Polyol-Zusammensetzung

Die Erfindung betrifft eine durch Co-Sprühtrocknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation erhältliche Zusammensetzung, im wesentlichen bestehend aus mindestens zwei Polyolen und ggf. einem Bindemittel, mit einem Gehalt von mindestens einem nicht-hygroskopischen Polyol von mehr als 80 Gew.%, sowie die Verwendung als Tablettierhilfsmittel.

Polyole und Polyolmischungen werden in großem Umfang als nichtkariogene Zusatzstoffe und Trägerstoffe unter anderem für pharmazeutische Wirkstoffe, Kau- und Lutschtabletten, und andere Produkte der Pharma- und Süßwarenindustrie verwendet. Gewonnen werden Polyole in der Regel durch Hydrierung der ihnen zugrundeliegenden Zucker. In fester Form können sie sowohl durch Kristallisation als auch durch Sprühtrocknung erhalten werden.

Der besondere Vorteil einiger Polyole liegt darin, daß sie auch zum direkten Verpressen ohne weitere Hilfs- und Zusatzstoffe geeignet sind.

Nicht-hygroskopische Polyole sind solche Polyole, die bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80 % innerhalb von 7 Tagen weniger als 5 % Wasser bei Zimmertemperatur aufnehmen.

Die bekannten Polyole, Mannit, Lactit, Isomalt, Xylit haben eine solche geringe Hygroskopizität, zeigen jedoch schlechtes Tablettierverhalten (geringe Tablettenhärte, Deckeln, hoher Abrieb). Das Erzielen von hohen Tablettenhärten ist grundsätzlich von Vorteil, da Trägerstoffe oftmals nur in geringen Anteilen in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzt werden und Wirkstoffe die Tablettenhärten drastisch vermindern können, so daß eine gewünschte Rezeptur nicht tablettierbar ist.

Während Lactit, Isomalt und Xylit in der Komprimatherstellung eher ungebräuchlich sind, wird Mannit in pharmazeutischen Formulierungen durchaus verwendet.

Der Einsatz von Mannit stellt jedoch einen erhöhten Arbeitsaufwand dar, da er in der Regel vor dem Verpressen mit den übrigen Rezepturbestandteilen naßgranuliert werden muß. Im Handel ist auch direkttablettierbarer Mannit, mit dem sich jedoch verglichen mit Sorbit nur unbefriedigende Tablettenhärten erzielen lassen.

Mit Sorbit erhält man, insbesondere bie Sprühtrocknung, sehr gute Tablettenhärten bei entprechend glatter Oberfläche der Komprimate. Die Hygroskopizität von Sorbit ist jedoch deutlich höher als die der anderen Polyole, wodurch seine Verwendbarkeit eingeschränkt ist.

In der DE 32 45 170 wird vorgeschlagen, eine Polyol-Kombination aus Sorbit und 10-15 Gew.% Mannit durch Sprühtrocknung herzustellen. Dadurch soll die Biegefestigkeit der Tabletten erhöht werden. Die Hygroskopizität bleibt jedoch im wesentlichen unbeeinflußt. Es findet sich dort kein Hinweis, daß Polyolkombinationen, die durch Sprühtrocknung hergestellt wurden, mit Mannit als Hauptkomponente verbesserte Eigenschaften, insbesondere hohe Bindekapazität für Wirkstoffe bei geringerer Hygroskopizität erzielt werden können.

In der EP 0 528 604 wird eine durch Co-Schmelzen erhältliche Zusammensetzung aus Sorbit und Xylit beschrieben. Diese führt jedoch zu Tabletten mit vergleichsweise geringer Härte.

Es bestand daher die Aufgabe, eine Polyol-Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die problemlos herstellbar ist und deren Tablettiereigenschaften, insbesondere hinsichtlich der Tablettenhärte und der Bindekapazität, gegenüber bekannten Polyolen verbessert sind.

Es wurde nun gefunden, daß eine durch Co-Sprühtrocknung erhältliche Polyol-Zusammensetzung enthaltend mindestens 80 Gew.% eines oder mehrerer nicht-hygroskopischer Polyole beim Tablettieren bei gleichem Preßdruck einerseits höhere Tablettenhärten und eine viel glattere Oberfläche ergibt, andererseits gegenüber Sorbit eine deutlich gering Hygroskopizität aufweist.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine im wesentlichen aus mindestens zwei Polyolen bestehende, durch Co-Sprühtrocknung erhältliche Zusammensetzung, welche mindestens 80 Gew.% an mindestens einem nicht-hygroskopischen Polyol, insbesondere Mannit, enthält.

Der Begriff Polyol steht für Zuckeralkohole der allgemeinen Formel

$CH_2OH-(CHOH)_n-CH_2OH$,

wobei n für 2 bis 6, vorzugsweise 3 bis 4, steht,

sowie deren dimeren Anhydride, insbesondere $C_{12}H_{24}O_{11}$.

Insbesondere steht der Begriff Polyole für Hexite wie Sorbit und Mannit, Pentite wie Xylit, möglich sind aber auch C_4-Polyalkohole wie Erythrit oder C_{12}-Polyalkohole wie Lactit. Der Begriff Polyol-Zusammensetzung steht für eine Zusammensetzung aus mehreren Polyolen, die sich in ihrer Zusammensetzung von bei der technischen Herstellung von Mannit anfallenden Zusammensetzungen deutlich unterscheiden, vorzugsweise solche Zusammensetzungen, die mindestens zwei Polyole mit unterschiedlicher Anzahl von C-Atomen enthalten, insbesondere steht der Begriff für eine Zusammensetzung enthaltend Mannit sowie mindestens ein weiteres Hexit, insbesondere Sorbit oder ein Dodecait, insbesondere Lactit.

Bevorzugte Ausführungsformen sind

a) Zusammensetzung erhältlich durch Lösen von mindestens zwei Polyolen in Wasser und Versprühen des erhaltenen wäßrigen Gemisches in einem Luftstrom mit einer Temperatur von 120 bis 300 °C.

b) Zusammensetzung erhältlich durch Lösen von mindestens zwei Polyolen in Wasser und Verwirbelung des erhaltenen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur zwischen 40° und 110 °C.

c) Zusammensetzung, wobei Mannit und Sorbit, Mannit und Lactit oder Mannit, Sorbit bzw. Lactit und weitere Polyole, insbesondere Mannit, Sorbit und Lactit als Polyole eingesetzt werden.

d) Zusammensetzung, wobei das Verhältnis von Mannit zu Sorbit/Lactit in einem Bereich zwischen 80 : 20 und 99 : 1, insbesondere zwischen 90 : 10 und 98 : 2 liegt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform liegt das Verhältlnis bei etwa 95 : 5, insbesondere das Verhältnis Mannit : Sorbit:Lactit in einem Bereich von 90 : 1 : 9 bzw. 90 : 9 : 1 und 98 : 1 : 1 liegt.

e) Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Wasser niedriger als 1 Gew.-% liegt.

f) Zusammensetzung, welche 0,05 bis 5 Gew.% an einem Bindemittel enthält.

g) Zusammensetzung, welche Filamente, vorzugsweise nadelförmige Filamente, deren Längen-Breiten-Verhältnis zwischen 15 und 5 zu 1 beträgt, im Kristallgefüge aufweist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Komprimate, enthaltend eine erfindungsgemäße Zusammensetzung.

Weiterhin Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer im wesentlichen aus mindestens zwei Polyolen und ggf. einem Bindemittel bestehenden Zusammensetzung, beinhaltend die folgenden Schritte:

a) Herstellen einer wäßrigen Lösung von mindestens zwei Polyolen, wobei die Lösung mehr als 80 % eines oder mehrerer nicht-hygroskopischer Polyole, bezogen auf den Gesamtpolyolgehalt enthält,

b1) Versprühen der erhaltenen Lösung in einem Luftstrom mit einer Temperatur zwischen 120 und 300 °C, wobei das Wasser verdampft wird, oder

b2) Verwirbeln der erhaltenen Lösung in einem Luftstrom mit einer Temperatur zwischen 40 und 110 °C, wobei das Wasser verdampft wird.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform besteht die erfindungsgemäße Polyol-Zusammensetzung im wesentlichen aus 85 bis 99 Gew.%, insbesondere 88 bis 98 Gew.%, Mannit, und 5 bis 15 Gew.%, insbesondere 6 bis 12 Gew.%, aus einem oder zwei Polyolen ausgewählt aus Lactit und Sorbit.

Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Polyol-Zusammensetzung mehr als 90 Gew.%, und weniger als 99 Gew.% Mannit.

Zur Sprühtrocknung wird eine wäßrige Lösung von mindestens zwei Polyolen verwendet. Der Feststoffgehalt wird zuvor vorzugsweise durch Mischen, bei einer Temperatur 80 °C, zweier oder mehrerer Polyol-Lösungen im gewünschten Verhältnis auf etwa 30 bis etwa 75 Gew.%, insbesondere 50 bis 72 Gew.%, eingestellt. Die Versprühung wird durch Zerstäuben mittels Düsen, vorzugsweise mittels eines Zentrifugalzerstäubers, in einen auf eine Temperatur von 120-300 °C, vorzugsweise 140-190 °C erwärmten, trockenen, zentrifugal eingeblasenen Luftstrom durchgeführt. Die Menge der zugeführten Polyollösung und der eingeblasenen Heißluft wird so abgestimmt, daß das Polyol bis auf einen Wassergehalt von etwa 0,3 bis etwa 1 Gew.% getrocknet wird. Auf jeden Fall sollte der Wassergehalt unterhalb 1 Gew.% liegen.

Die Wirbelschichtgranulation wird, wie z. B. in P. Grassmann, F. Widmer "Einführung in die thermische Verfahrenstechnik", Verlag DeGruyter, Berlin 1974, beschrieben, durchgeführt.

Die Polyolagglomerate, die dabei durch Entwässerung der Polyollösungströpfchen erhalten werden, werden bei der Sprühtrocknung auf eine Temperatur von etwa 50 bis etwa 70 °C erwärmt, während sich die eingeblasene Luft auf etwa die gleiche Temperatur abkühlt. Die Polyolzusammensetzung wird in Behältern gesammelt und ist nach dem Abkühlen direkt zur Herstellung von Tabletten, Komprimaten oder Kaugummi geeignet.

Die so erhaltenen Polyole weisen aufgrund ihrer filamentösen Mikrostruktur eine Bindekapazität für Wirkstoffe auf, die weit höher ist als die von kristallinem Mannit, und der von reinem Sorbit entspricht, ohne jedoch dessen nachteilige Hygroskopizität aufzuweisen.

Die so charakterisierte Polyol-Zusammensetzung besitzt eine Reihe von vorteilhaften Tablettiereigenschaften:

Überraschenderweise kann festgestellt werden, daß mit der erfindungsgemäßen Polyol-Zusammensetzung bei gleicher Preßkraft härtere Tabletten mit deutlich glatterer Oberfläche hergestellt werden können, als mit den bekannten Mannitqualitäten, einschließlich den bekannten DC-Mannitsorten bzw. mechanischen Polyolverreibungen. Die Tablettenhärte bestimmt im wesentlichen das Lutschverhalten. Mit erfindungsgemäß Polyol-Zusammensetzung können optimal glatte, harte Tabletten bereits mit sehr niedrigen Preßkräften hergestellt werden. Tablettiermaschinen, mit denen die erfindungsgemäße Polyol-Zusammensetzung verpreßt wird, können also bei relativ niedrigen Presskräften arbeiten und unterliegen auf diese Weise einem geringeren Verschleiß.

Durch die filamentöse Struktur ist die erfindungsgemäße Polyol-Zusammensetzung in der Lage, auch größere Mengen von Zusatzstoffen, wie z.B. von pharmazeutischen Wirkstoffen, Farbstoffen oder anderen Zusätzen zu binden. Auch bei starker Beladung mit Zusatzstoffen erhält man homogene Mischungen, und die daraus hergestellten Komprimate besitzen ein gleichmäßiges Aussehen.

Aufgrund der besonderen Herstellungsart durch Versprühen einer wäßrigen Lösung ist es möglich, nicht-wasserlösliche und wasserlösliche Zusätze, wie z.B. Zitronensäure, Süßstoffe, insbesondere Acesulfam K, Aspartam®, Saccharin, Cyclamat und Sucralose, Neohesperidin DC, Farbstoffe sowie pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise Vitamine, insbesondere Ascorbinsäure und dergleichen, homogen in der Polyol-Zusammensetzung bzw. den daraus hergestellten Tabletten zu verteilen.

Die gegebenenfalls zuzusetzenden Bindemittel sind dem Fachmann geläufig und dienen der Erhöhung der Festigkeit der Zusammensetzung. Als Bindemittel bevorzugt sind Cellulose-Derivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Stärke.

Neben der erfindungsgemäßen Polyol-Zusammensetzung enthalten die erfindungsgemäßen Komprimate einen oder mehrere Bestandteile ausgewählt aus:

pharmazeutischen Wirkstoffen und lebensmittelrechtlich zugelassenen Stoffen. Bevorzugte lebensmittelrechtliche zugelassene Stoffe sind natürliche, naturidentische oder künstliche Aroma- oder Geschmacksstoffe, Vitamine, Spurenelemente, Mineralien, Farbstoffe, Gleit-, Trennmittel, Süßstoffe, Stabilisatoren oder Antioxidantien. Der Anteil dieser Bestandteile liegt vorzugsweise zwischen 0,01 und 80 %, insbesondere zwischen 0,1 und 30 %.

Die Herstellung dieser Komprimate erfolgt in an sich bekannter Weise durch Vermischen der Bestandteile in trockener Form und anschließender Tablettierung.

Herstellungsbeispiele:

Beispiel 1:

Eine 50%ige wäßrige Lösung, die bezogen auf die Trockenmasse 95 Teile Mannit, 1,5 Teile Hydroxypropylmethylcellulose und 3,5 Teile Sorbit enthält, wird hergestellt.

Diese Polyollösung wird bei etwa 50 °C mittels eines Zentrifugalzerstäubers in den oberen Teil eines zylindrisches Edelstahlturms gesprüht. Gleichzeitig wird auf etwa 160 °C erhitzte Luft sowie Polyolgranulat tangential in die Sprühzone eingeblasen. Der Feststoffstrom wird über eine Kühltrommel abgeführt und dann geteilt: Ein Teil wird in die Sprühzone des Turmes zurückgeführt und der Rest gesiebt, über ein Fließbett nachgetrocknet und anschließend abgefüllt. Das so erhaltene Produkt läßt sich problemlos verpressen und führt zu Tabletten mit sehr glatter Oberfläche.

Beispiel 2:

Eine 50%ige wäßrige Lösung, die bezogen auf die Trockenmasse 90,5 Teile Mannit und 9,5 Teile Sorbit enthält, wird hergestellt. Das durch Sprühtrocknung analog Beispiel 1 erhaltene Produkt läßt sich problemlos verpressen, wobei Ergebnisse analog den in Beispiel 1 angegebenen erzielt werden.

Beispiel 3

Eine 50%ige wäßrige Lösung, die bezogen auf die Trockenmasse 95 Teile Mannit und 5 Teile Sorbit enthält, wird hergestellt. Das durch die Sprühtrocknung analog Beispiel 1 erhaltene Produkt läßt sich problemlos verpressen, wobei Ergebnisse analog dem in Beispiel 1 angegeben erzielt werden.

Beispiel 4

Eine 50%ige wäßrige Lösung, die bezogen auf die Trockenmasse 95 Teile Mannit und 5 Teile Lactit enthält, wird hergestellt. Das durch Sprühtrocknung analog Beispiel 1 erhaltene Produkt läßt sich problemlos verpressen, wobei Ergebnisse analog dem in Beispiel 1 angegebenen erzielt werden. Die Figuren 1a bis 5b zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bei einer 50- (Fig. 1a bis 5a) bzw. 5000fachen Vergrößerung (Fig. 1b bis 5b) aufgenommen mit einem Rasterelektronen-Mikroskop Jeol 630 F von verschiedenen Polyolzusammensetzungen.

Fig. 1 zeigt eine 50fache Vergrößerung einer Mannit/Sorbit-Zubereitung erhältlich nach Beispiel 2

Fig. 1b zeigt eine 5000fache Vergrößerung einer Mannit/Sorbit-Zubereitung erhältlich nach Beispiel 2

Fig. 2a zeigt eine 50fache Vergrößerung einer Mannit/Lactit-Zubereitung erhältlich nach Beispiel 4

Fig. 2b zeigt eine 5000fache Vergrößerung einer Mannit-Lactit-Zubereitung erhältlich nach Beispiel 4

Fig. 3a zeigt eine 50fache Vergrößerung eines handelsüblichen DC-Mannits (Pearlitol 300)

Fig. 3b zeigt eine 5000fache Vergrößerung eines handelsüblichen DC-Mannits (Pearlitol 300)

Fig. 4a zeigt eine 50fache Vergrößerung einer mechanischen Verreibung von 90,5 % Mannit und 9,5 % Sorbit

Fig. 4b zeigt eine 5000fache Vergrößerung einer mechanischen Verreibung von 90,5 % Mannit und 9,5 % Sorbit

Fig. 5a zeigt eine 50fache Vergrößerung einer mechanischen Verreibung von 90 % Mannit und 10 % Lactit

Fig. 5b zeigt eine 5000fache Vergrößerung einer mechanischen Verreibung von 90 % Mannit und 10 % Lactit.

Die Fig. 1b und 2b zeigen deutlich, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen Agglomerate aus extrem feinen nadelförmigen Kristalliten darstellen, wohingegen die Agglomerate von DC-Mannit (Fig. 3b) signifikant unterscheidbar aus größeren Kristalliten bestehen.

Mechanische Mischungen (Fig. 4b, 5b) können beide Agglomerat-Typen aufweisen.

Beispiel 5: Lutschtabletten

Polyol-Zusammensetzung hergestellt nach Beispiel 2 unter Zusatz von 0,8 Gew.% an Zitronensäure, bezogen auf eingesetztes Polyol	491,0 Gew.teile
Früchtetrockenaroma (verschiedene Geschmacksrichtungen)	1,5 Gew.teile
Magnesiumstearat	2,5 Gew.teile

Die Bestandteile werden vermischt und bei einem Preßdruck von 30 kN zu Tabletten von 13 mm Durchmesser und 500 mg Gewicht verpreßt.

Beispiel 6: Vitamin-C-Tabletten

Ascorbinsäure	105,0 Gew.teile
Orangenaroma	10,0 Gew.teile
Polyol-Zusammensetzung hergestellt nach Beispiel 2	1377,5 Gew.teile
Magnesiumstearat	7,5 Gew.teile

Die Bestandteile werden vermischt und bei einem Preßdruck von 11 kN zu Tabletten von 18 mm Durchmesser und 1500 mg Gewicht verpreßt.

Beispiel 7: Coffeintabletten

Polyol-Zusammensetzung nach Beispiel 1	462,5 Gew.teile
Kaffee-Aroma	25,0 Gew.teile
Coffein	10,0 Gew.teile
Magnesiumstearat	2,5 Gew.teile

Die Bestandteile werden vermischt und bei einem Preßdruck von 30 kN zu Tabletten von 13 mm Durchmesser und 500 mg Gewicht verpreßt.

Beispiel 8: Untersuchung der Tablettiereigenschaften

Es werden mit verschiedenen Polyolen Tabletten hergestellt:

Tablettendurchmesser:	11 mm	Tablettengewicht:	450 mg
Tablettenhöhe:	3,7 bis 3,9 mm	Preßdruck:	15 kN

Eingesetztes Polyol

A: Sprühgetrocknetes Mannit : Sorbit = 90,5 : 9,5 aus Beispiel 2

B: Sprühgetrocknetes Mannit : Sorbit = 95 : 5 aus Beispiel 3

C: Sprühgetrocknetes Mannit : Lactit = 95 : 5 aus Beispiel 4

D: Handelsübliches DC-Mannit

E: Kristallisiertes Mannit

F: Mechanische Verreibung von Mannit mit Sorbit im Verhältnis 95 : 5

G: Mechanische Verreibung von Mannit mit Lactit im Verhältnis 95 : 5

H: Sorbit, Instant Pharma, erhältlich von Merck KGaA, Darmstadt

Die Tablettiereigenschaften dieser Produkte können Tabelle I entnommen werden.

Tabelle I

Polyol	A	B	C	D	E	F	G	H
Tablettenhärte (kN)	281	229	195	85	72	85	80	215
Abrieb (%)	0,14	0,2	0,16	0,3	5,9	1,2	2,0	0,18

Die erfindungsgemäßen Tabletten weisen aufgrund ihrer Härte und ihres geringen Abriebs ein angenehmeres Lutschverhalten als die Vergleichsproben (Mannit) auf.

Beispiel 9

Untersuchung der Hygroskopizität der Polyole.

Die Polyole B, C, D, E, F, H aus Beispiel 8 werden 7 Tage bei einer Luftfeuchte von 76 % gelagert.

Die Wasseraufnahme der Produkte kann Tabelle II entnommen werden

Tabelle II

Polyol	B	C	D	E	F	H
Wasseraufnahme (%)	1,8	0,44	0,4	0,05	1,9	5,3

Die erfindungsgemäßen hergestellten Polyolgemische zeigen gegenüber handelsüblichem DC-Mannit (D) eine geringfügig höhere Hygroskopizität, jedoch ist diese gegenüber Sorbit (H) deutlich reduziert.

Beispiel 10

Untersuchung der Beladungskapazität (geordnete stabile Mischungen) der Polyole.

Die Polyole B und D werden über ein Sieb mit einer Porengröße von 200 µm gesiebt und mit 3 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit einer Korngröße von weniger als 40 µm gemischt.

Das so erhaltene Gemisch wird über einen Luftstrahlsieb von 100 µm kurz abgeblasen. Der im Gemisch zurückbleibende Wirkstoff wird colorimetrisch bestimmt.

Die so bestimmte Beladungskapazität des Trägermaterials (Wiederfindungsrate in %) kann Tabelle III entnommen werden.

Polyol	B	D	H
Kapazität (bei 3 %)	83	72	83

Die Beladungskapazität ist deutlich verbessert gegenüber DC-Mannit.

Beispiel 11

Vergleich des Tablettierverhaltens von Polyol-Zusammensetzungen und handelsüblichem DC-Mannit

Das Prüfmaterial entspricht der gemäß Beispiel 3 hergestellten Zusammensetzung (95 Teile Mannit, 5 Teile Sorbit) , welche mit 1% Magnesium-Stearat bezogen auf das Gesamtgewicht vermischt wird und zu Tabletten gepresst wird. Im Vergleich dazu werden gleiche Mengenverhältnisse miteinander verrieben. Weiterhin werden entsprechende Zusammensetzungen untersucht, welche durch Co-versprühen von 60 Teilen Mannit mit 40 Teilen Sorbit hergestellt worden sind bzw. durch Verreiben entsprechender Mengenverhältnisse Mannit und Sorbit miteinander, und anschließend vermischt worden sind mit 1 % Magnesium-Stearat bezogen auf die Gesamtmasse.

Tablettenpresse:	Korsch EK 0
Tablettendurchmesser:	11 mm
Presswerkzeuge:	flach, facettiert mit Bruchkerbe
Tablettengewicht:	500 mg
Bruchfestigkeitstester:	Erweka TBH 28 (umgerechnet auf Schleuniger)
Abriebbestimmung:	Erweka Friabilator TA

Die hergestellten Tabletten wurden Einer Röntgen-Struktur-Analyse und einer DSC-Analyse unterzogen.

Die Röntgenbeugungsanalyse wurde mit einem Pulverdiffraktometer D5000 der Fa. Siemens untersucht.

Probenvorbereitung:
Ca. 0,5 g der Probe werden in einem Achatmörser leicht gemörsert, auf eine Mylar-Folie aufgebracht und mit einer zweiten Mylar-Folie zugedeckt. Die Mylar-Folie wurde auf einen für das Diffraktometer geeigneten Probenhalter fixiert.
Meßbedingungen:
Transmissionsbetrieb, Generatorleistung 40 kV/30 mA, Cu-Kα1-

Strahlung (Primärmonochromator), ortsempfindlicher Detektor (3,3 kV), Meßbereich: 5° - 80° (2θ); Schrittzeit: 24 s; Schrittgröße: 0,05°.
Durchführung:
Mit der Messung wird sofort nach der Probenahme begonnen. Das erstellte Röntgendiffraktogramm wird mit den Referenzdiffraktogrammen verglichen.

Die DSC-Analyse (Differential Scanning Calorimetry) wurde mit einer Zelle (System 2100) mit zentralem Computer, Module Interface, DSC-Cellbase und DSC-Zelle der Fa. TA Instruments (früher Du Pont) durchgeführt.
Meßbedingungen:

Probengefäß:	Standard-Pfännchen offen
Atmosphäre:	0,15 l/min N_2
Temperaturkalibrierung:	o-Terphenyl (T = 55,1 °C)
	Anissäure (T = 183,2°C)
Aufheizrate:	2 °C/min
Einsatztemperatur der Probengefäßes:	Raumtemperatur

Die DSC-Messung wird von Raumtemperatur bis 180 °C durchgeführt.
Die DSC-Kurve wird zwischen 50 und 175 °C mit dem Programm "General 4.1" ausgewertet und die Aufheizrate in °C/min mitgeteilt.

Die Darstellungen auf den Seiten 6/14 bis 14/14 haben jeweils folgendes zum Gegenstand:

Fig. 6
Mannit : Sorbit 95 : 5, verrieben
Röntgenstrukturanalyse : CT: 24,0s, SS: 0,050 dg, WL: 1,5406

Fig. 7
Mannit : Sorbit 95 : 5, co-versprüht
Röntgen-Struktur-Analyse: CT: 24,0 s, SS: 0,050 dg, WL: 15406 A

Fig.:8
Mannit : Sorbit 95 : 5, co-versprüht
Röntgen-Struktur-Analyse: CT: 24,0 s, SS: 0,050 dg, WL: 15406 A

Fig.:9
Mannit : Sorbit 60 : 40, verrieben
Röntgen-Struktur-Analyse: CT: 24,0 s, SS: 0,050 dg, WL: 15406 A

Fig.:10
Mannit : Sorbit 60 : 40, co-versprüht
Röntgen-Struktur-Analyse: CT: 24,0 s, SS: 0,050 dg, WL: 15406 A

Fig.:11
Mannit : Sorbit 60 : 40, verrieben
DSC-Analyse

Fig.:12
Mannit : Sorbit 60 : 40, co-versprüht
DSC-Analyse

Fig.:13
Vergleich des Tablettierverhaltens von Polyolkombinationen und handelsüblichem DC-Mannit-Abrieb

Fig.:14
Vergleich des Tablettierverhaltens von Polyolkombinationen und handelsüblichem DC-Mannit: Tablettenhärten

* C L M S *

Patentansprüche

1. Zusammensetzung im wesentlichen bestehend aus mindestens zwei Polyolen und ggf. einem Bindemittel, mit einem Gehalt von mindestens einem nicht-hygroskopischen Polyol von mehr als 80 Gew.% erhältlich durch Co-Sprühtrocknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-hygroskopische Polyol ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Mannit, Lactit, Isomalt, Xylit und Erythrit.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, erhältlich durch Lösen von mindestens zwei Polyolen in Wasser und Versprühen des erhaltenen wäßrigen Gemisches in einem Luftstrom mit einer Temperatur von 120 bis 300 °C.

4. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 3, erhältlich durch Lösen von mindestens zwei Polyolen in Wasser und Verwirbelung des erhaltenen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur zwischen 40° und 150 °C.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Mannit und Sorbit, Mannit und Lactit oder Mannit, Sorbit bzw. Lactit und weitere Polyole, insbesondere Mannit, Sorbit und Lactit als Polyole eingesetzt werden.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Mannit zu Sorbit/Lactit in einem Bereich zwischen 80 : 20 bis 99 : 1, insbesondere zwischen 90 : 10 bis 98 : 2 liegt.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis Mannit : Sorbit : Lactit in einem Bereich zwischen 90 : 1 : 9 bzw. 90 : 9 : 1 bis 98 : 1 : 1 liegt.

8. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Wasser niedriger als 1 Gew.-% liegt.

9. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,05 bis 5 Gew.% an Bindemittel enthält.

10. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Filamente in Kristallgefüge aufweist.

11. Tabletten bzw. Komprimate, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10.

12. Tabletten nach Anspruch 11 enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff.

13. Verfahren zur Herstellung einer im wesentlichen aus mindestens zwei Polyolen und ggf. mindestens einem Bindemittel bestehenden Zusammensetzung, beinhaltend die folgenden Schritte:

a) Herstellen einer wäßrigen Lösung von mindestens zwei Polyolen, wobei die Lösung mehr als 80 % eines oder mehrerer nicht-hygroskopischer Polyole bezogen auf den Gesamtpolyolgehalt enthält,

b1) Versprühen der erhaltenen Lösung in einem Luftstrom mit einer Temperatur zwischen 120 und 300 °C, wobei das Wasser verdampft wird, oder

b2) Verwirbeln der erhaltenen Lösung in einem Luftstrom mit einer Temperatur zwischen 40 und 150 °C, wobei das Wasser verdampft wird.

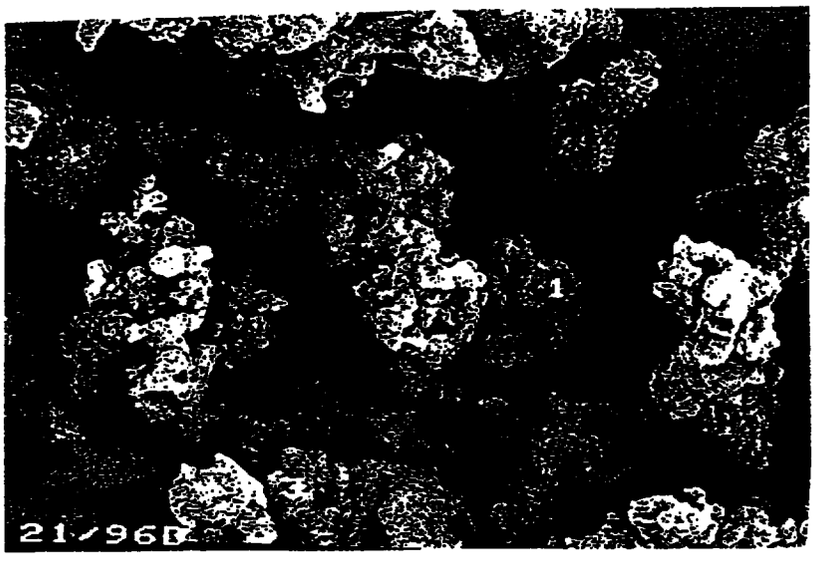


Fig. 1a

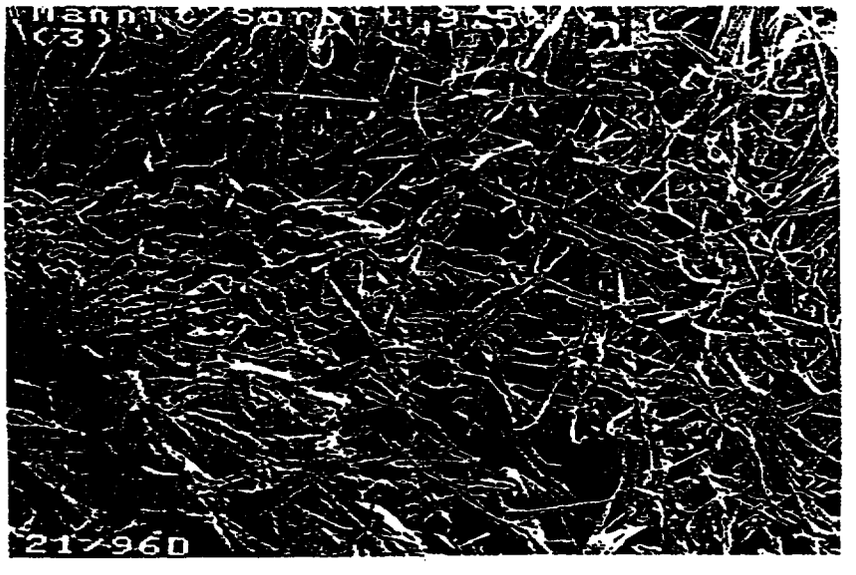


Fig. 1b

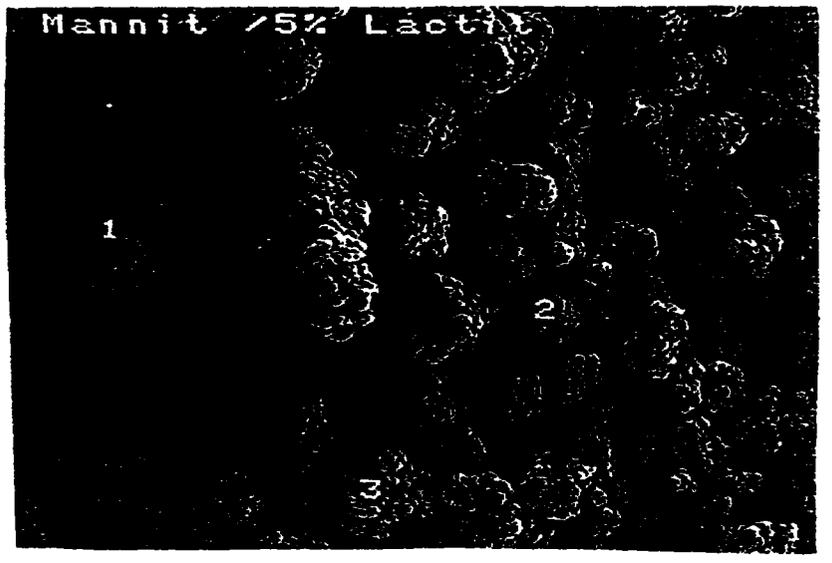


Fig. 2a

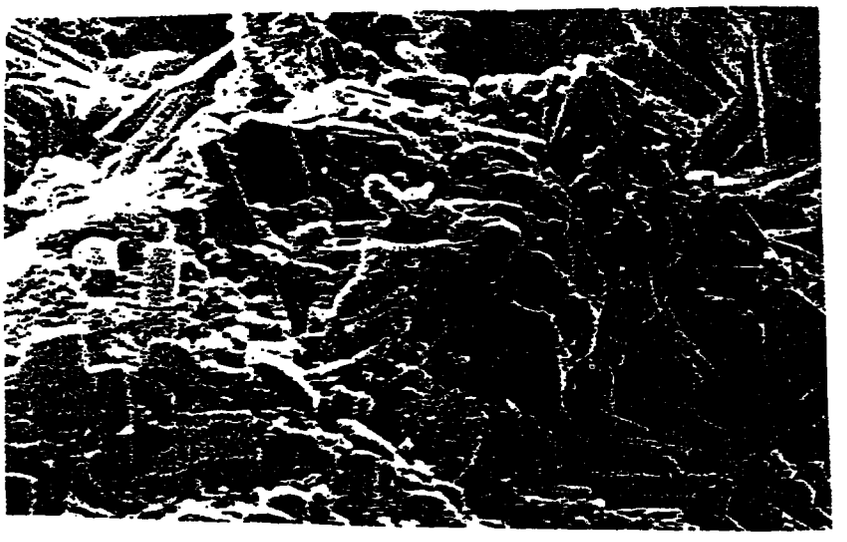


Fig. 2b

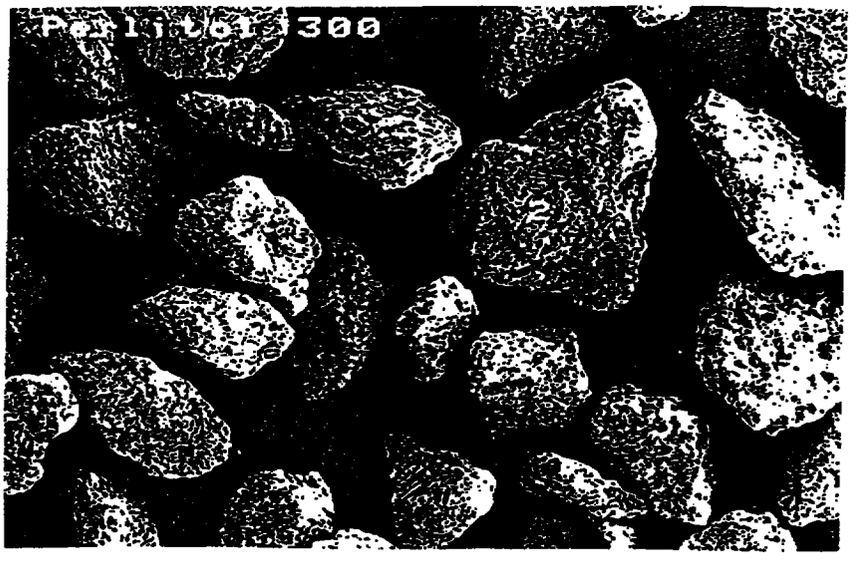


Fig. 3a

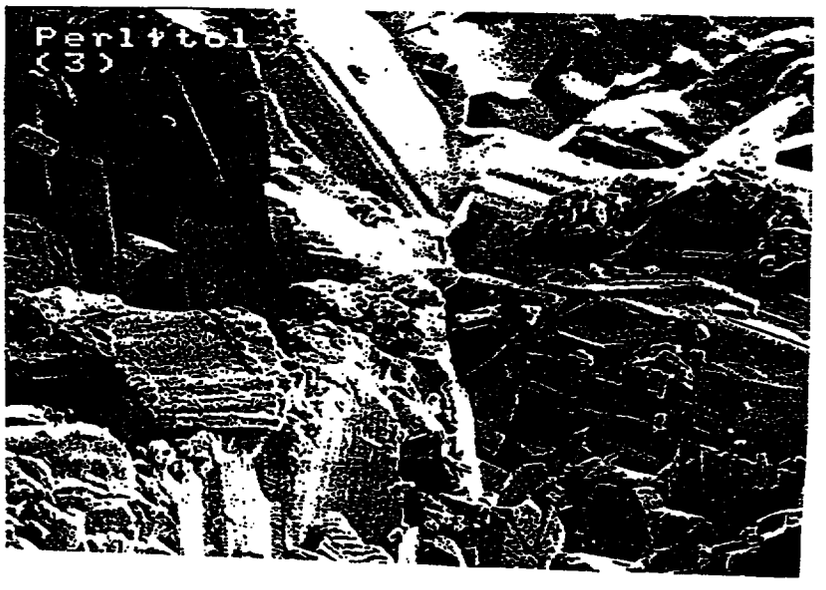


Fig. 3b

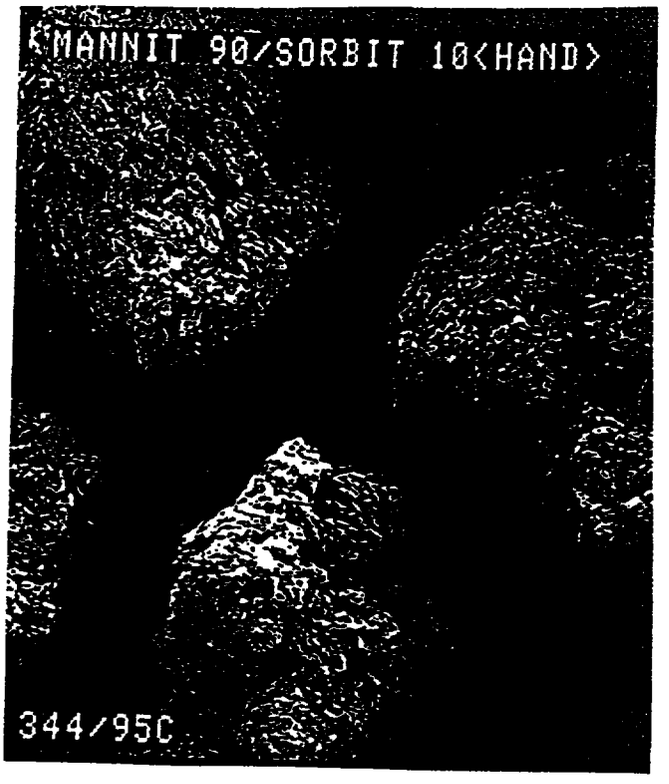

MANNIT 90/SORBIT 10<HAND>
344/95C

Fig. 4a

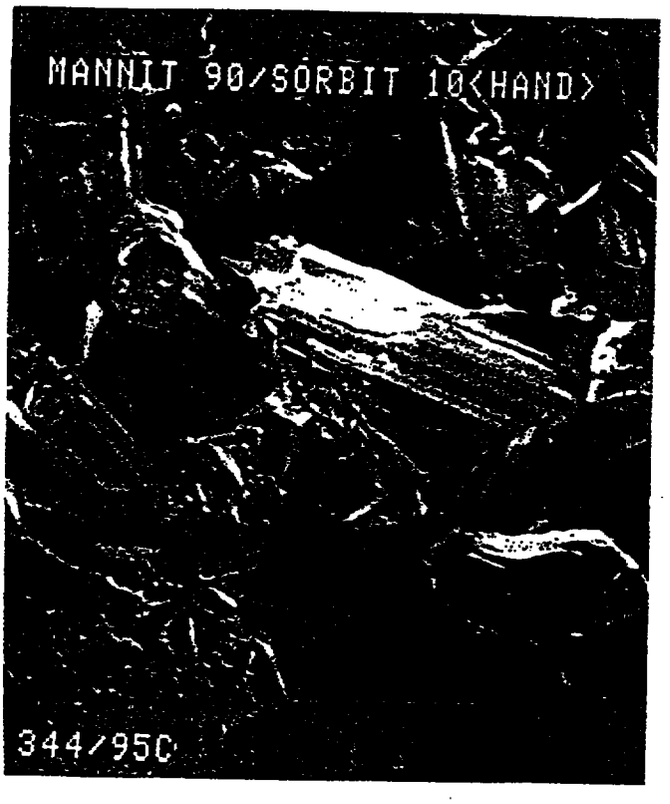

MANNIT 90/SORBIT 10<HAND>
344/95C

Fig. 4b



Fig. 5a



Fig. 5b

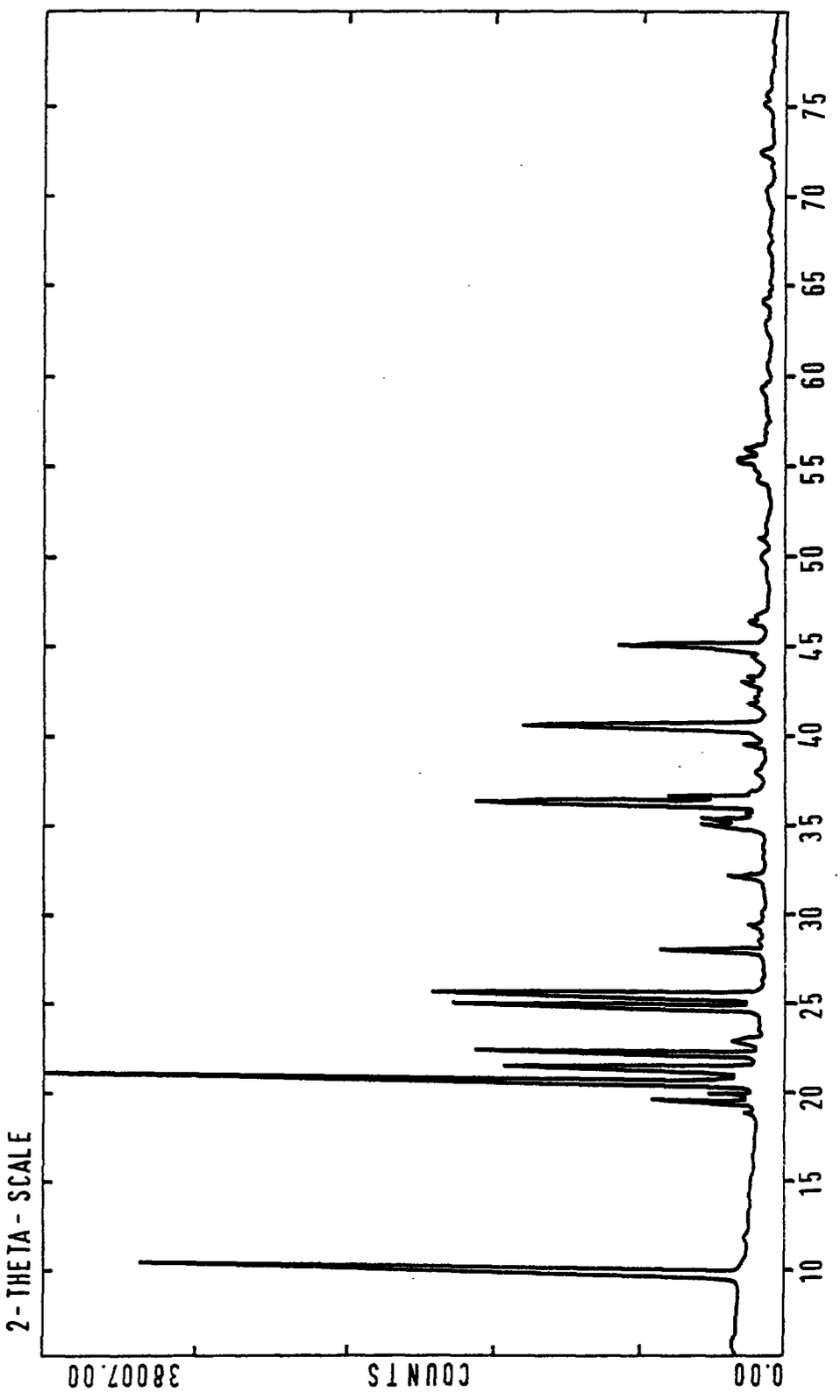

2-THETA-SCALE
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
COUNTS
0.00
38007.00

Fig. 6

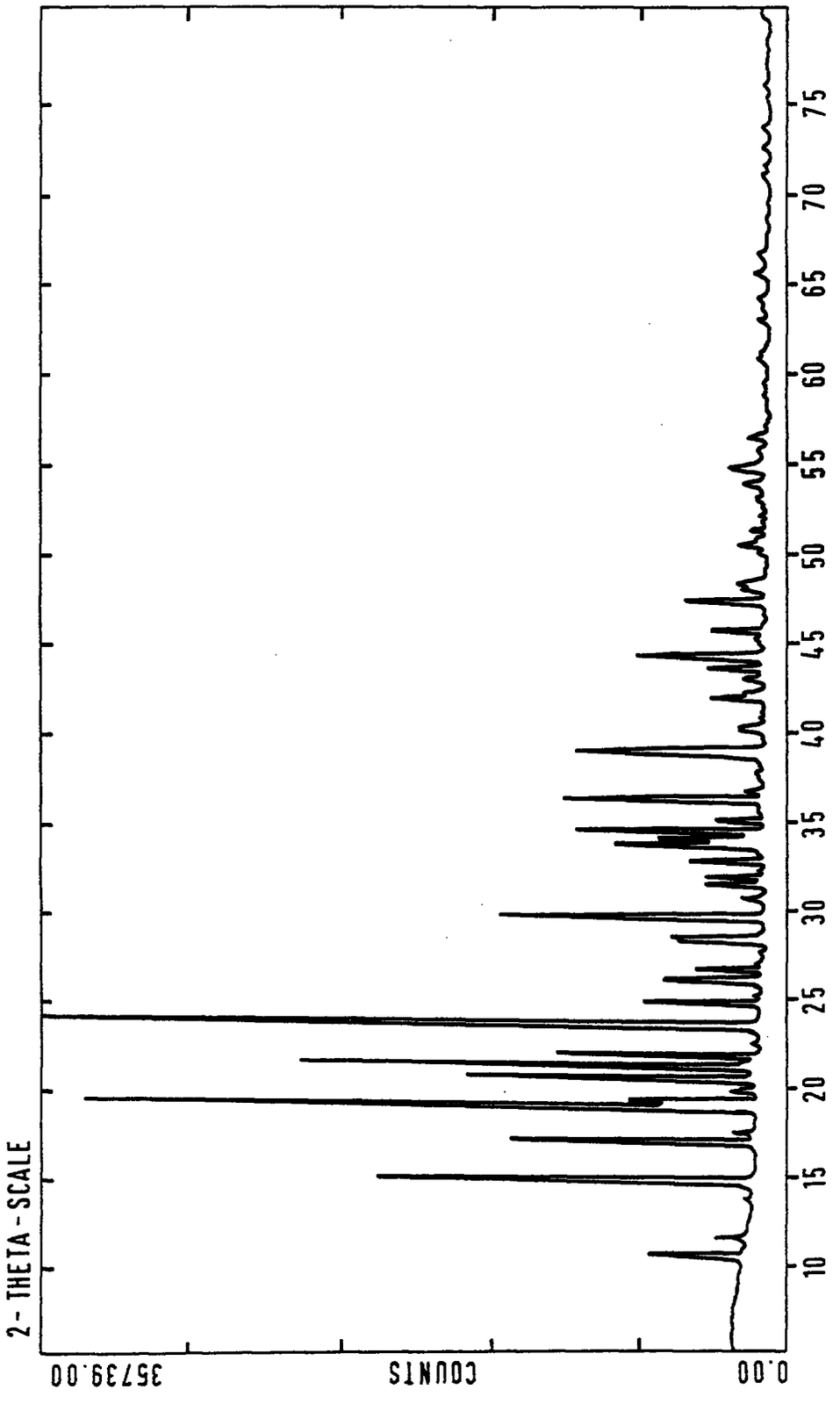

2- THETA - SCALE
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
COUNTS
0.00
35739.00

Fig. 7

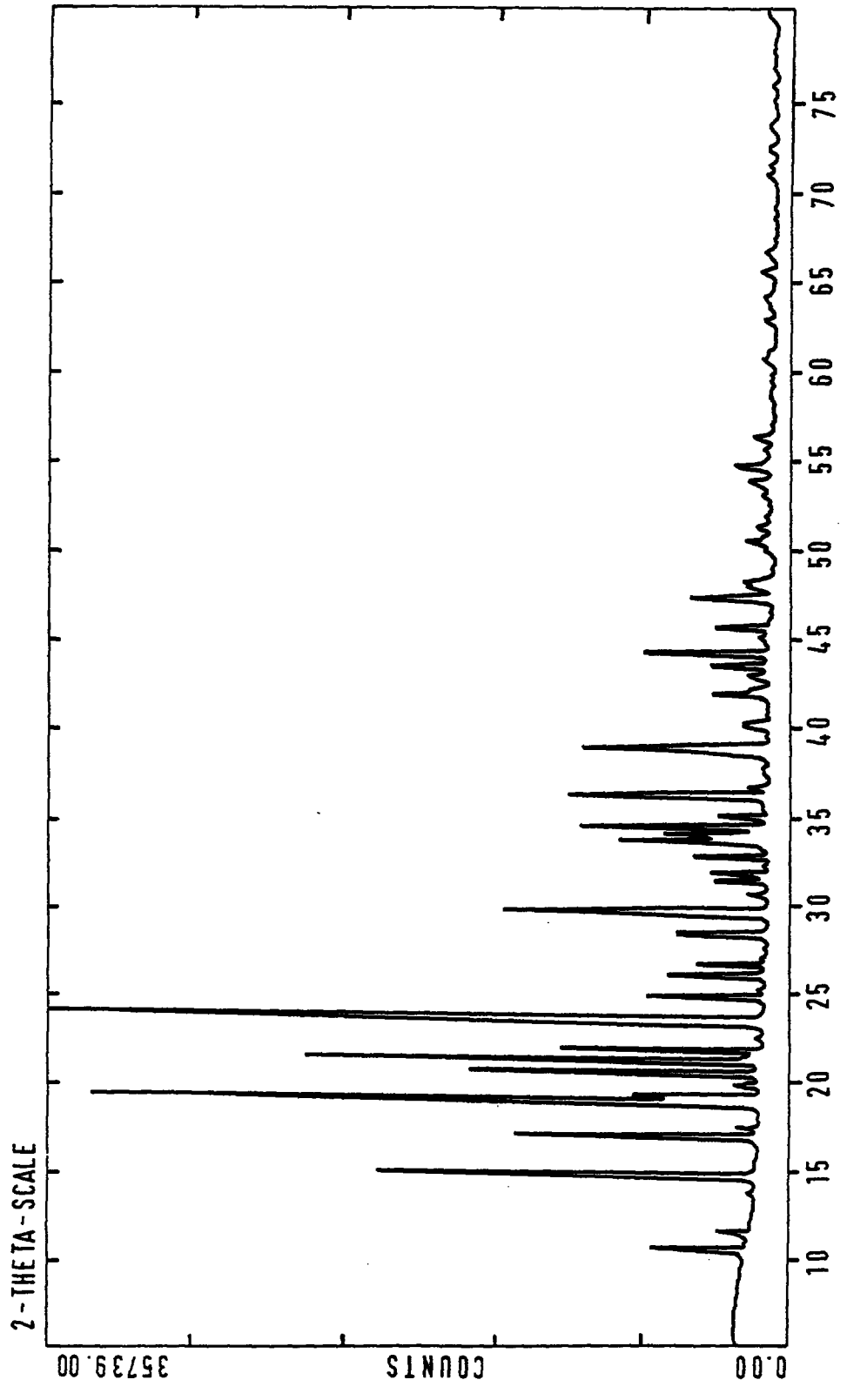

2-THETA-SCALE
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
COUNTS
0.00
35739.00

Fig. 8

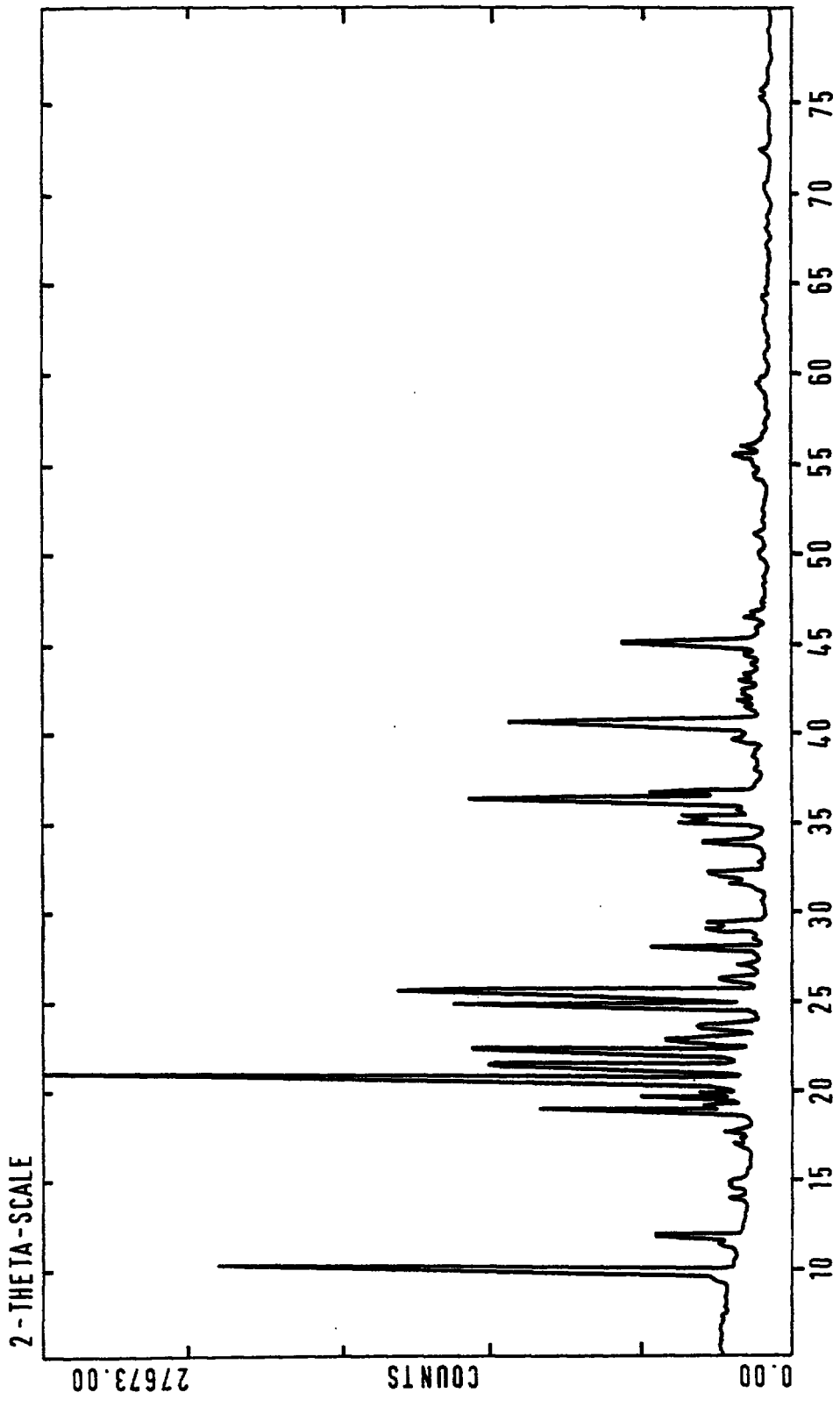

2-THETA-SCALE
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
COUNTS
0.00
27673.00

Fig. 9

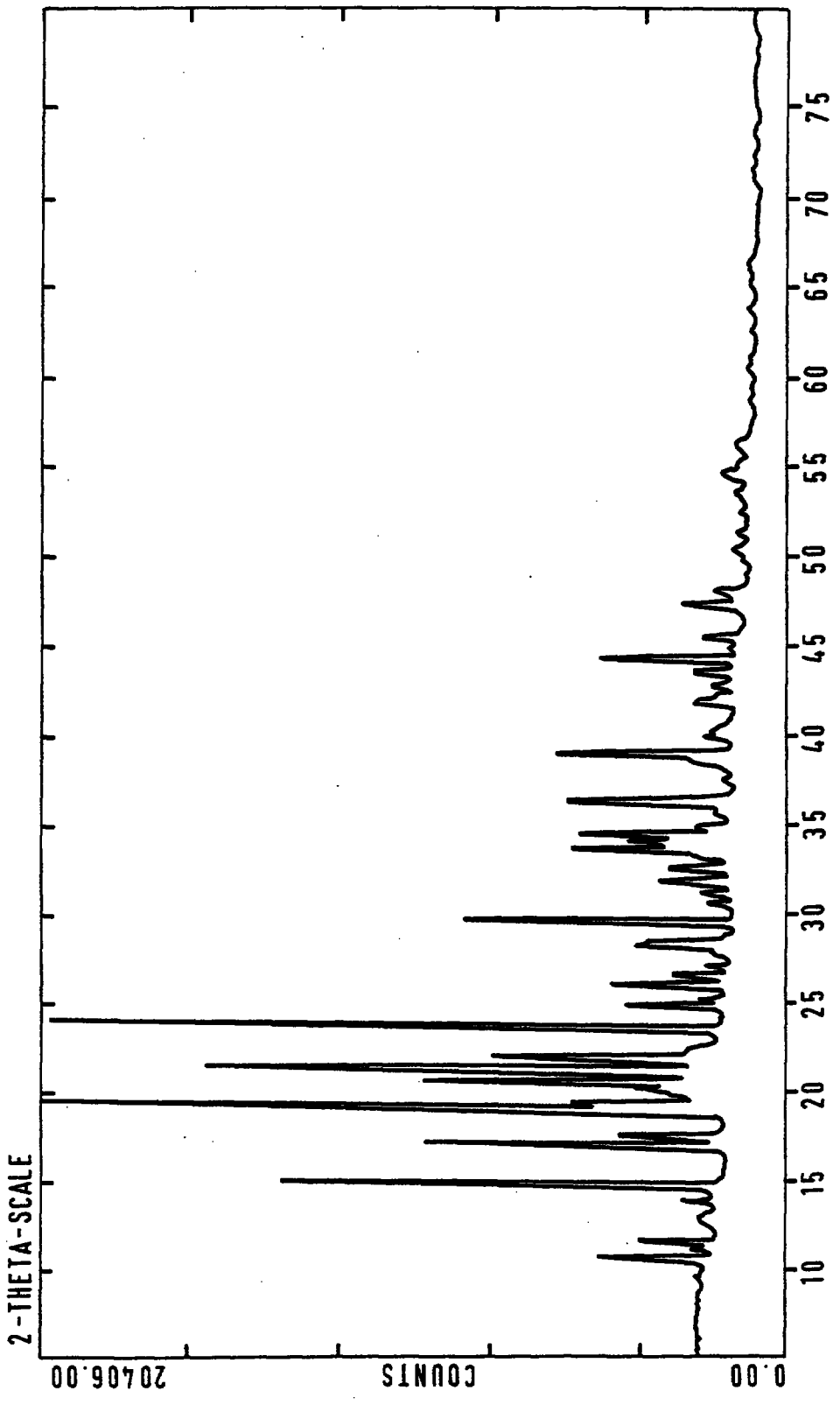

2-THETA-SCALE
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
COUNTS
0.00
20406.00

Fig. 10

Fig.11

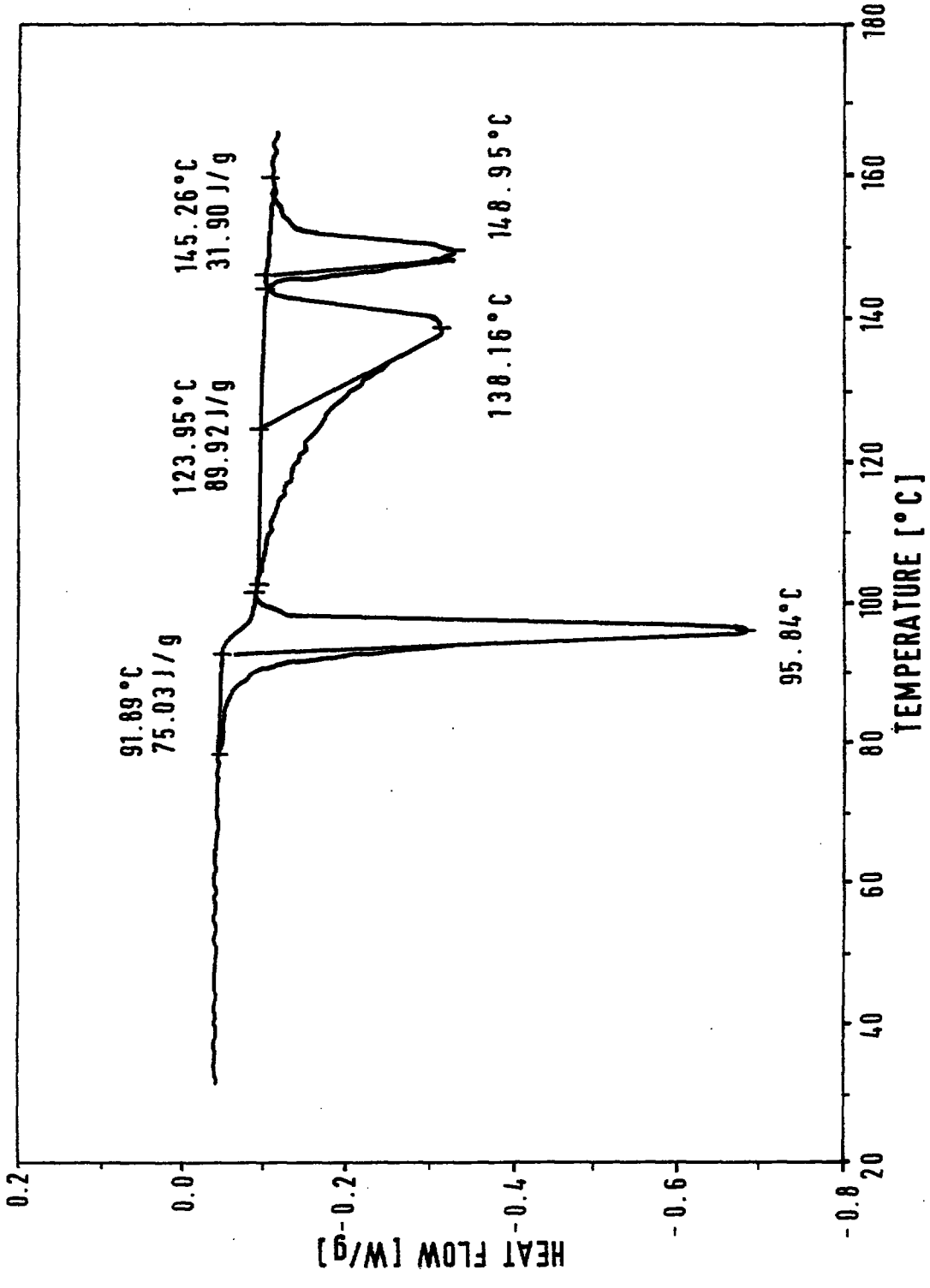
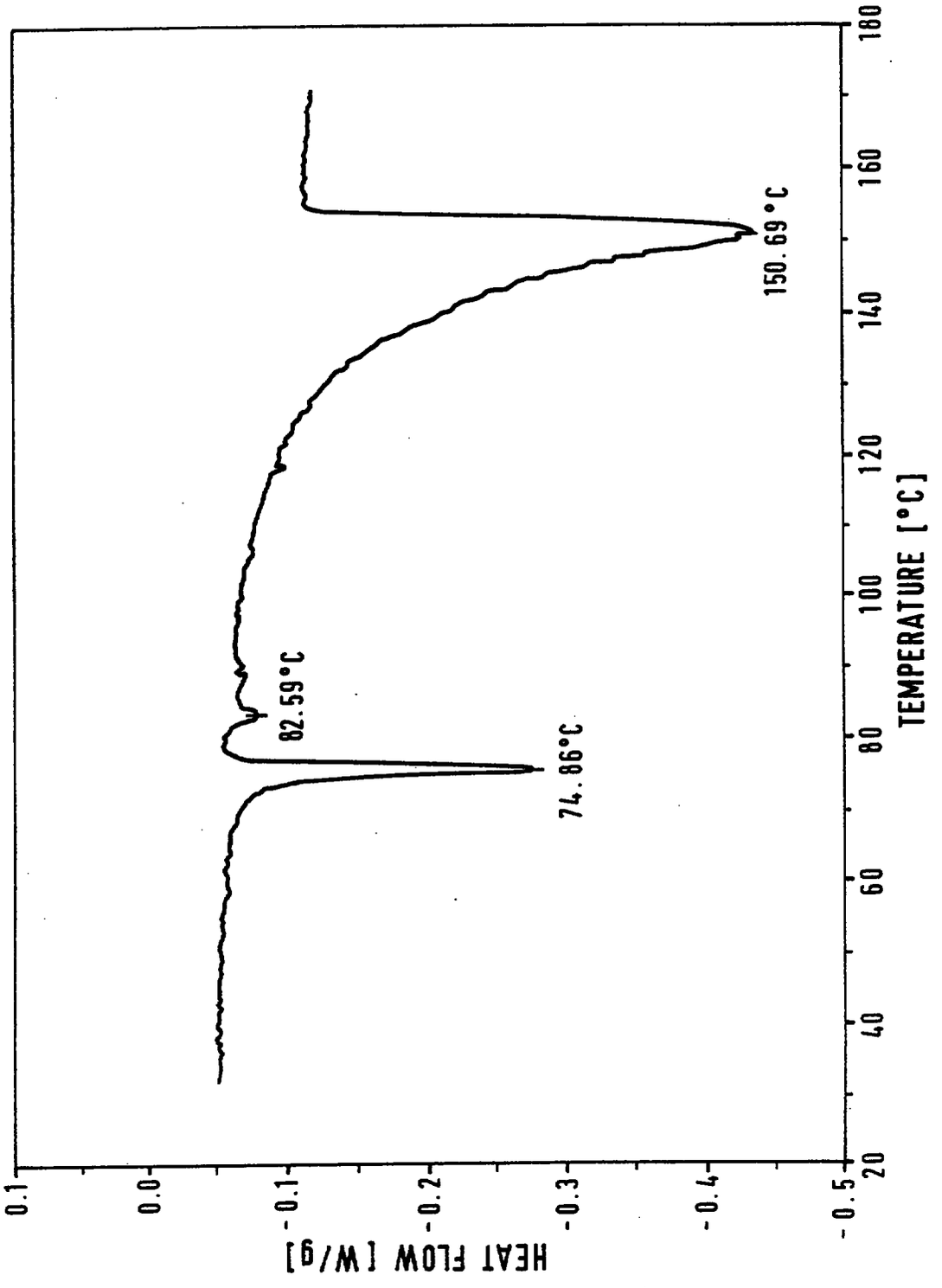

91.89°C
75.03 J/g
123.95°C
89.92 J/g
145.26°C
31.90 J/g
138.16°C
148.95°C
95.84°C
HEAT FLOW [W/g]
TEMPERATURE [°C]
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
20
40
60
80
100
120
140
160
180

Fig. 12


150.69°C
82.59°C
74.86°C
TEMPERATURE [°C]
HEAT FLOW [W/g]
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5

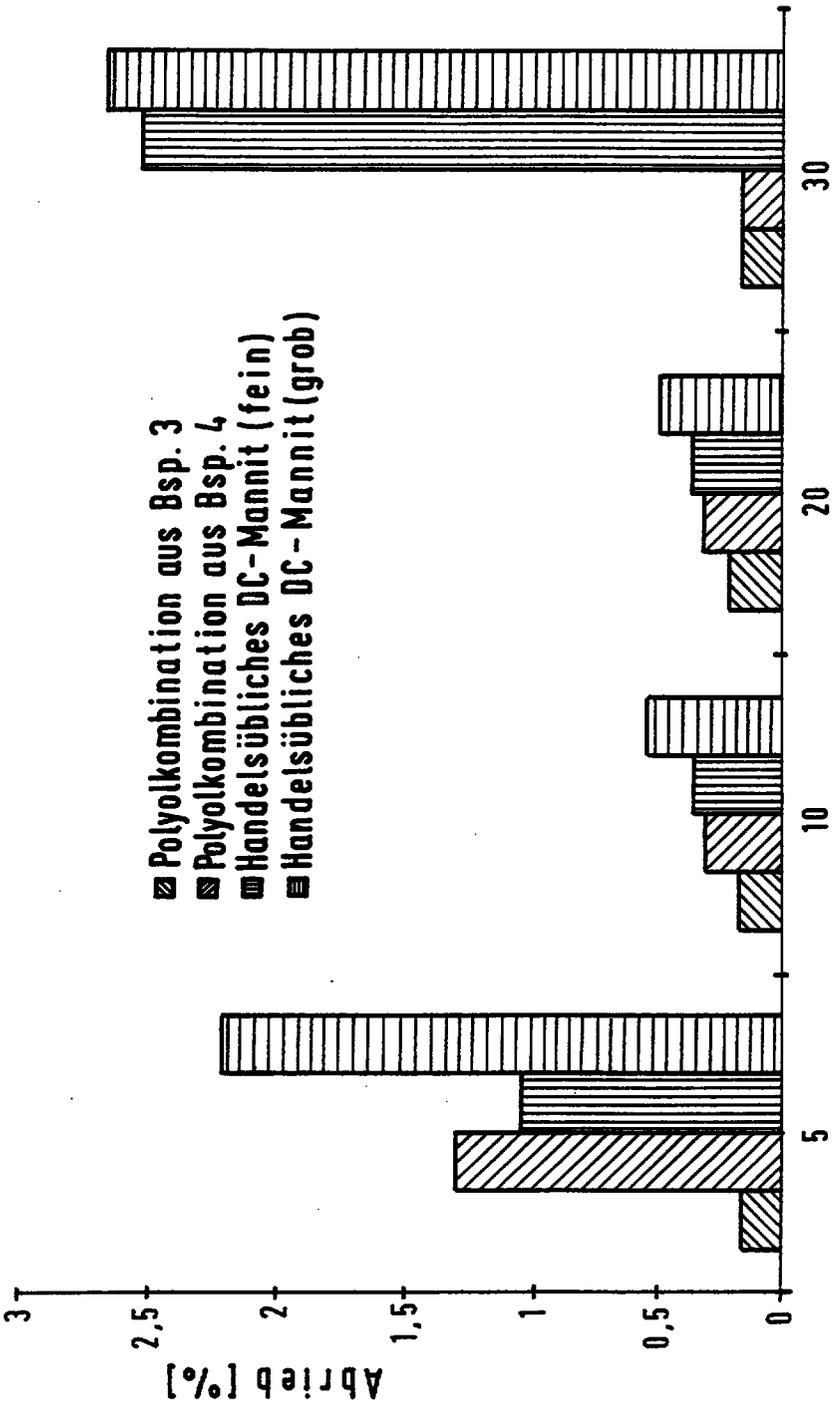
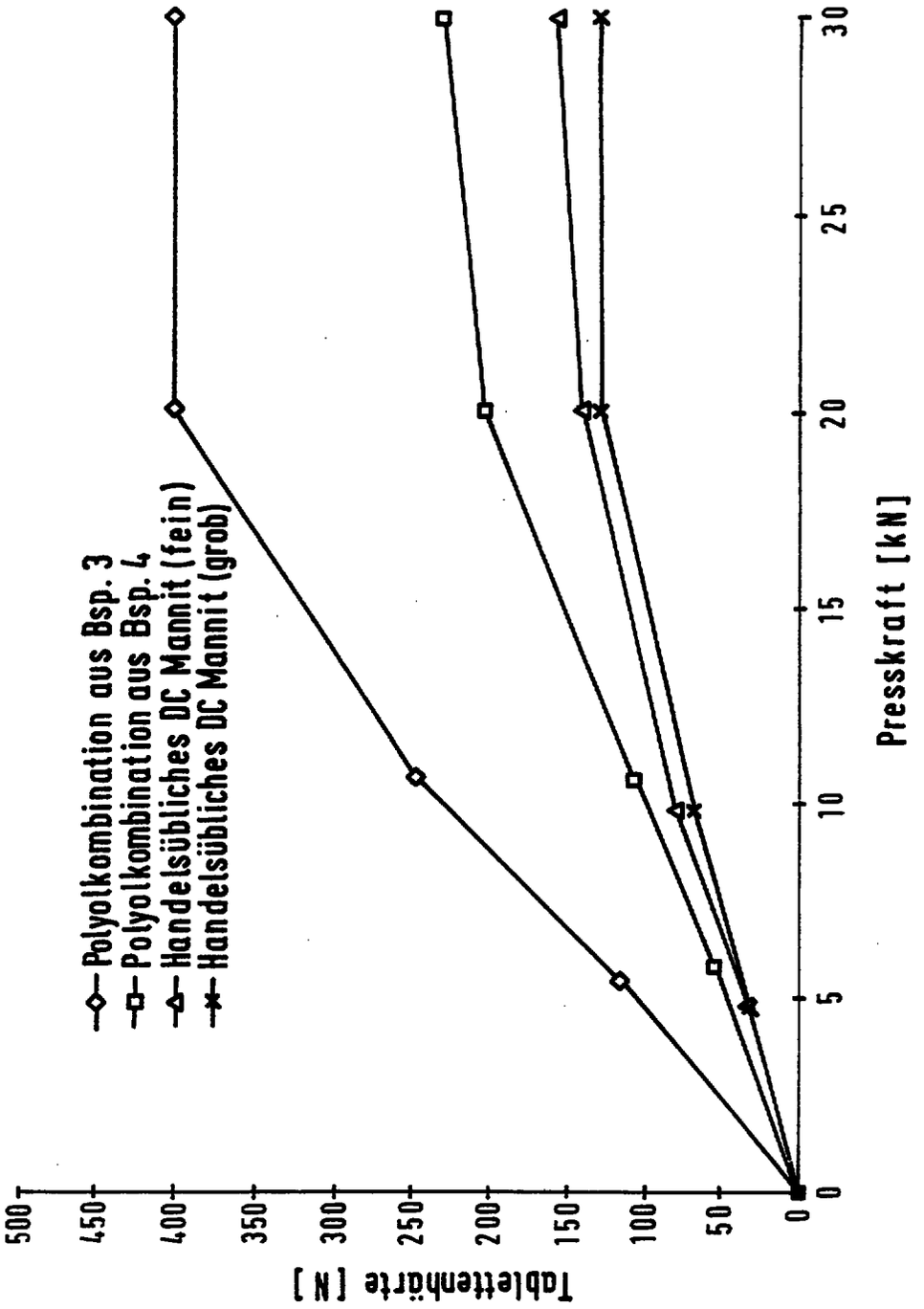

Abrieb [%]
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
5
10
20
30
Presskraft [kN]
Polyolkombination aus Bsp. 3
Polyolkombination aus Bsp. 4
Handelsübliches DC-Mannit (fein)
Handelsübliches DC-Mannit (grob)

Fig. 13

Fig. 14


Tablettenhärte [N]
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
Presskraft [kN]
0
5
10
15
20
25
30
Polyolkombination aus Bsp. 3
Polyolkombination aus Bsp. 4
Handelsübliches DC Mannit (fein)
Handelsübliches DC Mannit (grob)

PCT WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification[6] : A61K 9/20

A2

(11) International publication number: WO 97/39739

(43) International publication date: 30 October 1997 (30.10.97)

(21) International application number: PCT/EP97/01787

(22) International filing date: 10 April 1997 (10.04.97)

(30) Data relating to the priority:
196 15 418.9 22 April 1996 (22.04.96) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (US only): Eugen SCHWARZ [DE/DE]; Weser Strasse 16, D-64625 Bensheim (DE). Gernot MÖSCHL [DE/DE]; Falltorstrasse 20, D-64331 Weiterstadt (DE). Karin MAUL [DE/DE]; Vilbeler Weg 9, D-64289 Darmstadt (DE).

(74) Joint Representative: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(81) Designated States: CA, CN, CZ, HU, JP, KR, LT, LV, RU, SG, SI, US, European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Published
Without the International Search Report and to be republished once the report has been received.

As printed

(54) Title: POLYOL COMPOSITION

(54) Bezeichnung: POLYOL-ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract

The invention relates to a composition obtainable by co-spray drying or co-fluidised bed granulation, essentially consisting of at least two polyols and possibly one binder with a content of over 80 wt.% of at least one non-hygroscopic polyol, and its use as an auxiliary for the production of tablets.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine durch Co-Sprühtrocknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation erhältliche Zusammensetzung im wesentlichen bestehend aus mindestens zwei Polyolen und ggf. mindestens einem Bindemittel mit einem Gehalt von mindestens einem nicht-hygroskopischen Polyol von mehr als 80 Gew.-%, sowie deren Verwendung als Tablettierhilfsmittel.

Polyol composition

The invention relates to a composition obtainable by co-spray-drying or co-fluidized-bed granulation essentially consisting of at least two polyols and, if appropriate, a binder, having a content of at least one non-hygroscopic polyol of more than 80% by weight, and to its use as a tableting aid.

Polyols and polyol mixtures are used to a great extent as noncariogenic additives and carriers, inter alia for pharmaceutical active compounds, tablets to be chewed and sucked, and other products of the pharmaceutical and confectionery industries. Polyols are generally produced by hydrogenation of their underlying sugars. In solid form, they can be obtained both by crystallization and by spray-drying.

The particular advantage of some polyols is that they are also suitable for direct pressing without further aids and additives.

Non-hygroscopic polyols are those polyols which, at a relative humidity of 80%, absorb less than 5% water at room temperature in the course of 7 days.

The known polyols, mannitol, lactitol, isomaltitol, xylitol, have low hygroscopicity of this type, but exhibit poor tableting behaviour (low tablet hardness, crusting, high abrasion). Achieving high tablet hardnesses is fundamentally advantageous, since carriers are frequently used only in small amounts in pharmaceutical formulations and active compounds can drastically decrease the tablet hardnesses, so that a desired formulation cannot be tableted.

Whereas lactitol, isomaltitol and xylitol are rarely used in the production of compressed articles, mannitol is widely used in pharmaceutical formulations.

However, the use of mannitol represents an increase in the amount of work, since it must generally be granulated wet prior to compression with the remaining formula constituents. Directly tabletable mannitol is also commercially available, but, in

comparison with sorbitol, it can achieve only unsatisfactory tablet hardnesses.

Using sorbitol, in particular in the case of spray-drying, very good tablet hardnesses are achieved with correspondingly smooth surface of the compressed articles. However, the hygroscopicity of sorbitol is considerably higher than that of the other polyols, which restricts its applicability.

DE 32 45 170 proposes preparing a polyol combination of sorbitol and 10-15% by weight of mannitol by spray-drying. This is intended to increase the flexural strength of the tablets. However, the hygroscopicity remains essentially unchanged. There is no indication there that polyol combinations which were prepared by spray-drying and have mannitol as principle component can achieve improved properties, in particular high binding capacity for active compounds at lower hygroscopicity.

EP 0 528 604 describes a sorbitol and xylitol composition obtainable by co-melting. However, this leads to tablets having a comparatively low hardness.

The object was therefore to provide a polyol composition which can be prepared without problems and whose tableting properties, in particular with regard to tablet hardness and binding capacity, are improved in comparison with known polyols.

It has now been found that a polyol composition obtainable by co-spray-drying comprising at least 80% by weight of one or more non-hygroscopic polyols, on tableting at the same compression pressure, on the one hand gives higher tablet hardnesses and a much smoother surface, and on the other hand has a markedly lower hygroscopicity in comparison with sorbitol.

The invention thus relates to a composition essentially consisting of at least two polyols obtainable by co-spray-drying, which composition comprises at least 80% by weight of at least one non-hygroscopic polyol, in particular mannitol.

The term polyol means sugar alcohols of the general formula

$CH_2OH-(CHOH)_n-CH_2OH$,

where n is 2 to 6, preferably 3 to 4,

and their dimeric anhydrides, in particular $C_{12}H_{24}O_{11}$.

In particular, the term polyols means hexitols, such as sorbitol and mannitol, pentitols, such as xylitol, however, other possibilities are also C_4 polyalcohols, such as erythritol, or C_{12} polyalcohols, such as lactitol. The term polyol composition means a composition of a plurality of polyols which differ markedly in their composition from compositions arising in the industrial production of mannitol, preferably those compositions which comprise at least two polyols having a different number of carbon atoms, in particular the term means a composition comprising mannitol and at least one other hexitol, in particular sorbitol or a dodecaitol, in particular lactitol.

Preferred embodiments are

a) a composition obtainable by dissolving at least two polyols in water and spraying the resulting aqueous mixture in an air stream at a temperature from 120 to 300°C.

b) a composition obtainable by dissolving at least two polyols in water and vortexing the resulting mixture in an air stream at a temperature between 40° and 110°C.

c) a composition where mannitol and sorbitol, mannitol and lactitol or mannitol, sorbitol and lactitol and other polyols, in particular mannitol, sorbitol and lactitol, are used as polyols.

d) a composition where the ratio of mannitol to sorbitol/lactitol is in a range between 80:20 and 99:1, in particular between 90:10 and 98:2. In a

particularly preferred embodiment, the ratio is about 95:5, in particular the ratio mannitol:sorbitol:lactitol is in a range from 90:1:9 or 90:9:1 to 98:1:1.

e) a composition according to one of the preceding claims, characterized in that [sic] the water content is less than 1% by weight.

f) a composition which comprises from 0.05 to 5% by weight of a binder.

g) a composition which has filaments, preferably needle-shaped filaments, whose length/width ratio is between 15 and 5 to 1, in a crystal structure.

The invention further relates to compressed articles comprising a composition according to the invention.

The invention further relates to a process for preparing a composition essentially consisting of at least two polyols and, if appropriate, a binder, comprising the following steps:

a) preparing an aqueous solution of at least two polyols, the solution comprising more than 80% of one or more non-hygroscopic polyols, based on the total polyol content,

b1) spraying the resulting solution in an air stream at a temperature between 120 and 300°C, the water being evaporated, or

b2) vortexing the resulting solution in an air stream at a temperature between 40 and 110°C, the water being evaporated.

In a particularly preferred embodiment, the polyol composition according to the invention essentially consists of 85 to 99% by weight, in particular 88 to 98% by weight, of mannitol and 5 to 15% by weight, in particular 6 to 12% by weight, on one or two polyols selected from lactitol and sorbitol.

Preferably, the polyol composition according to the invention comprises more than 90% by weight, and less than 99% by weight, of mannitol.

For the spray-drying, an aqueous solution of at least two polyols is used. The solids content is set in advance to about 30 to about 75% by weight, in particular 50 to 72% by weight, preferably by mixing, at a temperature of 80°C, two or more polyol solutions in the desired ratio. The spraying is performed by atomizing using nozzles, preferably using a centrifugal atomizer, into a dry, centrifugally injected air stream heated to a temperature of 120-300°C, preferably 140-190°C. The amount of the polyol solution supplied is matched to that of the injected hot air in such a manner that the polyol is dried to a water content of about 0.3 to about 1% by weight. In any case, the water content should be below 1% by weight.

The fluidized-bed granulation is carried out as described, for example, in P. Grassmann, F. Widmer "Einführung in die thermische Verfahrenstechnik" [Introduction to Thermal Process Engineering], Verlag DeGruyter, Berlin 1974.

The polyol agglomerates which are obtained here by dehydrating the polyol solution droplets are heated in the spray-drying to a temperature of about 50 to about 70°C, while the injected air is cooled to about the same temperature. The polyol composition is collected in vessels and is, after cooling, directly suitable for producing tablets, compressed articles or chewing gum.

The polyols thus obtained, on account of their filamentous microstructure, have a binding capacity for active compounds which is far higher than that of crystalline mannitol and which corresponds to that of pure sorbitol, but without exhibiting its disadvantageous hygroscopicity.

The polyol composition thus characterized has a number of advantageous tableting properties:

Surprisingly, it can be observed that using the polyol composition according to the invention, at the same compression force, harder tablets having a markedly smoother surface can be produced than using

the known mannitol quality grades, including the known TLC mannitol types and mechanical polyol triturations. The tablet hardness essentially determines the sucking properties. Using a polyol composition according to the invention, optimally smooth, hard tablets can be produced even at very low compression forces. Tableting machines by means of which the polyol composition according to the invention is compressed can therefore operate at relatively low compression forces and are subject in this manner to lower wear.

Owing to the filamentous structure, the polyol composition according to the invention is able to bind even relatively large amounts of additives, such as pharmaceutical active compounds, dyes or other admixtures. Even at a high loading with additives, homogeneous mixtures are obtained, and the compressed articles produced therefrom have a uniform appearance.

On account of the special type of production by spraying an aqueous solution, it is possible to distribute water-insoluble and water-soluble admixtures, such as citric acid, sweeteners, in particular acesulfame-K, Aspartam®, saccharin, cyclamate and sucralose, neohesperidin DC, dyes and pharmaceutical active compounds, preferably vitamins, in particular ascorbic acid and the like, homogeneously in the polyol composition or the tablets produced therefrom.

The binders to be added if appropriate are familiar to those skilled in the art and serve to increase the strength of the composition. Binders which are preferred are cellulose derivatives, in particular hydroxypropylemethylcellulose, carboxymethylcellulose or starch.

In addition to the polyol composition according to the invention, the compressed articles according to the invention comprise one or more constituents selected from the group consisting of: pharmaceutical active compounds and substances permitted by food legislation. Preferred substances

permitted by food legislation are natural, nature-identical or synthetic aromas or flavourings, vitamins, trace elements, minerals, dyes, lubricants, release agents, sweeteners, stabilizers or antioxidants. The content of these constituents is preferably between 0.01 and 80%, in particular between 0.1 and 30%.

These compressed articles are produced in a manner known per se by mixing the constituents in dry form and then tableting them.

Preparation Examples:

Example 1

A 50% aqueous solution which comprises, based on the dry mass, 95 parts of mannitol, 1.5 parts of hydroxyproplymethylcellulose and 3.5 parts of sorbitol is prepared.

This polyol solution is sprayed by means of a centrifugal atomizer at about 50°C into the upper part of a cylindrical stainless steel tower. At the same time, air heated to about 160°C and polyol granules are injected tangentially into the spraying zone. The solids stream is taken off via a cooling drum and then divided: One part is returned to the spraying zone of the tower and the remainder is screened, dried further on a fluidized bed and then packaged. The resulting product can be compressed without problems and leads to tablets having a very smooth surface.

Example 2

A 50% aqueous solution which, based on the dry mass, comprises 90.5 parts of mannitol and 9.5 parts of sorbitol, is prepared. The product obtained by spray-drying in a similar manner to Example 1 can be compressed without problems, results similar to those described in Example 1 being achieved.

Example 3

A 50% aqueous solution which comprises, based on the dry mass, 95 parts of mannitol and 5 parts of

sorbitol, is prepared. The product obtained by spray-drying in a similar manner to Example 1 may be compressed without problems, results similar to those described in Example 1 being achieved.

Example 4

A 50% aqueous solution which comprises, based on the dry mass, 95 parts of mannitol and 5 parts of lactitol, is prepared. The product obtained by spray-drying in a similar manner to Example 1 may be compressed without problems, results similar to those described in Example 1 being achieved. Figures 1a to 5b show scanning electron micrographs at 50 x (Figs. 1a to 5a) or 5000 x enlargement (Figs. 1b to 5b) of various polyol compositions recorded using a Jeol 630 F scanning electron microscope.

Fig. 1 shows a 50 x enlargement of a mannitol/sorbitol preparation obtainable in accordance with Example 2.

Fig. 1b shows a 5000 x enlargement of a mannitol/sorbitol preparation obtainable in accordance with Example 2.

Fig. 2a shows a 50 x enlargement of a mannitol/lactitol preparation obtainable in accordance with Example 4.

Fig. 2b shows a 5000 x enlargement of a mannitol/lactitol preparation obtainable in accordance with Example 4.

Fig. 3a shows a 50 x enlargement of a commercially available TLC mannitol (Pearlitol 300).

Fig. 3b shows a 5000 x enlargement of a commercially available TLC mannitol (Pearlitol 300).

Fig. 4a shows a 50 x enlargement of a mechanical trituration of 90.5% mannitol and 9.5% sorbitol.

Fig. 4b shows a 5000 x enlargement of a mechanical trituration of 90.5% mannitol and 9.5% sorbitol.

Fig. 5a shows a 50 x enlargement of a mechanical trituration of 90% mannitol and 10% lactitol.

Fig. 5b shows a 5000 x enlargement of a mechanical trituration of 90% mannitol and 10% lactitol.

Figs. 1b and 2b clearly show that the preparations according to the invention are agglomerates of extremely fine needle-shaped crystallites, whereas, in contrast, the agglomerates of TLC mannitol (Fig. 3b) consist, in a significantly differentiable manner, of relatively large crystallites.

Mechanical mixtures (Figs. 4b, 5b) can have both agglomerate types.

Example 5: Tablets for sucking

Polyol composition prepared in accordance with Example 2 with addition of 0.8% by weight of citric acid, based on polyol used.	491.0 parts by weight
Dry aroma of fruits (various flavour notes)	1.5 parts by weight
Magnesium stearate	2.5 parts by weight

The constituents are mixed and compressed at a compression pressure of 30 kN to give tablets of 13 mm diameter and 500 mg weight.

Example 6: Vitamin C tablets

Ascorbic acid	105.0 parts by weight
Orange aroma	10.0 parts by weight
Polyol composition prepared in accordance with Example 2	1377.5 parts by weight
Magnesium stearate	7.5 parts by weight

The constituents are mixed and compressed at a compression pressure of 11 kN to give tablets of 18 mm diameter and 1500 mg weight.

Example 7: Caffeine tablets

Polyol composition according to Example 1	462.5 parts by weight
Coffee aroma	25.0 parts by weight
Caffeine	10.0 parts by weight
Magnesium stearate	2.5 parts by weight

The constituents are mixed and compressed at a compression pressure of 30 kN to give tablets of 13 mm diameter and 500 mg weight.

Example 8: Study of tableting properties

Tablets are prepared using various polyols:

Tablet diameter:	11 mm	Tablet weight:	450 mg
Tablet height:	3.7 to 3.9 mm	Compression pressure:	15 kN

Polyol used

A: Spray-dried mannitol:sorbitol = 90.5 : 9.5 from Example 2

B: Spray-dried mannitol:sorbitol = 95:5 from Example 3

C: Spray-dried mannitol:lactitol = 95:5 from Example 4

D: Commercially conventional TLC mannitol

E: Crystallized mannitol

F: Mechanical trituration of mannitol with sorbitol in a ratio of 95:5

G: Mechanical trituration of mannitol with lactitol in a ratio of 95:5

H: Sorbitol, Instant Pharma, obtainable from Merck KGaA, Darmstadt.

The tableting properties of these products can be taken from Table I.

Table I

Polyol	A	B	C	D	E	F	G	H
Tablet hardness (kN)	281	229	195	85	72	85	80	215
Abrasion (%)	0.14	0.2	0.16	0.3	5.9	1.2	2.0	0.18

The tablets according to the invention, on account of their hardness and their low abrasion, have more pleasant sucking properties than the comparison samples (mannitol).

Example 9

Study of the hygroscopicity of the polyols

The polyols B, C, D, E, F, H from Example 8 are stored for 7 days at an atmospheric humidity of 76%.

The water absorption of the products can be taken from Table II

Table II

Polyol	B	C	D	E	F	H
Water absorption (%)	1.8	0.44	0.4	0.05	1.9	5.3

The polyol mixtures prepared according to the invention show, in comparison with commercially available TLC mannitol (D), a slightly higher hygroscopicity, but this is markedly reduced in comparison with sorbitol (H).

Example 10

Study of the loading capacity (ordered stable mixtures) of the polyols.

Polyols B and D are sieved through a sieve having a pore size of 200 µm and mixed with 3% by weight of a pharmaceutical active compound having a particle size of less than 40 µm.

The mixture thus obtained is briefly subjected to air discharge over an air-jet sieve of 100 µm. The active compound remaining in the mixture is determined colorimetrically.

The loading capacity of the carrier material thus determined (recovery rate in %) can be taken from Table III.

Polyol	B	D	H
Capacity (at 3%)	83	72	83

The loading capacity is markedly improved in comparison with TLC mannitol.

Example 11

Comparison between the tabletting behaviour of polyol compositions and commercially available TLC-mannitol

The test material corresponds to the composition prepared according to Example 3 (95 parts of mannitol, 5 parts of sorbitol), which is mixed with 1% of magnesium stearate based on the total weight and pressed to form tablets. In comparison, the same weight ratios are triturated together. In addition, corresponding compositions are studied which were prepared by co-spray-drying of 60 parts of mannitol with 40 parts of sorbitol or by triturating together corresponding weight ratios of mannitol and sorbitol and were then mixed with 1% of magnesium stearate, based on the total mass.

Tabletting press:	Korsch EK 0
Tablet diameter:	11 mm
Pressing tools:	flat, faceted with breaking notch
Tablet weight:	500 mg
Fracture strength tester:	Erweka TBH 28 (converted to Schleuniger)
Abrasion test:	Erweka Friabilator TA

The tablets prepared were subjected to an X-ray structural analysis and a DSC analysis.

The X-ray diffraction analysis was performed with a Siemens D5000 powder diffractometer.

Sample preparation:

Approximately 0.5 g of the sample is lightly ground in an agate mortar, applied to a Mylar film and covered with a second Mylar film. The Mylar film was fixed to a sample holder suitable for the diffractometer.

Measurement conditions:

Transmission mode, generator power 40 kV/30 mA, Cu-Kα1-radiation (primary monochromator), positionally sensitive detector (3.3 kV), measuring range: 5°-80° (2θ); step time: 24 s; step size; 0.05°.

Procedure:

The measurement is begun immediately after sampling. The X-ray diffractogram recorded is compared with the reference diffractograms.

DSC analysis (Differential Scanning Calorimetry) was performed using a cell (System 2100) with a central computer, module interface, DSC cellbase and DSC cell from TA Instruments (previously Du Pont).

Measurement conditions:

Sample vessel:	standard open cup
Atmosphere:	0.15 l/min N_2
Temperature calibration:	o-terphenyl (T = 55.1°C)
	anisic acid (T = 183.2°C)
Heating rate:	2°C/min
Sample vessel starting temperature:	room temperature

The DSC measurement is performed from room temperature up to 180°C.

The DSC curve is evaluated between 50 and 175°C using the programme "General 4.1" and the heating rate is reported in °C/min.

The figures on pages 6/14 to 14/14 each relate to the following:

Fig. 6

Mannitol : sorbitol 95:5, triturated

X-ray structural analysis: CT: 24.0 s, SS: 0.050 dg, WL: 1.5406

Fig. 7

Mannitol : sorbitol 95:5, co-sprayed

X-ray structural analysis: CT: 24.0 s, SS: 0.050 dg, WL: 1.5406 A

Fig.: 8

Mannitol : sorbitol 95:5, co-sprayed

X-ray structural analysis: CT: 24.0 s, SS: 0.050 dg, WL: 1.5406 A

Fig.: 9

Mannitol : sorbitol 60:40, triturated

X-ray structural analysis: CT: 24.0 s, SS: 0.050 dg, WL: 1.5406 A

Fig.: 10

Mannitol : sorbitol 60:40, co-sprayed

X-ray structural analysis: CT: 24.0 s, SS: 0.050 dg, WL: 1.5406 A

Fig.: 11

Mannitol : sorbitol 60:40, triturated
DSC analysis

Fig.: 12

Mannitol : sorbitol 60:40, co-sprayed
DSC analysis

Fig.: 13

Comparison between the tabletting behaviour of polyol combinations and commercially available TLC-mannitol abrasion

Fig.: 14

Comparison between the tabletting behaviour of polyol combinations and commercially available TLC-mannitol: Tablet hardnesses

Patent Claims

1. Composition essentially consisting of at least two polyols and, if appropriate, a binder, having a content of at least one non-hygroscopic polyol of more than 80% by weight obtainable by co-spray-drying or co-fluidized-bed granulation.

2. Composition according to Claim 1, characterized in that the non-hygroscopic polyol is selected from the group consisting of mannitol, lactitol, isomaltitol, xylitol and erythritol.

3. Composition according to Claim 1 or 2, obtainable by dissolving at least two polyols in water and spraying the resulting aqueous mixture in an air stream at a temperature from 120 to 300°C.

4. Composition according to Claims 1 to 3, obtainable by dissolving at least two polyols in water and vortexing the resulting mixture in an air stream at a temperature between 40 and 150°C.

5. Composition according to one of Claims 1 to 3, characterized in that mannitol and sorbitol, mannitol and lactitol or mannitol, sorbitol and lactitol and other polyols, in particular mannitol, sorbitol and lactitol, are used as polyols.

6. Composition according to Claim 5, characterized in that the ratio of mannitol to sorbitol/lactitol is in a range between 80:20 and 99:1, in particular between 90:10 and 98:2.

7. Composition according to Claim 5, characterized in that the ratio mannitol:sorbitol:lactitol is in a range between 90:1:9 or 90:9:1 and 98:1:1.

8. Composition according to one of the preceding claims, characterized in that the water content is less than 1% by weight.

9. Composition according to one of the preceding claims, characterized in that it comprises from 0.05 to 5% by weight of binder.

* C L M S *

10. Composition according to one of the preceding claims, characterized in that it has filaments in a crystal structure.

11. Tablets or compressed articles, comprising a composition according to one of Claims 1 to 10.

12. Tablets according to Claim 11 comprising at least one pharmaceutical active compound.

13. Process for preparing a composition essentially consisting of at least two polyols and, if appropriate, at least one binder, comprising the following steps:

a) preparing an aqueous solution of at least two polyols, the solution comprising more than 80% of one or more non-hygroscopic polyols based on the total polyol content,

b1) spraying the resulting solution in an air stream at a temperature between 120 and 300°C, the water being evaporated, or

b2) vortexing the resulting solution in an air stream at a temperature between 40 and 150°C, the water being evaporated.

* C L M S *



Fig. 1a

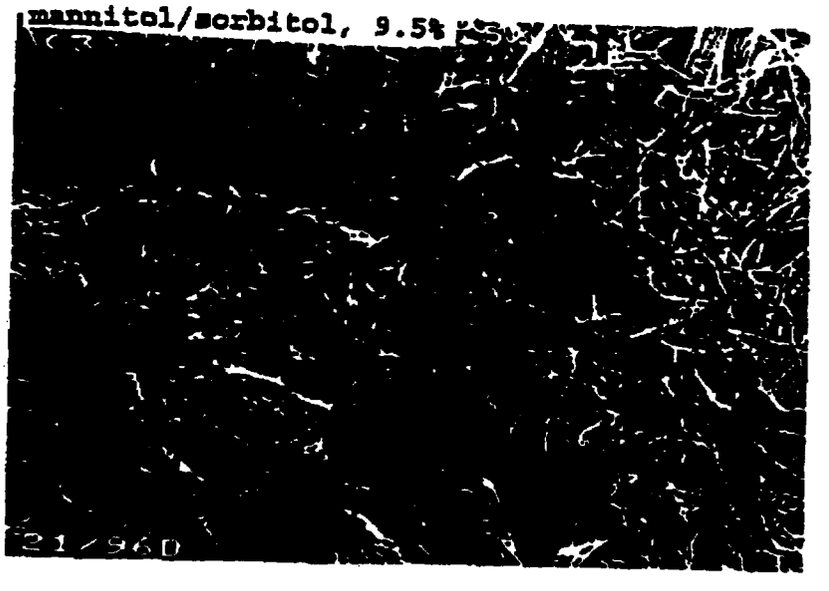


Fig. 1b

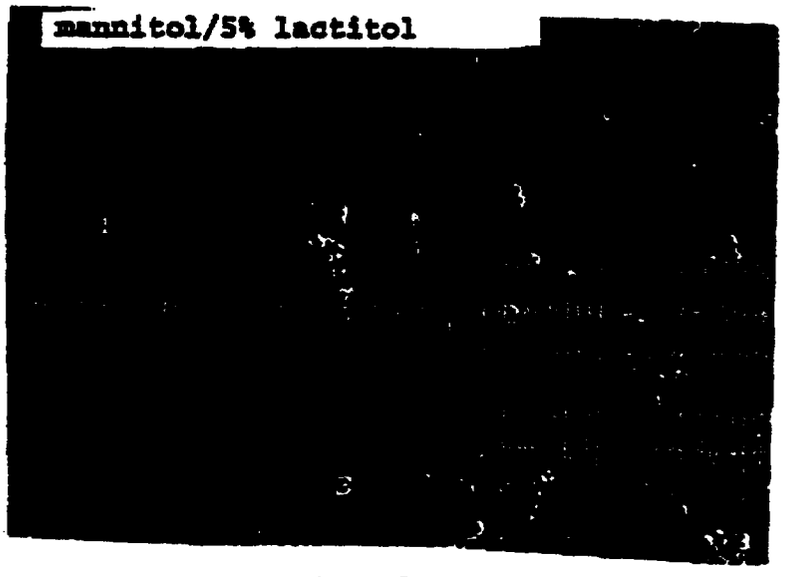


Fig. 2a

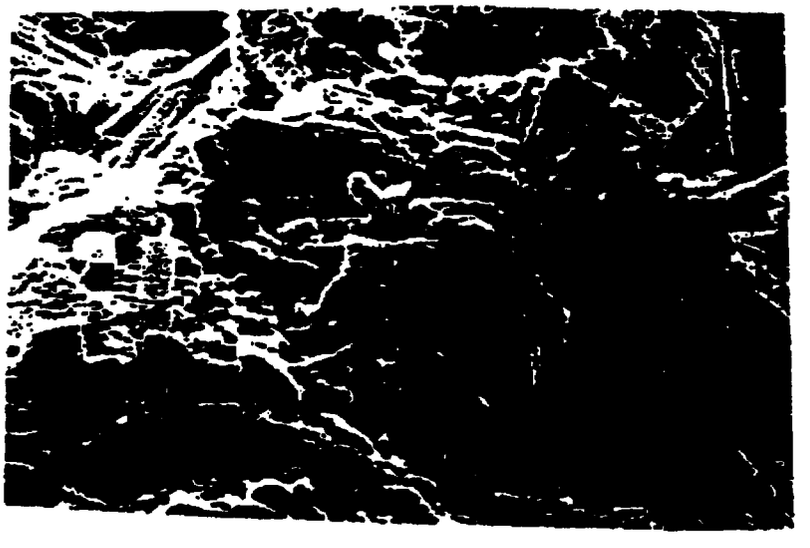


Fig. 2b



Fig. 3a



Fig. 3b

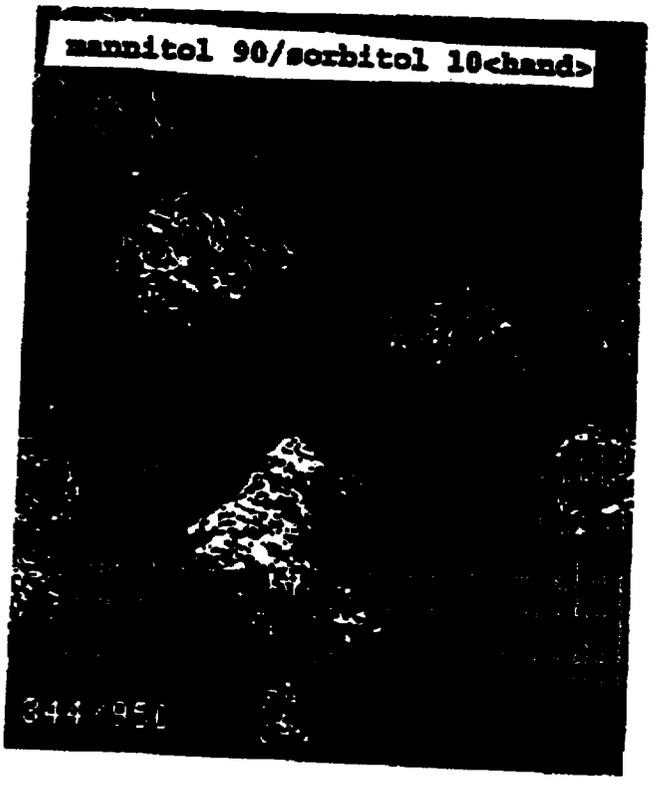


Fig. 4a

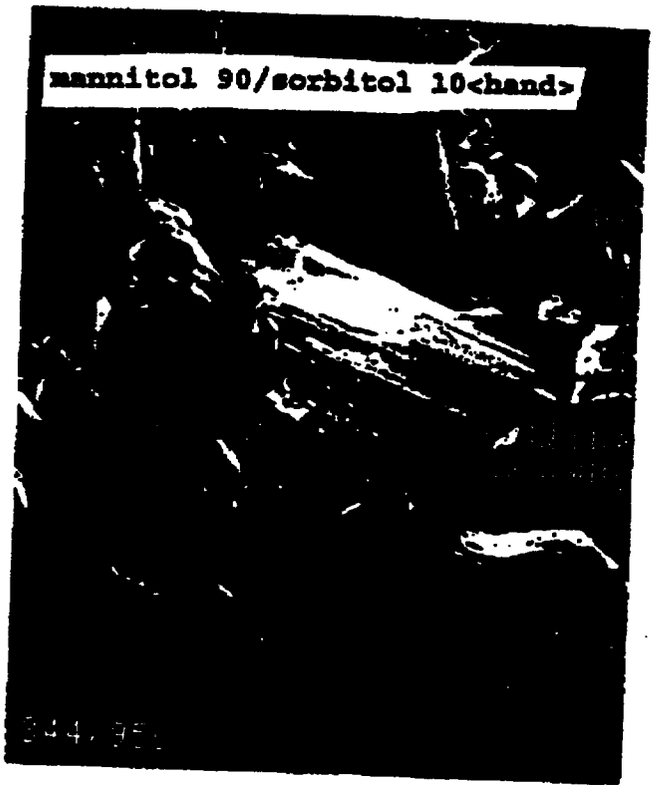


Fig. 4b



Fig. 5a



Fig. 5b

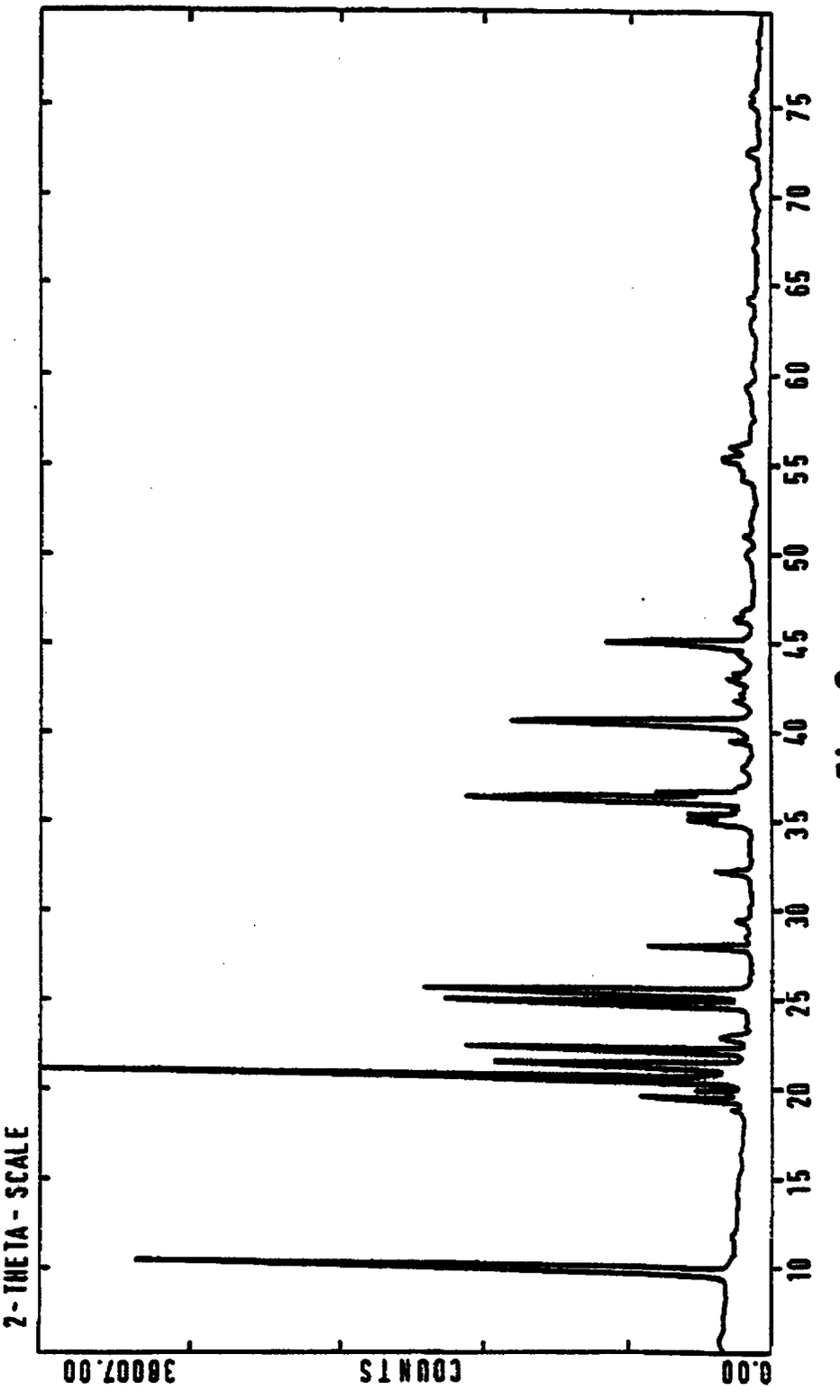

2-THETA-SCALE
COUNTS
0.00
38007.00
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75

Fig. 6

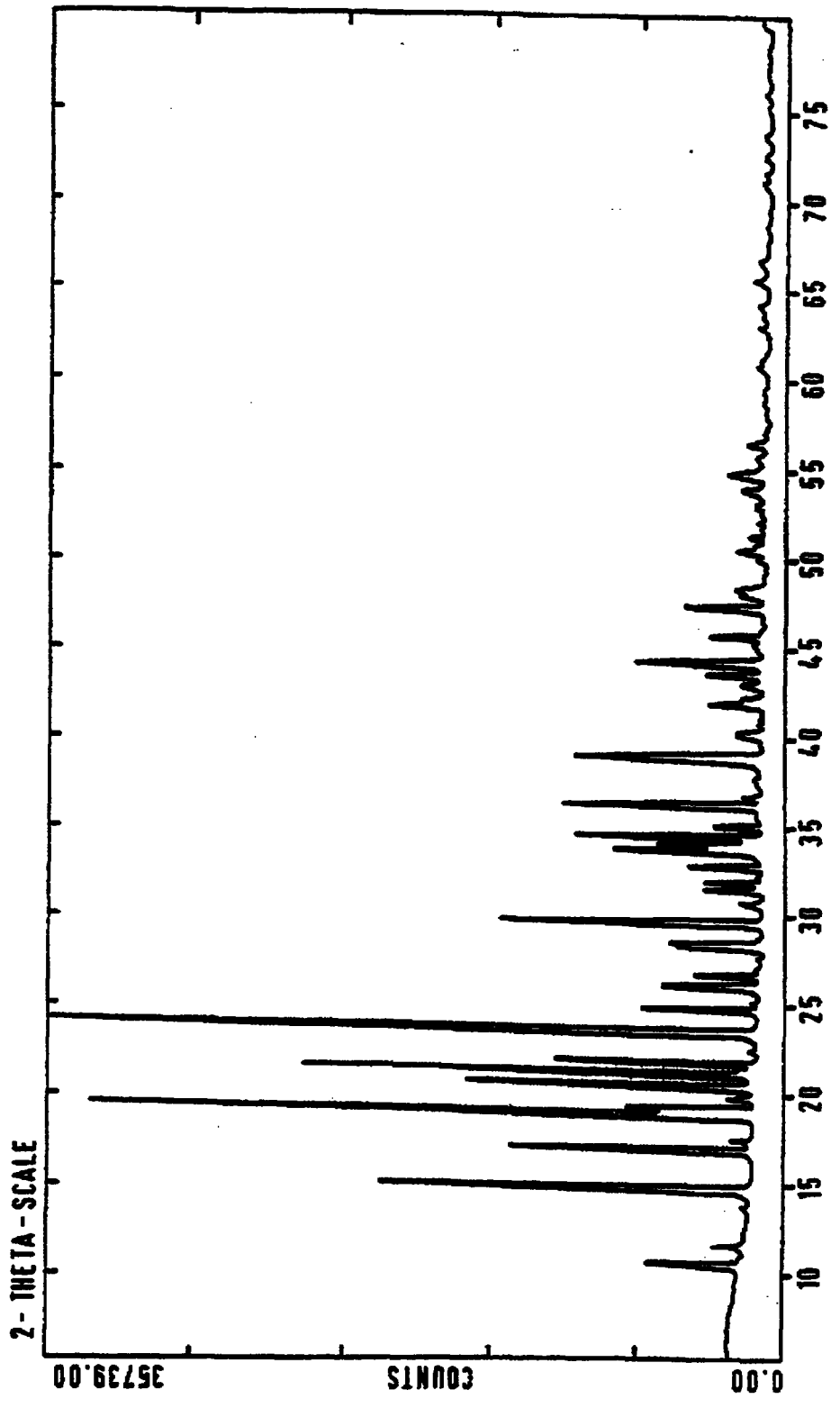

2- THETA - SCALE
COUNTS
0.00
35739.00
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75

Fig. 7

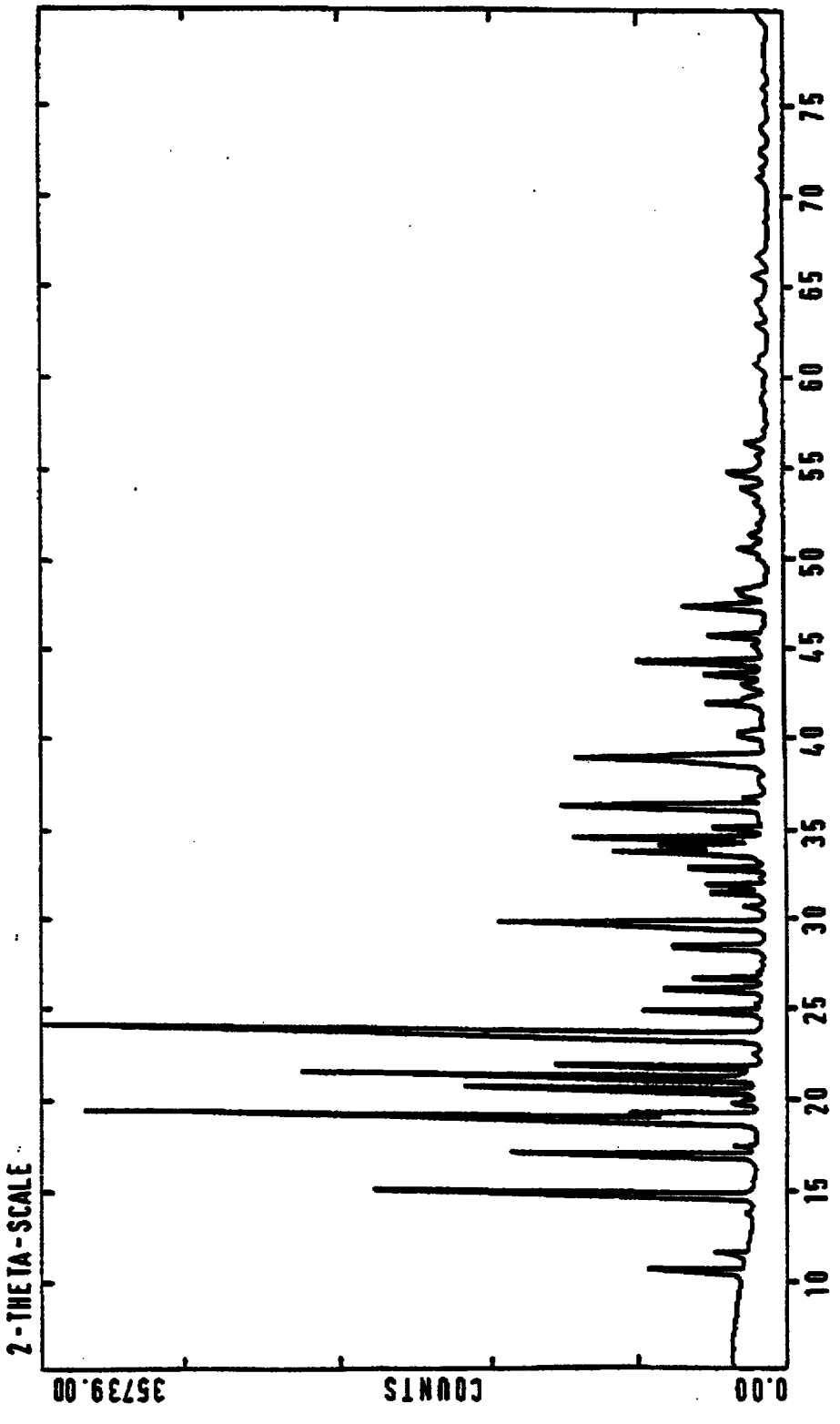

2-THETA-SCALE
COUNTS
0.00
35739.00
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75

Fig. 8

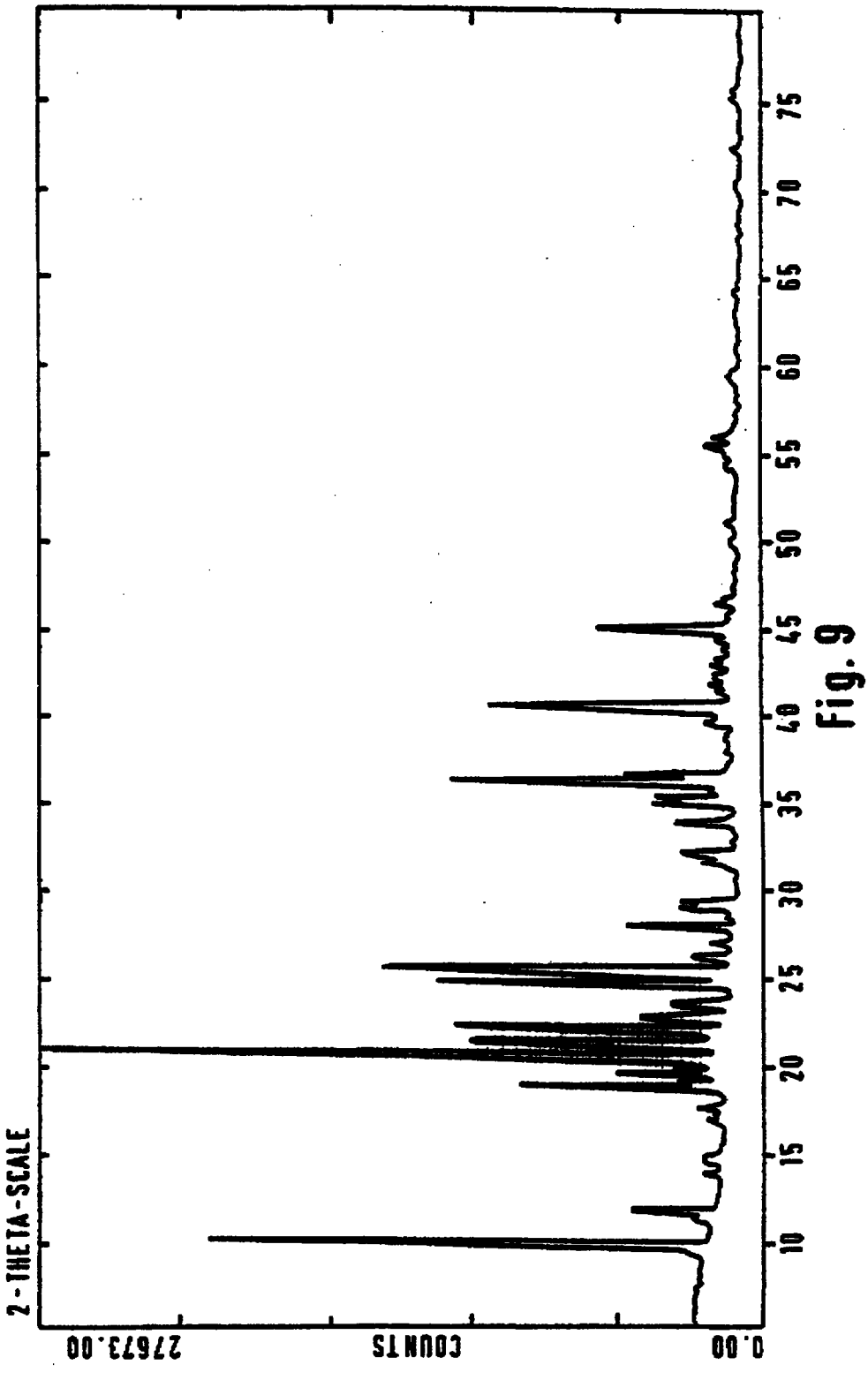

2-THETA-SCALE
COUNTS
0.00
27673.00
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75

Fig. 9

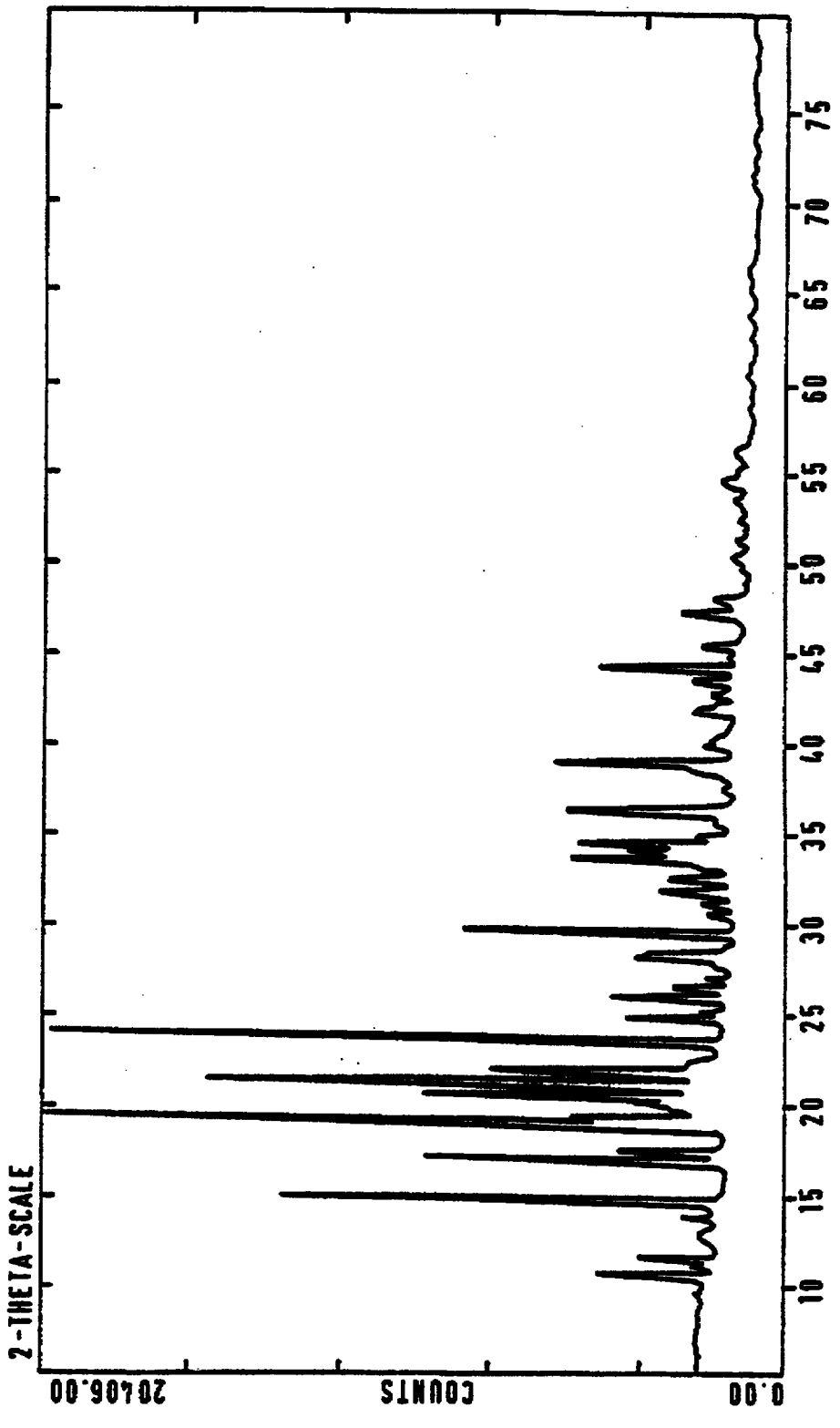

2-THETA-SCALE
COUNTS
0.00
20406.00
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75

Fig. 10

Fig. 11

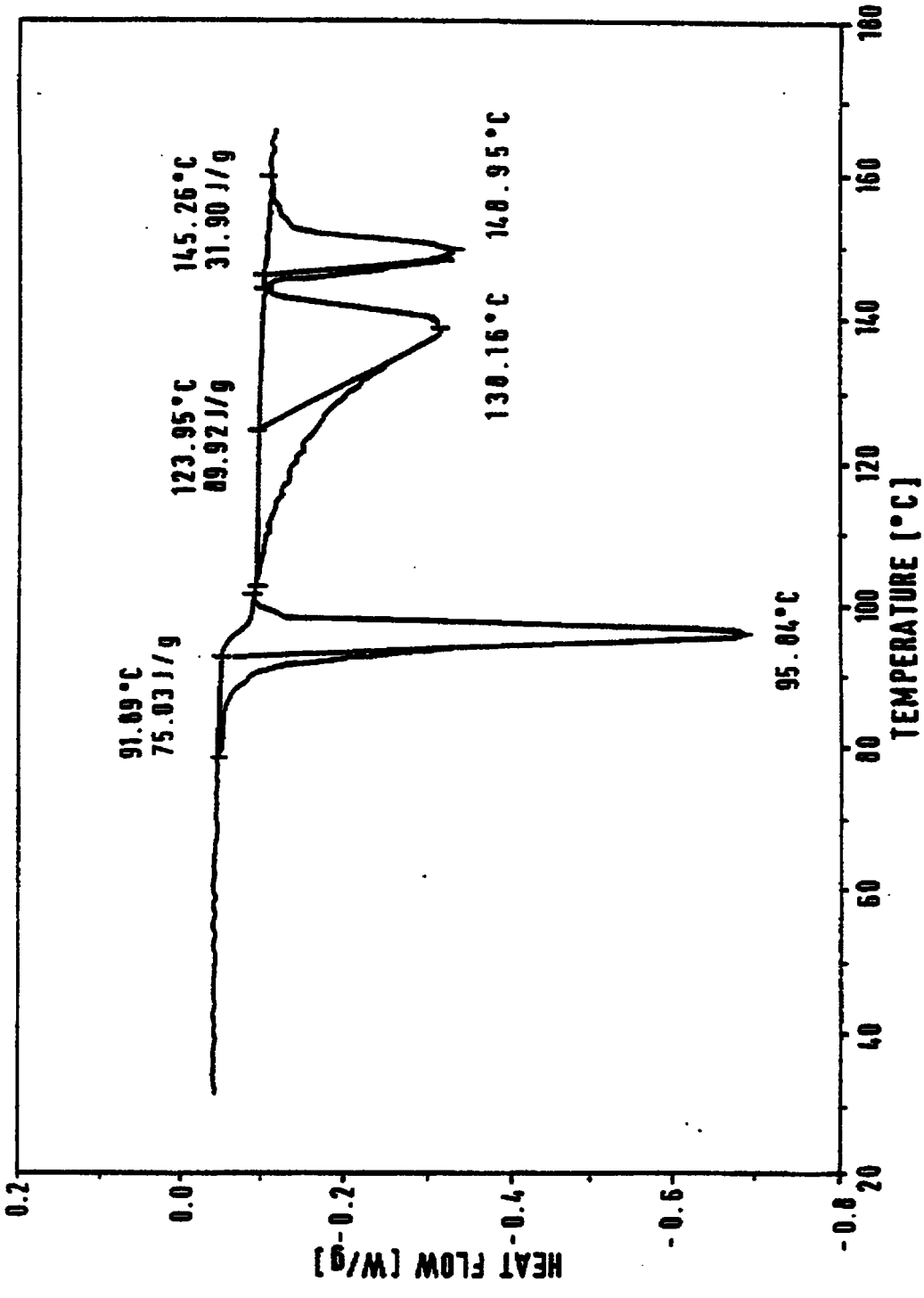
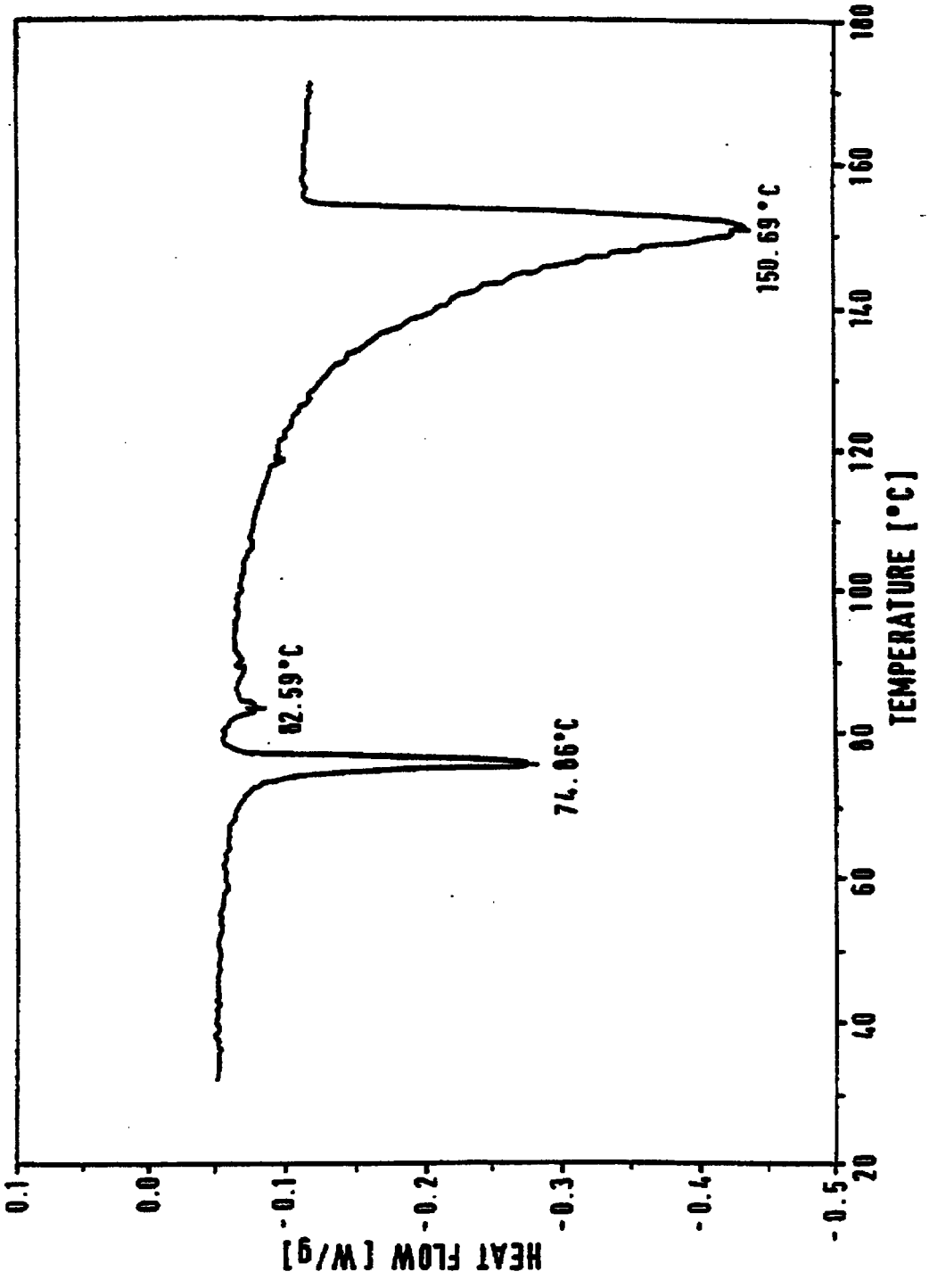

91.09°C
75.03 J/g
123.95°C
89.92 J/g
130.16°C
145.26°C
31.90 J/g
148.95°C
95.04°C
HEAT FLOW [W/g]
TEMPERATURE [°C]
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
20
40
60
80
100
120
140
160
180

Fig. 12


150.69°C
82.59°C
74.06°C
TEMPERATURE [°C]
HEAT FLOW [W/g]
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
20
40
60
80
100
120
140
160
180

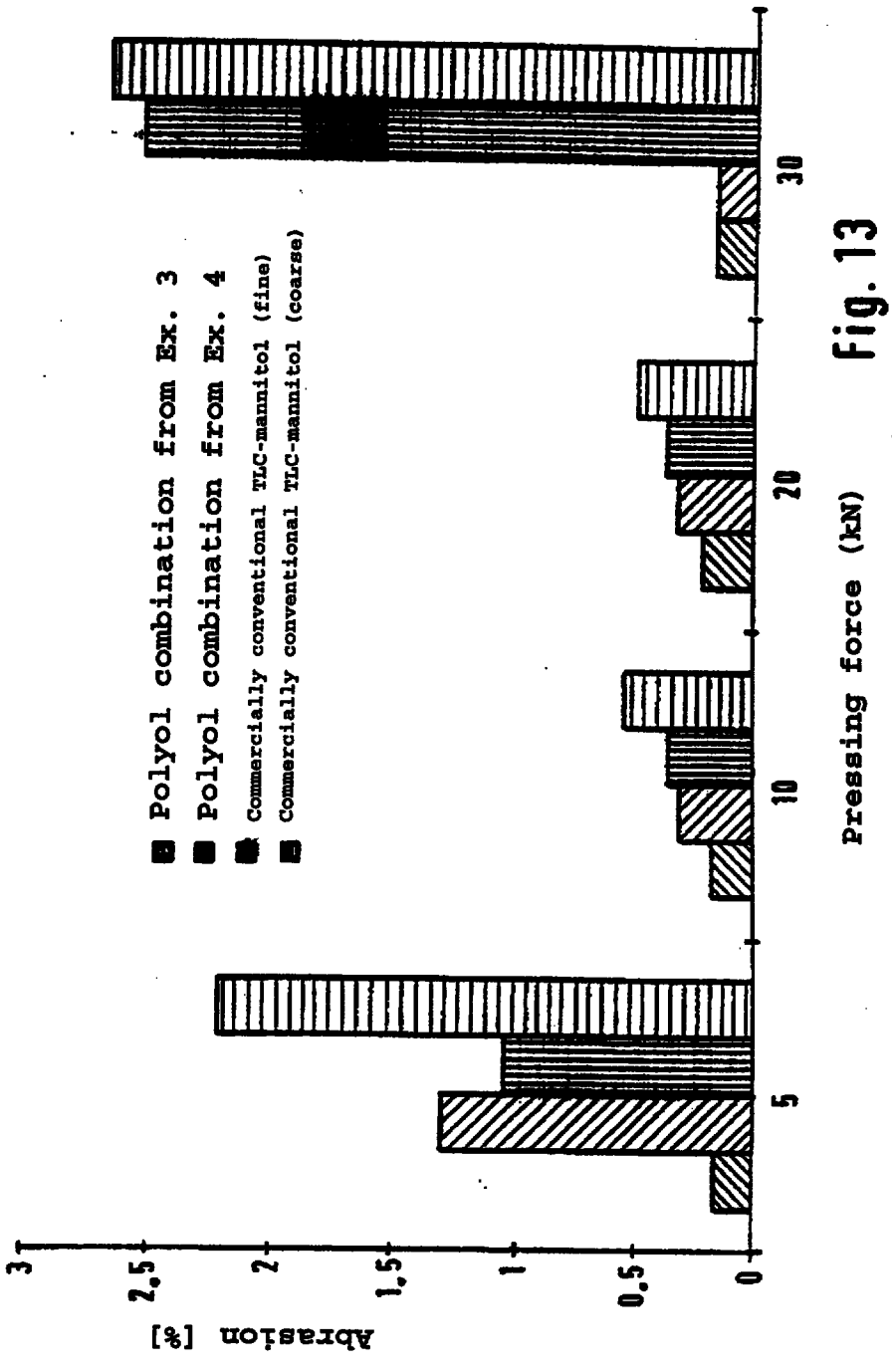
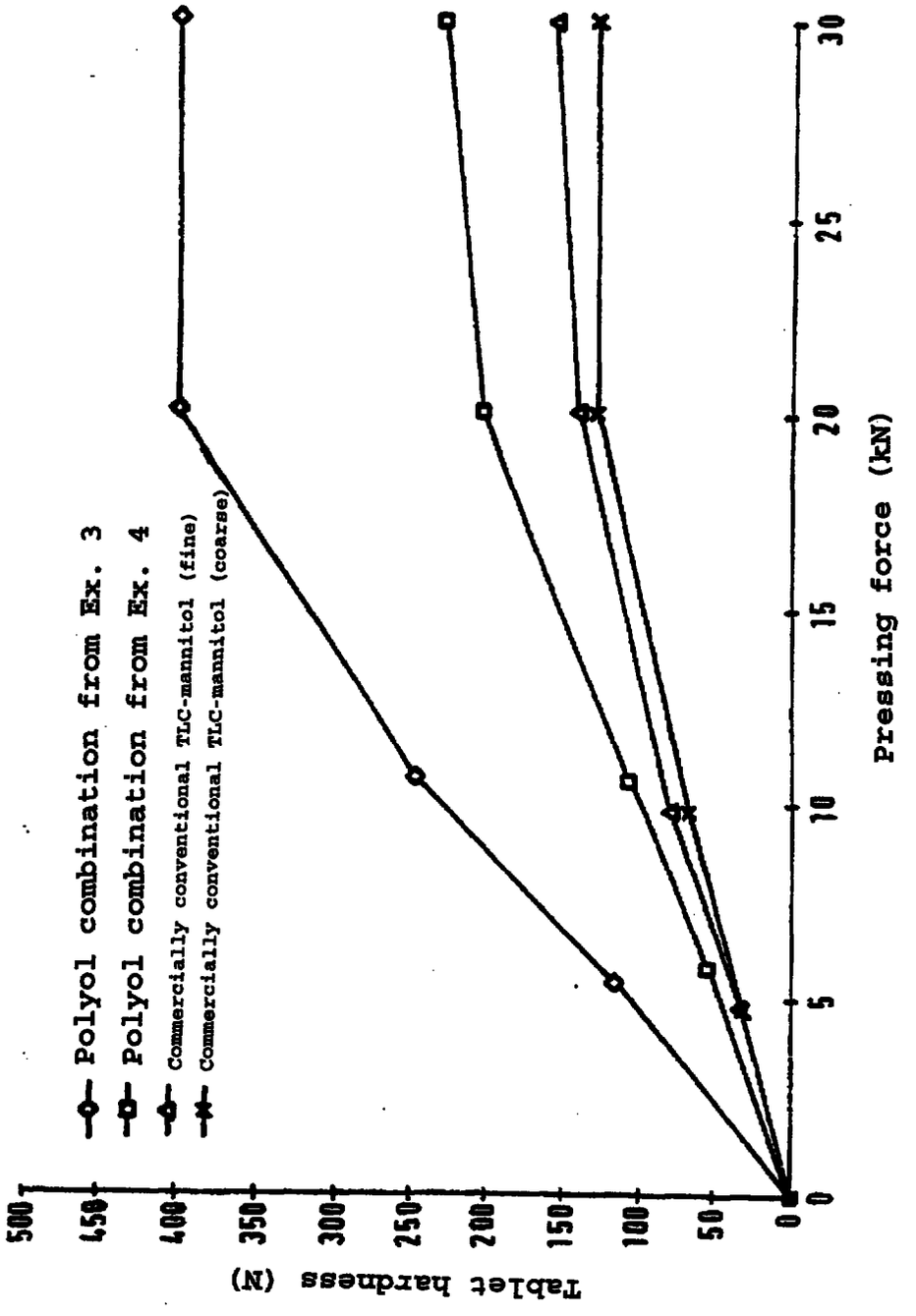

Polyol combination from Ex. 3
Polyol combination from Ex. 4
Commercially conventional TLC-mannitol (fine)
Commercially conventional TLC-mannitol (coarse)
Abrasion [%]
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
5
10
20
30
Pressing force (kN)

Fig. 13

Fig. 14


Tablet hardness (N)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
Pressing force (kN)
Polyol combination from Ex. 3
Polyol combination from Ex. 4
Commercially conventional TLC-mannitol (fine)
Commercially conventional TLC-mannitol (coarse)

9805092-5
IPEA COPY

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : **A61K 9/20**	**A2**	**(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:** **WO 97/39739** **(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:** 30. Oktober 1997 (30.10.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01787

(22) Internationales Anmeldedatum: 10. April 1997 (10.04.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 15 418.9 22. April 1996 (22.04.96) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: SCHWARZ, Eugen [DE/DE]; Weser Strasse 16, D-64625 Bensheim (DE). MÖSCHL, Gernot [DE/DE]; Falltorstrasse 20, D-64331 Weiterstadt (DE). MAUL, Karin [DE/DE]; Vilbeler Weg 9, D-64289 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, JP, KR, LT, LV, RU, SG, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: POLYOL COMPOSITION

(54) Bezeichnung: POLYOL-ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract

The invention relates to a composition obtainable by co-spray drying or co-fluidised bed granulation, essentially consisting of at least two polyols and possibly one binder with a content of over 80 wt.% of at least one non-hygroscopic polyol, and its use as an auxiliary for the production of tablets.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine durch Co-Sprühtrocknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation erhältliche Zusammensetzung im wesentlichen bestehend aus mindestens zwei Polyolen und ggf. mindestens einem Bindemittel mit einem Gehalt von mindestens einem nicht-hygroskopischen Polyol von mehr als 80 Gew.-%, sowie deren Verwendung als Tablettierhilfsmittel.