



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 21 342 T2** 2008.04.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 319 670 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 21 342.8**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 027 493.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.06.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C08B 11/08** (2006.01)

C08B 11/20 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

C08L 1/28 (2006.01)

C08J 3/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

2001376768 11.12.2001 JP

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

GEYER, FEHNERS & PARTNER (G.b.R.), 80687 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB

(72) Erfinder:

Maruyama, Naosuke, Kubiki-mura, Naka Kubiki-gun, Niigata-ken, JP; Umezawa, Hiroshi, Kubiki-mura, Naka Kubiki-gun, Niigata-ken, JP

(54) Bezeichnung: **Niedrig substituierte Hydroxypropylzellulose**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, die zugegeben wird, um Präparaten bei deren Herstellung auf pharmazeutischem Gebiet oder im Lebensmittelbereich Zerfallsfähigkeit oder eine Bindungsfähigkeit zu verleihen, und auf ein Verfahren zu deren Herstellung.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Auf pharmazeutischem Gebiet oder im Lebensmittelbereich gehen mit festen Präparaten, die aus einem einzigen aktiven Bestandteil bestehen, die Probleme einher, daß selbst die Verabreichung des Medikamentes keine ausreichenden Wirkungen ergeben kann, da es ihnen an Zerfallsfähigkeit fehlt, oder daß sie aufgrund einer schlechten Bindungsfähigkeit ihre Form nicht beibehalten können, wenn sie zu Tabletten oder Granulaten geformt werden. In einem solchen Fall kann die Zugabe von niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose zu den Präparaten den letzteren Zerfallsfähigkeit oder eine Bindungsfähigkeit verleihen.

[0003] Neben dieser niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose sind Calciumsalz von Carboxymethylcellulose, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, vernetztes Polyvinylpyrrolidon und Carboxymethylstärke als für den oben beschriebenen Zweck verwendbare Beispiele zu nennen. Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ist insofern vorteilhaft, als sie, da sie nicht ionisch ist, nicht einfach durch die Reaktion mit einer ionischen Substanz verschlechtert wird.

[0004] Es gibt ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten durch trockenes Mischen eines niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulosepulvers, eines Medikamentes und anderer Bestandteile, wie eines Arzneimittelträgers, und anschließendes Tablettieren der resultierenden Mischung, und ein Verfahren zur Bildung von Granulaten durch Kneten der oben beschriebenen Bestandteile mit Wasser oder einer wäßrigen Lösung eines wasserlöslichen Bindemittels und anschließendes Granulieren der resultierenden Mischung. Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ist ein medizinisches Additiv, das im Japanischen Arzneibuch enthalten ist, und ihre Verwendung als medizinisches Additiv wurde bereits in der japanischen Patentveröffentlichung (JP-B) Nr. 46-42792/1971 sowie in der japanischen Patentveröffentlichung (JP-B) Nr. 57-53100/1982 beschrieben.

[0005] Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ist eine Mischung aus faserigen und granulären Teilen in Pulverform, und eine zum Formen von Tabletten erforderliche Bindungsfähigkeit soll von der Verwicklung des faserigen Teils der Mischung herrühren. Eine Erhöhung des Anteils dieses faserigen Teils, um die Bindungsfähigkeit zu verstärken, macht das Pulver jedoch voluminös und vermindert dessen Fluidität. Bei dem Verfahren zum trockenen Mischen niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose, eines Medikamentes und anderer Bestandteile, einschließlich eines Arzneimittelträgers, mit anschließendem Tablettieren der resultierenden Mischung, das allgemein als „trockene Direkttablettierung“ bezeichnet wird, verursacht diese geringe Fluidität insofern Probleme als die Tablettierung nicht durchgeführt werden kann, da die Mischung nicht aus dem Fülltrichter einer Tablettiermaschine herauskommt, oder auch wenn eine Tablettierung durchgeführt wird, die Gewichtsschwankung der Tabletten übermäßig groß wird. In der vorläufigen japanischen Patentveröffentlichung (JP-A) Nr. 7-324101/1995 ist niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose mit einem Schwellverhältnis von größer oder gleich 100% unter einem Schüttwinkel von kleiner oder gleich 45° beschrieben. Diese Cellulose weist eine verbesserte Fluidität auf, ist jedoch mit dem Problem verbunden, daß eine Verringerung der Menge eines faserigen Teils zur Verminderung der Bindungsfähigkeit führt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die vorliegende Erfindung wurde unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen fertiggestellt. Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose bereitzustellen, die als Bindemittel und als Zerfallsmittel bei der Bildung von Tabletten zugegeben wird und sowohl als Bindemittel als auch als Zerfallsmittel für die trockene Direkttablettierung dient, wobei die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose eine hervorragende Bindungsfähigkeit und Fluidität aufweist.

[0007] Um das oben beschriebene Ziel zu erreichen, haben die vorliegenden Erfinder umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Als Ergebnis wurde gefunden, daß ein Mittel, das sowohl als Bindemittel als auch als Zerfallsmittel für die trockene Direkttablettierung dient und eine verbesserte Bindungsfähigkeit und Fluidität

aufweist, erhältlich ist, indem die Fasern der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose vorzugsweise unter Verwendung eines Granulierverfahrens gewunden werden, was zur Vervollständigung der vorliegenden Erfindung führt.

[0008] Bei der vorliegenden Erfindung werden somit niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, die gewundene Fasern aufweist, ein Mittel, das diese umfaßt und sowohl als Bindemittel als auch als Abbaumittel (Zerfallsmittel) für die trockene Direkttablettierung dient, und ein Verfahren zur Herstellung von niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose mit gewundenen Fasern bereitgestellt.

[0009] Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose mit gewundenen Fasern kann als Basis für die trockene Direkttablettierung verwendet werden und dient sowohl als Bindemittel als auch als Zerfallsmittel mit einer hohen Bindungsfähigkeit und Fluidität.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0010] [Fig. 1](#) zeigt eine REM-Aufnahme (75x) einer niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose, die in Beispiel 1 hergestellt wurde, und

[0011] [Fig. 2](#) zeigt eine REM-Aufnahme (75x) einer niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose, die in Vergleichsbeispiel 1 hergestellt wurde.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0012] Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend näher beschrieben.

[0013] Der Begriff „Mittel, das sowohl als Bindemittel als auch als Abbaumittel für die trockene Direkttablettierung dient“, steht bei der vorliegenden Erfindung für ein Mittel, das sowohl als Bindemittel als auch als Abbaumittel (Zerfallsmittel) dient, welches zur Herstellung von Tabletten oder dergleichen durch das trockene Verfahren zu verwenden ist. Die trockene Direkttablettierung ist ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten oder dergleichen, das die Schritte umfaßt: Mischen eines Medikamentes und eines oder mehrerer Mitglieder der Gruppe, ausgewählt unter einem Arzneimittelträger, einem Bindemittel und einem Zerfallsmittel, jeweils in Pulverform und ohne Verwendung von Wasser oder Lösungsmittel, und anschließendes Formpressen der resultierenden Mischung mit einer Tablettiermaschine. Dieses Verfahren ist aufgrund seines einfachen Ablaufs von Vorteil, da die pulverförmigen Bestandteile erst nach dem Mischen verpreßt werden können.

[0014] In der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung liegt die molare Substitution der Hydroxypropoxygruppen pro wasserfreier Glucoseeinheit im Bereich von 0,1 bis 0,5. Wenn die molare Substitution der Hydroxypropoxygruppen weniger als 0,1 beträgt, erreicht die Bindungsfähigkeit nicht den beabsichtigten Grad, während bei einer molaren Substitution von mehr als 0,5 die Abbaubarkeit (Zerfallsfähigkeit) nicht den beabsichtigten Grad erreicht und die Zerfallszeit der resultierenden Tabletten verlängert ist.

[0015] Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose der vorliegenden Erfindung benötigt eine hohe Fluidität, da bei der trockenen Direkttablettierung stetig Pulver aus dem Fülltrichter einer Tablettiermaschine zugeführt werden. Ihr Fluiditätsindex liegt vorzugsweise bei 60 oder mehr. Obwohl insofern keine besondere Einschränkung bezüglich der Obergrenze des Fluiditätsindex vorgegeben ist, solange bei einem solchen Fluiditätsindex eine ausreichende Bindungsfähigkeit erreicht werden kann, ist die von etwa 80 besonders bevorzugt.

[0016] Der oben beschriebene „Fluiditätsindex“ steht für einen von Carr vorgeschlagenen Index für die Pulverfluidität. Der Fluiditätsindex wird dadurch bestimmt, daß zusätzlich zur Kompressibilität, die durch die nachfolgend beschriebene Gleichung ermittelt wird, der Schüttwinkel, der Spatelwinkel und der Einheitlichkeitskoeffizient bestimmt, ihre Indizes aus diesen vier Werten bestimmt und diese Indizes dann addiert werden. Einzelheiten sind beschrieben in „Kaitei Zoho Funtai Bussei Zusetsu (Revised and Enlarged Edition, Physical Properties of Powder With Illustrations)“, S. 151 (1985), zusammengestellt von The Society of Powder Technology Japan und The Association of Powder Process Industry and Engineering, Japan, veröffentlicht von der Firma NGT.

Kompressibilität (%) = $\{(Rütteldichte - \text{lose Schüttdichte})/Rütteldichte\} \times 100$

[0017] Der Schüttwinkel wird durch Herabrieseln eines Pulvers aus einer Höhe von 11 cm durch ein JIS 22 Mesh (710 μm)-Sieb und einen nachgeordneten Trichter mit einem Durchmesser von 0,5 cm sowie Messen eines Winkels zwischen einem höchsten Punkt und einem Tisch erhalten.

[0018] In der oben beschriebenen Gleichung steht der Begriff „lose Schüttdichte“ für die Schüttdichte in einem lose gefüllten Zustand, die bestimmt werden kann durch gleichmäßiges Befüllen eines zylindrischen Gefäßes, das einen Durchmesser von 5,03 cm und eine Höhe von 5,03 cm (Volumen: 100 ml) aufweist, mit einer Probe durch ein Sieb mit 22 Mesh (710 μm) nach dem japanischen Industriestandard (JIS) von einem oberen Teil desselben (23 cm über dem Gefäß), Entfernen von überschüssigem Pulver über dem Niveau der oberen Fläche, und Wiegen der in das Gefäß gefüllten Probe. Besonders typisch kann zur Messung ein „Powder Tester (PT-D)“ (Handelsbezeichnung, Produkt von Hosokawa Micron Co., Ltd.) verwendet werden.

[0019] Die Rütteldichte kann gemessen werden durch Aufsetzen einer exklusiven Kappe, die ein Aufsatz eines „Powder Tester“ von Hosokawa Micron ist, auf den oberen Teil des zum Messen der Schüttdichte verwendeten Gefäßes; anschließendes Zugeben der Probe bis zur Oberkante der Kappe; 180-maliges Klopfen des Gefäßes aus einer Höhe von 1,8 cm; Entfernen von überschüssigem Pulver über dem Niveau der oberen Fläche bei abgenommener Kappe, und Wiegen der in das 100 ml-Gefäß eingefüllten Probe.

[0020] Schüttwinkel, Spatelwinkel und Einheitlichkeitskoeffizient können gemäß R. L. Carr, Jr., Chemical Engineering, S. 163–168, 18. Januar 1965 erhalten werden.

[0021] Der Schüttwinkel ist erhältlich, indem man Pulver aus 11 cm über einem Tisch durch ein JIS 22-Mesh-Sieb (710 μm) und dann durch einen Trichter mit 0,5 cm Durchmesser auf den horizontalen Tisch mit einem Durchmesser von 8 cm rieseln läßt, sowie den Winkel zwischen einem höchsten Punkt des aufgehäuften Pulvers und dem horizontalen Tisch mißt.

[0022] Der Spatelwinkel ist erhältlich, indem ein Spatel mit einer Klinge (10 cm \times 2 cm) direkt auf einen höhenverstellbaren Tisch gehalten, Pulver auf den Tisch aufgebracht, der Tisch abgesenkt wird, um eine Pulveraufhäufung auf der Klinge zu hinterlassen, ein erster Winkel zwischen dem höchsten Punkt des aufgehäuften Pulvers und dem horizontalen Tisch gemessen wird, auf den Spatel geklopft wird, indem ein 5 g-Gewicht aus 10 cm über dem Spatel auf dessen Rand fallen gelassen wird, ein zweiter Winkel zwischen einer Spitze des aufgehäuften Pulvers und dem horizontalen Tisch gemessen und der Mittelwert aus dem ersten und zweiten Winkel gebildet wird.

[0023] Der Einheitlichkeitskoeffizient ist das auf einer Messung der Teilchengrößenverteilung beruhende Verhältnis D_{60}/D_{10} . D_{10} und D_{60} sind so definiert, daß, wenn die Teilchengrößenverteilung des Pulvers gemessen wird und die Detektionsfrequenzen verschiedener Teilchendurchmesser des größeren und des kleineren Durchmessers integriert werden, die Teilchendurchmesser, die 10% bzw. 60% aller Teilchen entsprechen, durch D_{10} bzw. D_{60} dargestellt sind. Die Teilchengrößenverteilung kann mit verschiedenen Größen von Sieben oder mit einem Laserdiffraktionsanalysator gemessen werden. Beispielsweise werden bei Verwendung von Sieben die Siebe mit unterschiedlichen Öffnungsdurchmessern vertikal gestapelt, wobei sie in einer solchen Reihenfolge gehalten werden, daß die Siebe mit kleineren Öffnungen zum unteren Ende des Stapels hin angeordnet sind. 50 g der Probe werden auf dem obersten Sieb mit den größten Öffnungen plaziert und zwanzig Minuten zusammen mit den Sieben geschüttelt. Anschließend kann das Gewicht des verbleibenden Pulvers auf jedem Sieb gemessen werden, um die Teilchengrößenverteilung zu erhalten.

[0024] Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ist üblicherweise eine Mischung aus einem faserigen Anteil und einem körnigen Anteil. Ihre Bindungsfähigkeit rührt von ersterem her, während ihre Abbaubarkeit (Zerfallsfähigkeit) aus letzterem resultiert. Die Fluidität der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose kann verstärkt werden, indem die Löslichkeit der Cellulose in einer wäßrigen Alkalilösung ausgenutzt wird. Insbesondere kann eine Verbesserung der Fluidität dadurch erreicht werden, daß ein alkalihaltiges niedrigsubstituiertes Hydroxypropylcellulose-Reaktionsprodukt, das die faserige Form des Rohmaterialbreis beibehält, in Wasser gelöst und die resultierende Lösung mit einer Säure neutralisiert wird, um eine Präzipitation zu ergeben, wodurch die faserige Form in die granuläre Form umgewandelt wird. Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose in der granulären Form, die so durch Neutralisierung nach Präzipitation erhalten wurde, hat jedoch eine dichte Struktur, so daß die Bindungsfähigkeit für das Formpressen verringert ist.

[0025] Andererseits sind bei der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose gemäß der vorliegenden Erfindung geradlinige Fasern, die bei den faserigen und granulären Formen vorliegen, gewunden. Diese gewundenen, geradlinigen Fasern sind augenscheinlich kugelförmig und haben daher eine hervorragende Fluidität.

Wenn eine solche niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose formgepreßt wird, tragen die Fasern zur höheren Bindungsfähigkeit bei.

[0026] Die Bindungsfähigkeit, die als Index verwendbar ist, kann anhand der Bruchfestigkeit in der längeren Achsrichtung einer Tablette mit 10 mm \varnothing bewertet werden, die durch 30-minütiges Formpressen von 200 g niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose bei 9,8 Mpa mit einer IR (Infrarot)-Tablettiermaschine erhältlich ist. Diese Festigkeit wird üblicherweise als Tablettenhärte bezeichnet. Ein bevorzugtes Bindemittel für die trockene Direkttablettierung kann eine Tablettenhärte von 130 N oder mehr, vorzugsweise 150 N oder mehr, ergeben. Obwohl keine besondere Beschränkung für die Obergrenze dieser Tablettenhärte vorgegeben ist, solange eine Zerfallseigenschaft erreicht werden kann, ist eine Tablettenhärte von nicht mehr als 300 N besonders bevorzugt.

[0027] Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose der vorliegenden Erfindung kann durch Granulieren des gewaschenen Produktes der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose erhalten werden. Das gewaschene Produkt der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose unterliegt keiner besonderen Einschränkung, und es kann ein bekanntes Verfahren zur Herstellung von niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose eingesetzt werden.

[0028] Bei einer Ausführungsform wird eine Alkalicellulose, die durch Eintauchen von Brei in eine wäßrige Lösung von Ätzsoda und durch anschließendes Verpressen hergestellt wurde, mit Propylenoxid zur Reaktion gebracht. In einer anderen Ausführungsform wird Propylenoxid zu Alkalicellulose hinzugegeben, die durch Zugabe einer wäßrigen Lösung von Ätzsoda zu einer Lösung von pulverförmigem Brei in einem organischen Lösungsmittel, wie Isopropylalkohol, tert-Butylalkohol, Hexan oder dergleichen, hergestellt wurde, wodurch eine niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose als Reaktionsprodukt erhalten werden kann.

[0029] Die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ist in einer wäßrigen Alkalilösung löslich, und Ätzsoda, das als Katalysator verwendet wurde, verbleibt in ihrem Reaktionsprodukt. Nach Zugabe von Wasser zum Reaktionsprodukt, um letzteres in ersterem zu lösen, wird die verbleibende Lauge mit einer Säure (beispielsweise Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure) neutralisiert, um neutralisierte und präzipitierte Teilchen von niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose zu erhalten.

[0030] Das im oben beschriebenen Schritt gebildete Salz und die anderen Verunreinigungen werden mit Wasser oder heißem Wasser abgewaschen, gefolgt vom Entfernen des Wassers, wodurch gewaschene niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose erhalten wird.

[0031] Die herkömmliche niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose wird durch Trocknen und Pulverisieren der gewaschenen, niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose erhalten. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird jedoch vor diesen Schritten eine Granulation der gewaschenen niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose durchgeführt.

[0032] Beispiele für einen Granulator, der zur Granulation der gewaschenen niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose verwendet werden kann, umfassen einen vertikalen Rührwerksgranulator, einen horizontalen Rührwerksgranulator, einen Batch-Kneter, einen horizontalen, kurzwelligen kontinuierlichen Kneter und einen horizontalen, doppelwelligen kontinuierlichen Kneter. Unter diesen ist ein horizontaler, doppelwelliger kontinuierlicher Kneter bevorzugt. Im kontinuierlichen Kneter können die offensichtliche Dichte und die Fluidität des Produktes durch die Verweildauer des gewaschenen Produktes im Kneter gesteuert werden.

[0033] Wenn ein solcher kontinuierlicher Kneter verwendet wird, kann die Verweildauer reguliert werden, indem die Anordnung von eingebauten Paddeln, die Drehgeschwindigkeit, die Größe der Auslaßöffnung und dergleichen variiert werden. Die Verweildauer kann dadurch gemessen werden, daß an der Einlaßöffnung ein Pigment zugegeben wird, von dem granulierten Reaktionsprodukt, das im Laufe der Zeit aus der Auslaßöffnung kommt, Proben genommen werden und die mittlere Verweildauer bestimmt wird, bei der die höchste Pigmentkonzentration auftritt. Obwohl die Verweildauer je nach gewünschter offensichtlicher Dichte des Produktes variieren kann, liegt sie allgemein in einem Bereich von etwa 30 bis 300 Sekunden. Ein solcher kontinuierlicher Kneter kann die Granulationszeit verringern und dadurch die Behandlungsrate im Vergleich zu Batch-Mischern verbessern. Da die Behandlung ferner unter Verwendung von Kleingeräten durchgeführt werden kann, können die Gerätekosten und die Fläche am Installationsort verringert werden.

[0034] Der bei der vorliegenden Erfindung verwendbare kontinuierliche Kneter kann einwellige, doppelwellige und ähnliche kontinuierliche Kneter umfassen. Der doppelwellige Typ ist bei der vorliegenden Erfindung auf-

grund seiner hervorragenden Kneteigenschaften bevorzugt. In einem solchen Knetter kann die Verweildauer oder die Knetstärke durch die Kombination eingebauter Paddel gesteuert werden. Dabei kann ein kontinuierlicher Knetter mit einem L/D-Verhältnis, d. h. einem Verhältnis der Troglänge zum Paddeldurchmesser, das in einem Bereich von etwa 5 bis 13 liegt, verwendet werden.

[0035] Der Einfluß der Granulationstemperatur auf die physikalischen Eigenschaften des Produktes ist nicht so groß, so daß sie frei gewählt werden könnte. Das Granulat kann in herkömmlicher Weise getrocknet werden, und die getrockneten Granulate können nach Bedarf pulverisiert oder klassiert werden. Das Trocknungsverfahren, für das es keine besonderen Einschränkungen gibt, umfaßt das Trocknen in einem Heißluftofen bei etwa 60 bis 80°C und das Trocknen bei einer Einlaßlufttemperatur von etwa 60 bis 80°C in einem Fließbettrockner.

[0036] Die so erhaltene niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose dient sowohl als Bindemittel als auch als Zerfallsmittel für die trockene Direkttablettierung. Sie weist eine verbesserte Bindungsfähigkeit und Fluidität auf. Ein festes Präparat, wie eine Tablette, kann durch Mischen der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose der vorliegenden Erfindung mit einem Medikament, jeweils in Pulverform, und Formpressen der resultierenden Mischung mit einer Tablettiermaschine hergestellt werden. Der Gehalt der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose kann je nach Art des Medikamentes oder der Dosierungsform variieren, in einem festen Präparat jedoch vorzugsweise 5 bis 30 Gew.-% betragen. Die mittlere Teilchengröße des zu mischenden niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulosepulvers der vorliegenden Erfindung kann unter Berücksichtigung der anderen pulverförmigen Bestandteile, wie eines Medikamentes und eines Arzneimittelträgers, bestimmt werden, vorzugsweise jedoch bei 50 bis 300 µm liegen.

[0037] Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen und Vergleichsbeispielen näher beschrieben. Die vorliegende Erfindung ist nicht auf den Inhalt der Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

[0038] Eine Alkalicellulose mit einer Zusammensetzung von 22,2 Gew.-% NaOH, 44,8 Gew.-% Cellulose und 33,0 Gew.-% H₂O wurde durch Eintauchen von Brei in eine 43 Gew.-% Lösung von Ätzsoda und anschließendes Verpressen erhalten. In einen Reaktor mit einem Fassungsvermögen von 5 l wurden, auf die Cellulose bezogen, 350 g Alkalicellulose gefüllt, und der Reaktor wurde mit Stickstoff gespült. Dann wurden 79 g (0,226 Gewichtsteile gegenüber 1 Gewichtsteil Cellulose) Propylenoxid zugegeben und 2 Stunden bei einer Manteltemperatur von 45°C sowie 30 Minuten bei 65°C zur Reaktion gebracht. Dabei wurden 857 g rohes Reaktionsprodukt von Hydroxypropylcellulose erhalten (molare Substitution von Hydroxypropoxygruppen pro wasserfreier Glucoseinheit: 0,25).

[0039] In einen 5 l Batch-Knetter wurden 1925 g Wasser mit 45°C und 52 g Eisessig gefüllt. Dann wurde die gesamte Menge des rohen Reaktionsproduktes zugegeben und darin gelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 633 g 33 Gew.-% Essigsäure mit einer Rate von 20 g/Minute zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren und eine Präzipitation zu bewirken. Das neutralisierte Präzipitat wurde durch Zugabe von heißem Wasser zur Bildung einer Aufschlämmung und anschließende Dehydratisierung in einem Zentrifugaltrockner gewaschen. Das gewaschene Produkt wurde mit einer Rate von 300 g/Minute in einem doppelwelligen kontinuierlichen Knetter („KRC Kneader Model S2“, Produkt von KURIMOTO, LTD., Paddeldurchmesser: 50 mmØ, Trommellänge: 660 mm, L/D: 13,2, Innenvolumen: 1,2 l) bei einer Drehgeschwindigkeit von 100 UpM, einer Verweildauer von 105 Sekunden und einer Manteltemperatur von 60°C granuliert.

[0040] Das so erhaltene Granulat wurde einen Tag und eine Nacht bei 80°C in einem Heißluftofen getrocknet, pulverisiert und durch ein 150-Mesh-Sieb (Öffnung: 100 µm) gesiebt. Das auf dem Sieb zurückgebliebene Pulver wurde als Zielprodukt gesammelt, dessen Fluiditätsindex, Bindungsfähigkeit und Zerfallsfähigkeit in Tabelle 1 angegeben sind.

Beispiel 2

[0041] Eine Alkalicellulose mit einer Zusammensetzung von 22,2 Gew.-% NaOH, 44,8 Gew.-% Cellulose und 33,0 Gew.-% H₂O wurde durch Eintauchen von Brei in eine 43 Gew.-% Lösung von Ätzsoda und anschließendes Verpressen erhalten. In einen Reaktor mit einem Fassungsvermögen von 5 l wurden, auf die Cellulose bezogen, 350 g der Alkalicellulose gefüllt, und der Reaktor wurde mit Stickstoff gespült. Dann wurden 79 g (0,226 Gewichtsteile gegenüber 1 Gewichtsteil Cellulose) Propylenoxid zugegeben und 2 Stunden bei einer Manteltemperatur von 45°C sowie 30 Minuten bei 65°C zur Reaktion gebracht. Dabei wurden 857 g des rohen Reak-

tionsproduktes von Hydroxypropylcellulose erhalten (molare Substitution von Hydroxypropoxygruppen pro wasserfreier Glucoseinheit: 0,25).

[0042] In einen 5 l Batch-Knetter wurden 1925 g Wasser mit 45°C und 52 g Eisessig gefüllt. Dann wurde die gesamte Menge des rohen Reaktionsproduktes zugegeben und darin gelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 633 g von 33 Gew.-% Essigsäure mit einer Rate von 20 g/Minute zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren und eine Präzipitation zu bewirken. Das neutralisierte Präzipitat wurde durch Zugabe von heißem Wasser zur Bildung einer Aufschlämmung und anschließende Dehydratisierung in einem Zentrifugalrockner gewaschen. Das gewaschene Produkt wurde mit einer Rate von 300 g/Minute in einem doppelwelligen kontinuierlichen Knetter („KRC Kneader Model S2“, Produkt von KURIMOTO, LTD., Paddeldurchmesser: 50 mmØ, Trommellänge: 660 mm, LID: 13,2, Innenvolumen: 1,2 l) bei einer Drehgeschwindigkeit von 100 UpM, einer Verweildauer von 105 Sekunden und einer Manteltemperatur von 60°C granuliert.

[0043] Das so erhaltene Granulat wurde einen Tag und eine Nacht bei 80°C in einem Heißluftofen getrocknet, pulverisiert und durch ein 150-Mesh-Sieb (Öffnung: 100 µm) gesiebt. Das auf dem Sieb zurückgebliebene Pulver wurde als Zielprodukt gesammelt, dessen Fluiditätsindex, Bindungsfähigkeit und Zerfallsfähigkeit in Tabelle 1 angegeben sind.

Beispiel 3

[0044] In einen 5 l Batch-Knetter wurden 2450 g Wasser mit 45°C und 104 g Eisessig gefüllt. Dann wurde die gesamte Menge des in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 hergestellten rohen Reaktionsproduktes zugegeben und darin gelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 468 g 33 Gew.-% Essigsäure mit einer Rate von 20 g/Minute zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren und eine Präzipitation zu bewirken. Das neutralisierte Präzipitat wurde durch Zugabe von heißem Wasser und anschließende Dehydratisierung in einem Zentrifugalrockner gewaschen. Das gewaschene Produkt wurde mit einer Rate von 300 g/Minute in einem doppelwelligen kontinuierlichen Knetter („KRC Kneader Model S2“, Produkt von KURIMOTO, LTD., Paddeldurchmesser: 50 mmØ, Trommellänge: 660 mm, LID: 13,2, Innenvolumen: 1,2 l) bei einer Drehgeschwindigkeit von 100 UpM, einer Verweildauer von 105 Sekunden und einer Manteltemperatur von 60°C granuliert.

[0045] Das so erhaltene Granulat wurde einen Tag und eine Nacht bei 80°C in einem Heißluftofen getrocknet, pulverisiert und durch ein 150-Mesh-Sieb (Öffnung: 100 µm) gesiebt. Das durch das Sieb gelaufene Pulver wurde als Zielprodukt gesammelt, dessen Fluiditätsindex, Bindungsfähigkeit und Zerfallsfähigkeit in Tabelle 1 angegeben sind.

Vergleichsbeispiel 1

[0046] Eine Alkalicellulose mit einer Zusammensetzung von 22,2 Gew.-% NaOH, 44,8 Gew.-% Cellulose und 33,0 % H₂O wurde durch Eintauchen von Brei in eine 43 Gew.-% Lösung von Ätzsoda und anschließendes Verpressen erhalten. In einen Reaktor mit einem Fassungsvermögen von 5 l wurden, auf die Cellulose bezogen, 350 g der Alkalicellulose eingefüllt, und der Reaktor wurde mit Stickstoff gespült. Dann wurden 79 g (0,226 Gewichtsteile gegenüber 1 Gewichtsteil Cellulose) Propylenoxid zugegeben und 2 Stunden bei einer Manteltemperatur von 45°C sowie 30 Minuten bei 65°C zur Reaktion gebracht. Dabei wurden 857 g des rohen Reaktionsproduktes von Hydroxypropylcellulose erhalten (molare Substitution von Hydroxypropoxygruppen pro wasserfreier Glucoseinheit: 0,25). In einen 5 l Batch-Knetter wurden 1925 g Wasser mit 45°C und 104 g Eisessig gefüllt. Dann wurde die gesamte Menge des rohen Reaktionsproduktes zugegeben und darin gelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 473 g 33 Gew.-% Essigsäure mit einer Rate von 20 g/Minute zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren und eine Präzipitation zu bewirken. Das neutralisierte Präzipitat wurde durch Zugabe von heißem Wasser zur Bildung einer Aufschlämmung und anschließende Dehydratisierung in einem Zentrifugalrockner gewaschen.

[0047] Das gewaschene Produkt wurde einen Tag und eine Nacht bei 80°C in einem Heißluftofen getrocknet, pulverisiert und durch ein 150-Mesh-Sieb (Öffnung: 100 µm) gesiebt. Das durch das Sieb gelaufene Pulver wurde als Zielprodukt gesammelt, dessen Fluiditätsindex, Bindungsfähigkeit und Zerfallsfähigkeit in Tabelle 1 angegeben sind.

Vergleichsbeispiel 2

[0048] In einen 5 l Batch-Knetter wurden 2450 g Wasser mit 45°C gefüllt. Dann wurde die gesamte Menge des rohen Reaktionsproduktes, das in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten worden war, zugegeben und darin

gelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 780 g 33 Gew.-% Essigsäure mit einer Rate von 20 g/Minute zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren und eine Präzipitation zu bewirken. Das neutralisierte Präzipitat wurde durch Zugabe von heißem Wasser zur Bildung einer Aufschlämmung und anschließende Dehydratisierung in einem Zentrifugaltrockner gewaschen.

[0049] Das gewaschene Produkt wurde einen Tag und eine Nacht bei 80°C in einem Heißluftofen getrocknet, pulverisiert und durch ein 150-Mesh-Sieb (Öffnung: 100 µm) gesiebt. Das durch das Sieb gelaufene Pulver wurde als Zielprodukt gesammelt, dessen Fluiditätsindex, Bindungsfähigkeit und Zerfallsfähigkeit in Tabelle 1 angegeben sind.

[0050] Nachfolgend werden die Bewertungstestverfahren beschrieben.

<Fluiditätsindex>

[0051] Der Fluiditätsindex wurde durch Messen der Kompressibilität, des Schüttwinkels, des Spatelwinkels und des Einheitlichkeitskoeffizienten mit einem Powder Tester (Produkt von Hosokawa Micron Co., Ltd.) und durch Addieren ihrer Indizes bestimmt.

<Bindungsfähigkeit>

[0052] Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm wurden durch Abwiegen von 200 mg jedes Zielproduktes und dessen Beaufschlagung mit einem Druck von 9,8 Mpa für 30 Sekunden mit einer IR-Tablettiermaschine hergestellt. Dann wurde die Härte jeder der Tabletten als Bindungsfähigkeit gemessen.

<Zerfallsfähigkeit>

[0053] Gemäß dem Zerfallstest des Japanischen Arzneibuches 13 wurde die Zerfallszeit mit 37°C warmem Wasser als Testflüssigkeit gemessen. Die Testergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1

	Fluiditätsindex	Bindungsfähigkeit (N)	Zerfallsfähigkeit (Minuten)
Bsp. 1	75	151	5,1
Bsp. 2	66	178	9,2
Bsp. 3	61	198	11,5
Vergl. bsp. 1	45	210	12,3
Vergl. bsp. 2	68	89	4,7

[0054] Aus den oben beschriebenen Ergebnissen ist ersichtlich, daß die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose der vorliegenden Erfindung ein Pulver mit einer hohen Bindungsfähigkeit und hervorragender Fluidität ist. Sie kann als Grundlage für die trockene Direkttablettierung verwendet werden, da sie neben der oben beschriebenen Eigenschaft eine hervorragende Zerfallsfähigkeit aufweist.

[0055] Die [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) zeigen REM-Photographien der in Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulosen. Gemäß der REM-Aufnahme von

[0056] [Fig. 1](#) werden die Fasern der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose als Merkmal der vorliegenden Erfindung in gewundener Form granuliert. Diese niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose hatte eine hohe Fluidität und eine hohe Bindungsfähigkeit. Die REM-Aufnahme von [Fig. 2](#) zeigt, daß die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose vorwiegend in faseriger Form vorliegt. Sie hatte eine hohe Bindungsfähigkeit, aber eine niedrige Fluidität.

Patentansprüche

1. Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, die gewundene Fasern und eine molare Substitution der Hydroxypropoxygruppen im Bereich von 0,1 bis 0,5 aufweist, hergestellt durch Umsetzen alkalischer Cellulose, um niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose zu bilden, Neutralisieren von Alkalirückständen, Waschen

und Granulieren der gewaschenen, niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose, sowie Trocknen und gegebenenfalls Pulverisieren der granulierten, niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose.

2. Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose nach Anspruch 1, mit einem Fluiditätsindex von 60 oder mehr.

3. Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose nach Anspruch 1 oder 2, mit einer Tablettenhärte von 130 N oder mehr, wobei die Tablettenhärte eine Bruchfestigkeit einer durch Formpressen der niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose erhaltenen Tablette ist.

4. Mittel, das sowohl als Bindemittel als auch als Abbaumittel für die trockene Direkttablettierung dient, umfassend die niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

5. Feste Zusammensetzung, umfassend das sowohl als Bindemittel als auch als Abbaumittel für die trockene Direkttablettierung dienende Mittel nach Anspruch 4 und ein Medikament.

6. Verfahren zur Herstellung niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose mit gewundenen Fasern und mit einer molaren Substitution der Hydroxypropoxylgruppen im Bereich von 0,1 bis 0,5, umfassend die Schritte: Umsetzen alkalischer Cellulose, um niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose zu bilden, Neutralisieren von Alkalirückständen, Waschen und Granulieren der gewaschenen, niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose, sowie Trocknen und gegebenenfalls Pulverisieren der granulierten, niedrigsubstituierten Hydroxypropylcellulose.

7. Verfahren zur Herstellung von niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose nach Anspruch 6, wobei das Granulieren in einer Knetvorrichtung erfolgt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

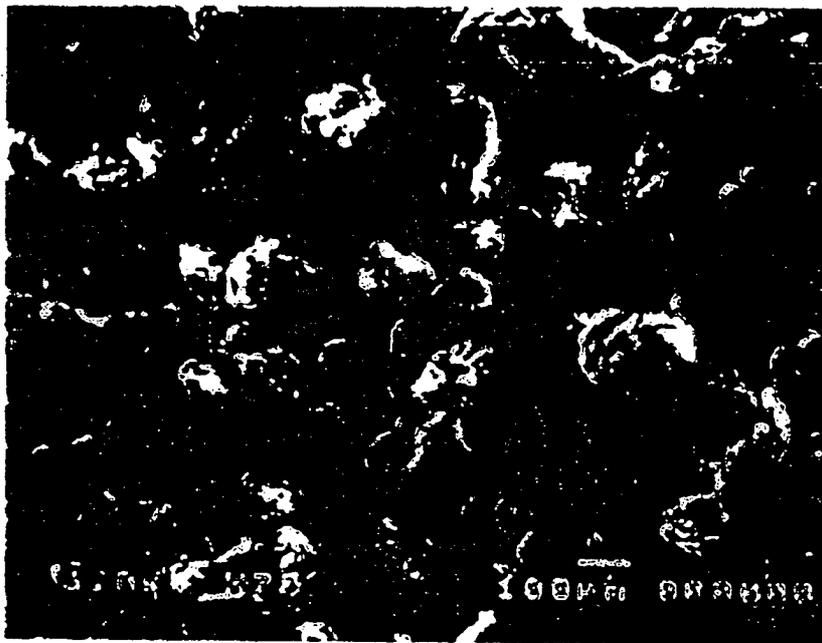


FIG. 2

