



11

621 063

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ Gesuchsnummer: 1612/76

⑬ Inhaber:
Solco Basel AG, Basel

⑯ Anmeldungsdatum: 10.02.1976

⑰ Erfinder:
Dr. Monique Béringer, Saint Louis (FR)
Siegfried Woltmann, Magden

⑭ Patent erteilt: 15.01.1981

⑮ Vertreter:
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

⑯ Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Mehrbezirkstablette und Tablette, hergestellt nach diesem Verfahren.

⑰ Pharmazeutische Mehrbezirkstabletten werden aus einer nicht-plastischen Tablettenmasse und einer plastischen Kaugummimasse, von denen mindestens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, zu einer gemeinsamen Tablette gepresst. Die Tablette weist mindestens einen, aus der Tablettenmasse bestehenden harten Bezirk und mindestens einen aus der Kaugummimasse bestehenden plastischen Bezirk auf. Sie kann zur Verabreichung einer oder mehrerer Wirkstoffe mit Sofort- und Retardwirkung eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Mehrbezirkstablette, dadurch gekennzeichnet, dass nichtplastische Tablettenmasse und plastische Kaugummimasse, von welchen Massen mindestens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, in eine Tablettenmatrize gefüllt und mit einer dazu passenden Patrizie zu einer gemeinsamen Tablette verpresst werden, die mindestens einen aus der Tablettenmasse bestehenden harten Bezirk und mindestens einen aus der Kaugummimasse bestehenden plastischen Bezirk aufweist.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaugummimasse durch Kühlen granulierfähig erhärtet und granuliert wird und als Granulat zum plastischen Anteil der Tablette verpresst wird.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die granulierte Kaugummimasse tabletterfähig gemacht wird durch Erwärmen und erwärmt rieselfähig gehalten wird durch Vermischen mit nichttoxischem Schmiermittel-pulver und als tabletterfähige, rieselfähige, granulierte Kaugummimasse in die Tablettenmatrize gefüllt und verpresst wird.

4. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Kaugummigranulat mit rieselfähiger, nichtplastischer Tablettenmasse vermischt und dann tablettert wird.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablettenmasse und die Kaugummimasse je für sich geschichtet tablettert werden.

6. Verfahren nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Kaugummimasse als Scheibe aus einem vorgeformten, aus Kaugummimasse bestehenden Streifen herausgespanzt wird und mit Tablettenmasse zur Tablette verpresst wird.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Kaugummimasse als vorgeformtes Element in eine es an seiner Unterseite und mindestens einen Teil des Umfanges umgebende, vorbereitete Ausnehmung eines aus Tablettenmasse gepressten, harten Bezirks gelegt und mit diesen zur Tablette verpresst wird.

8. Pharmazeutische Mehrbezirkstablette, hergestellt nach dem Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Bezirk (1) hart ist und aus nichtplastischer Tablettenmasse besteht, und dass mindestens ein Bezirk (2) plastisch ist und aus plastischer Kaugummimasse besteht, und dass mindestens eine dieser Massen einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

9. Tablette nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass alle Bezirke Schichten (1, 2, 3) sind, die sich über den gesamten Tablettenquerschnitt erstrecken, und dass mindestens zwei Schichten (1, 3) hart sind und aus der Tablettenmasse bestehen, zwischen denen eine aus der Kaugummimasse bestehende plastische Schicht vorgesehen ist.

10. Tablette nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass auf beiden Stirnseiten der Tablette je eine sich über den ganzen Tablettenquerschnitt erstreckende harte Deckschicht (19, 20) vorgesehen ist und dass dazwischen eine sich nur über einen Teil des Tablettenquerschnittes erstreckende plastische Schicht (24) der Kaugummimasse vorgesehen ist, die allseitig von gepresster harter Tablettenmasse umgeben ist.

11. Tablette nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus zusammengepresster Mischung aus Kaugummi-granulat und rieselfähiger Tablettenmasse besteht.

Die Bezirke können unregelmässig geformt sein, sie können aber auch regelmässig geformt sein, zum Beispiel als Schichten; dann handelt es sich um eine Mehrschichtentablette.

Mehrschichtentabletten sind bekannt und dienen unter anderem dazu, verschiedene pharmazeutische Wirkstoffe, die in den einzelnen Schichten untergebracht sind, in den einzelnen Schichten getrennt voneinander bereitzuhalten und gemeinsam in einem vorbestimmten Dosierungsverhältnis zu applizieren. In vielen Fällen ist mit einem oder mehreren Wirkstoffen eine

10 Retardwirkung wünschenswert. Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Tablette der eingangs genannten Art so auszustalten, dass bei möglichst geringem Aufwand eine Tablette entsteht, mit der Wirkstoffe mit Retardwirkung und mit Sofortwirkung in der Humanmedizin oral appliziert werden können.

Das erfindungsgemäss Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass nichtplastische Tablettenmasse und plastische Kaugummimasse, von welchen Massen mindestens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, in eine Tablettenmatrize gefüllt und mit einer dazu passenden Patrizie zu einer gemeinsamen Tablette verpresst wird, die mindestens einen aus der Tablettenmasse bestehenden harten Bezirk und mindestens einen aus der Kaugummimasse bestehenden plastischen Bezirk aufweist.

25 Die Kaugummimasse enthält einen wasserbeständigen Anteil, der zwar im Mund geknetet, aber nicht aufgelöst und auch nicht zerkaus werden kann.

Die mit Sofortwirkung zu applizierenden pharmazeutischen Wirkstoffe werden der Tablettenmasse untermischt und werden im Mund sehr schnell freigesetzt, wenn die harte Schicht, die aus dieser Tablettenmasse besteht, zerissen und/oder gelutscht und dabei aufgelöst wird. Die mit Retardwirkung zu applizierenden pharmazeutischen Wirkstoffe dagegen werden der plastischen Kaugummimasse untermischt und werden erst langsam beim Kauen frei. Man kann auf diese Weise eine sehr gleichmässige und über einen langen Zeitraum verteilte Zufuhr dieser Wirkstoffe erzielen. Dabei ist es auch möglich, solche Wirkstoffe der plastischen Kaugummimasse zu untermischen, insbesondere auch mit sehr guter Verteilung, die aufgrund ihrer ölichen oder andersartigen besonderen Konsistenz nur schwer oder nur inhomogen einer Tablettenmasse zu untermischen sind. Auch solche Wirkstoffe, die wegen ihrer grossen Flüchtigkeit, in Tablettenmassen eingemischt, nicht oder nicht vorteilhaft verwendet werden können, können, eingemischt in die plastische Kaugummimasse, verwendet werden, weil diese die Flüchtigkeit wesentlich herabsetzt.

Anstelle der pharmazeutischen Wirkstoffe in einer der Massen oder zusätzlich zu diesen können auch Aromastoffe und dergleichen Stoffe eingemischt werden.

50 Man hat bisher sogenannte Kaugummis und dergleichen, die einen Kern aus plastischer Masse aufweisen, mit einer Vergussmasse überzogen als Dragées hergestellt. Das erfindungsgemäss Verfahren ist gegenüber der Dragéeherstellung einfacher, weil es auch auf üblichen Tablettenpressautomaten für Mehrschichtentabletten durchgeführt werden kann, wobei es in manchen Fällen nötig ist, lediglich die Zuführungs- und Presswerkzeuge für die Tablettenmasse einer oder mehrerer Tablettenschichten durch entsprechende Werkzeuge zur Verarbeitung von Portionen aus plastischer Kaugummimasse zu 55 ersetzen.

60 Die Tablettenmasse liegt in der Regel in Pulver- oder Granulatform vor, auf deren Verarbeitung die üblichen Tablettenpressautomaten eingerichtet sind. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich bei der Herstellung der plastischen Schicht entsprechend zu verfahren, und das geschieht vorzugsweise dadurch, dass Kaugummimasse durch Kühlen granulierfähig erhärtet und granuliert wird und als Granulat zum plastischen Anteil der Tablette verpresst wird.

Die granulierte, stark gekühlte Kaugummimasse ist unter Umständen nicht tabletterfähig. In solchen Fällen empfiehlt es sich, dass die granulierte Kaugummimasse tabletterfähig gemacht wird durch Erwärmen und erwärmt rieselfähig gehalten wird durch Vermischen mit nichttoxischem Schmiermittel-pulver und als tabletterfähige, rieselfähige, granulierte Kaugummimasse in die Tablettenmatrize gefüllt und verpresst wird.

Man kann die plastische und nichtplastische Masse auf verschiedene Weise zusammenfügen. Ein bevorzugtes Verfahren, das besonders einfach zu verwirklichen ist, besteht darin, dass Kaugummigranulat mit rieselfähiger, nichtplastischer Tablettenmasse vermischt und dann tablettert wird. Die einzelnen Granulatteilchen bilden dann die Bezirke oder aber mehrere Granulatteilchen der gleichen Masse, die sich berühren, bilden einen gemeinsamen Bezirk.

Eine andere Möglichkeit, die verschiedenen Massen zu vereinigen, besteht darin, dass die Tablettenmasse und die Kaugummimasse je für sich geschichtet tablettert werden.

Eine weitere Möglichkeit, die beiden Massen zu vereinigen, besteht darin, dass Kaugummimasse als Scheibe aus einem vorgeformten, aus Kaugummimasse bestehenden Streifen herausgestanzt wird und mit Tablettenmasse zur Tablette verpresst wird.

Ein vorgeformter Streifen aus plastischer Masse lässt sich sehr leicht durch Auswalzen herstellen. Das Ausstanzen der Scheiben aus einem solchen Streifen bereitet ebenfalls keine besonderen Schwierigkeiten.

Die besondere Haftfähigkeit und die Isolierfähigkeit der plastischen Masse ist in vielen Fällen vorteilhaft, nämlich dann, wenn es darum geht, zwei Tablettenschichten gegeneinander zu isolieren oder die Bruchfestigkeit einer harten Tablette zu erhöhen. Für einen solchen Fall fügt man die plastische Masse zweckmäßig als Mittelschicht, die sich über den ganzen Tablettenquerschnitt erstreckt, ein. Sie isoliert dann die beiden auf beiden Seiten angrenzenden Tablettenmassenschichten gegeneinander und erhöht als elastische Trägerschicht die Bruchfestigkeit der ganzen Tablette.

Eine solche Isolierschicht macht es auch möglich, ein und dieselbe Tablette mit zwei miteinander chemisch unverträglichen pharmazeutischen Wirkstoffen zu versehen. Das kann geschehen, indem von zwei Schichten der Tablettenmasse die erste Schicht mit einem ersten Stoff und die zweite Schicht mit einem zweiten Stoff vermischt ist, so dass diese beiden Stoffe, die chemisch nicht miteinander verträglich sind, durch eine dazwischenliegende Isolierschicht aus plastischer Masse voneinander getrennt sind. Ein und dieselbe Mehrschichtentablette kann auch mehrere eingeschichtete oder aufgeschichtete plastische Schichten aufweisen.

Man kann zwei chemisch miteinander unverträgliche pharmazeutische Wirkstoffe auch gegeneinander isolieren, indem man den einen dieser Wirkstoffe in die plastische Kaugummimasse und den anderen in die nichtplastische Tablettenmasse einmischt.

Eine weitere Möglichkeit, die beiden Massen miteinander zu vereinigen, besteht darin, dass Kaugummimasse als vorgeformtes Element in eine es an seiner Unterseite und mindestens einen Teil des Umfangs umgebende, vorbereitete Ausnehmung eines aus Tablettenmasse gepressten, harten Bezirks gelegt und mit diesen zur Tablette verpresst wird.

Die Erfindung wird nun anhand der beigefügten Zeichnung näher erläutert.

In der Zeichnung zeigt:

Fig. 1 in Seitenansicht eine Mehrschichtentablette,

Fig. 2 in Seitenansicht eine Mehrschichtentablette mit bikonvexer Außenkontur,

Fig. 3 ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Mehrschichtentablette mit bikonvexer Außenkontur.

Fig. 4 in Seitenansicht eine vierstufige Tablette,

Fig. 5 im Schnitt eine dreischichtige Tablette mit vollständig eingebettetem vorgeformten Element aus plastischer Masse, und zwar unter A im Längsschnitt VA und unter B im Querschnitt VB,

Fig. 6 ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Mehrschichtentablette mit vollständig eingebettetem vorgeformten Element aus plastischer Masse, und zwar unter A im Längsschnitt VIA und unter B im Querschnitt VIB,

Fig. 7 die Herstellung einer Mehrschichtentablette nach Fig. 1 unter Verwendung einer vorgeformten Scheibe aus plastischer Masse,

Fig. 8 die Herstellung einer Mehrschichtentablette nach Fig. 6,

Fig. 9 die Herstellung einer Mehrschichtentablette nach Fig. 5,

Fig. 10 die Herstellung einer Mehrschichtentablette nach Fig. 1 unter Verwendung von granulierter plastischer Masse,

Fig. 11 die Herstellung einer Mehrbezirkstablette aus einem Granulatgemisch und

Fig. 12 die Draufsicht auf die Presstrommel einer Mehrschichtentablettenpressmaschine mit einer Einschichtungsvorrichtung zum Einschichten vorgeformter Elemente aus plastischer Masse zur Ausübung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

In Fig. 1 ist mit 1 eine erste Schicht, die aus nichtplastischer Tablettenmasse gepresst ist, mit 2 eine aus einer vorgeformten Scheibe aus plastischer Masse bestehende Schicht und mit 3 eine zweite aus nichtplastischer Tablettenmasse gepresste Schicht bezeichnet. In die Tablettenmasse der Schicht 1 ist ein Arzneimittel eingemischt, das sich mit dem in die Schicht 3 eingemischten Arzneimittel nicht verträgt, weil es sich bei Berührung zersetzen würde. Die Schicht 2, die sich über den ganzen Tablettenquerschnitt erstreckt, dient hier auch als Trennschicht und unterbindet die Berührung der beiden Arzneimittel und damit deren Zersetzung. Gemäß Fig. 2 bestehen die beiden Schichten 4 und 5 aus Tablettenmasse und die Schicht 6 aus plastischer Masse. Gemäß Fig. 3 besteht die Schicht 7 aus Tablettenmasse und die Schicht 8 aus plastischer Masse.

Gemäß Fig. 4 bestehen die Schichten 10 und 11 aus Tablettenmasse und die Schichten 12 und 13 aus verschiedenen plastischen Massen. Die Tablette nach Fig. 4 kann man herstellen, indem man zunächst die Tablettenhälfte aus den Schichten 11 und 13 und unabhängig davon die Tablettenhälfte aus den Schichten 10 und 12 herstellt. Das kann auf ein und denselben Maschine geschehen, denn bei beiden Tablettenhälften handelt es sich um solche, bestehend aus einer Schicht aus Tablettenmasse und einer Schicht aus plastischer Masse. Die Mehrschichtentablette nach Fig. 4 entsteht dann, indem man die beiden Tablettenhälften zusammenfügt. Die verschiedenen Schichten aus Tablettenmasse und die verschiedenen Elemente beziehungsweise Schichten aus plastischer Masse ein und denselben Tablette können verschiedene Stoffe eingemischt enthalten und/oder unterschiedlich gefärbt sein. Die Tabletten

nach Fig. 1 bis 4 sind zu der jeweils eingezeichneten strichpunktiierten Achse rotationssymmetrisch, haben also kreisrunden Querschnitt.

Bei der Tablette nach Fig. 5 bestehen die drei Schichten

14, 15 und 16 aus jeweils verschiedener Tablettenmasse. Die Mittelschicht 15 ist mit einer kegelförmigen konzentrischen Ausnehmung 17 ausgeformt, in die vor dem Aufpressen der Schicht 14 ein kegelförmiges vorgeformtes Element 18 aus plastischer Masse eingelegt wurde. Das Element 18 ist als Kugel aus plastischer Masse in die Ausnehmung 17 gelegt worden und beim Aufpressen der oberen Schicht 14 durch die Tablettenmasse dieser Schicht 14 in die dargestellte Kegelform gedrückt worden.

Bei der Tablette nach Fig. 6 bestehen die beiden Schichten 19 und 20 aus jeweils verschiedener Tablettenmasse. Die Schicht 19 ist als unterste Schicht zunächst ausgeformt worden, und zwar mit einer kegelförmigen Oberfläche 21 und einer zentralen Ausnehmung 22, die aber nicht bis zum Boden 23 reicht. In diese Ausnehmung 22 ist vor dem Aufpressen der Schicht 20 ein vorgeformtes Element 24 aus plastischer Masse eingepasst worden, das auf seiner Unterseite 25 und einem Teil seines Umfanges 26 von der Schicht 19 umgeben ist, jedoch ein Stück aus der Ausnehmung 22 herausragt. Die Schicht 20 ist dann in solcher Schichtstärke aufgepresst worden, dass das Element 24 vollständig in Tablettenmasse eingeschlossen ist. Auch die beiden Tableten nach Fig. 5 und 6 sind zylindersymmetrisch, in Abänderung der dargestellten Tabletten können diese zum Beispiel auch Polygonquerschnitt haben.

Die Mehrschichtentabletten nach Fig. 1 bis 6 sind zylindersymmetrisch zur jeweiligen Symmetriearchse 70 bis 75 und in Richtung der zugehörigen Symmetriearchse geschichtet.

Nach Fig. 7 wird zur Herstellung einer Tablette nach Fig. 1 gemäss Fig. 7A die Tablettenmasse 30 dosiert in einer solchen Menge, dass sie gerade für die Schicht 1 ausreicht, in die Matrize 31 gefüllt. Im nächsten Arbeitsschritt wird gemäss Fig. 7B die Tablettenmasse durch eine Patrizie 32 zur Schicht 1 zusammengepresst. Ist dies geschehen, dann wird eine mittels einer Stanze 33 aus einem zugeführten Streifen 34 aus haftfähigem plastischer Masse ausgestanzte Scheibe 2 auf die Schicht 1 gelegt. Die Scheibe 2 wird dabei mit kreisrundem Querschnitt so gross wie der offene Querschnitt der Matrize 31 unter Einhaltung der erforderlichen Toleranzen ausgestanzt. Auf die beiden nun übereinander liegenden Schichten 1 und 2 wird dann im nächsten Schritt gemäss Fig. 7D eine Portion Tablettenmasse 35, die gerade zur Herstellung der Schicht 3 ausreicht, geschüttet, und diese wird dann gemäss Fig. 7E mit einer Patrizie 36 zur Schicht 3 zusammengepresst, wobei gleichzeitig die Schichten 1, 2 und 3 miteinander durch Pressdruck verbunden werden. Die Verbindung zwischen den Schichten 1 und 3 einerseits und der Schicht 2 anderseits wird dabei durch die Haftfähigkeit der plastischen Masse begünstigt. Das macht es möglich, beim Pressen mittels der Patrizie 36 wesentlich geringere Pressdrücke aufzuwenden, als es erforderlich wäre, um hier drei aus Pulver gepresste Schichten miteinander zu verbinden. Die Presskraft der Patrizie 36 wird man so dosieren, dass sie gerade ausreicht, die nötige Festigkeit zu erzielen, ohne die Schicht 2 aus plastischer Masse auseinander zu drücken. Die Formfestigkeit der vorgeformten Schicht aus plastischer Masse muss man auf diese erforderliche Presskraft so abstimmen, dass die Schicht aus plastischer Masse nicht unerwünscht auseinandergetrieben wird. Anschliessend wird gemäss Fig. 7 durch einen Hebestempel 37 die nun fertige Mehrschichtentablette ausgestossen.

Die Herstellung der Mehrschichtentablette gemäss Fig. 6 erfolgt im wesentlichen genauso, wie im Text zu Fig. 7 beschrieben, und die in Fig. 8 dazu dargestellten Arbeitsschritte entsprechen den darüber gezeichneten aus Fig. 7. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Herstellungsverfahren besteht darin, dass die der Patrizie 32 entsprechende Patrizie 38 an ihrer Stirnfläche 39 eine Kontur aufweist, die der angestrebten Oberfläche 21 der Schicht 19 entspricht, und dass die der Stanze 33 entsprechende Stanze 40 ein kleineres Element aus dem Streifen 41 aus plastischer Masse ausstanzt, das in die Ausnehmung 22 hineinpasst.

Nach Fig. 9 wird zur Herstellung einer Tablette, wie sie in Fig. 5 dargestellt ist, die Tablettenmasse 50 dosiert in einer solchen Menge, dass sie gerade für die Schicht 16 ausreicht, in die Matrize 51 gefüllt. Im nächsten Arbeitsschritt wird gemäss Fig. 7B die Tablettenmasse durch eine Patrizie 52 zur Schicht 16 zusammengepresst, und dann wird im nächsten Schritt die Schicht 16 durch einen Hebestempel 61 herausgestossen. Die

Schicht 16 ist also hergestellt worden wie eine Einschichtentablette, und dies kann geschehen auf einer bekannten Tablettiermaschine genauso wie für Einschichtentabletten bekannt. Nun wird die Schicht 16 an eine zweite Tablettiermaschine gegeben und dort in die Matrize 53 eingefüllt. Dann wird dosiert Tablettenmasse 54 darauf geschüttet (Fig. 9E) und diese dann mit einer Patrizie 55, die einen zentralen kegelförmigen Vorsprung 56 hat, in die Form der Schicht 15 geprägt mit der kegelförmigen Ausnehmung. Die so entstandene Zweischichtentablette aus den Schichten 16 und 15 wird dann im nächsten Arbeitsschritt (Fig. 9G) von dem Hebestempel 57 ausgeworfen. Die Arbeitsschritte Fig. 9D bis Fig. 9G können auf einer normalen Tablettiermaschine für Einschichtentabletten durchgeführt werden, die nur einen besonderen zusätzlichen Zuführmechanismus und einen dafür vorgesehenen Arbeitstakt haben muss für das Zuführen der Schicht 16 gemäss Fig. 9D.

Die Zweischichtentablette aus den Schichten 15 und 16 wird nun auf einer dritten Tablettiermaschine in die Matrize 58 eingelegt, und zwar so, dass die kegelförmige Ausnehmung 17 nach oben weist. Im nächsten Arbeitstakt wird in diese Ausnehmung das Element 18 eingelegt, das kugelförmig ist und zur Erleichterung der maschinellen Handhabung mit einer in der Zeichnung nicht sichtbaren Gelatineschicht umhüllt ist. Das Element 18, das in der Ausnehmung 17 liegt, hat genau das gleiche Gesamtvolumen wie die Ausnehmung 17. Im nächsten Arbeitsschritt wird Tablettenmasse dosiert für die Schicht 14 eingefüllt und diese dann im nächsten Schritt (Fig. 9K) durch eine Patrizie 59 mit glatter Stirnseite zur Schicht 14 zusammengepresst. Dabei wird gleichzeitig das Element 18 infolge seiner Knetbarkeit und leichten Formbarkeit in die Ausnehmung 17 ausgedrückt, so dass es diese nun, wie in Fig. 9K und auch in Fig. 5 dargestellt, vollständig ausfüllt. Ist dies geschehen, dann wird gemäss Fig. 9L durch einen Hebestempel 60 die nun fertige Mehrschichtentablette ausgehoben. Die Arbeitsschritte H bis L können ebenfalls auf einer Tablettiermaschine durchgeführt werden, wie sie für Einschichtentabletten bekannt ist, die lediglich zwei zusätzliche Zuführungsmechanismen, nämlich einen für die Zweischichtentablette aus den Schichten 15 und 16 gemäss Fig. 9H und einen für die Zuführung des Elementes 18 gemäss Fig. 9I, dem Zuführungsmechanismus für die Tablettenmasse gemäss Fig. 9J vorgeschaltet aufweisen muss. Der Pressvorgang gemäss den Fig. 7B, 8B, 9B und 9F erfolgt mit so hoher Intensität, dass die für die Weiterbehandlung angestrebte Schichtenhärte erzielt wird. Die Pressung gemäss den Fig. 7E, 8E und 9K, also die letzte Pressung, erfolgt vorzugsweise mit höherer Intensität, um die gesamte Tablette hinreichend zu verfestigen.

Ebenso wie das Element 18 können auch die Elemente 24, 2, 6, 12 und 13, die ebenfalls aus plastischer Masse bestehen, mit einer Hülle aus nicht klebrigem oder isolierendem Material, zum Beispiel Gelatine, umhüllt sein, ehe sie der Tablettensubstanz zugefügt werden. Die Gelatine isoliert die ätherischen Öle des Kaugummis gegenüber der übrigen Tablettensubstanz in der fertigen Tablette und erleichtert die maschinelle Handhabung des Elementes aus plastischer Masse vor dem Einlegen in die Tablettensubstanz.

In runder, also beispielsweise in kugelrunder oder in ellipsoidischer Form, kann man die Elemente aus plastischer Masse vor dem Einlegen am besten maschinell handhaben, und deshalb wird die runde Form, wie sie gemäss Fig. 9 angewendet ist, für die Elemente aus plastischer Masse als Ausgangsform bevorzugt.

In entsprechender Weise, wie im Text zu Fig. 9 beschrieben, kann man auch nach den Fig. 7 und 8 die Bearbeitung auf jeweils zwei hintereinander geschalteten Tablettiermaschinen vornehmen, wobei die Arbeitsschritte A und B auf der ersten Tablettiermaschine und die Arbeitsschritte C bis F auf einer nachfolgenden Tablettiermaschine durchgeführt werden. Man

kann aber auch eine Tablettiermaschine vorsehen, die alle Arbeitsschritte aus den Fig. 7 bis 9 durchzuführen gestattet. Eine solche Maschine ist für die Arbeitsschritte aus Fig. 7 und 8 in Fig. 12 dargestellt.

Nach Fig. 10 wird zur Herstellung einer Mehrschichtentablette aus Fig. 1 die Tablettenmasse 80, ausreichend für die Schicht 1, in die Matrize 81 gefüllt (Fig. 10A) und dann mit der Patrize 82 zur Schicht 1 zusammengepresst (Fig. 10B). Dann wird granulierte plastische Masse 83, ausreichend für die Schicht 2, eingefüllt. Diese granulierte plastische Masse ist in einem Mischer 84 angesetzt, gelangt von da zu einer Kühlvorrichtung 85, wo sie im Durchlaufverfahren gekühlt wird auf eine Temperatur, bei der die plastische Masse nicht mehr plastisch ist, sondern brechbar und damit granulierfähig. Diese gekühlte plastische Masse gelangt in die Mahlvorrichtung 86, wo sie granuliert wird. Die Mahlvorrichtung 86 wird, wie durch die strichpunktierte Linie 87 angedeutet, von der Kühlvorrichtung gekühlt. Desgleichen kann, wie durch die strichpunktierte Linie 88 angedeutet, die Matrize 81 gekühlt werden.

Aus der Mahlvorrichtung 86 gelangt die Masse in eine heizbare Mischvorrichtung 107 und von da gelangt die nun tabletterfähige, plastische Masse in Form eines rieselfähigen Granulats in die Matrize 81 (Fig. 10C) und wird dann zur Schicht 2 zusammengepresst und dabei gleichzeitig mit der Schicht 1 durch Pressen verbunden (Fig. 10D). Dann wird Tablettenmasse 89 für die Schicht 3 eingefüllt (Fig. 10E) und zur Schicht 3 zusammengepresst (Fig. 10F), die sich dabei gleichzeitig mit der Schicht 2 verbindet. Schliesslich wird die fertige Dreischichtentablette gemäss Fig. 10G ausgestossen.

Die Kaugummimasse wird zum Granulieren so weit gekühlt, dass sie granulierfähig ist. Die für die Granulierung zweckmässige Temperatur ist von Kaumasse zu Kaumasse unterschiedlich; sie liegt im Bereich von -20° bis $+10^{\circ}$ Celsius.

Das Granulat der plastischen Kaugummimasse wird in der heizbaren Mischvorrichtung 107 auf etwa 18° Celsius erwärmt, damit es leicht tabletterfähig ist. Wenn das Kaugummigranulat kälter ist, dann ist es nicht mehr so gut tabletterfähig. Das 18° Celsius warme Kaugummigranulat ist allerdings unter Umständen klebrig und deshalb nicht mehr hinreichend rieselfähig, und zu diesem Zweck wird es beschichtet mit Schmiermittel. Als Schmiermittel dafür kommt in Frage: zum Beispiel pulverisierte Stearinsäure; pulverisiertes, gehärtetes Rizinusöl; pulverisiertes Polyglycol; pulverisierte Talg; pulverisiertes festes Paraffin, dessen Fliesspunkt bei 50 bis 52° Celsius liegt; pulverisierte Metallseife, wie Magnesiumstearat, oder eine Mischung aus mehreren dieser Substanzen. Zum Zusetzen dieser Schmierstoffe ist gemäss Fig. 10 ein Zusetzer 90 vorgesehen, der eine dosierte Portion Schmierstoff in die Mischvorrichtung 107 gelangen lässt, die dort mit dem entstehenden Granulat vermischt wird.

Nach Fig. 11 wird plastische Kaugummimasse in einem Mischer 94 angesetzt und gelangt von da zu einer Kühlvorrichtung 95, wo sie im Durchlaufverfahren gekühlt wird auf -10° Celsius. Die durch Unterkühlung nun nicht mehr plastische, sondern brechbare und damit granulierfähige Masse gelangt in die Mahlvorrichtung 96, wo sie granuliert wird. Das Granulat gelangt in die beheizte Mischvorrichtung 97, in der es auf 18° Celsius aufgeheizt wird und mit Schmierstoffen aus dem Zusetzer 100 vermischt wird. Das Kaugummigranulat, das den Mischer 97 verlässt, ist rieselfähig und tabletterfähig und gelangt in einen Mischer 98. Mit 99 ist ein Vorrat für nichtplastische Tablettenmasse in Blockform bezeichnet, die in der Mahlvorrichtung 101 granuliert wird. Das Tablettenmassengranulat aus der Mahlvorrichtung 101 gelangt ebenfalls in den Mischer 98. Die beiden Granulate werden in dem Mischer 98 vermischt und gelangen portionenweise in die Matrize 102. Jede Portion des Granulats 103 wird von der Patrize 104 zu

einer Mehrbezirkstablette 105 verpresst (Fig. 11B) und dann gemäss Fig. 11C ausgestossen.

In Fig. 12 ist mit 47 eine in Draufsicht dargestellte Press-trommel bezeichnet mit insgesamt 17 auf den Umfang gleichmässig verteilt angeordneten, zylinderförmigen Matrizen entsprechend der Matrize 31. Die Trommel bewegt sich schrittweise im Winkelabstand von einer Matrize zur nächsten in Pfeilrichtung rotierend weiter, so dass die Matrizen nacheinander in den Wirkbereich von Werkzeugen gelangen; und zwar zunächst in den Wirkbereich eines Füllwerkzeuges 48 zum Einfüllen gemäss Fig. 7A beziehungsweise 8A, dann in den Wirkbereich der Patrize 42 zum Pressen gemäss Fig. 7B beziehungsweise 8B, dann in den Wirkbereich eines Stanzwerkzeuges 43, das einen Vorrat an Streifen aus plastischer Masse ent-hält, zur Durchführung des Einschichtungsvorganges gemäss Fig. 7C beziehungsweise 8C, dann in den Wirkbereich eines Zuführungswerkzeuges 44 zur Durchführung der Tabletten-massenzufuhr gemäss Fig. 7D beziehungsweise 8D, dann in den Wirkbereich einer Patrize 45 zur Durchführung des Press-vorganges gemäss Fig. 7E beziehungsweise 8E und schliesslich in den Wirkbereich eines Auswerfwerkzeuges 46 zur Durch-führung des Auswerfvorganges gemäss Fig. 7F beziehungsweise 8F.

Die in Fig. 1 bis 6 dargestellten Mehrschichtentabletten können zusätzlich noch mit einem nicht dargestellten Überzug versehen werden.

Im folgenden werden einige Beispiele für die chemische Zusammensetzung von Mehrschichtentabletten nach der Erfindung angegeben. Bei allen diesen Beispielen ist der Pressdruck bei der Tablettierung 1000 kg pro cm^2 und das Gewicht der fertigen Tablette beträgt 1,5 g. Bei den Dreischichtentabletten aus den nachfolgenden Beispielen sind alle drei Schichten gleich schwer, also je 0,5 g schwer.

Beispiel 1

Bei einer Dreischichtentablette gemäss Fig. 1 enthält:
die Mittelschicht 2 aus plastischer Masse

1,75 Gewichtseinheiten Chicle-Gummi,
0,5 Gewichtseinheiten Paraffin,
0,06 Gewichtseinheiten Tolu-Balsam,
0,03 Gewichtseinheiten Peru-Balsam und
0,03 Gewichtseinheiten Alaun;

die eine äussere harte Schicht 1 aus Tablettenmasse
99,0 Gewichtseinheiten Traubenzucker und
1,0 Gewichtseinheit des Wirkstoffes Chinin;
und die andere äussere harte Schicht 3 aus Tablettenmasse
98,0 Gewichtseinheiten Traubenzucker und
2,0 Gewichtseinheiten des Aromastoffes Karamel.

Bei dieser Mehrschichtentablette handelt es sich um ein Raucherentwöhnungsmittel, bei dem die plastische Schicht noch lange nach dem Einnehmen der Tablette als Kaugummi gekaut werden kann, durch den Alaungehalt speichelflussan-treibend wirkt und dadurch erfahrungsgemäss das Rauchbedürfnis mindert.

Beispiel 2

Bei einer Dreischichtentablette gemäss Fig. 1 enthält:
die Mittelschicht 2 aus plastischer Masse

1,70 Gewichtseinheiten Chicle-Gummi,
0,5 Gewichtseinheiten Zucker,
0,5 Gewichtseinheiten Paraffin,
0,06 Gewichtseinheiten Tolu-Balsam,
0,03 Gewichtseinheiten Brechwurzel und
0,03 Gewichtseinheiten Eukalyptusöl;

die eine äussere harte Schicht 1 aus Tablettenmasse
50,0 Gewichtseinheiten Traubenzucker,
49,0 Gewichtseinheiten Sorbit und
1,0 Gewichtseinheit des Wirkstoffes Fenchelöl;
und die andere äussere harte Schicht 3 aus Tablettenmasse

50,0 Gewichtseinheiten Traubenzucker,

48,0 Gewichtseinheiten Sorbit,

1,0 Gewichtseinheit des Wirkstoffes Eukalyptusöl und

1,0 Gewichtseinheit des Wirkstoffes Fenchelöl;

Bei dieser Mehrschichtentablette handelt es sich um ein Hustenmittel, bei dem die plastische Schicht noch lange nach dem Einnehmen der Tablette als Kaugummi gekaut werden kann und durch den Brechwurzel- und Eukalyptusölgehalt erfahrungsgemäß hustenreizmildernd wirkt.

Beispiel 3

wie Beispiel 2, jedoch mit einer plastischen Masse aus

1,80 Gewichtseinheiten Chicle-Gummi,

0,15 Gewichtseinheiten Zucker,

0,02 Gewichtseinheiten Paraffin,

0,01 Gewichtseinheiten Tolu-Balsam,

0,01 Gewichtseinheiten Brechwurzel,

0,01 Gewichtseinheiten Eukalyptusöl.

Beispiel 4

wie Beispiel 2, jedoch mit einer plastischen Masse aus

1,00 Gewichtseinheit Chicle-Gummi,

0,75 Gewichtseinheiten Zucker,

0,20 Gewichtseinheiten Paraffin,

0,03 Gewichtseinheiten Tolu-Balsam,

0,01 Gewichtseinheiten Brechwurzel und

0,01 Gewichtseinheiten Eukalyptusöl.

Beispiel 5

wie Beispiel 2, jedoch mit dem Unterschied, dass anstelle der 0,03 Gewichtseinheiten Brechwurzel und 0,03 Gewichtseinheiten Eukalyptus 0,03 Gewichtseinheiten Narkotin in die plastische Masse eingemischt sind. Auch bei diesem Beispiel handelt

es sich um ein Hustenmittel, bei dem das mit Retardwirkung zugeführte Narkotin langzeitig hustenreizmildernd wirkt.

Beispiel 6

5 Plastische Masse aus

1,75 Gewichtseinheiten Chicle-Gummi,

0,48 Gewichtseinheiten Paraffin,

0,06 Gewichtseinheiten Tolu-Balsam,

0,03 Gewichtseinheiten Peru-Balsam und

10 0,03 Gewichtseinheiten Alaun;

wird auf -10° Celsius gekühlt und auf eine Granulatgröße von 1 bis 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird trocken gehalten und dabei auf $+18^{\circ}$ Celsius erwärmt. Dann wird das Granulat mit 0,02 Gewichtseinheiten auf 30 bis 50 Mikron feingemahlen, hartem Paraffin vermischt und dadurch mit diesem Paraffin, das als Schmiermittel dient, überzogen. Das durch den Paraffinüberzug rieselfähige Granulat ist bei $+18^{\circ}$ Celsius tabletterfähig und wird in eine Matrize eingefüllt und zum Kaugummiateil einer Mehrbezirkstablette tablettiert.

20

Beispiele 7 bis 11

Wie Beispiel 6, jedoch unter Verwendung der plastischen Kaugummimassen in den Zusammensetzungen aus den Beispielen 2 bis 5, wobei jeweils 0,02 Gewichtseinheiten Paraffin 25 als Schmiermittel eingesetzt werden.

Beispiel 12

Rieselfähiges und tabletterfähiges Granulat aus plastischer Kaugummimasse, hergestellt nach Beispiel 6, wird im Gewichtsverhältnis 1 : 1 mit Granulat aus Tablettenmasse vermischt. Diese Tablettenmasse besteht aus 99 Gewichtseinheiten Traubenzucker und 1 Gewichtseinheit Chinin. Das Mischgranulat wird in einer Tablettermatrize zu Mehrbezirkstabletten austablettiert.

