



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 04 403 T2 2006.05.04**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 297 825 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 04 403.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 256 741.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **27.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/14 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**966441                      28.09.2001                      US**

(73) Patentinhaber:

**McNeil-PPC, Inc., Skillman, N.J., US**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Szymczak, Christopher E., Marlton, US; Walter,  
James T., Ambler, US**

(54) Bezeichnung: **Feste orale Dosierungsform von Simethicon**

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**

## BEREICH DER ERFINDUNG

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine schüttfähige Zusammensetzung, die Simethicon und ein Adsorptionsmittel zur Bildung einer festen Dosierungsform, wie etwa feste orale Dosierungsformen, und damit zusammenhängende Verfahren umfaßt.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Aktive Wirkstoffe, z.B. pharmazeutisch oder ernährungsphysiologisch aktive Wirkstoffe und derartiges, die zur oralen Verabreichung vorgesehen sind, werden oft in einer festen Form als Tabletten, Kapseln, Pillen, Pastillen oder Granulate verfügbar gemacht. Orale Dosierungsformen werden als ganzes geschluckt, im Mund zerkaut, im Mund zerfallen gelassen und geschluckt oder sublingual aufgelöst.

**[0003]** Wenn Simethicon oral verabreicht wird, wird es als ein Zusatz bei der symptomatischen Behandlung von Flatulenz, funktioneller Magenblähung und postoperativen Schmerzen infolge von Gasentwicklung verwendet. Die klinische Anwendung von Simethicon beruht auf seinen Eigenschaften als Antischaummittel. Silikon-Antischaummittel verteilen sich über die Oberfläche wäßriger Flüssigkeiten, wobei sie einen Film mit niedriger Oberflächenspannung bilden und dadurch ein Kollabieren von Schaumblasen verursachen. Deshalb wird Simethicon zur Selbstmedikation in „over-the-counter“-Zubereitungen als ein Mittel gegen Flatulenz verwendet, um Symptome, die im allgemeinen als Gas bezeichnet werden, einschließlich Aufblähen des oberen Gastrointestinaltrakts Druck, Völle und Völlegefühl, zu lindern. Es wird häufig mit anderen medikamentösen Behandlungen von Beschwerden im Gastrointestinaltrakt, wie etwa Antacida, Antispasmodika oder Verdauungsenzymen, kombiniert, und verschiedene Simethicon-Zubereitungen sind früher offenbart worden.

**[0004]** Simethicon kann oral als eine flüssige Zubereitung oder als eine Festform für beispielsweise Kapseln, kaubare oder schluckbare Tabletten verabreicht werden. Der Vorteil von Tabletten gegenüber Flüssigkeiten liegt in der Mitnahmefähigkeit. Die Vorteile schluckbarer Tabletten gegenüber kaubaren Tabletten schließen die Einfachheit der Aufnahme und die fehlende Notwendigkeit von Geschmack ein. Beschichtete Tabletten werden als schluckbare Tabletten bevorzugt.

**[0005]** Historisch gesehen ist man beim Herstellen fester Dosierungsformen von Simethicon auf Schwierigkeiten gestoßen beim Versuch, wesentliche Mengen des flüssigen Simethicons in die feste Endmischung zur Tablettierung aufzunehmen. Die Schwierigkeit hat darin bestanden, eine ausreichende Fließfähigkeit zur Verarbeitung und einen ausreichenden Zusammenhalt zur Kompaktierung, insbesondere für eine direkte Tablettierung durch Kompression, zu erzielen, sodaß die Tablette den Anforderungen der weiteren Verarbeitung, z.B. Filmbeschichtung, Eintauchen in Gelatine, Drucken, Verpacken und derartiges, standhalten wird. Auf ähnliche Weise ist man beim Sicherstellen, daß die visköse Flüssigkeit Simethicon einheitlich innerhalb der gesamten festen Formulierung verteilt ist und nach Verabreichung schnell zerfällt, auf Schwierigkeiten gestoßen.

**[0006]** Das japanische Patent Nr. SHO 39[1961]-46451 von Kitsusho Yakuhin Kogyo KK offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Simethicon-Tabletten durch Mischen und Granulieren von Simethicon mit Aluminiumsilikat, Magnesiumaluminiummetasilikat, und Magnesiumsilikat. Insbesondere erfordert die Formulierung, die durch das oben genannte japanische Patent offenbart wird, mindestens 25% Simethicon und 75% oder mehr Silikat, Bindemittel und Dispersionsmittel. Als Bindemittel werden Stärke und Laktose offenbart. Als Dispersionsmittel wird Carboxymethylzellulose offenbart. Weiterhin offenbart das oben genannte japanische Patent, daß wenn die Menge an Simethicon 25% übersteigt, ein Teil des Simethicons fortgetragen werden kann, weshalb ist die Verarbeitungsfähigkeit zur Tablette nicht wie gewünscht ist.

**[0007]** JP 5097681 von Horii Yakuhin Kogyo KK offenbart eine Zubereitung, worin Simethicon an Magnesiumaluminatmetasilikat und Dextrin adsorbiert ist. Dann wurde ein Hilfsstoff zugesetzt und die Zubereitung tablettiert. Nach dem Tablettieren wurde eine Hydroxypropylmethylzellulose-Pthalat-Beschichtung zugegeben, gefolgt durch Auftragen von weiterem Simethicon und Gelatine. Die Menge an Simethicon in der fertigen Tablette betrug ungefähr 15%.

**[0008]** Das US-Patent Nr. 4,906,478 offenbart eine Simethicon-Zubereitung, die eine pulverisierte Kombination aus partikulärem Kalziumsilikat und Simethicon einschließt. Das US-Patent Nr. 5,073,384 offenbart Simethicon-Zubereitungen, die Kombinationen aus wasserlöslichem agglomeriertem Maltodextrin und Simethicon einschließen. Das US-Patent Nr. 5,458,886 offenbart eine schüttfähige granuläre Zusammensetzung, die Ti-

tandioxid mit einer bestimmten Partikelgröße und Oberflächenausdehnung in Kombination mit Simethicon einschließt.

**[0009]** JP 56169622 offenbart angeblich die Adsorption von 400 g Di-Me-Polysiloxan an 200 g Mg-Aluminat und die Verwendung des sich ergebenden Pulvers, um Tabletten herzustellen.

**[0010]** Das US-Patent Nr. 6,103,260 beschreibt eine Beimischung von Simethicon und entweder einem granulären wasserfreien tribasischen Kalziumphosphat oder dibasischem Kalzium, oder beidem, wobei die Beimischung zu einer einheitlichen granulären Zusammensetzung mit einer Partikelgröße von nicht mehr als 1000 Micron erfolgt, die zur Kompression in eine feste Dosierungsform zur oralen Verabreichung geeignet ist. Während eine Menge von Simethicon in der fertigen Zusammensetzung von 10% bis 50% offenbart wurde, betrug das Gewicht der fertigen Tablette mehr als 1000 mg.

**[0011]** Was benötigt wird, ist deshalb eine schüttfähige komprimierbare Zusammensetzung, die Simethicon enthält, zur Bildung einer festen Dosierung, wobei entweder große Mengen an Simethicon oder kleinere feste Dosierungsformen, welche die selbe Menge an Simethicon enthalten, darin aufgenommen werden können.

**[0012]** Überraschenderweise ist festgestellt worden, daß die Verwendung von verkieselter mikrokristalliner Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat als Substrate, woran Simethicon oder ein anderes Öl oder eine andere aktive Flüssigkeit adsorbiert, eine solche Zusammensetzung verfügbar macht. Folglich macht die vorliegende Erfindung eine schüttfähige, komprimierbare Zusammensetzung verfügbar, die Simethicon zur Bildung einer festen Dosierungsform enthält, die entweder einen größeren prozentualen Anteil an Simethicon enthält, während diejenige Größe, die zuvor möglich war, im wesentlichen beibehalten oder das selbe prozentuale Gewicht von Simethicon in einer geringeren Größe verwendet wird. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung derartige feste orale Dosierungsformen und damit zusammenhängende Verfahren.

#### KURZFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** Die vorliegende Erfindung macht eine Zusammensetzung zum Bilden einer komprimierten festen Dosierungsform verfügbar, die eine schüttfähige (rieselfähige, „frei fließende“), komprimierbare Beimischung von Simethicon, ein Adsorptionsmittel und wahlweise einen aktiven Wirkstoff umfaßt, wobei das Gewichtsverhältnis von Simethicon zu Adsorptionsmittel mindestens ungefähr 1:2,22 beträgt und das Adsorptionsmittel verkieselte mikrokristalline Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat umfaßt. Ebenfalls eingeschlossen sind feste Dosierungsformen, die eine komprimierte Beimischung von Simethicon, verkieselte mikrokristalline Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat und wahlweise einen aktiven Wirkstoff umfassen, wobei das Simethicon an der verkieselten mikrokristallinen Zellulose und an dem Magnesiumaluminometasilikat adsorbiert ist.

#### GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0014]** Der Begriff „Wirkstoff“ („active agent“ wird hier in einem weiten Sinn verwendet und umfaßt jedes Material, das durch das System eingetragen oder mit dem System mitgeführt werden kann. Beispielsweise kann der Wirkstoff ein pharmazeutisch oder ein ernährungsphysiologisch wirksamer Wirkstoff, ein Vitamin, ein Nahrungsergänzungsmittel, ein Nährstoff oder ähnliches oder Kombinationen davon sein.

**[0015]** Die Wirkstoffe, die hier nützlich sind, können aus Klassen der folgenden therapeutische Kategorien ausgewählt sein: ACE-Hemmer; Alkaloide; Antacida; Analgetika; anabolische Mittel; Arzneistoffe gegen Angina; anti-allergische Wirkstoffe; Mittel gegen Arrhythmie; Antiasthmatica; Antibiotika; Mittel gegen Cholesterinämie; Anticonvulsiva; Anticoagulanzen; Antidepressiva; anti-diarrhoisch wirkende Zubereitungen; Antiemetika; Antihistaminika; Antihypertensiva; Antiinfektiosa; anti-inflammatorische Mittel; Antilipidemika; Antimanika; anti-Migräne-Wirkstoffe; Mittel gegen Brechreiz; Antipsychotika; Mittel gegen Schlaganfall; antithyroide Zubereitungen; anabolische Arzneistoffe; Mittel gegen Fettleibigkeit; Antiparasitika; Antipsychotika; Antipyretika; Antispasmodika; Antithrombotika; Mittel gegen Tumoren; Antitussiva; Mittel gegen Ulcera; anti-urikämisch wirkende Mittel; anxiolytische Mittel; Appetitstimulanzien; Appetitzügler; beta-blockierende Mittel; Bronchodilatoren; kardiovaskuläre Mittel; cerebrale Dilatoren; chelatierende Mittel; Cholecystokinin-Antagonisten und -Agonisten; chemotherapeutische Mittel; Kognitionsaktivatoren; Contraceptiva; Coronardilatoren; Hustendämpfer; Decongestionsmittel; Deodorantien; dermatologische Mittel; Diabetes-Mittel; Diuretika; Emollienzen; Enzyme; erythropoetische Arzneistoffe; Expectorantien; Fertilitätsmittel; Fungicide; gastrointestinal wirksame Mittel; Wachstumsregulatoren; Hormonersatzmittel; hyperglykämische Mittel; hypoglykämische Mittel; Ionenaustauschharze; Laxativa; Migränebehandlungen; Mineralergänzungsmittel; Mucolytika, Narcotika; Neuroleptika; neuromuskuläre Arzneistoffe; nicht-steroidale anti-inflammatorisch wirkende Mittel (NSAIDs); Nahrungszusät-

ze; Vasodilatoren der Peripherie; Polypeptide; Prostaglandine; Psychotropika; Renininhibitoren; respiratorische Stimulantien; Sedativa; Steroide; Stimulantien; Sympatholytika; thyroide Zubereitungen; Beruhigungsmittel; Uterusrelaxantien; Vaginalzubereitungen; Vasoconstrictoren; Vasodilatoren; Vertigo-Mittel; Vitamine; Wundheilungsmittel; und andere.

**[0016]** Aktive Wirkstoffe, die im Zusammenhang mit der Erfindung verwendet werden können, schließen folgende ein, ohne darauf beschränkt zu sein: Acetaminophen; Essigsäure; Acetylsalicylsäure, einschließlich ihrer gepufferten Formen; Acrivastin; Albuterol und seine Sulfate; Alkohol; alkalische Phosphatase; Allantoin; Aloe; Aluminumacetat, Carbonat, Chloralhydrat; Alprazolam; Aminosäuren; Aminobenzoesäure; Amoxicillin; Ampicillin; Amsacrin; Amsalog; Anethol; Ascorbinsäure; Aspartam; Astemizol; Atenolol; Azatadin und sein Maleat; Bacitracin; Peru-Balsam; Beclomethasondipropionat; Benzocain; Benzoesäure; Benzophenone; Benzoylperoxid; Benzchinamid und sein Hydrochlorid; Bethanechol; Biotin; Bisacodyl; Bismutsubsalicylat; Bornylacetat; Brompheniramin und sein Maleat; Buspiron; Coffein; Calamin; Calciumcarbonat, Caseinat und Hydroxid; Kampfer; Captopril; Carmustin; Cascara sagrada; Rhizinusöl; Cefaclor; Cefadroxil; Cephalexin; Centrizin und sein Hydrochlorid; Cetirizin; Cetylalkohol; Cetylpyridiniumchlorid; chelatierte Mineralien; Chloramphenicol; Chlorcyclizin-Hydrochlorid; Chlorhexidingluconat; Chloroxylenol; Chloropentostatin; Chlorpheniramin und seine Maleat- und Tannatsalze; Chlorpromazin; Cholestyraminharz; Cholinbitartrat; Chondrogenese-stimulierendes Protein; Cimetidin; Cinnamedrin-Hydrochlorid; Citalopram; Zitronensäure; Clarithromycin; Clemastin und sein Fumarat; Clonidin; Clofibrat; Kakaobutter; Lebertran; Codein und sein Fumerat und Phosphat; Cortisonacetat; Ciprofloxacin-HCl; Cyanocobalamin; Cyclizinhydrochlorid; Cyproheptadin; Danthron; Dexbrompheniraminmaleat; Dextromethorphan und seine Hydrohalogenide; Diazepam; Dibucain; Dichloralphenazon; Difenac-Natrium; Digoxin; Dihydroergotamin und seine Hydrogenate/Mesylate; Diltiazem; Dimethicon; Dioxymetazon; Diphenhydramin und sein Zitronensäuresalz; Diphenhydramin und seine Hydrochloride; Divalproex und seine Alkalimetallsalze; Docusat-Kalzium, -Kalium und -Natrium; Doxycyclinhydrat; Doxylaminsuccinat; Dronabinol; Efaroxan; Enalapril; Enoxacin; Ergotamin und sein Tartrat; Erythromycin; Estropipat; Ethinylöstradiol; Ephedrin; Epinephrinbitartrat; Erythropoetin; Eucalyptol; Famotidin; Fenopropfen und seine Metallsalze; Eisenfumarat, -Gluconat und -Sulfat; Fexofenadin; Fluoxetine; Folsäure; Fosphenytoin; 5-Fluoruracil (5-FU); Fluoxetin; Flurbiprofen; Furosemid; Gabapentin; Gentamicin; Gemfibrozil; Glipizid; Glycerin; Glycerinstearat; Granisetron; Griseofulvin; Wachstumshormon; Guaifenesin; Hexylresorcinol; Hydrochlorthiazid; Hydrocodon und seine Tartrate; Hydrocortison und seine Acetate; 8-Hydroxychinolinsulfat; Hydroxyzin und sein Pamoat- und Hydrochlorsalze; Ibuprofen; Indomethacin; Inositol; Insulin; Jod; Ipecac; Eisen; Isosorbid und seine Mono- und Dinitrate; Isoxicam; Ketamin; Kaolin; Ketoprofen; Milchsäure; Lactase, Lanolin; Lecithin; Leuprolidacetat; Lidocain und sein Hydrochlorsalz; Lisinopril; Liotrix; Loperamid; Loratadin; Lovastatin; luteinisierendes Hormon; LHRH (luteinisierendes Hormon-Ersatzhormon); Magnesiumcarbonat, -hydroxid, -salicylat und -trisilikat; Meclicin; Mefenaminsäure; Meclofenaminsäure; Meclofenamat-Natrium; Medroxyprogesteronacetat; Methenaminmandelat; Menthol; Meperidinhydrochlorid; Metaproterenolsulfat; Methscopolamin und seine Nitrate; Methysergid und sein Maleat; Methylnicotinat; Methylsalicylat; Methylzellulose; Methsuximid; Metoclopramid und seine Halogenide/Hydrate; Metronidazol; Metoproltartrat; Miconazolnitrat; Mineralöl; Minoxidil; Morphin; Naproxen und seine Alkalimetallnatriumsalze; Nifedipin; Neomycinsulfat; Niacin; Niacinamid; Nikotin; Nicotinamid; Nimesulid; Nitroglycerin; Nonoxynol-9; Norethindron und sein Acetat; Nystatin; Octoxynol; Octoxynol-9; Octyldimethyl-PABA; Octylmethoxycinnamat; Olsalazin; mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren; Omeprazol; Ondansetron und sein Hydrochlorid; Oxolininsäure; Oxybenzon; Oxtriphyllin; para-Aminobenzoesäure (PABA); Padimat-O; Paramethadion; Pentostatin; Pfefferminzöl; Pentaerythritoltetranitrat; Pentobarbitalnatrium; Perphenazin; Phenelzinesulfat; Phenindamin und sein Tartrat; Pheniraminmaleat; Phenobarbital; Phenol; Phenolphthalein; Phenylephrin und seine Tannate und Hydrochloride; Phenylpropanolamin; Phenytoin; Pirmenol; Piroxicam und seine Salze; Polydimethylsiloxane; Polymixin B-Sulfat; Natriumchlorid und -nitrat; Prazepam; Procainamidhydrochlorid; Procatamol; Promethazin und sein Hydrochlorid; Propoxyphen und sein Hydrochlorid und Napsylat; Pramiracetam; Pramoxine und sein Hydrochloridsalz; Prochlorperazin und sein Maleat; Propranolol und sein Hydrochlorid; Promethazin und sein Hydrochlorid; Propranolol; Pseudoephedrin und seine Sulfate und Hydrochloride; Pyridoxin; Pyloramin und seine Hydrochloride und Tannate; Quinapril; Quinidingluconat und Sulfat; Quinestrol; Ranitidin; Resorcinol; Riboflavin; Salicylsäure; Scopolamin; Sesamöl; Haifischlebertran; Simethicon; Natriumbicarbonat, -citrat und -fluorid; Sucralfat; Sulfamethoxazol; Sulfasalazin; Schwefel; Sumatriptan und sein Succinat; Tacrin und sein Hydrochlorid; Theophyllin; Terfenadin; Thiethylperazin und sein Maleat; Timolol und sein Maleat; Tioperidon; Tramadol; Trimetrexat; Triazolam; Tretinoin; Tetracyclin-Hydrochlorid; Tolmetin; Tolnaftat; Triclosan; Trimethobenzamid und sein Hydrochlorid; Tripelennamin und sein Hydrochlorid; Triprolidin-Hydrochlorid; Undecylensäure; Vancomycin; Verapamil-Hydrochlorid; Vidarabinphosphat; Vitamine und Mineralien; Zaubernuß; Xylometazolin-Hydrochlorid; Zink; Zinksulfat; Zinkundecylenat. Wirkstoffe können weiterhin folgende einschließen, ohne darauf beschränkt zu sein. Nahrungsmittelsäuren; unlösliche Metall- und Mineralhydroxide, Carbonate, Oxide, Polycarbophile und Salze davon; Adsorbate von Wirkstoffen an einer Magnesiumtrisilikatbasis und einer Magnesiumaluminiumsilikatbasis und Mischungen da-

von. Mischungen und pharmazeutisch akzeptable Salze von diesen und anderen Wirkstoffen können verwendet werden.

**[0017]** Beispiele geeigneter Wirkstoffe schließen stimulierende Laxativa, wie etwa Bisacodyl, Cascara sagrada, Danthron, Senna, Phenolphthalein, Aloe, Rizinusöl, Ricinoleinsäure, und Dehydrocholsäure, und Mischungen davon; antisekretorische Mittel; H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, wie etwa Famotadin, das kommerziell verfügbar ist von McNeil-PPC, Inc. unter der Marke PEPCID; Protonenpumpen-Inhibitoren; Cytoprotectiva des Gastrointestinaltrakts, wie etwa Sucraflat und Misoprostol; Prokinetika des Gastrointestinaltrakts, wie etwa Prucaloprid, Antibiotika gegen *H. pylori*, wie etwa Clarithromycin, Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol; Antidiarrhoika, wie etwa Diphenoxylat und Loperamid, das kommerziell erhältlich ist von McNeil-PPC, Inc. unter der Marke IMMIDIUM; Glycopyrrolat, wie etwa Robinul; Antiemetika, wie etwa Ondansetron, Analgetika, wie etwa Mesalamin, kommerziell erhältlich unter der Marke ASACOL, Aspirin und Salicylsäure; und Mischungen davon, ein.

**[0018]** In einer Ausführung kann der zusätzliche Wirkstoff ausgewählt sein aus Bisacodyl, Famotadin, Prucaloprid, Diphenoxylat, Loperamid, Lactase, Mesalamin, Bismuth (Wismut) und pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern, Isomeren und Mischungen davon.

**[0019]** In einer weiteren Ausführung kann der zusätzliche Wirkstoff ausgewählt sein aus Acetaminophen, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Cyclobenzaprin, Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib und pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern, Isomeren und Mischungen davon.

**[0020]** Beispiele geeigneter Polydimethylsiloxane, die Dimethicon und Simethicon einschließen, ohne darauf beschränkt zu sein, sind jene, die in den US-Patenten Nr. 4,906,478, 5,275,822 und 6,103,260 offenbart werden. Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff Simethicon die größere Klasse von Polydimethylsiloxanen, einschließlich Simethicon und Dimethicon.

**[0021]** Eine geeignete Lactase zur Verwendung im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung schließt folgende ein: eine Lactase, isoliert aus *Saccharomyces lactis*, hergestellt durch Gist-Brocade in Delft, Holland, und vertrieben durch Enzyme Development Corporation, New York, N.Y.; eine Lactase aus *Aspergillus oryzae*, Lactase Y-400, hergestellt durch K. K. Yakult Honsha; eine Lactase aus *Aspergillus oryzae*, Plexazym LA 1, hergestellt durch Roehm GmbH; eine Lactase aus *Aspergillus oryzae*, hergestellt durch Shinnihon Kagaku Kogyo Co.; eine Lactase aus *Kluyveromyces fragilis*, hergestellt durch Sturges Enzymes, Selby, North Yorkshire, England; eine Lactase aus *Aspergillus oryzae*, Takamine-Lactase, hergestellt durch Miles Laboratories, Inc., Elkhart, IN.; eine Lactase aus *Kluyveromyces fragilis*, hergestellt durch Novo Enzymes, Bagsvaerd, Dänemark, und eine Lactase aus *Aspergillus oryzae*, z. B. Lactase F „Amano“ 100, hergestellt durch Amano Pharmaceutical Co., Ltd. Naka-ku, Nagoya, Japan. Diese Anbieter und andere bieten im allgemeinen eine Lactase-Zusammensetzung einschließlich einem Verdünnungsmittel an, die eine Wirksamkeit zwischen 14.000 und 100.000 FCC Lactase-Einheiten/g aufweist.

**[0022]** Der Wirkstoff kann in der Form eines feinen Pulvers, eines Körnchens oder eines großen Kristalls vorliegen und weist eine mittlere Partikelgröße von ungefähr 1 µm bis 1000 µm, auch von ungefähr 150 µm bis ungefähr 500 µm auf. Typischerweise weist der Wirkstoff, der in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, eine mittlere Größe von mehr als 50 µm auf.

**[0023]** Falls der Wirkstoff einen unangenehmen Geschmack aufweist, kann er mit einer den Geschmack überdeckenden Beschichtung beschichtet werden, wie im Stand der Technik bekannt. Beispiele geeigneter Beschichtungen, die den Geschmack überdecken, werden in den US-Patenten Nr. 4,851,226, 5,075,114 und 5,489,436 beschrieben. Kommerziell erhältliche, den Geschmack überdeckende Wirkstoffe können ebenfalls eingesetzt werden. Beispielsweise können Acetaminophen-Partikel, die in Ethylzellulose oder anderen Polymeren durch ein Coaccervationsverfahren eingekapselt sind, im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Durch Coaccervation eingekapseltes Acetaminophen kann von Eurand America, Inc. Vandalia, Ohio, oder von Circa, Inc., Dayton, Ohio, bezogen werden.

**[0024]** Wie hier verwendet, ist beabsichtigt, daß alle verfügbar gemachten Bereiche ausdrücklich mindestens alle Zahlen einzuschließen, die zwischen die Endpunkte dieser Bereiche fallen.

**[0025]** Wie hier verwendet, entspricht Simethicon der Definition der United States Pharmacopoeia (USP XXII), wobei es sich um eine Mischung aus vollständig methylierten linearen Siloxanpolymeren handelt, die sich wiederholende Einheiten von Polydimethylsiloxan enthalten, die mit Trimethylsiloxy-endblockierenden

Einheiten stabilisiert sind, und Siliziumdioxid. Wie ebenfalls hier verwendet, kann Dimethicon durch Simethicon ersetzt sein. Simethicon enthält ungefähr 90,5–99% Polydimethylsiloxan und ungefähr 4–7% Siliziumdioxid. Bei den Polydimethylsiloxanen, die in Simethicon enthalten sind, handelt es sich praktisch um inerte Polymere mit einem Molekulargewicht von 14.000–21.000. Die Mischung ist eine graue, durchsichtige, visköse Flüssigkeit, die in Wasser unlöslich ist.

**[0026]** Herkömmliche Hilfsstoffe, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung nützlich sind, schließen Füllstoffe oder Trockenbindemittel ein, wie etwa einen wasserlöslichen, einfachen und komplexen Kohlenwasserstoff (z.B. Sucrose, Glucose, Fructose, Maltose, Lactose, Maltodextrine, Stärke, modifizierte Stärken, Mannitol, Sorbitol, Maltitol, Xylitol und Erthritol), Zellulose und Zellulosederivate (z.B. mikrokristalline Zellulose, Carboxymethylzellulose und Hydroxyethylzellulose); Naßbindemittel, wie etwa Polyvinylpyrrolidon, Methylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Carboxymethylzellulose, Xanthangummi, Carrageenan-Gummi, Johannesbrotkernmehl, Alginate und Akacia; Sprengmittel, wie etwa Natriumstärkeglycolat, Crosspovidon, Crosscarmellose, mikrokristalline Stärke und derartiges; Schmiermittel, wie etwa Magnesiumstearat, Stearinsäure und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze, Talkum, Pflanzenöle und Wachse; Gleitmittel, wie etwa kolloidales Siliziumdioxid; Süßstoffe, einschließlich Aspartam, Acesulfamkalium, Sucralose und Saccharin; Geschmacksstoffe, Säuerungsmittel, Antioxidanzien, Konservierungsstoffe, oberflächenaktive Mittel, Benetzungsmittel und Farbstoffe und Mischungen davon.

**[0027]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „Adsorptionsmittel“ (adsorbierendes Mittel) ein festes Material oder eine Kombination aus festen Materialien, das/die in der Lage ist, ein öliges oder flüssiges Material zu adsorbieren und zu tragen, wie etwa Simethicon, während eine ausreichende Fließfähigkeit erhalten bleibt, um eine Einheitlichkeit des Inhalts und eine ausreichende Kompaktierbarkeit sicherzustellen, um zu Tabletten unter Verwendung direkter Kompressionsverfahren verarbeitet zu werden.

**[0028]** Wie im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet, kann es sich bei der verkieselten mikrokristallinen Zellulose um ein Produkt der Marke PROSOLV handeln (Pen-West Pharmaceuticals, Patterson, NY).

**[0029]** Wie hier verwendet, kann Magnesiumaluminometasilikat, ein Produkt der Marke NEUSILIN sein, z.B. S1, FH2, US2 und UFL2 (Fuji Chemical Industries (USA) Inc., Robbinsville, NJ).

**[0030]** In Übereinstimmung mit einer Ausführung der vorliegenden Erfindung wird Simethicon dem Magnesiumaluminometasilikat beigemischt, um eine einheitliche, schüttfähige granuläre Beimischung zu bilden. Die verkieselte mikrokristalline Zellulose wird dann zugesetzt, ebenso wie jeder wahlweise zugesetzte zusätzliche Wirkstoff und jeder zusätzliche Hilfsstoff. Die Zusammensetzung wird dann gemischt, bis sie einheitlich ist. Die sich ergebende granuläre Zusammensetzung wird dann komprimiert.

**[0031]** In Ausführungen, worin ein oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe eingeschlossen sind, kann der zusätzliche Wirkstoff wahlweise dem Simethicon zugemischt werden, bevor eine Adsorption an das Magnesiumaluminometasilikat und die verkieselte mikrokristalline Zellulose erfolgt. Die sich ergebende Mischung wird dann mit beliebigen zusätzlichen Wirkstoffen und beliebigen zusätzlichen Hilfsstoffen weiter gemischt und zu Tabletten komprimiert.

**[0032]** Im allgemeinen wird gewünscht, daß die Zusammensetzung eine proportionale Menge an Simethicon, Magnesiumaluminometasilikat und verkieselter mikrokristalliner Zellulose enthält, die mit der Bildung einer schüttfähigen granulären Zusammensetzung vereinbar ist. Beispielsweise betragen die proportionalen Mengen der Zutaten der granulären Beimischungszusammensetzung, bezogen auf das Gewicht, ungefähr 1: ungefähr 0,5 bis ungefähr 0,85: ungefähr 0,9: bis ungefähr 1,30 pro feste Dosierungseinheit (Simethicon:Magnesiumaluminometasilikat:verkieselter mikrokristalliner Zellulose).

**[0033]** Das Gewichtsverhältnis von Simethicon zur Gesamtmenge an Adsorptionsmittel (Magnesiumaluminometasilikat und verkieselte mikrokristalline Zellulose) beträgt mindestens 1:2,22, beispielsweise mindestens ungefähr 1:2,00 oder mindestens ungefähr 1:1,80. In einer Ausführung beträgt das Gewichtsverhältnis von Simethicon zur Gesamtmenge an Adsorptionsmittel mindestens ungefähr ein Teil Simethicon zu 1,75 Teilen Adsorptionsmittel.

**[0034]** Die festen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung können gestaltet sein, in anderen Worten, sie können durch eine Vielzahl von im Stand der Technik bekannten Verfahren geformt sein. Wahlweise kann die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung entweder mit oder ohne Wirkstoff durch im Stand der Technik

allgemein bekannte Verfahren geformt, abgeschieden oder kompaktiert sein.

**[0035]** Die festen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung können durch direkte Kompression gebildet werden. Unter Verwendung dieser Technik werden feste Dosierungsformen durch direktes Kompaktieren einer Mischung des Wirkstoffs und beliebigen anderen geeigneten inaktiven Zutaten, d.h. Hilfsstoffen (z.B. Geschmacksstoffe, Bindemittel, Schmiermittel etc.), kompaktiert werden. Beliebige herkömmliche Kompaktierungsverfahren zum Bilden einer Dosierungsform zum Kauen können verwendet werden, um den weichen Kern der vorliegenden Erfindung herzustellen. Diese Verfahren schließen Trockengranulierung, gefolgt durch Kompression sowie Naßgranulierung, gefolgt durch Trocknung und Kompression ein, ohne darauf beschränkt zu sein. Kompressionsverfahren schließen Drehkompression, Kompaktierungswalztechnologie, wie etwa durch einen Chilsonator-Walzenverdichter oder einem „Drop Roller“, oder durch Formungs-, Guß- oder Extrusionstechnologien ein. Diese Verfahren sind im Stand der Technik gut bekannt und werden, beispielsweise in Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Kapitel 11, (3. Auflg. 1986), genau beschrieben.

**[0036]** Ein solches Verfahren verwendet das Einbringen eines vorbestimmten Volumens an Partikeln oder Bestandteilen in den Hohlraum einer Modellform einer Rotationstablettenpresse, die kontinuierlich rotiert, als Teil eines Modellformtisches von der Einfüllstellung bis zu einer Kompaktierungsstellung. In der Kompaktierungsstellung werden die Partikel zwischen einem oberen Presswerkzeug und einem unteren Presswerkzeug kompaktiert. Der Modellformtisch rotiert dann in eine Auswurfstellung, in der die sich ergebende Tablette aus dem Hohlraum der Modellform durch das obere Preßwerkzeug ausgestoßen wird und zu einer Auswurfrutsche durch eine stationäre Aufnahmeschiene geführt wird.

**[0037]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine komprimierte feste Dosierungsform, z. B. eine Tablette oder ein Caplet (Filmtablette). Die Härte der festen Dosierungsform beträgt bis zu ungefähr 20 Kilopond pro Quadratcentimeter ( $\text{kp}/\text{cm}^2$ ), z. B. ungefähr 2 bis 15  $\text{kp}/\text{cm}^2$  oder ungefähr 4 bis 10  $\text{kp}/\text{cm}^2$ . Wie hier verwendet, wird der Begriff „Härte“ verwendet, um die diametrale Bruchfestigkeit, wie durch eine herkömmliche Einrichtung für pharmazeutische Härtetests gemessen, wie etwa einem Schleuniger Härtetestgerät, zu beschreiben. Um die Werte über verschiedene Tablettengrößen zu vergleichen, wird die Bruchfestigkeit (breating strenght) für den Bereich des Bruchs normalisiert, was in  $\text{kp}/\text{cm}^2$  ausgedrückt werden kann und manchmal im Stand der Technik als Tablettenreißfestigkeit (tensile strength) bezeichnet wird. Eine allgemeine Diskussion über das Testen von Tablettenhärten wird bei Leiberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets*, Band 2, zweite Auflage, Marcel Dekker Inc., 1990, S. 213–217, 327–329, gefunden.

**[0038]** Die festen oralen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung können in der Form von Tabletten, Caplets (Filmtabletten), Gelkapseln, Kapseln, kaubaren Tabletten, Pastillen, schnell löslichen Waffeln und anderen bekannten und wirksamen festen oralen Abgabeformen hergestellt werden.

**[0039]** Eine typische feste Dosierungsform der vorliegenden Erfindung kann eine Formulierung enthalten, die verschiedene Bestandteile in Übereinstimmung mit den folgenden enthält:

Simethicon	ungefähr 1 bis ungefähr 75%
Verkieselte mikrokristalline Zellulose	ungefähr 5 bis ungefähr 40%
Magnesiumaluminometasilikat	ungefähr 5 bis ungefähr 30%
Zusätzlicher Wirkstoff	ungefähr 0 bis ungefähr 89%
Schmiermittel	ungefähr 0 bis ungefähr 5%
Füllstoff/Trockenbindemittel	ungefähr 0 bis ungefähr 35%
Naßbindemittel	ungefähr 0 bis ungefähr 10%
Geschmacksstoffe/Farbstoffe/Süßstoffe	ungefähr 0 bis ungefähr 5%

„%“ bedeutet „Gew.-%“.

**[0040]** Spezielle Ausführungen der vorliegenden Erfindung werden im Wege der folgenden Beispiele veranschaulicht. Diese Erfindung ist nicht auf die speziellen Beschränkungen, die in diesen Beispielen ausgeführt werden, beschränkt, sondern stattdessen auf den Umfang der angefügten Ansprüche. Wenn nicht anders angegeben, bedeuten die unten angegebenen prozentualen Anteile und Verhältnisse „Gew.-%“.

## BEISPIELE

## BEISPIEL 1:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)	% (Gew.-%)	Charge Gewicht (g)
Simethicon**	135	33,75	337,5
Magnesiumaluminiummetasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	77	19,25	192,5
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	150	37,5	375,0
Loperamid, USP	2	0,5	5
Natriumstärkeglycolat, NF	32	8	80
Stearinsäure, NF	4	1	10
GESAMT			1000

\*\* Anmerkung: Zusatz von 10% Überschuß

**[0041]** In einem 4-Quart-Hobart-Mixer wurden das Magnesiumaluminiummetasilikat und eine Hälfte der Beschickungsmenge der verkieselten mikrokristallinen Zellulose mit dem Simethicon kombiniert, indem zunächst das Simethicon zwischen das Magnesiumaluminiummetasilikat (unten) und die verkieselte mikrokristalline Zellulose (oben) geschichtet und dann bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt wurde.

**[0042]** Das Loperamid wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Loperamid, Natriumstärkeglycolat und die restliche verkieselte mikrokristalline Zellulose in einen Hobart-Mixer gegeben und bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0043]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure in den Hobart-Mixer gegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

**[0044]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Press mit einem konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 5 kN, gefolgt durch die hauptsächliche Kompression, komprimiert. Das Zielgewicht pro Einheit betrug 400 mg. Jede Einheit wurde in bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Gewicht von 10 Einheiten (g)	Mittlere Dicke (mm)	Mittlere Härte (kp/cm <sup>2</sup> )
5	4,037	5,135	5,75
10	3,990	4,943	6,64
12,5	3,947	4,814	7,5
15	3,906*	4,743	5,88
20	3,912*	4,687	5,95



\* etwas „Picking“ nach Kompression.

BEISPIEL 2: Simethicon (120 mg)/Loperamid (2 mg)/-Caplets:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)	Gew.-%	Charge Gewicht (g)
Simethicon	135	33,75	33,75
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	85	21,25	21,25
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	150	37,5	37,5
Loperamide, USP	2	0,5	0,5
Natriumstärketglycolat, NF	26	6,5	6,5
Stearinsäure, NF	2	0,5	0,5
GESAMT			100

**[0045]** In einem Glasmörser mit Stößel wurde das Simethicon mit dem Magnesiumaluminometasilikat verrieben. Die verkieselte mikrokristalline Zellulose wurde der trockenen Simethicon/Magnesiumaluminometasilikat-Mischung zugegeben, und es wurde sorgfältig gemischt.

**[0046]** Das Loperamid und Natriumstärketglycolat wurden zugesetzt, während bis zur Einheitlichkeit gemischt wurde. Die Stearinsäure wurde zugesetzt, und es wurde kontinuierlich ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0047]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Press mit einem konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 5 kN, gefolgt durch die Hauptkompression, komprimiert. Jede Einheit wurde in Bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Mittleres Gewicht von drei Einheiten (mg)	Mittlere Dicke von drei Einheiten (mm)	Mittlere Härte von drei Einheiten (kp/cm <sup>2</sup> )
3,5	421	5,602	10,16
5	424	5,29	9,62
7	410	4,601	5,71
10	418,3	5,129	7,68
18	402,7	4,89	5,37

## BEISPIEL 3: Simethicon (120 mg)/Loperamid (2 mg)-Caplets:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)	Gew.-%	Charge Gewicht (g)
Simethicon	135	31,034	62,1
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	105	24,138	48,3
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	170	39,08	78,2
Loperamide, USP	2	0,4598	0,9
Natriumstärkeglycolat, NF	20	4,5977	9,2
Stearinsäure, NF	3	0,6897	1,4
GESAMT			200

**[0048]** In einem 4-Quart-Hobart-Mixer wurden das Magnesiumaluminometasilikat und eine Hälfte der Beschickungsmenge der verkieselten mikrokristallinen Zellulose mit dem Simethicon kombiniert, indem zunächst das Simethicon zwischen das Magnesiumaluminometasilikat (unten) und die verkieselte mikrokristalline Zellulose (oben) geschichtet und dann bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt wurde.

**[0049]** Das Loperamid wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Loperamid, Natriumstärkeglycolat und die restliche verkieselte mikrokristalline Zellulose in einen Hobart-Mixer gegeben, und es wurde bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0050]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure in den Hobart-Mixer gegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

**[0051]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Press mit einem konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 3 kN, gefolgt durch die Hauptkompression, komprimiert. Jede Einheit wurde in bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Mittleres Gewicht von fünf Einheiten (mg)	Mittlere Dicke von fünf Einheiten (mm)	Mittlere Härte von fünf Einheiten (kp/cm <sup>2</sup> )
1	405	5,994	11,50
3,4	404,4	5,7522	15,24
5,0	371,6	5,129	15,87
6,0	390,2	5,145	17,23
7,5	394	5,164	15,26
10	390,6	4,874	13,13
13	386,4	4,763	10,30
20	397,8	4,795	8,18

**[0052]** Während das Zielgewicht pro Einheit 435 mg betrug, war mit einem Werkzeug (604 × 224 × 052 BB Caplet), d. h. dem maximalen Volumen der Form, nur ein Gewicht von ungefähr 400 mg möglich.

#### BEISPIEL 4:

**[0053]** Ein Zerfallstest, der eine Einheit aus Beispiel 1 (Vorkompression 5 kN und Hauptkompression 5 kN) und eine Einheit aus Beispiel 3 (Vorkompression 3 kN und Hauptkompression 5 kN) miteinander vergleicht, wurde in Wasser durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, daß die Einheit aus Beispiel 1 in weniger als ungefähr 2 Minuten zerfiel, nachdem die Einheit in Wasser getan wurde, während die Einheit aus Beispiel 3 intakt blieb und nach ungefähr 2,5 Minuten in dem Wasser schwamm.

#### BEISPIEL 5: Simethicon (120 mg)/Loperamid (2 mg)-Caplets:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)	Gew.-%	Charge Gewicht (g)
Simethicon*	135	33,75	67,5
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	90	22,5	45
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	150	37,5	75
Loperamide, USP	2	0,5	1
Natriumstärkeglycolat, NF	20	5	10
Stearinsäure, NF	3	0,75	10
GESAMT			200

\* Anmerkung: Zusatz von 10% Überschuß

**[0054]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobart-Mixers wurde Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Gesamtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben und mit einem Spatel ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0055]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wurde der Mischung zugesetzt, und es wurde kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt wurden.

**[0056]** Das Loperamid wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Loperamid, Natriumstärkeglycolat und die restliche verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebene Mischung wurde bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0057]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure zugegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

**[0058]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Pressen mit einem konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 3 kN, gefolgt durch die Hauptkompression, komprimiert. Das Zielgewicht pro Einheit betrug 400 mg. Jede Einheit wurde in bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Mittleres Gewicht von fünf Einheiten (mg)	Mittlere Dicke von fünf Einheiten (mm)	Mittlere Härte von fünf Einheiten (kp/cm <sup>2</sup> )
1	397,4	5,920	6,60
3,0	396,6	5,572	9,66
5,0	396,6	5,263	9,67
6,0	399,6	5,156	9,30
7,0	395,6	5,018	8,37
90	396,2	4,974	8,45
12,5	389,4	4,806	7,24
20,0	372,4	4,655	<4,94

## BEISPIEL 6: Simethicon (120 mg)/Loperamid (2 mg)-Caplets:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)	Gew.-%	Charge Gewicht (g)
Simethicon	135	33,75	67,5
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	100	25	50
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	140	35	70
Loperamide, USP	2	0,5	1
Natriumstärkeglycolat, NF	20	5	10
Stearinsäure, NF	3	0,75	10
GESAMT			200

**[0059]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobart-Mixers wurde Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Gesamtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben und mit einem Spatel ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0060]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wurde der Mischung zugesetzt, und es wurde kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt wurden.

**[0061]** Das Loperamid wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Loperamid, Natriumstärkeglycolat und die restliche verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebende Mischung wurde bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0062]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure zugegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

**[0063]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Pressen mit einem konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 3 kN, gefolgt durch die Hauptkompression, komprimiert. Das Zielgewicht pro Einheit betrug 400 mg. Jede Einheit wurde in Bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Mittleres Gewicht von fünf Einheiten (mg)	Mittlere Dicke von fünf Einheiten (mm)	Mittlere Härte von fünf Einheiten (kp/cm <sup>2</sup> )
1	395,6	5,773	6,94
2,0	398,2	5,672	8,57
3,0	400	5,263	10,23
4,0	395,8	5,296	7,81
5,0	390,8	5,1128	8,48
10	397,6	4,975	<7,26
20	374,8	4,671	7,10

BEISPIEL 7: Simethicon (120 mg)/Loperamid (2 mg)-Caplets:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)	Gew.-%	Charge Gewicht (g)
Simethicon	135	33,75	67,5
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	110	27,5	55
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	125	31,25	62,5
Loperamide, USP	2	0,5	1
Natriumstärkeglycolat, NF	25	6,25	12,5
Stearinsäure, NF	3	0,75	1,5
GESAMT			200

**[0064]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobart-Mixers wurde Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Gesamtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben und mit einem Spatel ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0065]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wurde der Mischung zugesetzt, und es wurde kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt wurden.

**[0066]** Das Loperamid wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Loperamid, Natriumstärkeglycolat und die restliche verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebende Mischung wurde bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0067]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure zugegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

**[0068]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Press mit einem

konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 3 kN, gefolgt durch die Hauptkompression, komprimiert. Jede Einheit wurde in Bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Mittleres Gewicht von fünf Einheiten (mg)	Mittlere Dicke von fünf Einheiten (mm)	Mittlere Härte von fünf Einheiten (kp/cm <sup>2</sup> )
1	399	5,935	7,47
2	398,8	5,898	7,68
3,0	404,2	5,709	8,74
4,0	408	5,438	9,60
5,0	408,8	5,344	9,46
10,0	408,6	5,090	5,80
15,0	405,8	4,944	<4,45
20,0	400,8	4,8716	<4,04

BEISPIEL 8: Simethicon (120 mg)/Loperamid (2 mg)-Caplets:

Zutaten	Gewicht der Einheit (mg)	Gew.-%	Charge Gewicht (g)
Simethicon**	135	35,065	140,3
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILLIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	90	23,377	93,5
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von PenWest Co.)	146	37,377	151,7
Loperamide, USP	2	0,520	2,1
Natriumstärkeglycolat, NF	10	2,597	10,4
Stearinsäure, NF	2	0,520	2,1
GESAMT			400

\*\* Anmerkung: 10% Überschuß zugesetzt

**[0069]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobadrt-Mixers wurde Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Gesamtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben und mit einem Spatel ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0070]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wurde der Mischung zugesetzt, und es wurde kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt wurden.

**[0071]** Das Loperamid wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Loperamid, Natriumstärkeglycolat und die restliche verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebende Mischung wurde bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0072]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure zugegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

**[0073]** Das Pulver wurde dann in einzelne Einheiten, z. B. Tabletten, in einer Manesty Beta-Press mit einem konkaven Standardwerkzeug in Caplet-Form (Durchmesser = 6,092 mm, Länge = 19,955 mm) durch Vorkompression bei 3 kN, gefolgt durch die Hauptkompression, komprimiert. Das Zielgewicht pro Einheit betrug 385 mg. Jede Einheit wurde in bezug auf das Gesamtgewicht, die Dicke (mm) und die Härte (Kp) bei verschiedenen Kompressionskräften vermessen. Solche Daten werden unten gezeigt.

Hauptkompressionskraft (kN)	Mittleres Gewicht von fünf Einheiten (mg)	Mittlere Dicke von fünf Einheiten (mm)	Mittlere Härte von fünf Einheiten (kp/cm <sup>2</sup> )
1	382,8	5,460	9,56
2	383,4	5,395	9,31
3,0	382	5,356	7,60
4,0	379,8	5,123	8,78
5,0	382,8	4,993	<6,58
10,0	383,6	4,841	<4,07
1,5*	384,8	5,439	7,12
3,0*	382,4	5,306	7,61

BEISPIEL 9: Simethicon (120 mg)/Acetaminophen (250 mg)-Caplets:

Zutaten	Gewicht der Einheit (mg)
Simethicon**	135
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	90
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von Pen-West Co.)	150
Acetaminophen, USP	250
Natriumstärkeglycolat, NF	20
Stearinsäure, NF	5
GESAMT	650

\*\* Zusatz von 10% Überschuß

**[0074]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobart-Mixers wird Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Ge-



samtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben, wobei unter Verwendung eines Spatels ungefähr 5 Minuten lang gemischt wurde.

**[0075]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wird der Mischung zugesetzt, und es wird kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt werden.

**[0076]** Das Acetaminophen wird unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben werden das Acetaminophen, Natriumstärkeglycolat, NF und die verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebende Mischung wird bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt ist, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0077]** Die Stearinsäure wird unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wird die Stearinsäure zugegeben, und es wird 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

BEISPIEL 10: Simethicon (120 mg)/Ibuprofen 200 mg)-Caplets:

Zutaten	Einheit Gewicht (mg)
Simethicon**	135
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	90
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von Pen-West Co.)	150
Ibuprofen, USP	200
Natriumstärkeglycolat, NF	20
Stearinsäure, NF	5
GESAMT	600

\*\* Zusatz von 10% Überschuß

**[0078]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobart-Mixers wird Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Gesamtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben, wobei unter Verwendung eines Spatels ungefähr 5 Minuten lang gemischt wird.

**[0079]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wurde der Mischung zugesetzt, und es wird kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt werden.

**[0080]** Das Ibuprofen wird unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben werden das Ibuprofen, Natriumstärkeglycolat, NF und die verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebende Mischung wird bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0081]** Die Stearinsäure wird unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wird die Stearinsäure zugegeben, und es wird 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

## BEISPIEL 11: Simethicon (120 mg)/Mesalamin (400 mg)-Caplets:

Zutaten	Gewicht der Einheit (mg)
Simethicon**	135
Magnesiumaluminometasilikat (NEUSILIN, US-2 von Fuji Chemical Ltd.)	110
Verkieselte mikrokristalline Zellulose (PROSOLV HD-90, von Pen-West Co.)	125
Mesalamin (5-Aminosalicylsäure, 5-ASA)	
Stearinsäure, NF	10
GESAMT	781

\*\* Zusatz von 10% Überschuß

**[0082]** In die Schüssel eines 4-Quart-Hobart-Mixers wurde Simethicon langsam zu ungefähr der Hälfte der Gesamtmenge des Magnesiumaluminometasilikats gegeben und mit einem Spatel ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0083]** Das restliche Magnesiumaluminometasilikat wurde der Mischung zugesetzt, und es wurde kontinuierlich bis zur Einheitlichkeit gemischt, wobei die Seitenwände der Schüssel abgekratzt wurden.

**[0084]** Das Mesalamine wurde unter Verwendung eines Siebes mit Maschenweite Nr. 40 gesiebt. Nach dem Sieben wurden das Mesalamine, Natriumstärkeglycolat und die verkieselte mikrokristalline Zellulose zugegeben. Die sich ergebende Mischung wurde bei einer Geschwindigkeit, die auf „1“ eingestellt war, ungefähr 5 Minuten lang gemischt.

**[0085]** Die Stearinsäure wurde unter Verwendung eines Siebes mit einer Maschenweite Nr. 30 gesiebt. Nach dem Sieben wurde die Stearinsäure zugegeben, und es wurde 5 Minuten lang gemischt, um ein schüttfähiges komprimierbares Pulver zu bilden.

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Bildung einer komprimierten festen Dosierungsform, umfassend ein frei-fließendes komprimierbares Gemisch von Simethicon und einem adsorbierendem Mittel, wobei das Gewichtsverhältnis von Simethicon zu adsorbierendem Mittel mindestens ungefähr 1:2,22 ist und das adsorbierende Mittel verkieselte mikrokristalline Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat umfaßt.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Gewichtsverhältnis von Simethicon zu adsorbierendem Mittel mindestens ungefähr 1:2,00 ist.

3. Feste orale Dosierungsform, umfassend ein komprimiertes Gemisch von Simethicon, verkieselter mikrokristalliner Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat, wobei das Simethicon an der verkieselten mikrokristallinen Zellulose und dem Magnesiumaluminometasilikat adsorbiert ist.

4. Feste orale Dosierungsform nach Anspruch 3, wobei das Gewichtsverhältnis von Simethicon zu adsorbierendem Mittel mindestens ungefähr 1:2,00 ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 oder Dosierungsform nach Anspruch 3 oder 4, die von 19 Gew.-% bis 27 Gew.-% verkieselte mikrokristalline Zellulose und von 31 Gew.-% bis 39 Gew.-% Magnesiumaluminometasilikat, bevorzugt von 23 Gew.-% bis 27 Gew.-% verkieselte mikrokristalline Zellulose und von 33 Gew.-% bis 37 Gew.-% Magnesiumaluminometasilikat aufweist.

6. Zusammensetzung oder Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 6, weiter umfassend mindestens einen zusätzlichen Wirkstoff.

7. Zusammensetzung oder Dosierungsform nach Anspruch 6, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Bisacodyl, Famotadin, Prucaloprid, Diphenoxylat, Loperamid, Lactase, Mesalamin, Bismut und pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern, Isomeren und Gemischen davon und wobei der Wirkstoff bevorzugt Loperamid oder pharmazeutisch akzeptable Salze, Ester oder Isomere davon oder Bisacodyl oder pharmazeutisch akzeptable Salze, Ester oder Isomere davon ist.

8. Zusammensetzung oder Dosierungsform nach Anspruch 6, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Acetaminophen, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Cyclobenzaprin, Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib und pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern, Isomeren und Gemischen davon.

9. Zusammensetzung oder Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die mindestens 30 Gew.-% Simethicon, bevorzugt von 31 Gew.-% bis 35 Gew.-% Simethicon aufweist.

10. Zusammensetzung oder Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 to 9, wobei die Zusammensetzung in eine Tablette komprimiert wird, die einen Härtewert von mindestens 2 kp/cm<sup>2</sup>, bevorzugt von 5 bis 10 kp/cm<sup>2</sup> aufweist.

11. Zusammensetzung zur Bildung einer festen Dosierungsform, umfassend ein freifließendes komprimierbares Gemisch von Simethicon, verkieselter mikrokristalliner Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat.

12. Komprimierte feste Dosierungsform, umfassend ein Gemisch von Simethicon, verkieselter mikrokristalliner Zellulose und Magnesiumaluminometasilikat, wobei das Gewichtsverhältnis von Simethicon zu adsorbierendem Mittel mindestens 1:2,00 ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen