auskünfte erhalten Sie unter der Telefonnummer 0222 / 534 24 - 132.

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur (soweit erforderlich))	Betreffend Anspruch
X	VOIGT Rudolf, Pharmazeutische Technologie, 7., überarbeitete Auflage - Berlin: Ullstein Mosby, 1993 *Seite 237, 3. Absatz; Seiten 273-274, Kapitel 10.5.2.2.*	1
A	WO 9838986 A2 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 11. September 1998 (11.09.1998) *Zusammenfassung; Seite 7, Zeilen 8-24* -----	1-3

Fortsetzung siehe Folgeblatt

Kategorien der angeführten Dokumente (dient in Anlehnung an die Kategorien bei EP- bzw. PCT-Recherchenberichten nur zur raschen Einordnung des ermittelten Stands der Technik, stellt keine Beurteilung der Erfindungseigenschaft dar):

- „A“ Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- „Y“ Veröffentlichung von Bedeutung; die Erfindung kann nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für den Fachmann naheliegend** ist.
- „X“ Veröffentlichung von **besonderer Bedeutung**; die Erfindung kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) angesehen werden.
- „P“ zwischenveröffentlichtes Dokument von besonderer Bedeutung (**älteres Recht**)
- „&“ Veröffentlichung, die Mitglied derselben **Patentfamilie** ist.

Ländercodes:

AT = Österreich; AU = Australien; CA = Kanada; CH = Schweiz; DD = ehem. DDR; DE = Deutschland;
EP = Europäisches Patentamt; FR = Frankreich; GB = Vereinigtes Königreich (UK); JP = Japan;
RU = Russische Föderation; SU = ehem. Sowjetunion; US = Vereinigte Staaten von Amerika (USA);
WO = Veröffentlichung gem. PCT (WIPO/OMPI); weitere siehe WIPO-Appl. Codes

Datum der Beendigung der Recherche: 18.11.1999

Prüfer/in: (Dr. Krenn)
Dr. Schnass