



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 010 493 T2** 2008.12.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 594 478 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/24** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 010 493.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/000371**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 703 370.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/073691**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.01.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.09.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.11.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.12.2008**

(30) Unionspriorität:
03003813 20.02.2003 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(73) Patentinhaber:
Jagotec AG, Muttenz, CH

(72) Erfinder:
SALINI, Alberto, CH-6900 Lugano, CH

(74) Vertreter:
Klunker, Schmitt-Nilson, Hirsch, 80797 München

(54) Bezeichnung: **KAUGUMMI IN DER FORM VON MEHRSCICHTTABLETTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Kaugummi wird mit zunehmender Häufigkeit als ein Weg zur Zuführung pharmazeutischer oder nutraceuticaler Wirkstoffe verwendet. Das typische Herstellungsverfahren erfordert, dass das Ausgangsgummi in geeigneten Mischern auf die Erweichungstemperatur erhitzt oder bei einer Temperatur von näherungsweise 80°C geschmolzen wird; Komponenten wie Plastifizierungsmittel, Süßungsmittel, Aromastoffe und möglicherweise andere aktive Komponenten der Formulierung werden zu der geschmolzenen Masse zugegeben. Nach dem Mischen wird die erhaltene Masse zu Streifen gezogen, abgekühlt und größtmäßig zugeschnitten.

[0002] Dieses Herstellungsverfahren kann jedoch, obwohl es für wärmebeständige Produkte verwendet werden kann, nicht leicht zur Herstellung von Systemen verwendet werden, die wärmeunbeständige Substanzen wie die meisten Arzneimittel und insbesondere aktive Substanzen wie Probiotika tragen.

[0003] Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurden zahlreiche Kaugummi-Herstellungsverfahren vorgeschlagen wie diejenigen, die in US 6 423 336 (23.7.2002) und WO 02/051258 (4.7.2002) beschrieben sind. Kürzlich wurden Kaugummi, die mit einem Pressverfahren erhalten wurden, beschrieben, die Zahnhygieneprodukte (Patentanmeldung US 2002/0071858; 13.6.2002), Atem-Erfrischungssubstanzen (US 2002/0122843; 5.9.2002) und nutraceutical Substanzen (EP 1254664; 6.11.2002) enthielten. In all diesen Patenten ist jedoch die Beschreibung des Herstellungsverfahrens sehr vage, und es wird nichts über die Probleme gesagt, die während des Prozesses des Pressens der Gummimischungen auftreten. Eines der Hauptprobleme und der manchmal unüberwindlichen Probleme, auf das man in dem Verfahren des Pressens von Gummimaterialien trifft, ist, dass das verdichtete Material beim Pressen der Gummi-Grundmaterialien stark anhaftet, insbesondere an dem oberen und dem unteren Press-Stempel der Tablettenpresse, was offensichtliche Probleme bei der Geschwindigkeit und der Qualität eines Herstellungsverfahrens in großem Maßstab verursacht. Dieses Phänomen ist besonders offenkundig im Hinblick auf die Tatsache, dass das Gummi-Grundmaterial von Natur aus klebrig ist und den größten Anteil der Formulierung darstellt; darüber hinaus verstärkt der Prozess des Pressens dieses Verhalten des Materials. Diese Probleme machen das Herstellungsverfahren sehr schwierig und erfordern normalerweise eine sehr geringe Produktionsgeschwindigkeit und die Verwendung komplexer Tablettenpress-Kühlsysteme. Ein derartiges Verfahren ist beispielsweise offenbart in US 4 139 589, worin die Herstellung von Mehrschicht-Tabletten, die einen Kern aus granularer plastischer Gummibasis und äußere Schichten aus nicht-plastischer Tablettenmasse aufweisen, offenbart ist. Zur Verhinderung des Anhaftens des plastischen Materials an den Stempeln wird vorgeschlagen, die plastische Masse auf etwa -10°C zu kühlen und/oder getrennte und aufeinander folgende Tablettierungsschritte zu verwenden, was die Effizienz des Verfahrens beträchtlich einschränkt. Darüber hinaus ist die Oberfläche der Tablette weder regelmäßig noch homogen. Ein weiterer Vorgang des Beschichtens und/oder Überziehens mit einem Film ist erforderlich, um diese Mängel zu verbergen, was zu einer Erhöhung der Herstellungskosten führt.

[0004] WO 02/102357 offenbart Kauprodukte, bei denen ein Kern auf Gummibasis, der den Wirkstoff Nikotin enthält, vollständig in einer gepufferten Überzugsschicht eingeschlossen ist. Diese Kauprodukte beziehen keinerlei Tablettierungsschritt ein und erfordern lediglich einen Beschichtungsschritt eines vorgeformten Gummikerns, der mittels konventioneller Verfahren erhalten wurde. WO 96/03111 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, die Arzneimittel gewünschtenfalls in Form von Mikrokügelchen, die einen Kern aus Gummibasis, bedeckt von einer filmbildenden Cellulose und Polyethylenglykol, aufweisen, enthalten. Diese Schrift offenbart wiederum ein Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen, das ein Gefrieren des Gummis, um ein verarbeitbares Granulat zu erhalten, umfasst.

[0005] US 4 753 805 offenbart eine tablettierte Kaugummi-Zusammensetzung mit einem Feuchtigkeitsgehalt von etwa 2 bis etwa 8 Gew.-%, die ein vermischtes Gemisch aus Gummibasis, einem Mahlhilfsstoff, einer Süßungshilfe und einer modifizierten Maltodextrin-Presshilfe aufweisenden Kaugummi-Granalien aufweist, wobei der Mahlhilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Alkalimetallphosphaten und Erdalkalimetallphosphaten, Maltodextrinen und Gemischen davon besteht.

[0006] Es wurde nun gefunden, dass die Nachteile der bekannten Technik überwunden werden können, indem man durch direktes Pressen Tabletten gemäß Anspruch 1 unten herstellt.

[0007] Der Begriff „haftvermindernde Trägersubstanzen und Presshilfsstoffe“ bezeichnet Substanzen oder Gemische von Substanzen, die in der Lage sind, die innere Schicht aus Gummibasis mit einer oder mehreren Schichten, die den Pressvorgang des Systems fördern und die Stempel daran hindern, an der Tablettenpresse zu haften, zu beschichten.

- [0008]** Nur äußere Schichten kommen während des Pressvorgangs mit den Stempeln in Berührung, und die Klebprobleme sind gelöst.
- [0009]** Besonders bevorzugte haftvermindernde Trägersubstanzen sind Isomalt, Maltodextrin, Maltit, Mannitol, Xylit, Lactit, Magermilch, Erythritol, Fructose, Oligofructose, Dextrans, Oligosaccharose.
- [0010]** Noch bevorzugter sind Isomalt, Maltodextrin, Maltit, Mannitol, Xylit, Magermilch, Oligofructose.
- [0011]** Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren, wie es in Anspruch 9 unten beansprucht wird, zur Herstellung der Tabletten der Erfindung bereitgestellt.
- [0012]** Als eine Folge des Herstellungsverfahrens haben die Tabletten der Erfindung einen sandwichartigen Aufbau, wobei die Außenschichten einander nicht berühren und jeweils nur den oberen Teil und den unteren Teil des Gummikerns beschichten, wobei sie dessen Umfangsseite unbeschichtet lassen.
- [0013]** Die [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) zeigen jeweils eine Seitenansicht und eine perspektivische Ansicht einer dreischichtigen Tablette gemäß der Erfindung, wobei die Ziffern **1** und **3** die obere Beschichtung und die untere Beschichtung, die die haftvermindernden Trägersubstanzen aufweisen, repräsentieren, während die Ziffer **2** den Gummikern repräsentiert.
- [0014]** Alternativ können die Tabletten zwei, drei oder mehr Innenschichten auf Gummibasis aufweisen, von denen jede Wirkstoffe enthalten kann, die dieselben sind wie diejenigen, die in den anderen Schichten vorliegen, oder sich davon unterscheiden, oder die von einer Formulierung mit der alleinigen Funktion, Schichten, die unverträgliche aktive Substanzen enthalten, zu trennen, gebildet werden können.
- [0015]** Die Außenschichten sind der einzige Teil der Formulierung, der während des Pressvorgangs mit den Stempeln in Berührung kommt, so werden alle Haftprobleme vollständig gelöst, und die Schwierigkeiten, auf die man in dem Verfahren des Pressens von nur Gummi-Grundmaterial trifft, werden überwunden, insbesondere ist es nicht länger notwendig, das Gummi einem Gefrieren zu unterziehen, um seine Granulierung und nachfolgende Pressung im Gemisch mit anderen Inhaltsstoffen und Trägersubstanzen möglich zu machen. Die Erfindung erlaubt auch eine kontinuierliche Hochgeschwindigkeits-Herstellung unter Verwendung konventioneller Tablettenpressen. Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist, dass die Gummibasis und die von ihr getragene aktive Substanz während des Herstellungsverfahrens nicht erhitzt werden und während des Press-Schritts von den Außenschichten geschützt werden.
- [0016]** Wärmeunbeständige Substanzen wie Arzneimittel, biologisch aktive Substanzen, Probiotika, Präbiotika, nährnde Substanzen, Nahrungsmittel und Süßigkeiten können durch das erfindungsgemäße Verfahren entweder alleine oder in Verbindung mit anderen Substanzen verarbeitet werden.
- [0017]** Die Außenschichten können auch eine aktive Komponente enthalten, die dieselbe ist wie diejenige, die in der mittleren Schicht enthalten ist oder von ihr verschieden ist.
- [0018]** Beispiele für Arzneimittel, die in einer oder mehreren Schichten der erfindungsgemäßen Tabletten enthalten sind, umfassen analgetische, antipyretische, anästhetische, antiallergische, entzündungshemmende, antimykotische und bronchiodilatatorische Arzneimittel, Antibiotika, Arzneimittel, die auf das kardiovaskuläre System wirken, abschwellende Mittel, Desinfektionsmittel, auswurfördernde Mittel, schleimlösende Mittel, Hustenunterdrückungsmittel, Appetitzügler und krampflösende Mittel, zusammen mit Probiotika, Präbiotika, Enzymen und dergleichen.
- [0019]** Zu speziellen Beispielen der Arzneimittel gehören Acetylsalicylsäure, Auranofin, Bendazac, Benzidamin, Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Fenbufen, Fenpropfen-Calcium, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Ketorolac-trometamol, Mefenaminsäure, Naproxen, Nimesulid, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac und Suprofen; Acetylcystein, Ambroxol-hydrochlorid, Bromexin, Carbocystein, Dextromethorphan, Guaifenesin, Ipecacuanha, Levopropoxyphen-napsilat, Methylcystein, Morclofon, Pholcodin, Kalium-guaicolsulfonat, Sobrerol und Zipeprol-hydrochlorid; Almitrin-dimesylat, Amphetamin, Carnitin, Acetyl-carnitin, Ciclazindol-hydrochlorid, Dexamphetamin-Sulfat, Dexfenfluramin-hydrochlorid, Amfepramon-hydrochlorid, Doxapram-hydrochlorid, Fenfluramin-hydrochlorid, Benzfetamin-hydrochlorid, Cathinon, Dexfenfluramin, Diethylpropion-hydrochlorid, Orlistat, Sibutramin, Sildenafil, Apomorphinhydrochlorid, Tadalafil, Vardenafil, Methylphenidat-hydrochlorid, Methylamphetamin, Pemolin, Pentetrazol, Fentermin, Propylhexedrin; Benzalkoniumchlorid, Benzethonium-chlorid, Cetrimid, Cetrimonium-bromid, Cetylpyridinium-chlorid, Chlorhexidin und

seine Salze, Chlorocresol, Chloroxylenol, Chlorophen, Cresol, Dequalinium-chlorid, Domiphen-bromid, Hexetidid, Hexylresorcinol, Ketotifen-fumarat, Natrium-nedocromil, Natrium-chromoglycat, Tiacrilast, Alprazolam, Amylobarbiton, Bromperidol, Buspiron-hydrochlorid, Camazepam, Chlordiazepoxid, Chlormethiazol, Chlorpromazin, Clobazam, Clozapin, Diazepam, Droperidol, Flunitrazepam, Fluphenazin-deconat, Haloperidol, Flurazepam, Lorazepam, Loxapin, Methaqualon, Midazolam-hydrochlorid, Nitrazepam, Perphenazin, Prochlorperazin, Promazin, Sulpirid, Temazepam, Zopiclon, Trifluoperazin-hydrochlorid, Tetrazepam, Tiapride, Dopamin-hydrochlorid, Ephedrinhydrochlorid, Ethylephrin-hydrochlorid, Fenoterol-hydrobromid, Ibopamin-hydrochlorid, Hydroxyamphetamin-hydrobromid, Isoprenalin, Metaraminol-tartrat, Methoxamin-hydrochlorid, Naphazolin-hydrochlorid, Noradranlin-hydrochlorid, Phenylpropanolamin-hydrochlorid, Salbutamol, Terbutalin, Oxybutininhydrochlorid, Propanthelin-bromid, Naloxon-hydrochlorid, Naltrexon-hydrochlorid, Amoxicillin, Ampicillin, Azithromycin, Amphotericin, Bacampicillin-hydrochlorid, Cefaclor, Cefuroxim-axetil, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clindamycin-hydrochlorid, Doxycyclin-hydrochlorid, Fusidinsäure, Minocyclin, Norfloxacin, Rifampicin, Fluconazol, Itraconazol, Nystatin, Acyclovir, Inosin, Pranobex, Ribavirin, Zidovudin, Corticosteriode, Betamethason, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Triamcinolon, Amitryptilin-hydrochlorid, Clomipramin-hydrochlorid, Desipramin-hydrochlorid, Doxepin-hydrochlorid, Fluoxetin-hydrochlorid, Imipramin-hydrochlorid, Mianserin-hydrochlorid, Nortriptylin-hydrochlorid, Trazodon-hydrochlorid, Tryptophan; Vitamine oder vitaminische Substanzen allgemein, essentielle Aminosäuren, Enzyme, Coenzyme, Hefen, Probiotika, Präbiotika, Nahrungs- und Diät-Ergänzungstoffe, Pflanzenextrakte, Propolis, Natriumfluorid, Bisacodyl, Natrium-carbenoxolon, Cascara-Extrakt, Cimetidin, Cisaprid, Dantron, Diphenoxylat-hydrochlorid, Docusat-Calcium, Domperidon, Famotidin, Gefarnat, Lactulose, Loperamid, Lansoprazol, Mesalazin, Metoclopramid-hydrochlorid, Nizatid, Omeprazol, Phenolphthalein, Ranitidin, Senna, Sucralfat, Sulfasalazin, Troxipid, Acrivastin, Astemizol, Brompheniramin-malest, Carbinoxamin-malest, Chlorpheniramin-malest, Cyproheptadin-hydrochlorid, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Doxylamin-succinat, Flunarizin-hydrochlorid, Mepyramin, Prometazin, Terfenadin, Tripenellamin, Triprolidin, Acipimox, Bezafibrat, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin, Probucol, Simvastatin und Statine allgemein, Alfentanil-hydrochlorid, Buprenorphin-hydrochlorid, Codein, Dextropropoxyphen, Methadon-hydrochlorid, Pentazocin, Xanthine wie Aminophyllin, Koffein, Diprophyllin, Theophyllin, Disulfiram, Ginkgo biloba, Papain, Pepsin, Ubidecarenon und Baldrian-Extrakt.

[0020] Diese Komponenten können in einer einzigen Schicht des Kaugummis, entweder alleine oder in einer Zusammenstellung, enthalten sein, oder sie können in einer Anzahl von Schichten getragen bzw. enthalten sein. Der Gehalt an aktiver Komponente liegt zwischen 0,5% und 90% des Gewichts der Schicht, die die aktive Substanz trägt, und bevorzugt zwischen 2% und 60%.

[0021] Gummi-Basen bzw. -Grundmaterialien mit unterschiedlichen Eigenschaften und komplexen Zusammensetzungen, im Allgemeinen mit einem Gummigehalt von zwischen 20% und 98%, und bevorzugt zwischen 30 und 90 Gew.-%, können zur Herstellung von Kaugummis verwendet werden. Plastifizierungsmittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Polyole wie Sorbitol, Xylit, Maltit, Isomalt, Maltol, Mannitol, Maltodextrine und Cyclodextrine, können zugegeben werden, um einen Kaugummi mit den optimalen organoleptischen und Kaufähigkeits-Eigenschaften zu erhalten. Die Plastifizierungsmittel liegen in einem Gewichtsprozentsatz von zwischen 0,5 und 70,0%, und bevorzugt zwischen 1,0 und 50,0 Gew.-%, vor.

[0022] Mehrschicht-Kaugummi wird hergestellt durch Pressen von Gemischen von Pulvern und/oder Granulaten; einige Komponenten oder Gemische von Komponenten können vorher konventionellen Behandlungen wie nasser oder trockener Granulierung unterzogen werden. Dreh-Tablettiermaschinen mit mehreren Beschickungstrichtern werden bevorzugt verwendet, beispielsweise wird für dreischichtige Tabletten eine Maschine mit drei Beschickungstrichtern verwendet: In einen Trichter wird die Gummi-Basiszusammensetzung gefüllt, während die anderen beiden mit den haftvermindernden Trägersubstanzen gefüllt werden. Die Maschine wird geeignet programmiert, dass sie in die Pressform zuerst die haftvermindernden Trägersubstanzen aus dem ersten Beschickungstrichter, gefolgt von der Gummibasis aus dem zweiten Beschickungstrichter, und dann die haftvermindernden Trägersubstanzen aus dem dritten Beschickungstrichter einbringt. Die Trägersubstanzen in dem ersten und dem dritten Beschickungstrichter können die gleichen oder verschiedene sein.

[0023] Das Verfahren kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

[0024] Die Formulierung jeder Schicht kann zusätzlich zu den oben erwähnten haftvermindernden Trägersubstanzen andere Presshilfsstoffe, die üblicherweise in der pharmazeutischen Industrie verwendet werden, aufweisen, wie Lactose, Stärke, modifizierte Stärke, mikrokristalline Cellulose, Sorbitol, Cyclodextrine, Saccharose, Fructose, Dextrose, Talk, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Stärkepaste, Methylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Pektin und andere bekannte Hilfsstoffe.

[0025] Süßungsmittel wie Saccharose, Saccharin, Natrium-saccharin, Aspartam, Acesulfamsäure und ihr Kaliumsalz, Cyclaminsäure, Calcium-cyclamat, Natrium-cyclamat, Ammonium-glycyrrhizinat und andere Süßungsmittel, die in der Nahrungsmittelindustrie und der pharmazeutischen Industrie allgemein verwendet werden, wie Oligosaccharide, Fructose, Dextrose, Lactose, Glucose, Maltit, Maltot, Maltodextrine, Mannitol, Sorbitol und Xylit, können ebenfalls zugegeben werden. Die Süßungsmittel sind in einem Gewichtsprozentsatz von zwischen 0,5 und 50,0%, bevorzugt zwischen 1,0 und 25,0%, und bevorzugter zwischen 2 und 15%, vorhanden. Die Formulierung kann auch Aromastoffe in einem Gewichtsprozentsatz von zwischen 0,5 und 20,0%, und bevorzugt zwischen 2 und 10,0%, enthalten.

[0026] Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen detaillierter veranschaulicht.

Beispiel 1

[0027] Herstellung von dreischichtigen Tabletten, die in der mittleren Schicht 100 mg Acetylcystein enthalten.

1-a Herstellung von Gemischen, die für die Außenschichten verwendet werden.

[0028] Jede Außenschicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Xylit (Xylisorb)	100,00 mg
Maltodextrin	100,00 mg
Talk (C. Erba)	5,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	5,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	2,00 mg
Minze-Aromatisierung (Pfefferminze)	5,00 mg
Gesamtgewicht	217,00 mg

[0029] Xylit + Maltodextrin werden 10 min lang gemischt. Dann werden die verbleibenden Komponenten zugegeben, und das Mischen geht für weitere 20 min weiter, um ein homogenes Gemisch zu erzeugen.

1-b Herstellung des Gemisches, das die mittlere Schicht bildet:

[0030] Die Innenschicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Acetylcystein (Moehs)	100,00 mg
Gummibasis (Flarer – PG Mondo TA)	500,00 mg
Talk (C. Erba)	10,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	10,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	5,00 mg
Minze-Aromatisierung (Pfefferminze)	5,00 mg
Aspartam	4,00 mg
Gesamtgewicht	634,00 mg

[0031] Die aktive Komponente und die Gummibasis werden mit Aromatisierung, Aspartam und Talk gemischt, und das Mischen geht 10 min lang weiter. Dann werden die anderen Trägersubstanzen zugegeben, und das Mischen geht für weitere 20 min weiter, um ein homogenes, rieselfähiges Gemisch herzustellen.

1-c Herstellung von dreischichtigem Kaugummi durch Pressen.

[0032] Das Gemisch von Pulvern, das wie in den Absätzen 1-a und 1-b beschrieben, und in Übereinstimmung mit wohlbekannten Herstellungsverfahren, erhalten wurde, wird in die drei Befüllungstrichter einer Dreh-Tablettenpresse bzw. Tischpresse, die zur Herstellung dreischichtiger Tabletten geeignet ist (z. B. Manesty Layer-Press, Liverpool, UK), gefüllt. Insbesondere wird das in Absatz 1-a beschriebene Gemisch in den ersten und den dritten Trichter gefüllt, und das in Absatz 1-b beschriebene Gemisch wird in den zweiten Trichter gefüllt. Die Tablettenpresse ist mit flachen kreisförmigen Stempeln mit einem Durchmesser von 13,0 mm ausgestattet. Die Maschine ist eingestellt, dass sie dreischichtige Systeme herstellt, die aus einer ersten Schicht aus 217

mg des in Absatz 1-a beschriebenen Gemisches, einer zweiten Schicht aus 634 mg (die 100 mg Acetylcystein enthält), und einer dritten und abschließenden Schicht aus 217 mg des in Absatz 1-a beschriebenen Gemisches bestehen. Die in der ersten und der dritten Schicht enthaltenen Mengen sind ausreichend und notwendig, um eine Dicke der Schichten von näherungsweise 1,5 mm herzustellen. Das Gesamtgewicht des fertigen Systems beträgt daher 1068,00 mg, einem Gehalt von 100 mg Acetylcystein entsprechend. Wegen der Anwesenheit der Außenschichten, die die Kontaktfläche zwischen der Gummischicht und den mechanischen Teilen der Tablettenpresse minimieren, geht der Pressvorgang ohne Schwierigkeit, mit einer hohen Produktion und ohne Anhaftung an die Stempel vor sich. Eines der ungelösten Probleme beim Schritt des Pressens eines Gemisches aus Gummibasis bzw. Gummigrundmaterial in direktem Kontakt mit mechanischen Teilen ist eine starke Anhaftung, die ein Festfressen des Stempel-Form-Systems verursachen kann und es unmöglich machen kann, die Tabletten nach ihrer Herstellung zu entfernen, so dass sie das Verfahren im industriellen Maßstab undurchführbar macht. Die mit dem in dem Beispiel beschriebenen neuen Verfahren erhaltenen Tabletten haben eine glatte, glänzende Oberfläche. Ihre organoleptischen Eigenschaften beim Kauen sind wie folgt: angenehmer Geschmack und schnelle Gummibildungszeit. Beim Kauen hat das Gummi eine hervorragende Konsistenz, selbst wenn es eine lange Zeit gekaut wird, und das kaubare Volumen ist angenehm. Kein Nachgeschmack.

Vergleichsbeispiel 1b

[0033] Zum Testen der Pressfähigkeitseigenschaften der nur die aktive Komponente enthaltenden Schicht wurden Tabletten mit einer einzigen Schicht, die 100 mg Acetylcystein enthielt, hergestellt.

1-bis-a Die in Absatz 1-b von Beispiel 1 beschriebene Zusammensetzung wird verwendet.

1-bis-b Herstellung von einschichtigem Kaugummi durch Pressen.

[0034] Das Gemisch von Pulvern, das wie oben beschrieben, und in Übereinstimmung mit wohlbekannten Herstellungsverfahren, erhalten wurde, wird in den Befüllungstrichter einer Dreh-Tablettenpresse (z. B. Korsch, Köln, Deutschland) gefüllt. Die Tablettenpresse ist mit flachen kreisförmigen Stempeln mit einem Durchmesser von 13,0 mm ausgestattet. Die Maschine wird eingestellt, dass sie 634 mg Tabletten (100 mg Acetylcystein einhaltend) herstellt.

[0035] Die Tabletten können wegen der Schwierigkeiten, auf die man bei dem Pressverfahren trifft, nicht erhalten werden. Das Material wird verdichtet, aber die erzeugte Tablette bleibt an einem der oberen oder unteren Stempel haften. Das Herstellungsverfahren muss sofort unterbrochen werden, weil die Tabletten von der automatischen Vorrichtung der Tablettenpresse nicht entfernt werden können; sie können nur manuell mit einem Skalpell oder einem anderen geeigneten Werkzeug unter beträchtlichen Mühen entfernt werden. Die Tablette zerbricht während dieses Vorgangs, und die Produktion kann nicht fortgesetzt werden. Ein anderes auftauchendes Problem ist ein Kappen der Tablette, weil ein Teil des verdichteten Materials an dem oberen Stempel und ein Teil an dem unteren Stempel haftet. Das Ergebnis dieses Vergleichstests demonstriert die Schwierigkeit der Herstellung von Tabletten mit einer Gummibasis.

Beispiel 2

[0036] Herstellung von dreischichtigen Tabletten, die 100 mg Carnitin in der mittleren Schicht enthalten.

2-a Herstellung des Gemisches, das für die Außenschichten verwendet wird.

[0037] Jede Außenschicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Maltodextrin	200,00 mg
Talk (C. Erba)	5,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	3,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	1,00 mg
Acesulfam	3,00 mg
Orangen-Aromatisierung (Givaudan)	5,00 mg
Gesamtgewicht	217,00 mg

[0038] Die folgenden Substanzen werden in einer Turbula 10 min lang gemischt: Maltodextrin + Siliciumdioxid; dann werden die verbleibenden Komponenten zugegeben, und das Mischen geht für weitere 20 min weiter. Es wird ein homogenes, rieselfähiges Gemisch erhalten.

2-b Herstellung des Gemisches, das die mittlere Schicht bildet.

[0039] Die Innenschicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Carnitin	100,00 mg
Gummibasis (Flarer – PG Mondo TA)	500,00 mg
Talk (C. Erba)	10,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	10,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	5,00 mg
Orangen-Aromatisierung (Givaudan)	5,00 mg
Aspartam	4,00 mg
Gesamtgewicht	634,00 mg

[0040] Aromatisierung, Aspartam und Talk werden zu dem Gummi zugegeben, und das Mischen geht 10 min lang weiter. Dann werden die anderen Trägersubstanzen und die aktive Komponente zugegeben, und das Mischen geht weitere 20 min lang weiter, um ein homogenes, rieselfähiges Gemisch herzustellen.

2-c Herstellung von dreischichtigen Kaugummi durch Pressen.

[0041] Das Gemisch von Pulvern, das wie in den Absätzen 2-a und 2-b beschrieben, und in Übereinstimmung mit wohlbekannten Herstellungsverfahren, erhalten wurde, wird in die drei Befüllungstrichter einer Dreh-Tablettenpresse, die zur Herstellung dreischichtiger Tabletten geeignet ist (z. B. Manesty Layer-Press, Liverpool, UK), gefüllt. Insbesondere wird das in Absatz 2-a beschriebene Gemisch in den ersten und den dritten Trichter gefüllt, und das in Absatz 2-b beschriebene Gemisch wird in den zweiten Trichter gefüllt. Die Tablettenpresse ist mit flachen kreisförmigen Stempeln mit einem Durchmesser von 13,0 mm ausgestattet. Die Maschine wird eingestellt, dass sie dreischichtige Systeme, bestehend aus einer ersten Schicht aus 217 mg des in Absatz 2-a beschriebenen Gemisches, einer zweiten Schicht aus 634 mg (100 mg Carnitin entsprechend), und einer dritten und abschließenden Schicht aus 217 mg des in Absatz 2-a beschriebenen Gemisches, herstellt. Die in der ersten und der dritten Schicht enthaltenen Mengen sind ausreichend und notwendig, um eine Dicke der Schichten von näherungsweise 1,5 mm herzustellen.

[0042] Das Gesamtgewicht des fertigen Systems beträgt daher 1068 mg, gleichbedeutend mit einem Gehalt von 100 mg Carnitin. Der Pressvorgang geht ohne Schwierigkeit, mit einer hohen Produktionsgeschwindigkeit, ohne Anhaftung an den Stempeln vor sich. Dieser Test bestätigt, dass die innovative Dosierungsform und das Verfahren eine effiziente industrielle Produktion erlauben.

[0043] Die erhaltenen Tabletten (Kaugummi) haben eine glatte, glänzende Oberfläche. Ihre organoleptischen Eigenschaften beim Kauen sind wie folgt: annehmbarer Geschmack, schnelle Gummibildung, hervorragende Konsistenz, kein Nachgeschmack.

Beispiel 3

[0044] Herstellung von dreischichtigen Tabletten, die 10 mg Koffein in der mittleren Schicht enthalten.

3-a Herstellung des Gemisches, das für die Außenschichten verwendet wird.

[0045] Jede Außenschicht hat die in Beispiel 1-a beschriebene Einheitszusammensetzung.

3-b Herstellung des Gemisches, das die mittlere Schicht bildet.

[0046] Die Innenschicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Koffein (C. Erba)	10,00 mg
Gummibasis (Flarer – PG Mondo TA)	500,00 mg
Talk (C. Erba)	10,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	10,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	5,00 mg
Minze-Aromatisierung (Pfefferminze)	10,00 mg
Aspartam	5,00 mg
Gesamtgewicht	550,00 mg

[0047] Aromatisierung, Aspartam und Talk werden zu der mit Koffein vermischten Gummibasis zugegeben, und das Mischen geht 10 min lang weiter. Dann werden die anderen Trägersubstanzen zugegeben, und das Mischen geht für weitere 20 min weiter, um ein homogenes, rieselfähiges Gemisch zu erhalten.

3-c Herstellung von dreischichtigen Kaugummi durch Pressen.

[0048] Das Gemisch von Pulvern, das wie in den Absätzen 3-a und 3-b beschrieben, und in Übereinstimmung mit wohlbekannten Herstellungsverfahren, erhalten wurde, wird in die drei Befüllungstrichter einer Dreh-Tablettenpresse, die zur Herstellung dreischichtiger Tabletten geeignet ist (z. B. Manesty Layer-Press, Liverpool, UK), gefüllt. Das Gesamtgewicht des fertigen Systems beträgt daher 984,00 mg, entsprechend einem Gehalt von 10 mg Koffein.

[0049] Das Pressverfahren geht ohne Schwierigkeit, mit einer hohen Produktionsgeschwindigkeit, ohne Anhaftung an die Stempel vor sich. Die erhaltenen Tabletten haben eine glatte, glänzende Oberfläche. Ihre organoleptischen Eigenschaften beim Kauen sind wie folgt: annehmbarer Geschmack, sehr schnelle Gummibil- dungszeit, wirkungsvolles kaubares Volumen mit hervorragender Konsistenz, und ein leicht bitterer Nachge- schmack.

3-d Untersuchung der Freisetzung der aktiven Komponente in vivo.

[0050] Zur Feststellung der Freisetzung der aktiven Komponente aus dem Kaugummi wurden die Tabletten von einem Panel von drei Freiwilligen getestet. Für jeden Test wurde der Freiwillige gebeten, ein Stück Gummi für eine festgesetzte Zeit zu kauen. Nach der Zeit wurde das Gummi zerkleinert und der Gehalt an aktiver Kom- ponente analysiert. Die in vivo-Tests wurden mit den folgenden Kauzeiten durchgeführt: 5, 10, 15, 20, 30 und 40 Minuten. Der Gummirückstand wurde gewogen, gefroren und fein zerkleinert. Dann wurde eine genau ab- gewogene Menge dieses Pulvers dem Lösungstest gemäß dem amerikanischen Arzneibuch unterzogen, wo- bei 1000 ml Wasser bei 37° als Lösungsfluid und eine Rührschaufel bei 100 Upm verwendet wurden. Der Test wurde nach dem Spektralfotometrie-Verfahren durchgeführt, wobei bei 273 nm gearbeitet wurde. Die Menge an aktiver Komponente, die in vivo freigesetzt wurde, wurde bestimmt durch Subtrahieren der Menge an Kof- fein in dem Rückstand von der Menge, die in der pharmazeutischen Form vorhanden war.

[0051] Tabelle 1 zeigt die Prozentsätze an Koffein, das nach verschiedenen Kauzeiten freigesetzt worden war.

Tabelle I

Kauzeit	Freiwilliger 1	Freiwilliger 2	Freiwilliger 3	in vivo freige- setztes Koffein (Durchschnitt)	SD
5 min	71,52	77,02	75,07	74,54	2,79
10 min	86,03	83,66	84,94	84,88	1,19
15 min	90,18	90,97	91,07	90,74	0,49
20 min	89,45	91,58	89,61	90,21	1,19
30 min	93,92	92,25	92,49	92,89	0,90
40 min	92,79	93,34	92,34	92,82	0,50

[0052] Wie man sieht, sind nach 5 min Kauen näherungsweise 75% der Dosis des Arzneimittels freigesetzt, und nach 15 min sind über 90% der aktiven Komponente völlig freigesetzt. Kauen für weitere 25 min führt nicht zu irgendeiner signifikanten Veränderung der Menge an aktiver Komponente, die von dem Gummi freigesetzt wird. Die in vivo-Ergebnisse bestätigen, dass die in der pharmazeutischen Form enthaltene aktive Komponente leicht zur Absorption verfügbar ist. Die Ergebnisse der verschiedenen Tests sind hochgradig reproduzierbar, wie durch die niedrige Standardabweichung SD demonstriert wird, was bestätigt, dass die Freisetzung des Arzneimittels aus dem mit Arzneimittel versetzten Kaugummi unabhängig ist von der Wirksamkeit des Kauens durch die Freiwilligen und folglich eine breite Anwendbarkeit dieser innovativen pharmazeutischen Form garantiert.

Beispiel 4

[0053] Herstellung eines Satzes dreischichtiger Tabletten (Kaugummi), die 3 mg Benzydamin-hydrochlorid in der mittleren Schicht enthalten.

4-a Herstellung des Gemisches, das für die Außenschichten verwendet wird.

[0054] Jede Außenschicht hat die folgende prozentuale Zusammensetzung:

Isomalt	85,10%
Fructose (C. Erba)	7,66%
Talk (C. Erba)	2,13%
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	0,85%
Magnesiumstearat (C. Erba)	2,13%
Minze-Aromatisierung (Givaudan Roure)	2,13%
Gesamtgewicht	100%

[0055] Alle anderen Komponenten wurden zu dem Gemisch von Isomalt und kolloidalem Siliciumdioxid zugegeben, und das Mischen wurde 20 min lang fortgesetzt, um ein homogenes, rieselfähiges Gemisch herzustellen, das danach dem unten beschriebenen Press-Schritt unterzogen wurde.

4-b Herstellung des Gemisches, das die mittlere Schicht bildet.

[0056] Die mittlere Schicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Benzydamin-hydrochlorid	3,00 mg
Gummibasis (Flarer – PG Mondo TA)	450,00 mg
Talk (C. Erba)	5,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	2,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	5,00 mg
Minze-Aromatisierung (Givaudan Roure)	5,00 mg
Zitronen-Aromatisierung (Givaudan Roure)	10,00 mg
Aspartam	10,00 mg
Gesamtgewicht	490,00 mg

[0057] Alle Komponenten, die vorher durch ein 25 Mesh-Sieb (= 710 μ m) gesiebt wurden, werden in einen geeigneten Mischer geschüttet, und nach 20 min Rühren wird ein homogenes, rieselfähiges Gemisch erhalten, das dem in Absatz 4-c beschriebenen Press-Schritt unterzogen wird.

4-c Herstellung von dreischichtigen Tabletten durch Pressen.

[0058] Die Gemische von Pulvern, die wie in den Absätzen 4-a und 4-b beschrieben, und in Übereinstimmung mit wohlbekanntem Herstellungsverfahren, erhalten wurden, werden in die drei Befüllungstrichter einer Dreh-Tablettenpresse, die zur Herstellung dreischichtiger Tabletten geeignet ist (z. B. Manesty Layer-Press, Liverpool, UK), gefüllt. Das Gesamtgewicht des fertigen Systems beträgt daher 990 mg, entsprechend einem

Gehalt an 3 mg Benzydamin-hydrochlorid. Der Pressvorgang geht ohne Schwierigkeit, mit einer hohen Produktionsgeschwindigkeit, ohne Anhaftung an die Stempel vor sich. Die erhaltenen Tabletten haben eine glatte, glänzende Oberfläche. Ihre organoleptischen Eigenschaften beim Kauen sind wie folgt: schnelle Gummibildungszeit, angenehmes kaubares Volumen mit einer hervorragenden Konsistenz, ein leicht adstringierendes Aroma und kein Nachgeschmack.

Beispiel 5

[0059] Herstellung von vierschichtigen Tabletten, die 50 mg Levodopa in Schicht **2** und 12,5 mg Carbidopa in Schicht **3** enthalten.

5-a Herstellung des Gemisches für die erste und die vierte Schicht.

[0060] Jede Schicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Fructo-oligosaccharid	150,00 mg
Fructose (C. Erba)	10,00 mg
Talk (C. Erba)	5,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	1,00 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	2,00 mg
Schokoladen-Aromatisierung (Givaudan Roure)	10,00 mg
Haselnuss-Aromatisierung (Givaudan Roure)	5,00 mg
Gesamtgewicht	183,00 mg

[0061] Alle vorgesiebten Komponenten werden in einen geeigneten Behälter gebracht und 20 min lang gemischt. Das homogene, rieselfähige Gemisch wird dann dem unten beschriebenen Press-Schritt unterzogen.

5-b Herstellung des Gemisches, das die mittlere Schicht bildet.

[0062] Die mittlere Schicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Levodopa	50,00 mg
Gummibasis (Flarer – Unique 90%)	250,00 mg
Talk (C. Erba)	2,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	0,50 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	1,00 mg
Schokoladen-Aromatisierung (Givaudan Roure)	5,00 mg
Gesamtgewicht	308,50 mg

[0063] Alle Komponenten, die vorher durch ein 25 Mesh-Sieb (= 710 µm) gesiebt wurden, werden in einen geeigneten Mischer geschüttet, und nach 20 min Rühren wird ein homogenes, rieselfähiges Gemisch erhalten, das dem in Absatz 5-d beschriebenen Press-Schritt unterzogen wird.

5-c Herstellung des Gemisches, das die mittlere Schicht bildet.

[0064] Die mittlere Schicht hat die folgende Einheitszusammensetzung:

Carbidopa	12,50 mg
Gummibasis (Flarer – Unique 90%)	250,00 mg
Talk (C. Erba)	2,00 mg
kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 – Grace)	0,50 mg
Magnesiumstearat (C. Erba)	1,00 mg
Schokoladen-Aromatisierung (Givaudan Roure)	5,00 mg
Gesamtgewicht	308,50 mg

[0065] Alle Komponenten, die vorher durch ein 25 Mesh-Sieb (= 710 µm) gesiebt wurden, werden in einen geeigneten Mischer geschüttet, und nach 20 min Rühren wird ein homogenes, rieselfähiges Gemisch erhalten, das dem in Absatz 5-d beschriebenen Press-Schritt unterzogen wird.

5-d Herstellung von vierschichtigen Tabletten durch Pressen.

[0066] Das Gemisch von Pulvern, das wie in den Absätzen 5-a, 5-b und 5-c beschrieben, und in Übereinstimmung mit wohlbekanntem Herstellungsverfahren, erhalten wurde, wird in die Befüllungstrichter einer Dreh-Tablettenpresse, die zur Herstellung mehrschichtiger Tabletten geeignet ist (z. B. Korsch), gefüllt. Insbesondere wird das in Absatz 5-a beschriebene Gemisch in den ersten und den vierten Trichter gefüllt, das in Absatz 5-b beschriebene Gemisch wird in den zweiten Trichter gefüllt, und das in Absatz 5-c beschriebene Gemisch wird in den dritten Trichter gefüllt. Die Tablettenpresse ist mit konvexen, kreisförmigen Stempeln mit einem Durchmesser von 12,0 mm ausgestattet und eingestellt, um vierschichtige Systeme, die aus einer ersten Schicht aus 183 mg des Gemisches 5-a, einer zweiten Schicht aus 308,5 mg (= 50 mg Levodopa), einer dritten Schicht aus 271 mg (= 12,5 mg Carbidopa), und einer vierten Schicht aus 183 mg des in Absatz 5-a beschriebenen Gemisches, bestehen, zu erzeugen.

[0067] Die in der ersten und der vierten Schicht enthaltenen Mengen sind ausreichend und notwendig, um eine Dicke der Schichten von näherungsweise 1,5 mm zu erzeugen. Das Gesamtgewicht des fertigen Systems beträgt daher 945 mg, entsprechend einem Gehalt von 50 mg Levodopa und 12,5 mg Carbidopa. Der Pressvorgang geht ohne Schwierigkeit, mit einer hohen Produktionsgeschwindigkeit, ohne Anhaftung an den Stempeln vor sich. Die erhaltenen Tabletten haben eine glatte, glänzende Oberfläche. Beim Kauen zeigt die Tablette eine schnelle Gummibildungszeit, ein angenehmes kaubares Volumen mit einer hervorragenden Konsistenz, ein leicht adstringierendes Aroma und keinen Nachgeschmack.

[0068] Die Tabletten wurden dann dem Lösungstest nach dem Verfahren des amerikanischen Arzneibuchs unterzogen, wobei 1000 ml Wasser bei 37° als Lösungsfluid und eine Rührschaufel bei 100 Upm verwendet wurden. Der Test wurde nach dem Spektralfotometrie-Verfahren durchgeführt, wobei bei 280 nm gearbeitet wurde.

[0069] Tabelle II zeigt die Prozentsätze an Levodopa und Carbidopa, die von den Tabletten freigesetzt wurden.

Tabelle II

Zeit (min)	Levodopa	SD von Levodopa	Carbidopa	SD von Carbidopa
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	63,52	8,08	78,23	2,54
15	90,00	4,74	92,63	0,96
20	92,47	4,46	94,97	0,74
25	94,04	4,08	96,55	0,82
30	94,90	4,01	98,18	0,71
35	95,66	3,92	98,77	0,77
40	96,28	3,84	100,00	0,00

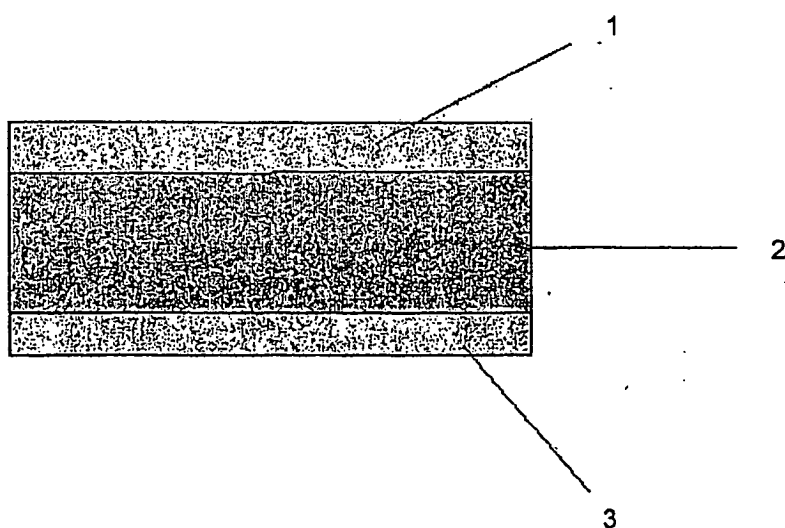
Patentansprüche

1. Tabletten, die einen oder mehrere aktive pharmazeutische, diätetische oder nährnde Wirkstoffe enthalten, aufweisend mindestens eine innere Schicht auf Gummibasis und äußere Schichten, die haftvermindernde Trägersubstanzen und Presshilfsstoffe aufweisen, die ausgewählt sind aus Isomalt, Maltol, Maltodextrin, Maltit, Mannitol, Xylit, Lactit, Lactose, Magermilch, Erythritol, Oligofructose, Retrograd-Stärke, Polyoxyethylensorbitanestern, Polyethylenoxid, Dextranen, Cyclodextrinen, Oligosaccharose, Fructose, hydrierten Stärke-Hydroisilaten, wobei die Tabletten einen sandwichartigen Aufbau haben, wobei die Außenschichten, die die haftvermindernden Trägersubstanzen enthalten, einander nicht berühren und jeweils nur den oberen Teil und den unteren Teil des Gummikerns beschichten, wobei sie dessen Umfangsseite unbeschichtet lassen.
2. Tabletten wie in Anspruch 1 beansprucht, die eine, zwei, drei oder mehr innere Schichten auf Gummibasis aufweisen, von denen jede Wirkstoffe aufweisen kann, die dieselben sind wie diejenigen oder verschiedenen sind von denjenigen, die in den anderen Schichten vorhanden sind.
3. Tabletten wie in einem der Ansprüche 1 bis 2 beansprucht, bei denen dieselben oder verschiedene Wirkstoffe auch in einer oder in mehreren äußeren Schichten, die die haftvermindernden Trägersubstanzen und die Presshilfsstoffe aufweisen, vorhanden sind.
4. Tabletten wird in einem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, die durch direktes Pressen von Gemischen oder Granulaten der verschiedenen Komponenten jeder Schicht erhältlich sind.
5. Tabletten wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 beansprucht, bei denen die Wirkstoffe ausgewählt sind aus analgetischen, antipyretischen, anästhetischen, antiallergischen, entzündungshemmenden, antimykotischen und bronchiodilatorischen Arzneimitteln, Antibiotika, Arzneimitteln, die auf das kardiovaskuläre System wirken, abschwellenden Mitteln, Desinfektionsmitteln, auswurfördernden Mitteln, schleimlösenden Mitteln, Hustenunterdrückungsmitteln, Appetitzüglern, krampflösenden Mitteln, Probiotika, Präbiotika, Enzymen und nutrazeutischen Pflanzenextrakten.
6. Tabletten wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 beansprucht, bei denen der Gehalt an aktiver Komponente zwischen 0,5% und 90% des Gewichts der Schicht, in der die aktive Komponente getragen wird, und bevorzugt zwischen 2 und 60%, beträgt.
7. Tabletten wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 beansprucht, bei denen die Schichten auf Gummibasis ein Plastifizierungsmittel enthalten, das ausgewählt ist aus Sorbitol, Xylit, Maltit, Isomalt, Maltol, Mannitol, Maltodextrinen und Cyclodextrinen.
8. Tabletten wie in Anspruch 7 beansprucht, bei denen das Plastifizierungsmittel in dem Prozentsatz von zwischen 0,5 und 70,0 Gew.-% vorliegt.
9. Verfahren zur Herstellung der Tabletten der Ansprüche 1 bis 8, aufweisend das Unterziehen der Gummibasis-Zusammensetzung, der haftvermindernden Trägersubstanzen einem direkten Tablettieren bei Raumtemperatur in einer Maschine mit mehreren Beschickungstrichtern, wobei zuerst eine erste Teilmenge der haftvermindernden Trägersubstanzen aus einem ersten Beschickungstrichter in die Pressform gefüllt wird, gefolgt von der Gummibasis aus einem verschiedenen Beschickungstrichter und dann der zweiten Teilmenge an haftvermindernden Trägersubstanzen aus dem dritten Beschickungstrichter, und Unterziehen der sich ergebenden Schichten einem Pressvorgang.
10. Tabletten, erhältlich nach dem Verfahren von Anspruch 9.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1



FIGUR 2

