



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 30 834 T2** 2005.10.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 914 119 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 30 834.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP97/03172**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 929 209.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/049394**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.06.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.12.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.05.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.10.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/41**

A61K 9/16, A61K 9/20, A61K 31/54

(30) Unionspriorität:

9613470 27.06.1996 GB

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**WAGNER, Frank, Robert, Neshanic Station, US;
KATAKUSE, Yoshimitsu, Hirakata 573-0013, JP;
TAIKE, Takashi, Kobe 651-13, JP; YAMATO, Fujiki,
Takarazuka 665-0045, JP; KOHLMAYER, Manfred,
CH-4053 Basel, CH**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ORALEN DOSIERUNGSFORMEN VON VALSARTAN**

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 Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen, die Valsartan enthalten, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen, die Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCTZ) enthalten.

[0002] Es ist bekannt, dass der Angiotensin II Rezeptorantagonist – Valsartan – wirksam ist bei der Behandlung einer kongestiven Herzinsuffizienz und bei der Verringerung des Blutdrucks unabhängig von Alter, Geschlecht oder Rasse und dass es gut verträglich ist. Seine Kombination mit HCTZ ist auch bekannt für die Behandlung von Hypertonie oder erhöhtem Blutdruck.

[0003] Die orale Verabreichung solcher pharmazeutischer Mittel als Tabletten oder Kapseln besitzt gewisse Vorteile gegenüber einer parenteralen Verabreichung, wie zum Beispiel i. v. oder i. m.: Krankheiten, die die Behandlung mit schmerzhaften injizierbaren Formulierungen benötigt werden, werden als schwerwiegender erachtet als solche Zustände, die mit oralen Darreichungsformen behandelt werden können. Als größerer oder überwiegender Vorteil wird jedoch bei oralen Formulierungen deren Geeignetheit für die Selbstverabreichung erachtet, während parenterale Formulierungen in den meisten Fällen von einem Arzt oder medizinisch ausgebildetem Personal verabreicht werden müssen.

[0004] Valsartan ist jedoch schwierig zu formulieren, und es war bisher nicht möglich, orale Formulierungen in der Form von Tabletten auf einem zuverlässigen und robusten Weg herzustellen.

[0005] Kapseln sind unerwünscht, da große Kapseln verwendet werden müssen, um wirksame Mengen des wirksamen Mittels unterzubringen, das im Fall von Valsartan von geringer Dichte ist und daher ziemlichen Raumbedarf besitzt.

[0006] Die WO 95/24921 ist auf die Verwendung von Valsartan für die Behandlung von diabetischer Nephropathie gerichtet. Eine Hartgelatine kapsel, die Valsartan umfasst, ist offenbart (WO 95/24921, Seite 6).

[0007] Das European Heart Journal (Band 16, Nr. Sup, 1995, Seite 61) offenbart einen Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Valsartan mit Enalapril bei Patienten bei milder bis mittelschwerer primärer oder essentieller Hypertonie. Diese Untersuchung zeigte, dass Valsartan und Enalapril sich nicht signifikant unterscheiden im Hinblick auf die Wirksamkeit oder Nebenwirkungen einschließlich eines trockenen Hustens.

[0008] Chemical Abstracts, Band 124, Nr. 17, 1996, Abstract Nr. 220073 offenbart einen antihypertonischen oder Antihypertonie-Effekt einer Kombination einer Arzneimittelsuspension von Valsartan und Hydrochlorothiazid, Nifedipin oder Propanolol bei spontan hypertensischen Ratten oder Ratten mit spontaner Hypertonie.

[0009] Wir fanden nun eine feste orale Darreichungsform, die Valsartan oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, gegebenenfalls in Kombination mit HCTZ, enthält, die gemäß einem zuverlässigen und robusten Verfahren hergestellt werden kann, wobei die feste orale Darreichungsform klein ist bezogen auf die Menge des verwendeten wirksamen Mittels. Die festen oralen Darreichungsformen sind geringer für eine gegebene Menge eines wirksamen Mittels, als irgendeine der bekannten Formulierungen dieser wirksamen Substanz.

[0010] Gemäß der Erfindung wird ein Verfahren bereitgestellt zur Herstellung einer festen oralen Darreichungsform, die folgendes umfasst

(a) ein wirksames Mittel, enthaltend eine wirksame Menge von Valsartan oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, worin das wirksame Mittel in einer Menge von mehr als 35 Gew.-% bezogen auf die gesamte feste orale Form vorliegt, und

(b) pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe, die geeignet sind für die Herstellung von festen oralen Darreichungsformen;

in Abwesenheit von Wasser durch ein trockenes Pressverfahren, umfassend die folgenden Schritte

(i) ein Zerkleinern des wirksamen Mittels und der pharmazeutischen Zusatzstoffe,

(ii) ein Unterwerfen einer Mischung des zerkleinerten wirksamen Mittels und der zerkleinerten Zusatzstoffe einer Pressung oder einer Kompression durch Pressen der Mischung innerhalb eines Verdichtungskraftbereichs von 25 bis 65 kN bei einer minimalen Verdichtungskraft, um ein Komprimat zu bilden;

(iii) ein Überführen des Komprimats, um ein Granulat zu bilden und

(iv) ein Pressen des Granulats, um die gepresste feste orale Darreichungsform zu bilden. Vorzugsweise liegt das wirksame Mittel in einer Menge von mehr als 35 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 50 Gew.-%, vor,

bezogen auf das Gesamtgewicht der festen oralen Darreichungsform. Insbesondere kann die Menge des wirksamen Mittels in einer Menge von 45 bis 65 Gew.-%, zum Beispiel 57 bis 62 Gew.-%, vorliegen.

[0011] Feste orale Darreichungsformen, die gemäß der Erfindung gebildet werden, ermöglichen die Verabreichung der wirksamen Substanz in einer kleineren oralen Form, als es bisher möglich war für eine gegebene Einheitsdosis des wirksamen Mittels. Außerdem sind die oralen Darreichungsformen, die erhalten werden, stabil sowohl beim Herstellungsverfahren, als auch während der Lagerung, zum Beispiel über einen Zeitraum von 2 Jahren in einer herkömmlichen Verpackung, zum Beispiel in versiegelten oder verschlossenen Aluminiumblisterpackungen.

[0012] Mit "wirksamer Menge" ist die Menge des wirksamen Mittels gemeint, die das Fortschreiten des Zustands, der behandelt wird, stoppt oder verringert, oder die andererseits vollständig oder teilweise heilt oder lindernd auf den Zustand wirkt. Eine solche Menge kann einfach bestimmt werden von einem Fachmann durch Routineexperimente und ohne unzumutbaren Aufwand.

[0013] Bei einer festen oralen Darreichungsform, die gemäß der Erfindung gebildet wird, wobei das wirksame Mittel vollständig aus Valsartan oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon besteht, ist es bevorzugt, wenn das wirksame Mittel in einer Menge von 10 bis 250 mg vorliegt, besonders bevorzugt 40 bis 160 mg, ganz besonders bevorzugt 40 bis 80 mg, zum Beispiel 40, 80 oder 160 mg.

[0014] Das wirksame Mittel Valsartan ist besonders geeignet für eine Kombination mit anderen wirksamen Mitteln, zum Beispiel HCTZ.

[0015] Demzufolge wird in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung eine feste orale Darreichungsform bereitgestellt, die wie oben beschrieben gebildet wird, und die zusätzlich HCTZ als einen Bestandteil des wirksamen Mittels enthält.

[0016] Es wurde gefunden, dass Valsartan, oder ein pharmazeutisch verträgliches oder tolerierbares Salz davon, das in einem Dosisbereich von etwa 10 bis 250 mg mit Hydrochlorothiazid in einem Dosisbereich von etwa 6 bis 60 mg kombiniert wird, geeignet ist für eine wirksamere Behandlung der Hypertonie. Bei diesen oder innerhalb dieser Dosisbereiche der kombinierten wirksamen Mittel, wurde gefunden, dass Valsartan eine größere Wirksamkeit aufweist bei der Verringerung eines erhöhten Blutdrucks auf normale Werte, als wenn es in dem gleichen Dosisbereich bei einer Monotherapie verwendet werden würde. Außerdem ist das diuretische Mittel effektiver oder wirksamer, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Valsartan verabreicht wird, im Vergleich zu einer Monotherapie bei dem angegebenen Dosisbereich. Besonders geeignet ist ein Dosisbereich von etwa 50 und 100 mg Valsartan oder eines pharmazeutisch verträglichen oder tolerierbaren Salzes davon und von etwa 10 bis 30 mg Hydrochlorothiazid. Besonders bevorzugt ist eine Einheitsdosis von etwa 80 mg Valsartan und 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid und 160 mg Valsartan und 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid. Das Gewichtsverhältnis von Valsartan oder eines pharmazeutisch verträglichen oder tolerierbaren Salzes davon zu Hydrochlorothiazid beträgt von etwa 1 : 6 bis etwa 42 : 1, besonders bevorzugt 2 : 1 bis 13 : 1, ganz besonders bevorzugt 2 : 1 bis 10 : 1.

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung einer festen oralen Darreichungsform, die als wirksames Mittel a) enthält eine Einheitsdosis zwischen etwa 10 und 250 mg, insbesondere zwischen etwa 50 und 100 mg von Valsartan oder eines pharmazeutisch verträglichen oder tolerierbaren Salzes davon; und eine Einheitsdosis zwischen etwa 6 und 60 mg, insbesondere zwischen etwa 10 und 30 mg, von Hydrochlorothiazid.

[0018] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen oralen Darreichungsform, die als wirksames Mittel a) enthält eine Einheitsdosis von etwa 80 mg oder 160 mg von Valsartan oder einem pharmazeutisch verträglichen oder tolerierbaren Salz davon; und eine Einheitsdosis von etwa 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

[0019] Die Herstellung von Valsartan ist beschrieben in dem US Patent mit der Nummer 5 399 578. Ein pharmazeutisch verträgliches Salz von Valsartan kann in einer an sich bekannten Art und Weise hergestellt werden. Auf diese Weise werden zum Beispiel Säureadditionssalze erhalten durch Behandlung mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauschmittel. Solche Salze können überführt werden in die freie Säure auf eine herkömmliche Art und Weise durch Behandlung mit einem geeigneten basischen Mittel.

[0020] Valsartan liegt vorzugsweise in seiner freien Form vor, d. h. nicht in einer seiner Salzformen.

[0021] Hydrochlorothiazid ist ein bekanntes therapeutisches Mittel, das geeignet ist bei der Behandlung von Hypertonie.

[0022] Eine feste orale Darreichungsform, die gebildet wird gemäß der Erfindung umfasst Zusatzstoffe, die herkömmlicherweise in den in Frage stehenden Darreichungsformen verwendet werden. Tablettierungshilfsmittel, die herkömmlicherweise bei der Tablettenformulierung verwendet werden, können verwendet werden, und es wird Bezug genommen auf die umfangreiche Literatur auf diesem Gebiet, siehe insbesondere Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe", 4. Ausgabe, ECV Aulendorf 1996. Diese schließen Zerfallhilfsmittel oder Sprengmittel, Bindemittel, Schmiermittel, Gleitmittel, stabilisierende Mittel oder Stabilisatoren, Füllmittel oder Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe und dergleichen ein, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0023] Als Zerfallhilfsmittel oder Sprengmittel kann man insbesondere Ca-CMC, Na-CMC, vernetztes PVP (Crospovidon, Polyplasdone[®] von Kollidon[®] XL), Alginsäure, Natriumalginat und Guar oder Guargummi nennen, wobei besonders bevorzugt vernetztes PVP, Crospovidon, vernetztes CMC und Ac-Di-Sol[®] sind.

[0024] Als Bindemittel kann man insbesondere Stärken nennen, zum Beispiel Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, zum Beispiel Produkte, die bekannt sind unter den eingetragenen Handelsmarken Avicel[®], Filtrak[®], Heweten[®] oder Pharmacel[®], Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, zum Beispiel Hydroxypropylcellulose, die einen Hydroxypropylgehalt von 5 bis 16 Gew.-% aufweist und ein M_w von 80.000 bis 1.150.000, insbesondere 140.000 bis 850.000.

[0025] Als Gleitmittel kann man insbesondere kolloidales Siliciumoxid oder Silica, zum Beispiel Aerosil[®], Magnesiumtrisilicat, gepulverte Cellulose, Stärke, Talk und dreibasiges Calciumphosphat nennen.

[0026] Als Füllstoffe oder Verdünnungsmittel kann man Puderzucker, verdichtbaren oder pressbaren Zucker, Dextrate, Dextrin, Dextrose, Lactose, Mannit, Mikrocellulose nennen, insbesondere mit einer Dichte von etwa 0,45 g/cm³, zum Beispiel Avicel[®], gepulverte Cellulose, Sorbit, Sucrose und Talk.

[0027] Als Schmiermittel oder presserleichternder Zusatz kann man insbesondere Mg-, Al- oder Ca-Stearat, PEG 4000–8000 und Talk nennen.

[0028] Ein oder mehrere dieser Zusatzstoffe können ausgewählt und verwendet werden von einem Fachmann im Hinblick auf die besonders gewünschten Eigenschaften der festen oralen Darreichungsform durch Routineversuche und ohne unzumutbaren Aufwand.

[0029] Die Menge von jedem Typ des eingesetzten Zusatzmittels, zum Beispiel Gleitmittels, Bindemittels, Zerfallhilfsmittels oder Sprengmittels, Füllstoffs oder Verdünnungsmittels und Schmiermittels kann verschieden sein innerhalb der Bereiche, die in der Technik herkömmlich verwendet werden. Daher kann zum Beispiel die Menge des Gleitmittels verschieden sein innerhalb eines Bereichs von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-%, zum Beispiel 0,1 bis 0,5 Gew.-%; die Menge des Bindemittels kann verschieden sein innerhalb eines Bereichs von etwa 10 bis 45 Gew.-%, zum Beispiel 20 bis 30 Gew.-%; die Menge des Zerfallhilfsmittels oder Sprengmittels kann verschieden sein innerhalb eines Bereichs von 2 bis 20 Gew.-%, zum Beispiel 15 Gew.-%; die Menge des Füllstoffs oder Verdünnungsmittels kann verschieden sein innerhalb eines Bereichs von 15 bis 40 Gew.-%; wobei die Menge des Schmiermittels verschieden sein kann innerhalb eines Bereichs von 0,1 bis 5 Gew.-%.

[0030] Es ist charakteristisch oder kennzeichnend für die vorliegenden festen oralen Darreichungsformen, dass sie nur eine relativ geringe Menge an Zusatzstoffen enthalten, gegeben durch den hohen Gehalt des wirksamen Mittels. Dies ermöglicht die Herstellung von physikalisch kleinen Einheitsdarreichungsformen. Die Gesamtmenge der Zusatzstoffe in einer gegebenen Einheitsdarreichungsform kann etwa 65 Gew.-% oder weniger betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen oralen Darreichungsform, insbesondere etwa 50% oder weniger. Vorzugsweise liegt der Gehalt des Zusatzmittels in dem Bereich von etwa 35 bis 55 Gew.-%, besonders bevorzugt 45 bis 55 Gew.-%, zum Beispiel 38 bis 43 Gew.-%.

[0031] Die absoluten Mengen von jedem Zusatzmittel, und die Mengen bezogen auf andere Zusatzmittel sind in ähnlicher Weise abhängig von den gewünschten Eigenschaften der festen oralen Darreichungsform und können auch ausgewählt werden durch einen Fachmann durch Routineexperimente ohne unzumutbaren Aufwand. Zum Beispiel kann die feste orale Darreichungsform ausgewählt werden, um eine beschleunigte

und/oder verzögerte Freisetzung des wirksamen Mittels zu zeigen, mit oder ohne quantitative Steuerung oder Kontrolle der Freisetzung des wirksamen Mittels.

[0032] Daher wird in Fällen bei denen beschleunigte Freisetzung gewünscht ist, zum Beispiel etwa 90% Freisetzung innerhalb eines 10 Minuten dauernden, und insbesondere eines 5 Minuten dauernden Zeitraums, ein Zerfallhilfsmittel oder Sprengmittel, wie zum Beispiel vernetztes Polyvinylpyrrolidon, eingesetzt, zum Beispiel solche Produkte oder Erzeugnisse, die bekannt sind unter den eingetragenen Handelsmarken Polyplasdone[®]XL oder Kollidon[®]CL, insbesondere solche, die ein Molekulargewicht aufweisen, das größer ist als 1.000.000, insbesondere solche die eine Partikelgrößenverteilung von weniger als 400 µm oder weniger als 74 µm aufweisen, oder reaktive Zusatzstoffe (sprudelnde oder Brause- oder aufbrauchende Mischungen), die schnellen Zerfall der Tablette in Gegenwart von Wasser bewirken, zum Beispiel sogenannte Brausetabletten, die eine Säure in fester Form enthalten, typischerweise Zitronensäure, die in Wasser auf eine Base wirkt, die chemisch gebundenes Kohlendioxid enthält, zum Beispiel Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, und Kohlendioxid freisetzt.

[0033] Wohingegen man eine Pelletbeschichtungstechnologie, Wachsmatrixsysteme, Polymermatrixtabletten oder Polymerbeschichtungen, die in der Technik bekannt sind, einsetzen kann, wenn verzögerte Freisetzung gewünscht wird.

[0034] Eine quantitative Steuerung oder Kontrolle der Freisetzung des wirksamen Mittels kann erreicht werden durch herkömmliche Techniken, die in der Technik bekannt sind. Solche Darreichungsformen sind bekannt als orale osmotische Systeme (OROS), beschichtete Tabletten, Matrixtabletten, pressbeschichtete Tabletten, Mehrschichttabletten und dergleichen.

[0035] In einer festen oralen Darreichungsform, wobei das wirksame Mittel vollständig aus Valsartan oder einem pharmazeutisch verträglichen oder tolerierbaren Salz davon besteht, sind bevorzugte Zusatzmittel mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carbaxymethylcellulose (CMC) oder Ca-CMC, Mg-, Ca- oder Al-Stearat, wasserfreies kolloidales Siliciumoxid oder Silica und Talk. Die Mengen des eingesetzten Zusatzmittels sind davon abhängig, wieviel wirksames Mittel verwendet wird. Das Stearat, zum Beispiel Mg-Stearat, wird vorzugsweise eingesetzt in Mengen von 1,0 bis 5,0 Gew.-%, zum Beispiel 1,5 bis 3,0 Gew.-%. Dagegen wird das Siliciumoxid oder Silica vorzugsweise eingesetzt in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%.

[0036] Bei einer festen oralen Darreichungsform, bei der das wirksame Mittel aus einer Kombination von sowohl Valsartan oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, als auch HCTZ besteht, ist es bevorzugt, Zusatzmittel einzusetzen, die ausgewählt sind aus irgendeinem von solchen Zusatzstoffen, die in dem vorhergehenden Absatz genannt sind und vernetztem Polyvinylpyrrolidon. Das Stearat wird vorzugsweise eingesetzt in einer Menge von 1 bis 5 Gew.-%, zum Beispiel 3 Gew.-%. Das Cellulosematerial, zum Beispiel mikrokristalline Cellulose liegt vorzugsweise in einer Menge von 10 bis 30%, zum Beispiel 21% vor. Das Siliciumoxid oder Silica liegt vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%, zum Beispiel 1 Gew.-%, vor. Das vernetzte Polyvinylpyrrolidon liegt vorzugsweise in einer Menge von 10 bis 20 Gew.-%, zum Beispiel etwa 13 Gew.-%, vor. Besonders bevorzugte feste orale Darreichungsformen enthalten als Zusatzstoffe mikrokristalline Cellulose und vernetztes Polyvinylpyrrolidon (PVP).

[0037] Die festen oralen Darreichungsformen, die gemäß der vorliegenden Erfindung gebildet werden, können in der Form von Dragees vorliegen, wobei in diesem Fall die feste orale Darreichungsform mit einer Beschichtung bereitgestellt wird, typischerweise einem Zucker, Schellack oder einer anderen Filmbeschichtung, die in der Technik allesamt herkömmlich verwendet werden. Die Aufmerksamkeit wird außerdem gelenkt auf die unzähligen bekannten Verfahren der Beschichtung, die in der Technik eingesetzt werden, zum Beispiel einer Sprühbeschichtung in einem Wirbelbett oder Fließbett, zum Beispiel nach den bekannten Verfahren unter Verwendung einer Apparatur, die erhältlich ist von Aeromatic, Glatt, Wurster oder Hüttlin, in einer perforierten Pfanne oder Gefäß nach dem Accela Cota Verfahren, oder bis hin zu dem Tauchschwertbeschichtungsverfahren. Die Zusatzmittel, die üblicherweise bei der Konfektionierung verwendet werden, werden bei solchen Verfahren eingesetzt.

[0038] Die festen oralen Darreichungsformen die gemäß der Erfindung gebildet werden, sind geeignet oder brauchbar für die Senkung des Blutdrucks, entweder systolisch oder diastolisch oder beides. Die Zustände, für welche die vorliegende Erfindung geeignet ist, schließen ohne Einschränkung ein die Hypertonie (entweder von dem malignen, primären oder essentiellen, Nierengefäß-, diabetischen, isoliert systolischen oder einem anderen sekundären Typ), kongestive Herzinsuffizienz, Angina (entweder stabil oder instabil), einen Myocardinfarkt, Arteriosklerose, diabetische Nephropathie, diabetische Herzmyopathie, Nierenversagen, periphere

Gefäßkrankung, linke Ventrikelhypertrophie, Gedächtnisstörungen oder -felleistungen (wie zum Beispiel Alzheimer) und einen Schlaganfall.

[0039] Die genaue Dosis des wirksamen Mittels, und die besondere Formulierung, die verabreicht wird, hängen ab von einer Anzahl von Faktoren, zum Beispiel dem Zustand der behandelt wird, der gewünschten Dauer der Behandlung und der Geschwindigkeit oder Rate der Freisetzung des wirksamen Mittels. Zum Beispiel kann die Menge des wirksamen Mittels, die benötigt wird, und die Freisetzungsgeschwindigkeit davon bestimmt werden auf der Basis von bekannten in vitro oder in vivo Techniken, zur Bestimmung, wie lange die Konzentration eines besonderen wirksamen Mittels in dem Blutplasma verbleibt bei einem verträglichen oder tolerierbaren Wert für einen therapeutischen Effekt.

[0040] Die Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung einer festen oralen Darreichungsform bereit, wie oben beschrieben. Solche festen oralen Darreichungsformen können hergestellt werden durch eine Aufarbeitung der Bestandteile a) und b), die oben definiert sind, in geeigneten Mengen, um Einheitsdarreichungsformen zu bilden.

[0041] Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Verfahren bereitgestellt zur Herstellung der festen oralen Darreichungsformen, wie oben beschrieben, wobei diese Ausführungsform die folgenden Schritte umfasst

- i) ein Zerkleinern des wirksamen Mittels und der pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffe,
- ii) ein Unterwerten einer Mischung des zerkleinerten wirksamen Mittels und der Zusatzstoffe einer Pressung oder Kompression, um ein Komprimat zu bilden
- iii) ein Überführen des Komprimats, um ein Granulat zu bilden und
- iv) ein Pressen des Granulats, um die feste orale Darreichungsform zu bilden.

[0042] Das Verfahren wird durchgeführt in Abwesenheit von Wasser, d. h. es ist ein trockenes Press- oder Kompressionsverfahren. Das Verfahren kann unter Bedingungen von Umgebungstemperatur und Umgebungsfeuchtigkeit durchgeführt werden; es ist nicht notwendig, zu gewährleisten, dass das Verfahren in einer trockenen Atmosphäre ausgeführt wird.

[0043] Der anfängliche Zerkleinerungsschritt i) kann nach herkömmlichen Mahlverfahren oder Zerkleinerungsverfahren oder Mikronisationsverfahren durchgeführt werden.

[0044] Das wirksame Mittel und die Zusatzstoffe können entweder einzeln oder zusammen zu Partikelgrößen von etwa 0,1 µm bis etwa 200 µm, vorzugsweise 1,0 µm bis 100 µm, gemahlen werden. Mindestens 90% der Kristalle sowohl des wirksamen Mittels als auch der Zusatzstoffe liegen in diesen Bereichen vor. Partikel von dieser Größe werden erhalten durch herkömmliche Zerkleinerungs- oder Feinmahl- oder Pulverisierungsverfahren, zum Beispiel einem Zerkleinern in einer Luftjetmühle, Hammer- und Sieb-Mühle, Feinprall-Mühle, Kugelmühle oder Vibrator- oder Vibrationsmühle.

[0045] Eine Zerkleinerung oder Mikronisation wird vorzugsweise bewirkt durch bekannte Verfahren unter Verwendung eines Ultraschalldisintegrators, zum Beispiel des Branson Sonifier-Typs, oder durch Rühren einer Suspension mit einem Hochgeschwindigkeitsantrieber, zum Beispiel mit einem Rührer von dem HOMO-REX-Typ.

[0046] Die zerkleinerten Partikel oder Teilchen können gegebenenfalls bei diesem Zustand gesiebt und gemischt werden gemäß bekannten Verfahren.

[0047] Eine Kompression oder ein Pressen, um ein Komprimat zu bilden, benötigt die Verdichtung der trockenen zerkleinerten Bestandteile. Eine Verdichtung kann ausgeführt werden unter Verwendung einer Stoßtechnik oder vorzugsweise Walzenverdichtung. Eine Walzenverdichtungsapparatur ist herkömmlich und setzt im wesentlichen zwei Walzen ein, die jeweils aufeinander zu oder gegeneinander walzen. Ein hydraulischer Dorn oder Stößel zwingt oder drängt eine der Walzen gegen die andere, um eine Verdichtungskraft gegen oder auf die zerkleinerten oder zu zerkleinernden Partikel auszuüben, die in den Rollenverdichter über ein Schraubentransportsystem zugeführt werden.

[0048] Eine Verdichtungskraft von zwischen 25 und 65 kN wird vorzugsweise eingesetzt. Innerhalb dieses Bereichs der Verdichtungskräfte wurde überraschenderweise gefunden, dass für jede besondere Formulierung eine minimale Verdichtungskraft verwendet werden sollte, um eine feste orale Darreichungsform zu erhalten, bei der das Granulat in diskrete oder einzelne Primärteilchen bei einer gewünschten Geschwindigkeit

oder Rate zerfällt, zum Beispiel findet ein Zerfall etwa sechsmal schneller statt bei einer festen oralen Darreichungsform, die oberhalb einer minimalen Verdichtungskraft komprimiert wurde. Eine solch schnelle Zerfallsgeschwindigkeit ist unüblich für Tabletten und ist ähnlich zu der Zerfallsrate einer Kapselformulierung. Die besondere minimale Verdichtungskraft ist abhängig von dem Gehalt des wirksamen Mittels in irgendeiner gegebenen Formulierung und daher auch abhängig von der Menge und der Natur der Zusatzstoffe, die vorliegen.

[0049] Eine feste orale Darreichungsform, enthaltend ein wirksames Mittel, das aus 80 mg Valsartan und 12,5 mg HCTZ besteht, und geeignete Zusatzstoffe in geeigneten Mengen, wird vorzugsweise hergestellt nach einem Verfahren, bei dem die Verdichtungskraft, die eingesetzt wird, um das Komprimat zu bilden, mindestens 30 kN beträgt. Geeignete Zusatzstoffe in geeigneten Mengen für dieses wirksame Mittel können 31,5 mg mikrokristalline Cellulose, 1,5 mg wasserfreies kolloidales Siliciumoxid oder Silica, 4,5 mg Magnesiumstearat und 20 mg vernetztes PVP sein.

[0050] Eine feste orale Darreichungsform, umfassend eine Einheitsdosis von 160 mg Valsartan und 12,5 mg HCTZ und geeigneten Zusatzstoffen in geeigneten Mengen, wird vorzugsweise hergestellt nach einem Verfahren, bei dem die Verdichtungskraft, die eingesetzt wird, um das Komprimat zu bilden, mindestens 25 kN beträgt. Geeignete Zusatzstoffe in geeigneten Mengen für dieses wirksame Mittel können 75,5 mg mikrokristalline Cellulose, 3,0 mg wasserfreies kolloidales Siliciumoxid oder Silica, 9,0 mg Magnesiumstearat und 40 mg vernetztes PVP sein.

[0051] Durch Angabe dieser Information kann ein Fachmann als Adressat die minimale Verdichtungskraft für andere Formulierungen bestimmen unter Verwendung von Routineversuchen und ohne unzu mutbaren Aufwand.

[0052] Die Walzengeschwindigkeit wird eingestellt zwischen 1 und 15 Umdrehungen pro Minute und beträgt vorzugsweise 1,3 bis 7,5 Umdrehungen pro Minute. Nach einem Durchlauf durch die Walzen bildet die verdichtete Masse (das Komprimat) eine dünne Schleife in Abschnitten.

[0053] Das Komprimat kann gesiebt werden und/oder gemahlen werden, um das Granulat herzustellen. Ein Sieben in seiner einfachsten Form schließt das Hindurchdrücken oder Hindurchgeben des Komprimats, das von den Walzen heraustritt, durch ein Sieb unter mechanischem Druck ein. Besonders bevorzugt wird das Komprimat unter Verwendung einer oszillierenden Mühle, zum Beispiel einer MGI 624 Frewitt (Key International, Inc.), gesiebt.

[0054] Das auf diese Weise gebildete Granulat besitzt eine ziemlich breite oder große Teilchengrößenverteilung oder Partikelgrößenverteilung, zum Beispiel von 9 bis 340 µm. Bei diesem Zustand des Walzenverdichtungsverfahrens ist es üblich oder herkömmlich, die Teilchen oder Partikel mit zu geringer oder Untergröße und zu hoher oder Übergröße auszusortieren, und sie aus dem Granulat zu entfernen für ein Recycling oder Wiedereinschleusen oder im Kreis fahren. Auf diese Weise entfernt werden die Teilchen oder Partikel mit zu geringer oder Unter- und zu großer oder Übergröße typischerweise ein- oder mehrfach zusätzlich verdichtet, um die gewünschte Partikelgrößenverteilung des Granulats zu erhalten. Ein solches Verfahren ist zeitaufwendig und erhöht daher die Kosten der Herstellung von festen oralen Darreichungsformen. Außerdem können die zusätzlichen Durchläufe durch den Walzenverdichter unter solch hohen Verdichtungskräften nachteilige Effekte oder Auswirkungen auf das wirksame Mittel haben und auch dazu führen, dass das Granulat weniger geeignet ist zur Pressung oder Kompression in die feste orale Darreichungsform.

[0055] Es wurde jedoch gefunden, dass das Granulat, das zuerst aus dem Walzenverdichter austritt, nach einem Sieben oder Mahlen, und sowohl Partikel mit Über- und Untergröße enthält, tatsächlich zusammengedrückt oder komprimiert werden kann, um feste orale Darreichungsformen zu bilden, ohne Beeinflussung der Eigenschaften der festen oralen Darreichungsform.

[0056] Das Pressen oder die Kompression des Granulats in Tablettenkerne kann ausgeführt werden in einer herkömmlichen Tablettiermaschine, zum Beispiel in einer EK-0 Korsch exzentrischen Tablettiermaschine, oder einer rotierenden Kompressionsmaschine, vorzugsweise bei einer Kompression von mehr als 2 kN. Die Tablettenkerne können verschieden sein in der Form und können zum Beispiel rund, oval, länglich oder rechteckig, zylindrisch oder irgendeine andere geeignete Form aufweisen, und können auch verschieden sein in der Größe in Abhängigkeit von der Konzentration des therapeutischen Mittels. Eine Eigenschaft oder ein Kennzeichen der Tabletten gemäß der Erfindung ist deren geringe Größe, die bezogen ist auf die Menge des wirksamen Mittels, das darin enthalten ist.

[0057] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Tabletten, die erhalten werden durch das Kompressions- oder Pressverfahren, das oben beschrieben ist, leicht oval. Die Ecken der Tabletten können abgeschrägt oder konisch oder kegelförmig oder abgerundet sein.

[0058] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine feste orale Darreichungsform zusammengepresst oder komprimiert in die Form einer Tablette, die eine rechteckige oder längliche Form aufweist, bei der das Verhältnis der Dimensionen oder Ausdehnungen von Länge : Breite : Höhe 2,5 bis 5,0 : 0,9 bis 2,0 : 1,0 beträgt, und bei der vorzugsweise die Grund- oder Boden- und Oberseite der Tablette unabhängig voneinander planar oder konvex gekrümmt oder gebogen sind um die Längsachse; die Seitenflächen planar sind, die Endseiten oder -flächen von irgendeiner Form sein können, und die Ecken gegebenenfalls abgeschrägt, kegelförmig, konisch oder schief oder abgerundet sind.

[0059] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine feste orale Darreichungsform aus dem Granulat zusammengepresst in der Form einer Tablette mit einer länglichen oder rechteckigen Form, bei der die Länge etwa 10,0 bis 11,0 mm beträgt, die Breite etwa 5,0 bis 6,0 mm beträgt, und die Höhe etwa 3,0 bis 4,0 mm beträgt.

[0060] Bei einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine feste orale Darreichungsform aus Granulaten gepresst oder komprimiert in der Form einer Tablette mit einer länglichen oder rechteckigen Form, bei der die Länge etwa 15,0 bis 16,0 mm beträgt, die Breite etwa 6,0 bis 7,0 mm beträgt, und die Höhe etwa 3,5 bis 5,0 mm beträgt.

[0061] Bei einer noch weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine Tablette bereitgestellt, die im Wesentlichen scheibenförmig ist, wobei die Ober- und Unterseiten eine leicht konvexe Oberfläche aufweisen. Vorzugsweise weist die Tablette einen Durchmesser von etwa 8 bis 8,5 mm und eine Tiefe von etwa 3 bis 3,5 mm auf, oder einen Durchmesser von etwa 16 mm und eine Tiefe von etwa 6 mm auf. Die Tabletten können ein Volumen beanspruchen von etwa 0,1 cm³ bis etwa 0,45 cm³, insbesondere 0,2 bis 0,3 cm³, zum Beispiel etwa 0,125 cm³ oder 0,25 cm³.

[0062] Sie können außerdem transparent, farblos oder gefärbt und auch markiert sein, um so diesem Erzeugnis oder Produkt ein individuelles Aussehen zu verleihen, und um sie sofort erkennbar zu machen. Die Verwendung von Farben kann dazu dienen, das Aussehen oder die Erscheinung zu verbessern sowie dazu die Zusammensetzungen anzugeben oder identifizierbar zu machen. Farben, die geeignet sind zur Verwendung in der Pharmazie schließen typischerweise Carotinoide, Eisenoxid oder Chlorophyll ein.

[0063] Es folgt nun eine Reihe von Beispielen, die dazu dienen, um die Erfindung zu veranschaulichen.

Beispiel 1 Formulierung

Valsartan	80,0 mg (53,3%)
Hydrochlorothiazid	12,5 mg (8,3%)
kolloidales wasserfreies Siliciumoxid Aerosil®	1,5 mg (1,0%)
mikrokristalline Cellulose Avicel®	31,5 mg (21,0%)
Polyvinylpyrrolidon CROSPVIDON®	20,0 mg (13,3%)
Magnesiumstearat	<u>4,5 mg (3,0%)</u>
	150,0 mg

Verfahren

[0064] Die Bestandteile außer einer Portion oder eines Teils des Magnesiumstearats werden in einem Behältermischer oder Containermixer gemischt. Das gemischte Material wird gesiebt und vorgemischt für einen weiteren Zeitraum in einem Containermixer. Das gemischte Material wird verdichtet oder zusammengepresst unter Verwendung eines Walzenverdichters (Bepex Pharmapaktor L200/50 P, Hosokawa Micron Group) unter Anwendung einer Verdichtungskraft von 25 bis 65 kN und einer Walzengeschwindigkeit von 1,3 bis 7,5 Umdrehungen pro Minute. Das verdichtete Material wird wieder gesiebt, und der verbleibende Teil oder die verbleibende Portion des Magnesiumstearats wird zugegeben, und letztlich gemischt in einem Containermixer. Dann werden 150 mg der homogenen Mischung zusammengedrückt oder gepresst in Tabletten unter Verwendung von oval geformten Ausstanzeinrichtungen (10 × 5,2 mm).

[0065] Die erhaltenen Tabletten weisen eine Länge von 10,0 bis 10,2 mm, eine Breite von 5,2 bis 5,4 mm und eine Höhe von 3,3 bis 3,9 mm auf.

Beispiel 1a

[0066] Eine feste orale Darreichungsform, die gemäß Beispiel 1 hergestellt ist, wird beschichtet mit einer Film-beschichtungsformulierung:

Cellulose H-P-M683	2,76 mg
Eisenoxid (Gelb) 17268	0,025
Eisenoxid (Rot) 17266	0,025
PEG 8000 (Flocken)	0,5
Talk PH	2,0
Titandioxid PH	0,7
Deionisiertes Wasser	2,5
Ethanol + 5% Isopropylalkohol	20,0

Verfahren

[0067] Das PEG und Cellulose werden in dem deionisierten Wasser gelöst. Die verbleibenden Bestandteile werden in der erhaltenen Lösung suspendiert. Ein Sprühbeschichtungsapparat (Driacoater DRC-500, Powrex Ltd) wird mit der festen oralen Darreichungsform aus Beispiel 1 beladen. Die Beschichtungsformulierung wird in die feste orale Darreichungsform, die in dem Apparat bei 6 bis 12 Umdrehungen pro Minute rotiert, gesprüht. Der Sprühdruck beträgt 1,9 bis 2,2 kg/cm² und die Sprühgeschwindigkeit beträgt 5,9 bis 7,9 g/min.

[0068] Danach wird die beschichtete feste orale Darreichungsform in der Beschichtungsapparatur bei einer Temperatur von 40°C getrocknet bis der Feuchtigkeitsgehalt in der beschichteten festen oralen Darreichungsform weniger als 2,5 Gew.-% beträgt.

[0069] Die erhaltenen Tabletten weisen eine Länge von 10,1 bis 10,3 mm, eine Breite von 5,3 bis 5,5 mm und eine Höhe von 3,4 bis 4,0 mm auf.

Beispiel 2 Formulierung

Valsartan	160,0 mg (53,3%)
Hydrochlorothiazid	12,5 mg (8,3%)
kolloidales wasserfreies Siliciumoxid Aerosil®	3,0 mg (1,0%)
mikrokristalline Cellulose Avicel®	75,5 mg (21,0%)
Polyvinylpyrrolidon CROSPVIDON®	40,0 mg (13,3%)
Magnesiumstearat (FAC I)	9,0 mg (3,0%).
	300,0 mg

[0070] Eine 300,0 mg Tablette wird gebildet gemäß dem Verfahren, das in Beispiel 1 beschrieben ist. Die erhaltenen Tabletten weisen eine Länge auf von 15,0 bis 15,2 mm, eine Breite von 6,0 bis 6,2 mm und eine Höhe von 3,9 bis 4,7 mm.

Beispiel 2a

[0071] Eine feste orale Darreichungsform gemäß Beispiel 2 wird beschichtet mit einer Zusammensetzung (siehe Formulierung unten) gemäß der Verfahrensweise von Beispiel 1a.

Formulierung

Cellulose H-P-M683	5,51 mg
Eisenoxid (Rot) 17266	0,75
PEG 8000 (Flocken)	1,0
Talk PH	3,99
Titandioxid PH	0,75
Deionisiertes Wasser	5,0
Ethanol + 5% Isopropylalkohol	40,0

[0072] Die erhaltenen Tabletten weisen eine Länge von 15,1 bis 15,3 mm, eine Breite von 6,1 bis 6,3 mm und eine Höhe von 4,0 bis 4,8 mm auf.

Beispiel 3 Formulierung

Valsartan	80,0 mg (40%)
Aerosil 200®	10,0 mg (5%)
L-HPC* L-11	87,0 mg (43%)
Magnesiumstearat	3,0 mg (1,5%)
Avicel® PH-301	10,0 mg (5%)
L-HPC* L-21	5,0 mg (2,5%)
Aerosil 200®	1,0 mg (0,5%)
Talk	2,0 mg (1,0%)
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg (1,0%)</u>
	200,0 mg

*Hydroxypropylcellulose

Verfahren

[0073] Die Bestandteile (oberhalb der Linie) werden in einem Containermischer gemischt. Das gemischte Material wird gesiebt und vorgemischt über einen zusätzlichen Zeitraum hinweg in einem Containermischer. Das gemischte Material wird verdichtet unter Verwendung eines Walzenverdichtungsgeräts (Bepex Pharmapaktor L200/50 P, Hosokawa Micron Group) durch Anwendung einer Verdichtungskraft von 25 bis 65 kN und einer Walzengeschwindigkeit von 1,3 bis 7,5 Umdrehungen pro Minute. Das verdichtete Material wird wieder gesiebt und die Bestandteile unterhalb der Linie werden zugegeben und schließlich in einem Containermischer gemischt. Dann werden 200 mg der homogenen Mischung zusammengepresst zu Tabletten unter Verwendung von ovalförmigen Ausstanzformen (10 × 5,2 mm). Die erhaltenen Tabletten haben einen Durchmesser von 8,5 mm und eine Dicke von 3,9 mm.

Beispiel 3A Filmbeschichtung

Titandioxid	1,00 mg
TC-5R*	3,68 mg
PEG 6000	0,66 mg
Talk	<u>2,66 mg</u>
	8,00 mg

* = Hydroxypropylmethylcellulose.

Verfahren

[0074] Die Filmbeschichtung wird auf die feste orale Darreichungsform von Beispiel 3 gemäß der Verfahrensweise von Beispiel 1a angewendet.

[0075] Die beschichtete Tablette weist einen Durchmesser von 8,6 mm und eine Dicke von 4,0 mm auf.

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung einer gepressten festen oralen Darreichungsform, die folgendes umfasst
 - ein wirksames Mittel, enthaltend eine wirksame Menge von Valsartan oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, worin das wirksame Mittel in einer Menge von mehr als 35 Gew.-% bezogen auf die gesamte feste orale Form vorliegt, und
 - pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe, die geeignet sind für die Herstellung von festen oralen Darreichungsformen;
 in Abwesenheit von Wasser durch ein trockenes Pressverfahren, umfassend die folgenden Schritte
 - ein Zerkleinern des wirksamen Mittels und der pharmazeutischen Zusatzstoffe,
 - ein Unterwerfen einer Mischung des zerkleinerten wirksamen Mittels und der zerkleinerten Zusatzstoffe einer Pressung oder einer Kompression durch Pressen der Mischung innerhalb eines Verdichtungskraftbereichs von 25 bis 65 kN bei einer minimalen Verdichtungskraft, um ein Komprimat zu bilden;
 - ein Überführen des Komprimats, um ein Granulat zu bilden und

(iv) ein Pressen des Granulats, um die gepresste feste orale Darreichungsform zu bilden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wirksame Mittel in einer Menge von 40 bis 65 Gew.-% vorliegt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wirksame Mittel in einer Menge von 45 bis 65 Gew.-% vorliegt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wirksame Mittel in einer Menge von mehr als 50 Gew.-% vorliegt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei Valsartan in einer Einheitsdosis von 40 mg, 80 mg oder 160 mg vorliegt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, das als wirksames Mittel zusätzlich Hydrochlorothiazid (HCTZ) umfasst.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei Valsartan in einem Dosisbereich von 10 bis 250 mg und HCTZ in einem Dosisbereich von 6 bis 60 mg vorliegt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei Valsartan in einer Einheitsdosis zwischen 10 und 250 mg und HCTZ in einem Einheitsdosisbereich zwischen 6 und 60 mg vorliegt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei Valsartan in einer Einheitsdosis von 80 oder 160 mg und HCTZ in einer Einheitsdosis von 12,5 mg vorliegt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei Valsartan in einer Einheitsdosis von 80 mg und HCTZ in einer Einheitsdosis von 12,5 mg oder 25 mg vorliegt, oder worin Valsartan in einer Einheitsdosis von 160 mg und HCTZ in einer Einheitsdosis von 12,5 mg oder 25 mg vorliegt.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Zerfallhilfsmittel oder Tablettensprengmittel oder Aufschlussmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ca-CMC, Na-CMC, vernetztem PVP, Alginsäure, Natriumalginat, Guar und vernetzter CMC.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei das Zerfallhilfsmittel in einer Menge von 2 bis 20 Gew.-% vorliegt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, wobei das Zerfallhilfsmittel Crospovidon ist.
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, wobei das Zerfallhilfsmittel vernetztes PVP ist.
15. Verfahren gemäß Anspruch 14, wobei vernetztes PVP in einem Bereich von 10 bis 20 Gew.-% vorliegt.
16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusatzstoffe einen Binder oder ein Bindemittel umfassen.
17. Verfahren gemäß Anspruch 16, wobei der Binder ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Stärken, wie zum Beispiel Kartoffelstärke, Weizenstärke und Maisstärke, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.
18. Verfahren gemäß Anspruch 16 oder 17, wobei der Binder in einer Menge von 10 bis 45 Gew.-% vorliegt.
19. Verfahren gemäß Anspruch 18, wobei der Binder in einem Bereich von 20 bis 30 Gew.-% vorliegt.
20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei der Binder mikrokristalline Cellulose ist.
21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 10, wobei mikrokristalline Cellulose in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-% vorliegt.
22. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusatzstoffe ein Gleitmittel umfassen.
23. Verfahren gemäß Anspruch 22, wobei das Gleitmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus kolloidalem Siliciumoxid oder Silica, Magnesiumtrisilicat, gepulverter Cellulose, Stärke, Talk und dreibasigem Calciumphosphat.

24. Verfahren gemäß Anspruch 23, wobei das Gleitmittel kolloidales Siliciumoxid ist.
25. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 24, wobei das Gleitmittel in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-% vorliegt.
26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusatzstoffe ein Schmiermittel oder einen presserleichternden Zusatz umfassen.
27. Verfahren gemäß Anspruch 26, wobei das Schmiermittel oder der presserleichternde Zusatz ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Mg-, Al-, Ca-Stearat, PEG 4000–8000 und Talk.
28. Verfahren gemäß Anspruch 27, wobei das Schmiermittel oder der presserleichternde Zusatz Mg-Stearat ist.
29. Verfahren gemäß Anspruch 28, wobei Mg-Stearat in einer Menge von 1 bis 5 Gew.-% vorliegt.
30. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusatzstoffe einen Füllstoff oder Füller oder ein Verdünnungsmittel umfassen.
31. Verfahren gemäß Anspruch 30, wobei der Füller oder das Verdünnungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Puderzucker, verdichtbarem oder pressbarem Zucker, Dextraten, Dextrin, Dextrose, Lactose, Mannit, Mikrocellulose, gepulverte Cellulose, Sorbit, Sucrose und Talk.
32. Verfahren gemäß Anspruch 31, wobei der Füller oder das Verdünnungsmittel mikrokristalline Cellulose ist.
33. Verfahren gemäß Anspruch 32, wobei der Füller oder das Verdünnungsmittel in einem Bereich von 15 bis 40 Gew.-% vorliegt.
34. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Zerkleinerungsschritt (i) durchgeführt wird, so dass das wirksame Mittel und die Zusatzstoffe, mit einer Partikelgröße von einzeln oder zusammen von 0,1 bis 200 µm erhalten werden, wobei mindestens 90% der Kristalle in diesem Bereich vorliegen.
35. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei die feste orale Darreichungsform 80 mg Valsartan und 12,5 HCTZ enthält, und wobei für den Pressschritt (ii), um ein Komprimat zu bilden, ein Verdichtungsdruck oder eine Verdichtungskraft von mindestens 30 kN verwendet wird.
36. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Bildung eines Granulats zu einem Granulat führt, das eine Partikelgröße von 9 bis 340 µm aufweist.
37. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 35, wobei die erhaltenen Tablettenkerne eine runde, ovale, rechteckige oder längliche oder zylindrische Form aufweisen.
38. Verfahren gemäß Anspruch 37, wobei die rechteckigen oder länglichen Tabletten eine Länge von 10 bis 11 mm, eine Breite von 5 bis 6 mm und eine Höhe von 3 bis 4 mm aufweisen.
39. Verfahren gemäß Anspruch 37, wobei die rechteckigen oder länglichen Tabletten eine Länge von 15 bis 16 mm, eine Breite von 6 bis 7 mm und eine Höhe von 3,5 bis 5 mm aufweisen.
40. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 39, wobei die Tabletten ein Volumen von 0,1 bis 0,45 cm³ in Anspruch nehmen.
41. Verfahren zur Herstellung eines Komprimats, wobei das Verfahren umfasst ein Unterwerfen einer Mischung des zerkleinerten wirksamen Mittels und der zerkleinerten Zusatzstoffe gemäß Anspruch 1 einer Pressung oder Kompression durch Pressen oder Zusammendrücken der Mischung innerhalb eines Verdichtungskraftbereichs von 25 bis 65 kN bei einer minimalen Verdichtungskraft.
42. Verfahren gemäß Anspruch 6, wobei die feste orale Darreichungsform ist:

Valsartan	80,0 mg (53,3%)
Hydrochlorothiazid	12,5 mg (8,3%)
kolloidales wasserfreies Siliciumoxid	1,5 mg (1,0%)
mikrokristalline Cellulose	31,5 mg (21,0%)
Polyvinylpyrrolidon	20,0 mg (13,3%)
Magnesiumstearat	4,5 mg (3,0%).

43. Verfahren gemäß Anspruch 6, wobei die feste orale Darreichungsform ist:

Valsartan	160,0 mg (53,3%)
Hydrochlorothiazid	12,5 mg (8,3%)
kolloidales wasserfreies Siliciumoxid	3,0 mg (1,0%)
mikrokristalline Cellulose	75,5 mg (21,0%)
Polyvinylpyrrolidon	40,0 mg (13,3%)
Magnesiumstearat	9,0 mg (3,0%).

44. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die feste orale Darreichungsform ist:

Valsartan	80,0 mg (40%)
kolloidales Siliciumoxid 200	10,0 mg (5%)
L-HPC* L-11	87,0 mg (43%)
Magnesiumstearat	3,0 mg (1,5%).
mikrokristalline Cellulose 301	10,0 mg (5%)
L-HPC* L-21	5,0 mg (2,5%)
kolloidales Siliciumoxid 200	1,0 mg (0,5%)
Talk	2,0 mg (1,0%)
Magnesiumstearat	2,0 mg (1,0%)
*Hydroxypropylcellulose.	

Es folgt kein Blatt Zeichnungen