



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 05 469 T2 2004.07.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 110 550 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 05 469.1**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 127 198.0**

(96) Europäischer Anmeldetag: **13.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/375**

A61K 9/20

(30) Unionspriorität:

99125639 22.12.1999 EP

(73) Patentinhaber:

DSM IP Assets B.V., Heerlen, NL

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Chen, Chyi-Cheng, 4102 Binningen, CH;
Leuenberger, Bruno, 4123 Allschwil, CH; Voelki,
Denise, 8006 Zürich, CH**

(54) Bezeichnung: **Arzneizusammensetzung enthaltend Ascorbinsäure und Pektin**

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 eine Zusammensetzung in Form eines Pulvers und/oder von Körnchen, die als Hauptkomponenten L-Ascorbinsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, zusammen mit Pektin enthält. Die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung ist direkt zu Tabletten komprimierbar mit gutem Geschmack, ausreichender mechanischer Festigkeit und Härte, mit ausgezeichneter Farbstabilität und sie ist frei von Zucker und Stärke. Die Zugabe von Adjuvantien und Hilfsstoffen zu der Zusammensetzung zur Erzeugung von Tabletten ist fakultativ.

[0002] Verschiedene Methoden wurden vorgeschlagen, um L-Ascorbinsäurepulver oder -körnchen herzustellen, die direkt zu Tabletten komprimierbar sind. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Stärke werden heutzutage als Standardbindemittel zur Herstellung solcher Pulver und Körnchen angesehen. Für zuckerfreie und stärkefreie Tabletten werden Pulver oder Körnchen im Allgemeinen mit HPMC als Bindemittel hergestellt, obwohl die Farbstabilität solcher Pulver oder Körnchen und der daraus erhaltenen Tabletten nicht ausreichend ist.

[0003] Es wurde nun gefunden, dass eine Zusammensetzung mit L-Ascorbinsäure und/oder ihren Salzen zusammen mit Pektin erhalten werden kann in Form eines Pulvers oder von Körnchen mit stark verbesserter Farbstabilität. Tabletten, die aus solchen Zusammensetzungen hergestellt werden, haben einen guten Geschmack, gute mechanische Festigkeit und/oder Härte und haben darüber hinaus eine überraschend stark verbesserte Farbstabilität. In einer solchen Zusammensetzung ist das Pektin bevorzugt in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-% vorhanden, berechnet bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

[0004] Gemäß einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder von Körnchen, die umfasst:

- (a) L-Ascorbinsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
- (b) Pektin in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung und
- (c) gegebenenfalls Adjuvantien und Hilfsstoffe in Mengen im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

[0005] In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung. In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Tabletten, die aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung erhalten werden.

[0006] L-Ascorbinsäure ist an sich bekannt. Zahlreiche pharmazeutisch annehmbare Salze davon sind bekannt. Bevorzugt ist von diesen Natriumascorbat.

[0007] Pektin ist ein Polysaccharid und wird z. B. in einem Buch beschrieben mit dem Titel "Industrial Gums, 3. Ausgabe, Academic Press Inc., 1993, Seiten 257 ff. Im Handel erhältliche Pektine werden im Allgemeinen entweder aus Zitronenschalen oder Apfelnkernen erzeugt. Andere mögliche Quellen sind Zuckerrüben, Sonnenblumen und Mango. Bevorzugte Pektine, die im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind Citruspektine, die allgemein eine hellere Farbe haben als Apfelpektine und daher dem Körnchenprodukt keine wesentliche Farbe vermitteln.

[0008] Pektin wird bevorzugt in Mengen in einem Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt in Mengen von 0,5 bis 5 Gew.-% und am meisten bevorzugt in Mengen von 0,5 bis 2 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, verwendet. Versuche haben gezeigt, dass eine Zusammensetzung, die aus 95 bis 99 Gew.-% L-Ascorbinsäure und/oder dem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, und 5 bis 1 Gew.-% Pektin besteht, wobei die beiden Komponenten insgesamt 100 Gew.-% bilden, d. h., dass keine weiteren Komponenten vorhanden sind, Tabletten mit sehr guter Qualität und ausgezeichneter Farbstabilität liefern.

[0009] Adjuvantien können gegebenenfalls zugegeben werden. Geeignete Adjuvantien sind z. B. Stärke, HPMC, Polyole. Bevorzugt werden keine Adjuvantien zugegeben.

[0010] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann mit irgendeiner an sich bekannten Methode zur Herstellung von Pulvern oder Körnchen hergestellt werden. Bevorzugt sind Wirbelbettgranulierung, Hochleistungsgranulierung bzw. Granulierung mit starker Scherung, Extrusion, Sprühtrocknen und Nassgranulierung.

[0011] Um die erfindungsgemäße Zusammensetzung durch Sprühtrocknen zu erhalten, ist es geeignet, eine wässrige Aufschlämmung aller Komponenten herzustellen. Die Aufschlämmung hat bevorzugt einen Feststoffgehalt von 10 bis 70 Gew.-% und bevorzugt 25 bis 50 Gew.-%. Die Aufschlämmung wird dann in an sich bekannter Weise sprühtrocknet.

[0012] Um die erfindungsgemäße Zusammensetzung durch Wirbelbettgranulierung zu erhalten, ist es üblich, eine bekannte Wirbelbettgranuliervorrichtung zu verwenden, die eine Wirbelbettrocknungsvorrichtung, die mit einer Sprüheinrichtung versehen ist, umfasst. Bevorzugt bilden die L-Ascorbinsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon das Wirbelbett, das durch Luft oder ein Inertgas, z. B. Stickstoff, fluidisiert wird. Das Pektin, ebenso wie fakultative Adjuvantien, werden in einer geeigneten Menge Wasser gelöst und in Form

eines zerstäubten Nebels auf die fluidisierten Teilchen in solcher Weise aufgesprüht, dass die Granulier- und Trocknungsarbeitsschritte in einem Schritt durchgeführt werden können. Das Granulierverfahren wird fortgesetzt, bis die gewünschte Menge des Pektinbindemittels auf den fluidisierten Teilchen abgelagert worden ist. Die Körnchen werden gesiebt, um die Fraktionen mit Körnchen zu entfernen, die entweder zu groß oder zu klein sind. Bevorzugt liegt die Teilchengröße der Körnchen in einem Bereich von 100 bis 1000 µm, bevorzugter zwischen 125 und 750 µm.

[0013] Die so erhaltene Zusammensetzung kann zu Tabletten komprimiert werden mit üblichen Tablettiermethoden und üblicher Ausstattung. Gegebenenfalls können das Pulver oder die Körnchen weiter mit einem Gleitmittel oder einer Mischung von Gleitmitteln vermischt werden und dann zu Tabletten gepresst werden. Wenn ein zusätzliches Gleitmittel verwendet wird, wird es bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe von Stearinsäure oder dem Magnesium- oder Calciumsalz davon, oder Glycerylbehenat 45 (Compritol 888 ATO), bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 4 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Oder die Zusammensetzung kann mit Hilfsstoffen vermischt werden. Beispiele für Hilfsstoffe sind dextrinisierte Saccharose (Di Pac-Zucker), mikrokristalline Cellulose oder Stärke.

[0014] Eine einzelne Tablette, wie sie erfindungsgemäß erhalten wird, enthält bevorzugt 50 bis 1500 mg, bevorzugt 500 bis 1000 mg L-Ascorbinsäure und/oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon, entsprechend einer geeigneten täglichen Dosis von Vitamin C. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

[0015] L-Ascorbinsäurekristalle (2475 g, Roche Ascorbic Acid Fine Granular, F. Hoffmann – La Roche AG) wurden in einen Behälter eines Nassgranulators aus rostfreiem Stahl gegeben (Ultra Power Modell von KitchenAid, Michigan, USA). Pektin (27,36 g, Pectin USP, Danisco Ingredients, Dänemark) wurde in destilliertem Wasser (350 g) gelöst. Die Pektinlösung (151,3 g) wurde zu den Ascorbinsäurekristallen unter 10-minütigem Mischen zugegeben. Nach Zugabe der Pektinlösung wurde die Paste weitere 10 Minuten lang gemischt und dann durch ein Sieb mit Öffnungen mit 2 mm gedrückt, um nudelartige Teilchen zu bilden, die auf Tablettts in einem Raum mit 45°C/25% relativer Feuchtigkeit (RH) 4 Stunden lang getrocknet wurden. Die trockenen Teilchen wurden vermahlen und gesiebt, was die in Tabelle 1A gezeigte Teilchengrößenverteilung ergab.

Tabelle 1A

Teilchengröße, µm	%
> 710	0,7
> 500	16,2
> 355	29,8
> 250	19,9
> 125	21,9
< 125	11,4
Insgesamt	100

[0016] Die Körnchen wurden mit weiteren Hilfsstoffen vermischt, wie in der folgenden Tabelle 1B gezeigt, und mit 20 KN komprimiert, was 786 mg Tabletten ergab. Die Härte der Tablette war 88 N.

Tabelle 1B

	Gewichtsteile
Körnchenprobe	108,64
Roche Ascorbinsäure 90% Granulierung	79,66
Weißer Di Pac-Zucker	301,27
Compritol 888 ATO	10,43

[0017] Um die Farbstabilität auszuwerten, wurden die Körnchen bei 45°C auf einen Feuchtigkeitsgehalt von 0,08% getrocknet, in Aluminiumbeuteln versiegelt und bei Umgebungstemperatur aufbewahrt. Der Weißgrad

(CIE) der Körnchen wurde in verschiedenen Zeitintervallen bestimmt unter Verwendung eines Hunterlab Ultrascan B256 (Hunter Associates Laboratory, Inc. Reston, VA, USA). Zum Vergleich wurde eine Reduktion des Weißgrades erhalten, indem der Weißgradindex, der zu verschiedenen Lagerzeiten bestimmt wurde, von dem anfänglichen Weißgradindex abgezogen wurde. Körnchen mit schlechter Farbstabilität zeigen eine hohe Reduktion des Weißgradindex.

[0018] Farbstabilität: Weißgradindexreduktion: 1,07 (nach 1 Monat), 2,70 (nach 2 Monaten).

Beispiel 2

[0019] Beispiel 1 wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)/(Methocel E15LV, The Dow Chemical Co., Michigan, USA) anstelle von Pektin verwendet wurde. Die Teilchengrößenverteilung der Körnchen war wie in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Teilchengröße, µm	%
> 710	0,3
> 500	14,4
> 355	35,0
> 250	23,2
> 125	19,8
< 125	7,4
Insgesamt	100

[0020] Komprimiert mit 20 KN Kompressionskraft war die Härte der Tablette 75 N.

[0021] Die Farbstabilität wurde gemäß Beispiel 1 bestimmt. Farbstabilität: Weißgradindexreduktion: 8,49 (nach 1 Monat Temperatur), 27,1 (nach 2 Monaten).

[0022] Ein Vergleich der gemäß Beispiel 1 erhaltenen Tabletten mit denen gemäß Beispiel 2 erhaltenen zeigt, dass Körnchen oder Pulver, die mit Pektin als Bindemittel hergestellt wurden, Präparaten, die mit HPMC hergestellt wurden, weit überlegen waren im Hinblick auf die Komprimierbarkeit beim Tablettieren und die Farbstabilität.

Beispiel 3

[0023] Natrium-L-ascorbat (F. Hoffmann – La Roche AG, Schweiz, Teilchengröße etc.) wurde verwendet. Eine Pektinlösung wurde hergestellt, indem 27,3 g Pektin (Pektin USP, 8,4% Feuchtigkeitsgehalt, Danisco Ingredients, Dänemark) in 1000 g Wasser gelöst wurden. Natriumascorbatpulver wurde in einen Glatt Wirbelbettgranulator gegeben (Model Uniglatt, Schweiz) und mit einem feinen Nebel aus Pektinlösung besprüht. Die Granulierungsbedingungen waren wie folgt:

L-Natriumascorbat: 594 g

Pektinlösung: 246,6 g

Pektinlösungssprührate: 6,7 g/min

Einlassluft-Temperatur: 80°C

a) Die Körnchen, die die Vorrichtung verließen, hatten einen Feuchtigkeitsgehalt von 0,19 Gew.-%, bezogen auf das Körnchengewicht. Die körnigen Teilchen wurden gesiebt, was die in Tabelle 3A gezeigte Teilchengrößenverteilung ergab.

Tabelle 3A

Teilchengröße, µm	%
> 710	12,16
> 500	18,03
> 355	22,90
> 250	16,42
> 125	16,82
< 125	13,67
Insgesamt	100

b) Die Körnchen (125 bis 750-µm-Fraktion), wie in Beispiel 3 oben erhalten, wurden mit den in der folgenden Tabelle 3B gezeigten Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten mit 767 mg Gewicht komprimiert.

Tabelle 3B

	Teile
Probe	108,64
Roche Ascorbinsäure 90% Granulierung	79,66
Weißer Di Pac-Zucker	301,27
Compritol 888 ATO	10,43

[0024] Die Tablettenhärte bei verschiedenen Kompressionskräften ist wie folgt:

Härte (Kompressionskraft): 118 N (5 KN), 145 N (10 KN), 174 N (15 KN), 203 N (20 KN), 224 N (25 KN), 246 N (30 KN).

Beispiel 4

[0025] Beispiel 3 wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)/ (Pharmacoat, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japan) anstelle von Pektin verwendet wurde.

[0026] Die Granulierungsbedingungen waren wie folgt:

L-Natriumascorbat: 594 g

HPMC-Lösung: 246,6 g

Pektinlösungssprührate: 6,7 g/min

Einlassluft-Temperatur: 80°C.

[0027] Die körnigen Teilchen wurden gesiebt, was die in Tabelle 4 gezeigte Teilchengrößenverteilung ergab.

Tabelle 4

Teilchengröße, µm	%
> 710	0,2
> 500	1,5
> 355	5,2
> 250	17,5
> 125	58,9
< 125	11,1
Insgesamt	100

[0028] Die Körnchen (Fraktion mit 125 bis 750 µm) wurden mit den Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten mit 767 mg Gewicht komprimiert.

[0029] Die Tablettenhärte bei verschiedenen Kompressionskräften ist wie folgt:

Härte (Kompressionskraft): 95 N (5 KN), 132 N (10 KN), 151 N (15 KN), 179 N (20 KN), 177 N (25 KN), 200 N (30 KN).

[0030] Ein Vergleich von Beispiel 3 und Beispiel 4 zeigt, dass Körnchen oder Pulver, die mit Pektin als Bindemittel hergestellt wurden, Präparaten, die mit HPMC hergestellt wurden, im Hinblick auf die Komprimierbarkeit beim Tablettieren weit überlegen sind.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder von Körnchen enthaltend:
 - (a) L-Ascorbinsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
 - (b) Pektin in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung und
 - (c) gegebenenfalls Adjuvantien und Hilfsstoffe in Mengen im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz von L-Ascorbinsäure Natriumascorbat ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das Pektin Citruspektin ist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Pektin in Mengen im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Pektin in Mengen von 0,5 bis 2 Gew.-% vorhanden ist, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung aus 95 bis 99 Gew.-% L-Ascorbinsäure und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und 5 bis 1 Gew.-% Pektin besteht, wobei die beiden Komponenten 100 Gew.-% ergeben.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Form einer komprimierten Tablette.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, enthaltend ein Gleitmittel oder eine Mischung von Gleitmitteln, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe Stearinsäure oder dem Magnesium- oder Calciumsalz davon oder Glycerylbehenat 45 (Compritol 888 ATO), bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 4 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder Anspruch 8 enthaltend Hilfsstoffe, bevorzugt ausgewählt aus dextrinierter Saccharose (Di Pac-Zucker), mikrokristalliner Cellulose oder Stärke.
10. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, das umfasst, dass eine wässrige Aufschlämmung aller Komponenten hergestellt wird, bevorzugt mit einem Feststoffgehalt von 10 bis 70 Gew.-% und bevorzugt 25 bis 50 Gew.-%, und die Aufschlämmung in an sich bekannter Weise sprühgetrocknet wird.
11. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, das umfasst, dass ein Wirbelbett aus L-Ascorbinsäure und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon in einer Wirbelbettrocknungsvorrichtung, die mit einer Sprühvorrichtung ausgestattet ist, gebildet wird, wobei das Wirbelbett durch Luft oder ein Inertgas fluidisiert wird, und Pektin ebenso wie gegebenenfalls Adjuvantien, die in einer geeigneten Menge Wasser gelöst sind, in Form eines zerstäubten Nebels auf die fluidisierten Teilchen gesprüht werden, bis die gewünschte Menge des Pektinbindemittels auf den fluidisierten Teilchen abgelagert worden ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen