



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTCHRIFT 147 204

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11) 147 204

(44) 25.03.81

3(51) A 61 J 3/10

(21) WP A 61 J / 216 742

(22) 07.11.79

(71) siehe (73)

(72) David, Agoston, Dr.; Kovacs, Ferenc, Dipl.-Ing.; Pogany, János, HU

(73) CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest, HU

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren und Tablettiermaschine zur Herstellung von Tabletten

(57) Es ist das Ziel der Erfindung, die an sich bekannte Tablettierung so zu verbessern, daß damit Tabletten einer gleichmäßigen Qualität ohne Ausschußware erzeugt werden können, mit der Aufgabe, die Tablettierbarkeit mit thermodynamischen Potentialfunktionen zu bestimmen, eine Tablettierung aus festem gekörnten Granulat bei einer vorher festgelegten optimalen Temperatur vornehmen zu können und auch die Tablettierung zuschlagfreier Wirkstoffe zu ermöglichen. Die Erfindung löst die Aufgabe dadurch, daß das Pressen der Tabletten bei einer regulierten Temperatur erfolgt, wobei die Tablettiermaschine erfindungsgemäß eine Einheit zur Regulierung der Temperatur aufweist. — Fig.1 —

216742 -1-

Berlin, den 21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

56 500 24

Verfahren und Tablettiermaschine zur Herstellung von Tabletten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten, die aus einer aus Granulat bestehenden Füllung gepreßt werden, sowie eine Tablettiermaschine zur Durchführung des Verfahrens.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist in der pharmazeutischen, Lebensmittel- und Futtermittelindustrie bekannt, das Herstellen von Tabletten im wesentlichen auf empirischem Wege vorzunehmen. Es besteht aus der Materialvorbereitung, dem Granulieren, Pressen sowie aus der danach folgenden Kontrolle und Lagerung. Unter den Arbeitsvorgängen ist das Pressen der wichtigste Arbeitsvorgang. Er beeinflusst in ausschlaggebendem Maße die physikalische Qualität der Tabletten, ihre Härte, das Zerfallen, ihre chemische Qualität bei unveränderter Wahrung der Wirkstoffe sowie die quantitative Gewährleistung der Wirkstoffe und ihre biologische Qualität. Weiterhin wird die Entfaltung des therapeutischen Effektes, die Bioverfügbarkeit, beeinflusst.

Der gemeinsame Mangel der bekannten Lösungen für das Tablettenpressen besteht darin, daß dabei die physikalische, chemische und biologische Qualität der Tabletten von der

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742

- 2 -

erforderlichen Zusammensetzung nicht in solchem Maße gesichert werden kann, wie es erwünscht wäre. Die Ausschußware beträgt oftmals 20 bis 30 % der Produktion.

Um diese Mängel zu beseitigen, werden in großem Umfang Forschungen durchgeführt, die jedoch bisher ausnahmslos auf die Physik des Tablettenpressens ausgerichtet waren. So wird beispielsweise in der in den USA erscheinenden Zeitschrift J. Am. Pharm. Ass., Jahrgang 1954/43, S. 685-689 beschrieben, auf welche Weise sich mit der Veränderung des Preßdruckes das Tablettenvolumen verändert und wie sich ferner dabei die Druckverteilung im Innern der Tablette gestaltet. In der BRD-Zeitschrift "Pharmazie", Jg. 1976/31, S. 47, berichten R. HÜTTENRAUCH und U. DIETZE darüber, welchen Einfluß die Veränderung der Preßgeschwindigkeit auf die Güte der Tabletten ausübt. Im Ergebnis haben die Forschungen bisher noch keine zufriedenstellende Lösung zur Beseitigung dieser Probleme gebracht.

Die Erfahrungen der Praxis zeigen, daß die in üblicher Weise vorbereiteten Granulate bei einem gewissen Feuchtegehalt und bei einer richtigen Betriebstemperatur der Tablettermaschine verhältnismäßig gut tablettiert werden können. Nimmt jedoch der Feuchtegehalt des Granulates selbst nur in geringem Maße zu, so bleibt die Tablette im Preßwerkzeug haften. Dabei werden dann entweder Tabletten mit einer unvollkommenen Form hergestellt, oder ein weiteres Pressen wird völlig unmöglich. Ist hingegen die Feuchte des Granulates auch nur um ein geringes niedriger als der Optimalwert, so blättern sich die Tabletten plättchenartig auf, d. h., sie bekommen einen "Hut".

- 3 -

216742 - 3 -

Insbesondere im Hinblick auf Lagerfähigkeit und Wirkungszeit der Tabletten ist es ferner von Wichtigkeit, daß bei einem höher als optimalen Feuchtgehalt die Stabilität der Tabletten im allgemeinen logarithmisch abnimmt. Somit ist es eine unabdingbare Forderung, den Feuchtgehalt der Tabletten auf optimalem oder auf einem dicht darunter liegenden Wert zu halten.

Ein weiterer Nachteil der bekannten Lösungen besteht darin, daß ihre zuschlagfreien Wirkstoffe zur sogenannten "direkten" Tablettierung nicht geeignet sind. Solche zuschlagfreien Substanzen sind zum Beispiel die als aseptisches Medikament in Form von Injektionen angewandten solublen Wirkstoffe, bei denen die Streuung des Gewichtes höchstens einige Prozent betragen darf. Diese Wirkstoffe werden zur Zeit in Ampullen, hauptsächlich in Pulverform, in Verkehr gebracht, welchen dann destillierendes Wasser zugegeben wird, um eine injizierbare Lösung zu erhalten. In Anbetracht der geringen Einwaage solcher Stoffe (10 mg) und der erwünschten Gewichtsgenauigkeit der Dosis wäre es von Vorteil, diese Wirkstoffe in Form von sterilen und solublen Tabletten in den Handel zu bringen. Dadurch könnte nämlich die genaue Dosis des Medikamentes garantiert werden.

In der Praxis kommen kreisgerecht und nichtkreisgerichtet rotierende Tablettiermaschinen zur Anwendung. Ihr gemeinsames Merkmal besteht darin, daß sie jeweils einachsige und axial fortbewegbare obere und untere Preßwerkzeuge, ferner eine Matrize und eine Granulataufgabevorrichtung haben.

21. 3. 1980

WP A 61 J/216 742

21 6742

- 4 -

Die bisher bekannten Tablettiermaschinen sind ungeeignet, so daß auch sie einer Fortentwicklung bedürfen. Bei ihrer überwiegenden Mehrzahl aber weichen die Preßwerkzeuge und Tablettengröße um Größenordnung voneinander ab, und als Folge hiervon ist auch ihre Wärmekapazität verschieden. Auf diese Weise nimmt die Tablettiermaschine durch den Wärmeaustausch zwischen der Füllung und dem Preßwerkzeug bei laufendem Betrieb eine gewisse Betriebstemperatur an. Diese Temperatur kann jedoch nur zufallsweise in den Optimalbereich für Tablettenpressen entfallen. Selbstredend ändert sich diese Betriebstemperatur der Tablettiermaschine je nach den Außenumständen, z. B. nach den Jahreszeiten, Tageszeiten, Belüftung der Maschine und nach der Häufigkeit der Betriebsstillstände.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, die an sich bekannte Tablettierung so zu verbessern, daß damit Tabletten einer gleichmäßigen Qualität ohne Ausschußware erzeugt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten sowie eine Tablettiermaschine zur Durchführung des Verfahrens zu schaffen, mittels dessen die Tablettierbarkeit mit thermodynamischen Potentialfunktionen bestimmt wird und eine Tablettierung aus festem, gekörntem Granulat bei einer vorher festgelegten optimalen Temperatur zu Tabletten vorgenommen wird und auch zuschlagfreie Wirkstoffe tablettiert werden können.

- 5 -

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742 - 5 -

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß das Pressen der Tabletten bei einer regulierten Temperatur erfolgt.

Um die geregelte Preßtemperatur zu erreichen, kann die Füllung auf einer vorher festgelegten Temperatur gehalten werden, doch kann auch so verfahren werden, daß wenigstens beim Preßvorgang ein Teil der mit der Füllung in Berührung kommenden Umgebung auf eine vorher festgelegte Temperatur gebracht und gehalten wird.

Das Verfahren gemäß der Erfindung kann demnach mit einer solchen Tablettiermaschine durchgeführt werden, die ein oberes und unteres Preßwerkzeug, eine Matrize und eine Granulataufgabevorrichtung, ferner auch eine Einheit besitzt, welche die gewünschte, erfindungsgemäß regulierte Preßtemperatur herstellt.

Möglich ist auch eine solche Lösung, bei welcher zur Sicherung der regulierten Preßtemperatur die Einheit in der Matrize vorgesehene Gänge aufweist, die mit einer Mediumquelle regulierbarer Temperatur in Verbindung steht. In den Gängen der Matrize kann auch ein Heizdraht von regulierbarer Temperatur vorgesehen sein.

Zweckmäßig ist eine solche Ausführungsform, bei welcher die, eine regulierbare Preßtemperatur sichernden Einheiten, welche temperaturregulierende Heiz- bzw. Kühleinheiten sind, das obere Preßwerkzeug, wenigstens in seiner oberen Endstellung umfassen. Damit wird eine sehr einfache Wärmeübergabe ermöglicht.

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742 - 6 -

Eine weitere Ausführungsform der Einheit zur Sicherung der regulierbaren Preßtemperatur ist es, bei der eine Kammer vorgesehen ist, welche die ganze Tablettiermaschine umfaßt. Diese Kammer ist mit einer Heiz- bzw. Kühlvorrichtung verbunden, deren Temperatur reguliert werden kann. Auf diese Weise läßt sich die Umgebungstemperatur der Tablettiermaschine einfach temperieren.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll anhand eines Ausführungsbeispielles näher erläutert werden. In der zugehörigen Zeichnung zeigen:

Fig. 1: die Tablettiermaschine in einer axonometrischen Darstellung;

Fig. 2: einen Abschnitt von Fig. 1;

Fig. 3: einen Teil von Fig. 1 teilweise im Schnitt, mit etwas vergrößertem Maßstab;

Fig. 4: die Matrize der Tablettiermaschine nach Fig. 1 in einer Draufsicht;

Fig. 5: eine Teildarstellung aus Fig. 3;

Fig. 6a und 6b: als Details der Tablettiermaschine im Vertikalschnitt;

Fig. 7: eine weitere Ausführungsform der Tablettiermaschine in axonometrischer Darstellung.

21. 3. 1980

WP A 61 J/216 742

216742 - 7 -

Fig. 1 zeigt eine rotierende Tablettiermaschine in an sich bekannter Weise mit oberen und unteren Preßwerkzeugen 10; 11. Diese haben Vertikalachsen und sind in axialer Richtung fortbewegbar angeordnet. Die Tablettiermaschine besitzt ferner eine an sich bekannte Matrize 12, die mit Durchführungsöffnungen 13 zur Aufnahme von Preßwerkzeugen 10; 11 in Tablettierstellung versehen ist.

In dem Rohrhalter 15 eines Gestelles 14 der Tablettiermaschine ist eine Rohrwelle 16 in an sich bekannter Weise z. B. in Kugellagern drehbar gelagert. Am oberen Ende der Rohrwelle 16 ist eine Riemenscheibe 17 befestigt, welche über einen Riemen 18 von einer Riemenscheibe 20 eines Elektromotors 19 angetrieben wird. Auf der Rohrwelle 16 sind ferner in an sich bekannter Weise die Matrize 12 und weiterhin auch eine Leitscheibe 21 befestigt, die sich beim Rotieren der Rohrwelle 16 zusammen mit dieser drehen.

Die Leitscheibe 21 dient der vertikalen Führung der oberen Preßwerkzeuge 10 und zugleich ihrer Verlagerung. Im vorliegenden Fall sind die oberen Preßwerkzeuge 10 mit Köpfen 22 versehen, die mit der weiter unten zu beschreibenden Zwangsbahn zusammenarbeiten.

Nach Fig. 1 ist die Tablettiermaschine zur vertikalen Führung und Bettung der unteren Preßwerkzeuge 11 mit einer Leitscheibe 23 versehen, die gleichfalls auf der Rohrwelle 16 befestigt ist. Zur besseren Übersicht sind in Fig. 1 die Zwangsbahnen der Preßwerkzeuge 10; 11 nicht eingezeichnet.

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742

- 8 -

Wie Fig. 1 zeigt, besitzt die Tablettiermaschine eine an sich bekannte Granulat-Aufgabevorrichtung 24, die am Gestell 14 befestigt ist. Die Granulataufgabevorrichtung 24 besteht aus einem Behälter 25 und einer daran mit Gefälle angeschlossenen Füllschurre 26. Das untere Ende der Füllschurre 26 schmiegt sich der oberen Matrizenfläche 12 im Bereich der Drehbahn der Öffnungen 13 an. Am Gestell 14 ist in nicht dargestellter Weise auch eine geneigte Tablettiersammelrinne 27 befestigt, die sich an ihrem oberen Ende mit einer kleinen Fuge dem Matrizenmantel 12 anpaßt. Unter der Rinne 27 ist eine Tablettensammeldose 29 angeordnet. Die Füllschurre 26 und die Rinne 27 sind so eingebaut, daß die aus der Öffnung 13 der Matrice 12 von dem unteren Preßwerkzeug 11 herausgehobene Tablette 33 von der Füllschurre 26 in die Rinne 27 geschoben wird. Die gemeinsame Drehrichtung 28 der Rohrwelle 16 der Matrice 12 sowie der Leitscheiben 21; 23 ist aus der Zeichnung zu entnehmen.

Fig. 2 zeigt die ortsfest eingebauten Zwangsbahnen der oberen Preßwerkzeuge 10 und der unteren Preßwerkzeuge 11. Die Preßwerkzeuge 10 haben eine Zwangsbahn 30, die hier am Rohrhalter 15 befestigt ist. (Die Befestigung ist nicht gesondert dargestellt.) Die Zwangsbahn 30 besteht aus einer unteren Führung 30 a, einer oberen Führung 30 b und einem die Preßwerkzeuge 10 zum Pressen nach unten bewegenden Element. Im vorliegenden Fall ist es eine Rolle 30 c, die sich frei um ihre Horizontalwelle drehen kann. Die Zwangsbahn 31 ist für das untere Preßwerkzeug 11 bestimmt. Auch diese ist am Rohrhalter 15 befestigt und besteht aus einer unteren Führung 31 a sowie aus einem, die Preßwerk-

- 9 -

21. 3. 1980

WP A 61 J/216 742

216742 - 9 -

zeuge 11 beim Pressen nach oben bewegenden Element, einem um ihre horizontale Welle sich frei drehenden Rolle 31 b.

Auf der linken Seite der Fig. 2 werden die Preßwerkzeuge 10; 11 von den Führungen 30 a; 31 a in ihren äußeren Endstellungen gehalten, in welcher die Füllschurre 26 Granulatfüllung in den Preßraum 32 gelangen läßt. In der Mitte von Fig. 2 ist dargestellt, wie die Rollen 30 c; 31 b die Preßwerkzeuge 10; 11 in Preßstellung zusammendrücken.

Auf der rechten Bildseite aber wird das obere Preßwerkzeug 10 durch den ansteigenden Teil der Führung 30 a nach oben geschoben. Gleichzeitig schiebt der in der Führung 31 a ausgestaltete Buckel 31 c das untere Preßwerkzeug 11 in seine obere Endstellung. In dieser Stellung hebt das Preßwerkzeug 11 die fertige Tablette 33 aus dem Preßraum 32 in eine mit der Oberfläche der Matrize 12 gleichhohe Ebene. Die Ausführungsform nach Fig. 2 weicht nur insofern von der Lösung nach Fig. 1 ab, als daß hier die unteren Preßwerkzeuge 11 in der Matrize 12 selbst geführt sind, so daß hier eine Leitscheibe 23 nicht nötig ist.

Die Tablettiermaschine ist mit einer Einheit 34 versehen, welche für eine geregelte Preßtemperatur Sorge trägt. Die Einheit 34 hat die Bestimmung, zum Tablettenpressen die vorher festgelegte optimale Temperatur aufrecht zu erhalten.

Die Ausführungsform der Einheit 34 ist als Beispiel 1 in den Fig. 1; 3 und 4 zu sehen. Sie hat in der Matrize 12 ausgestaltete ringförmige Gänge 35; 36, die mit einer Mediumquelle 38 von regulierbarer Temperatur in Verbindung steht. Aus Fig. 3 ist zu ersehen, daß hier die ringförmigen

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742 - 10 -

Gänge 35; 36 miteinander über die Bohrungen 37 verbunden sind.

In Fig. 1 sind im zentralen Raum 39 der Rohrwelle 16 die Rohrleitungen 40; 41 vorgesehen. Diese münden an der Matrize 12 über die horizontalen Abzweigungen 40 a, 41 a, hier in den Gang 35 ein (Fig. 4). Über die Rohrleitungen 40; 41 kann also aus der Mediumquelle 38 ein flüssiges oder gasförmiges Medium, z. B. Wasser oder Öl, in den Gängen 35 und 36 strömen. Die Temperatur des Mediums kann in an sich bekannter Weise z. B. mit einer Heiz- oder Kühleinheit 42 an der Steuertafel 43 dem jeweiligen Bedarf des Tablettenpressens entsprechend reguliert werden (Fig. 1).

Diejenige Einheit 34, welche die geregelte Temperatur zum Pressen sichern soll, kann auch so ausgeführt sein, daß in den Gang 35' der Matrize 12 ein elektrischer Heizdraht 44 für regulierbare Temperatur eingezogen wird. Diese Einheit führt die Bezugsnummer 34' (Fig. 5). Das nicht dargestellte Speisekabel dieses Heizdrahtes 44 ist gleichfalls über den zentralen Raum 39 der Rohrwelle 16 zu der nicht dargestellten elektrischen Reguliereinheit geführt.

Der Einfachheit halber wird in Fig. 5 auch die Einheit 34 als 3. Beispiel der Ausführungsform gezeigt. Bei dieser Lösung hat das obere Preßwerkzeug 10 drei Gänge 45, in welchen elektrische Heizdrähte 46 für die regulierbare Temperatur eingeführt sind. Die Heizdrähte 46 sind an eine ebenfalls nicht dargestellte elektrische Reguliereinheit angeschlossen.

In der Fig. 6a und 6b ist die Einheit 34''' für die Siche-

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742 - 11 -

rung der regulierbaren Preßtemperatur zu sehen. Sie ist eine das obere - hier in seiner oberen Endstellung dargestellte - Preßwerkzeug 10 umfassende Heiz- bzw. Kühleinrichtung 47 für regulierte Temperatur. In ihrem zylindrischen Gehäuse 48 ist ein ringartiger Hohlraum 49 vorgesehen, der im vorliegenden Falle mit einer gesondert nicht dargestellten Mediumquelle für eine regulierte Temperatur verbunden ist. Durch diese Ausgestaltung kann das obere Preßwerkzeug 10 - und als Folge auch die Preßtemperatur - auf dem Wege der Konvektion reguliert werden. Die Wärmeabgabe bzw. Wärmeübergabe auf das Preßwerkzeug 10 erfolgt in seiner Endstellung (Fig. 6a). In Fig. 6b wurde die Preßstellung dargestellt.

Schließlich ist in Fig. 7 eine solche Ausführungsform der Tablettiermaschine zu sehen, bei welcher die Einheit 34''' für regulierte P-Temperatur eine Kammer 50 ist, die zur Sicherung der regulierten Temperatur die ganze Tablettiermaschine umgibt. Diese Kammer 50 ist mit einer Heiz- und Kühleinheit 51 zum Regulieren der Temperatur versehen. Mittels dieser Lösung kann die Betriebstemperatur der Tablettiermaschine immer auf dem gewünschten Wert gehalten werden.

Im Rahmen der Erfindung ist auch eine Lösung möglich, bei welcher die Einheit 34 in den als Beispiele oben dargelegten Ausführungsformen auf verschiedene Weise kombiniert wird. Darüber hinaus ist auch eine weitere Ausführungsform möglich, bei welcher z. B. mit der Heiz- und Kühleinheit 51 auch die Granulatfüllung auf der für das Tablettenpressen nötigen optimalen Temperatur gehalten werden kann.

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742 - 12 -

Die mit der Lösung gemäß der Erfindung durchgeführten Versuche sollen wie folgt in drei Beispielen beschrieben werden:

Beispiel 1

Aus Gründen der Stabilität wurde das Tablettieren zuerst mit einem Granulat, das nur einen minimalen Feuchtgehalt beansprucht, an einer mit der Einheit 34' versehenen Tablettiermaschine durchgeführt. Hierzu wurden zunächst 100 kg Azetylsalizylsäure von 0,32 mm Siebfeinheit mit 8,7 kg getrockneter Kartoffelstärke von 4 bis 6 % Feuchte - in an sich bekannter Weise - homogenisiert. Danach wurde diesem Gemisch eine homogenisierte Pulvermischung aus 2,5 kg Talkum und 2,5 kg Stearin von 0,06 mm Siebfeinheit zugemischt. Hierauf wurden aus dem im Trockenverfahren hergestellten Granulat von etwa 0,5 % Feuchtgehalt bei einer vorher eingestellten Preßtemperatur von $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ und einem Preßdruck von etwa 1000 kp/cm^2 200 000 Stück Tabletten mit einer guten Qualität gepreßt.

Beispiel 2

Folgende Versuche wurden mit der Tablettiermaschine nach den Fig. 1, 3 und 4 durchgeführt: Ein Pulvergemisch aus 40 kg Papaverinchlorid und 15 kg Kartoffelstärke wird mit einer, aus 3 kg Polyvinylpyrrolidon und 8 kg Wasser angesetzten Lösung granuliert. Dieser Mischung wurde nach Regranulierung ein homogenisiertes Pulvergemisch aus 1,5 kg Talkum und 1,5 Magnesiumstearat zugemischt. Hierauf folgte das Tablettenpressen, das mit einer auf $17^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ Preßtemperatur regulierten Tablettiermaschine bei 900

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742

- 13 -

kp/cm² Druck geschah. Die Qualität der Tabletten war laut Kontrollprüfungen einwandfrei.

Beispiel 3

Das zuschlagfreie, sogenannte "direkte" Tablettieren, wurde mit der Tablettiermaschine wie folgt durchgeführt:

1 Gewichtsteil 1,2-5,6-Dianhydrodulcit wurden in 2 Gewichtsteilen wasserfreiem Methanol bei 50 °C gelöst. Die Lösung wurde warm filtriert und bei 23 °C $\pm$ 2 °C Temperatur 24 Stunden lang stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden nuccesiert.

(Filtration) und in einem Hgmm-Vakuum bei 30 °C Temperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wird ein Gemisch aus monoklinen und triklinen Kristallmodifikationen (Schmelzpunkt 100 bis 102 °C) erzielt. Die Korngrößenverteilung des umkristallisierten polymorphen Gemisches würde hierbei zur "direkten" Tablettierung dann geeignet sein, wenn 85 bis 90 % der Körner eine Größe von 0,6 bis 0,8 mm hatten, der Feuchtgehalt aber nicht mehr als 0,2 % betrug.

Unter den oben angegebenen Bedingungen wurden aus dem Grundstoff 1,2-5,6-Dianhydrodulcit ohne Zuschlagstoffe mit Preßwerkzeugen von 5 mm Durchmesser und einem Druck von 900 $\pm$ 100 kp/cm², bei einer vorher einregulierten Preßtemperatur von 32 °C $\pm$ 2 °C soluble Tabletten von 100 mg Stückgewicht gepreßt. Unterhalb dieser Temperaturgrenze zerblättern die Tabletten. Bei höheren Temperaturen in den Preßwerkzeugen blieben sie kleben, können also nicht tablettiert werden.

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742

- 14 -

Mit der Lösung gemäß der Erfindung können, wenn die Tablettierungsoperationen nach den bekannten Regeln zur Herstellung aseptischer Medikamentpräparate durchgeführt werden, für Injektionen geeignete, in Ampullen mit Gummikappen abfüllbare, sterile, soluble Tabletten hergestellt werden. Die Streuung des Tablettengewichtes kann dabei in den zulässigen Toleranzgrenzen von einigen Prozent gehalten werden.

- 15 -

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

216742 - 15 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zum Herstellen von Tabletten, die aus einer aus Granulat bestehenden Füllung gepreßt werden, gekennzeichnet dadurch, daß der Preßvorgang bei regulierter Temperatur durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß zum Erreichen der regulierten Preßtemperatur die mit der Füllung in Berührung stehende Umgebung wenigstens zum Teil auf der im voraus festgelegten Temperatur gehalten wird.
3. Tablettiermaschine zur Durchführung des Verfahrens nach den Punkten 1 und 2, welche mit mindestens einem koaxialen und axial fortbewegbaren unteren und oberen Preßwerkzeug sowie mit einer diesen Werkzeugen zugeordneten Matrize versehen ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine eine regulierte Preßtemperatur sichernde Einheit (34) angeordnet ist.
4. Tablettiermaschine nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die die regulierte Preßtemperatur sichernde Einheit (34) mindestens einen in einer Matrize (12) ausgestalteten ringförmigen Gang (35; 36) aufweist, der mit einer Mediumquelle (38) regulierbarer Temperatur in Verbindung steht.
5. Tablettiermaschine nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß eine die regulierte Temperatur sichernde Einheit (34') - in der Matrize (12) ausgestaltet -

21. 3. 1980

WP A 61 J/ 216 742

21 6742

- 16 -

mindestens einen ringförmigen Gang (35') aufweist, in welchen ein elektrischer Heizdraht (44) regulierbarer Temperatur eingeführt ist.

6. Tablettiermaschine nach einem der Punkte 3 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine die regulierte Temperatur sichernde Einheit (34'') wenigstens in einem der Preßwerkzeuge (10; 11) einen ausgesparten Gang (45) aufweist, in welchen ein elektrischer Heizdraht (46) regulierbarer Temperatur eingezogen ist.
7. Tablettiermaschine nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß eine, die regulierte Temperatur sichernde Einheit (34''') eine, das obere Preßwerkzeug (10) wenigstens in seiner oberen Endstellung umfassende Heiz- bzw. Kühleinheit (47) regulierbarer Temperatur aufweist.
8. Tablettiermaschine nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß eine die regulierte Temperatur sichernde Einheit (34''') eine die Tablettiermaschine ganz umgebende Kammer (50) besitzt, die mit einer Heiz-, bzw. Kühleinheit (51) regulierbarer Temperatur versehen ist.

Hierzu 6 Blatt Zeichnungen

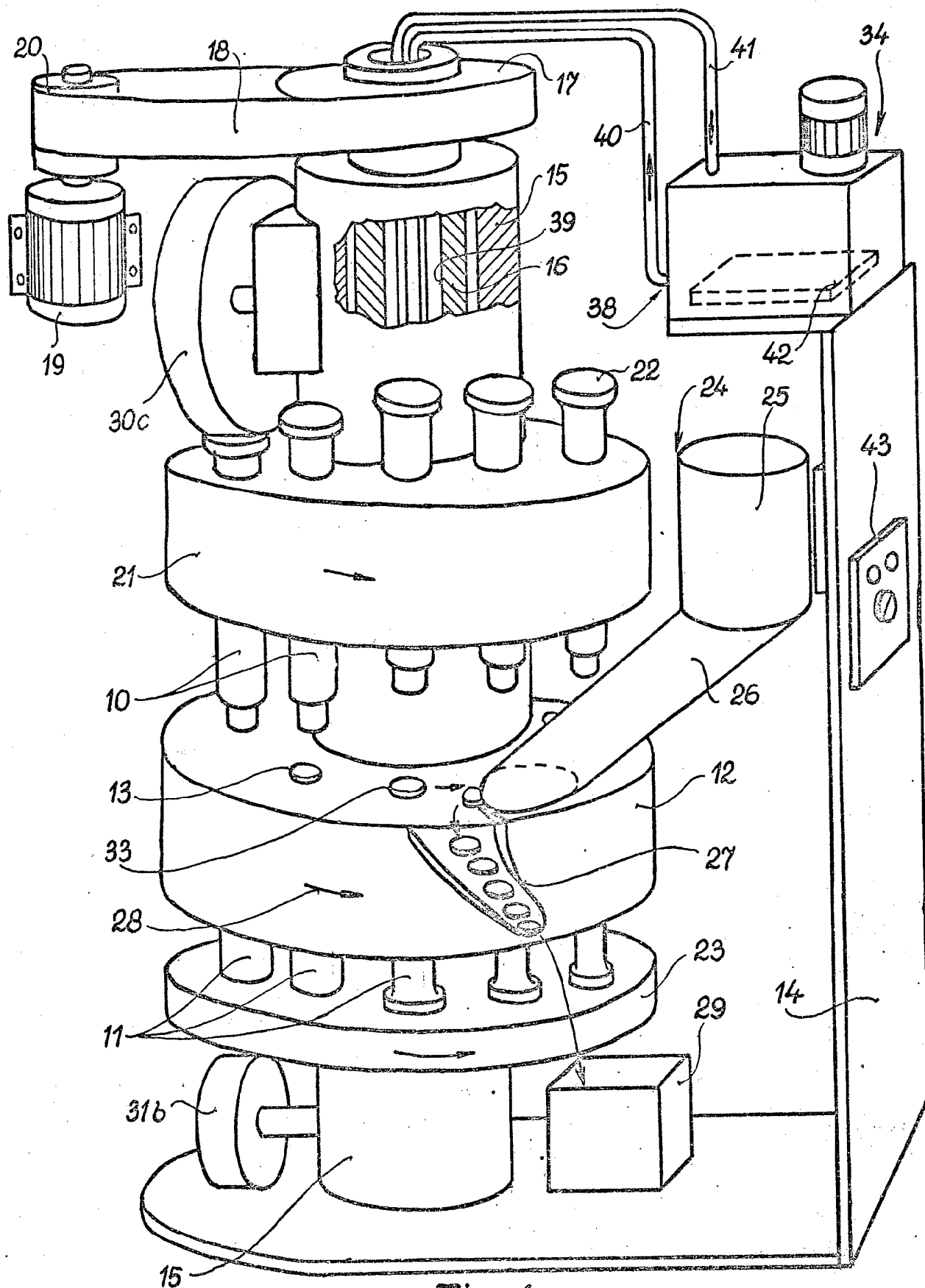


Fig. 4

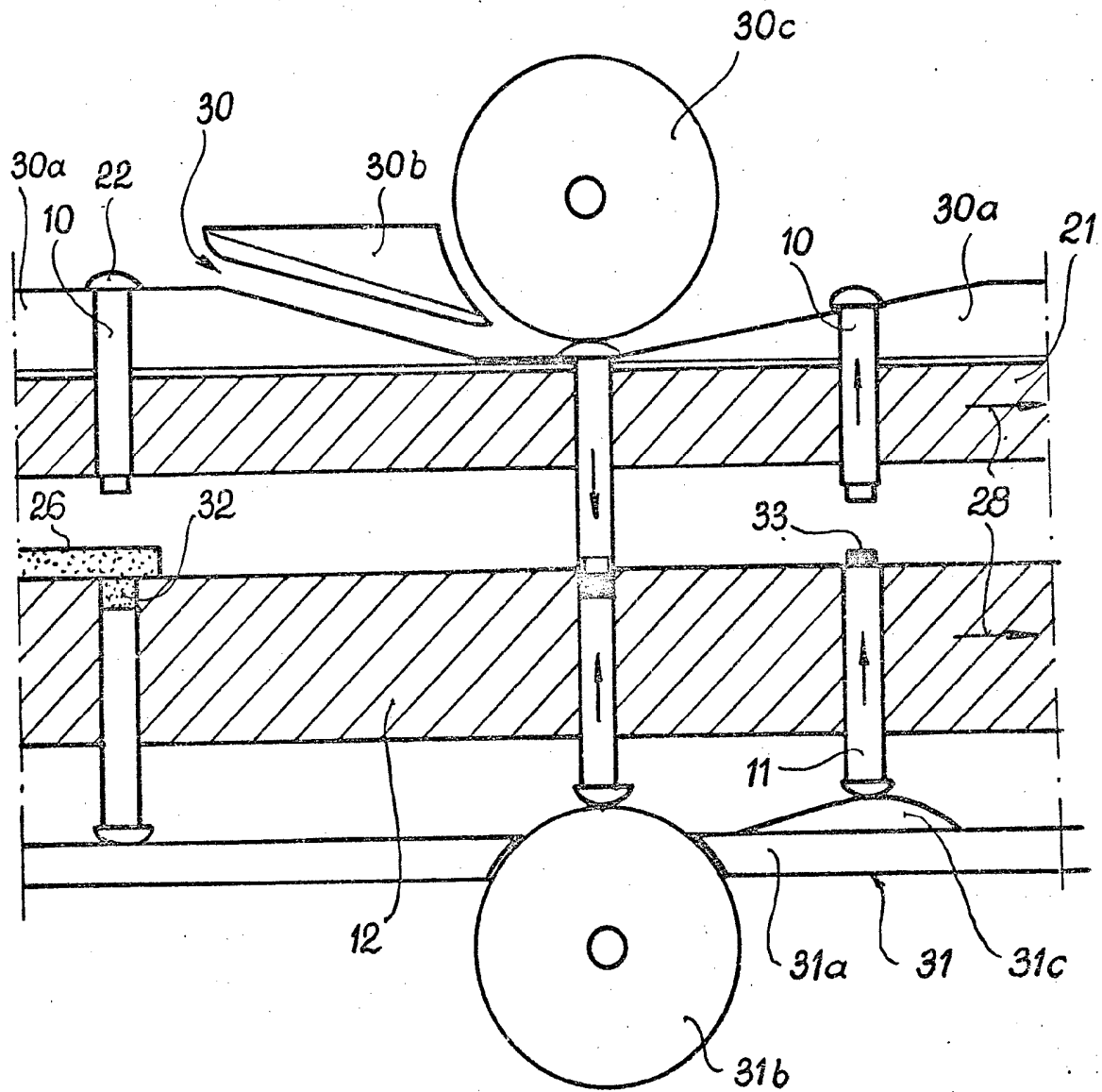
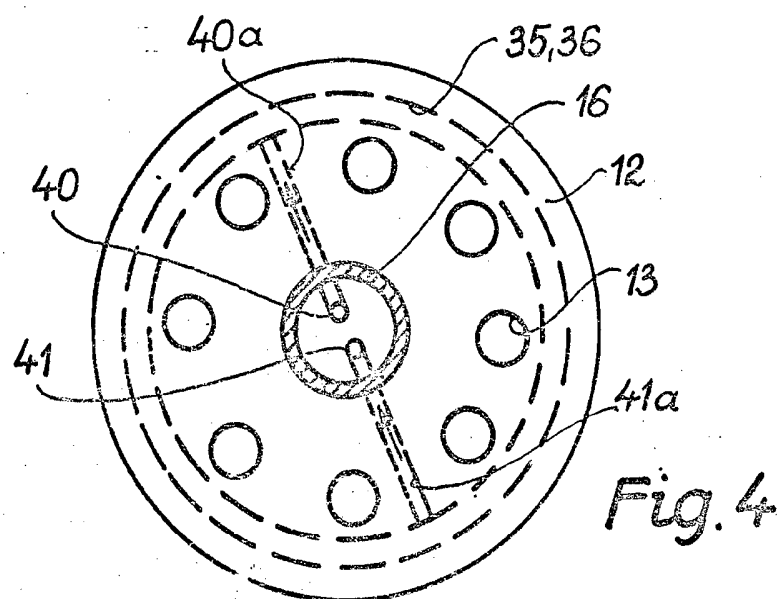
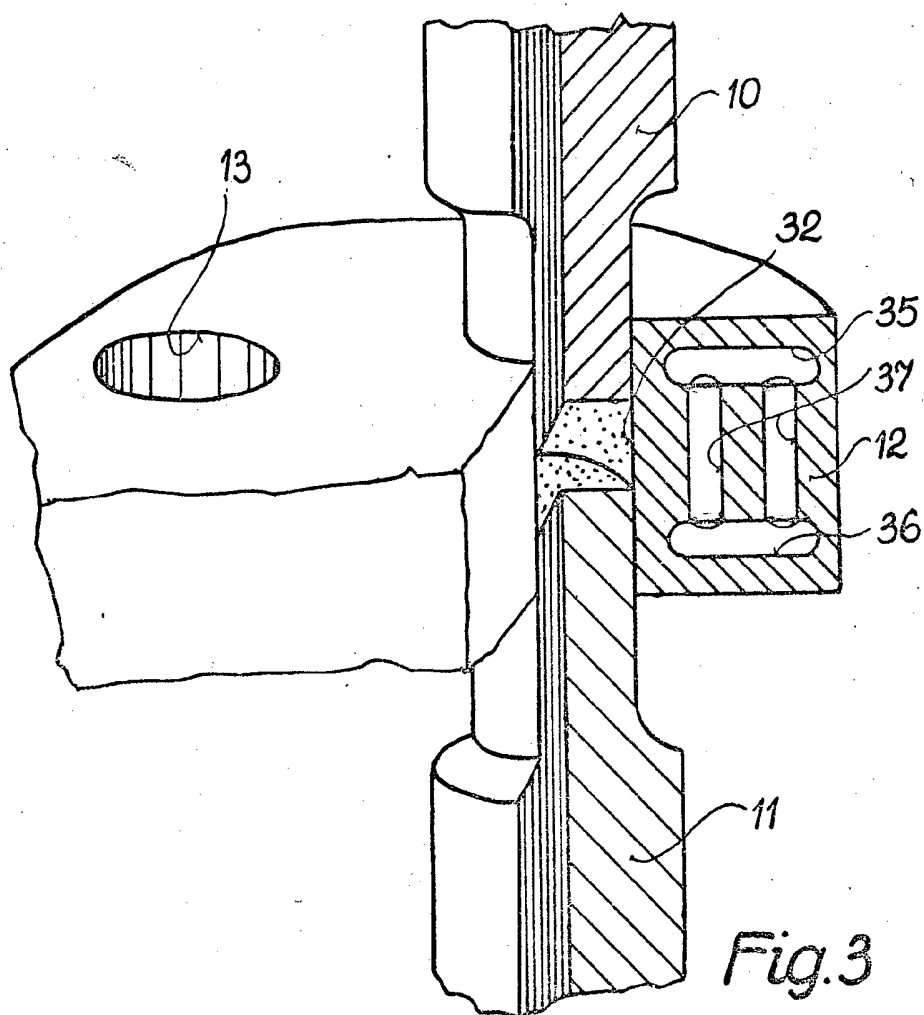


Fig. 2



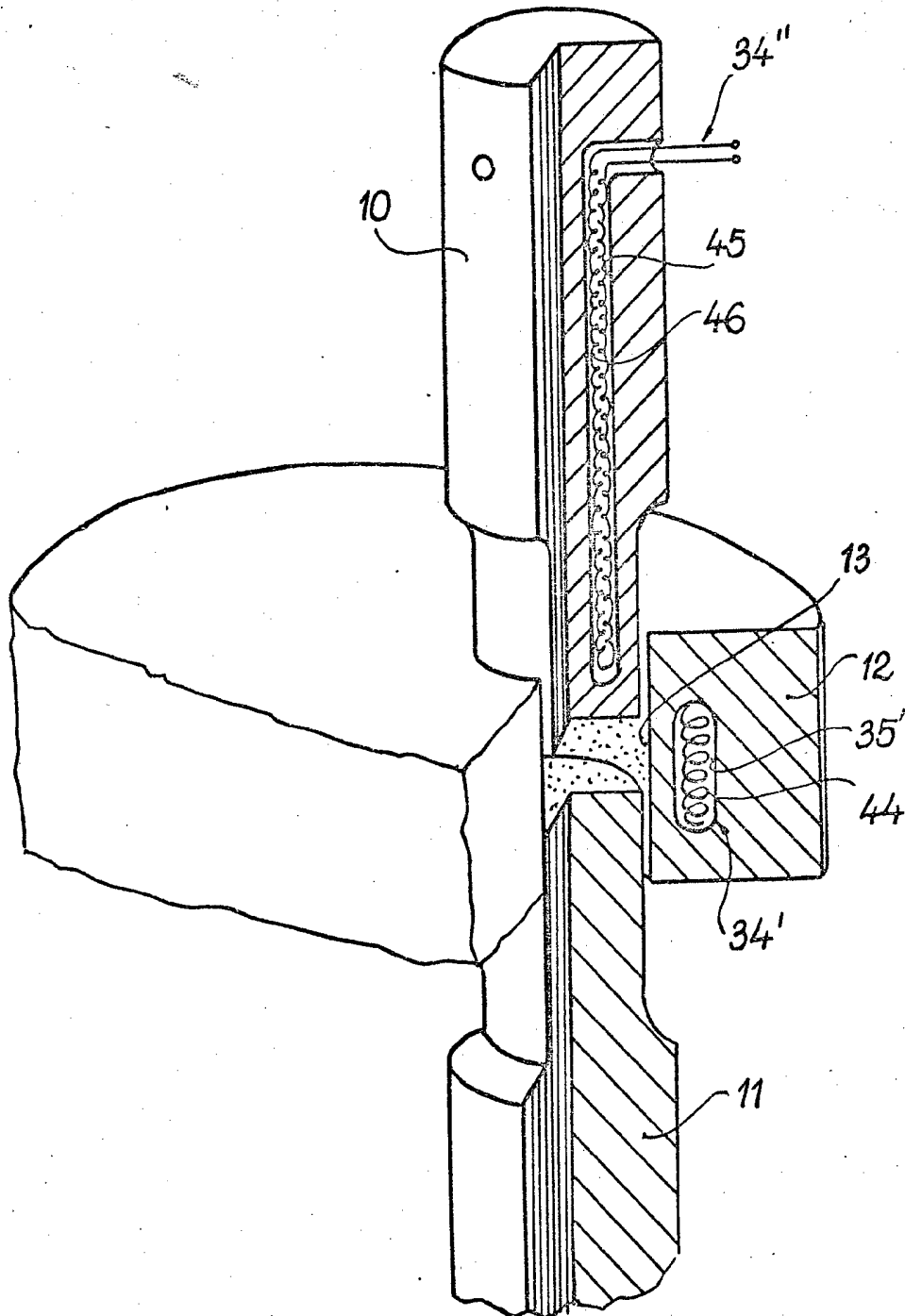


Fig. 5

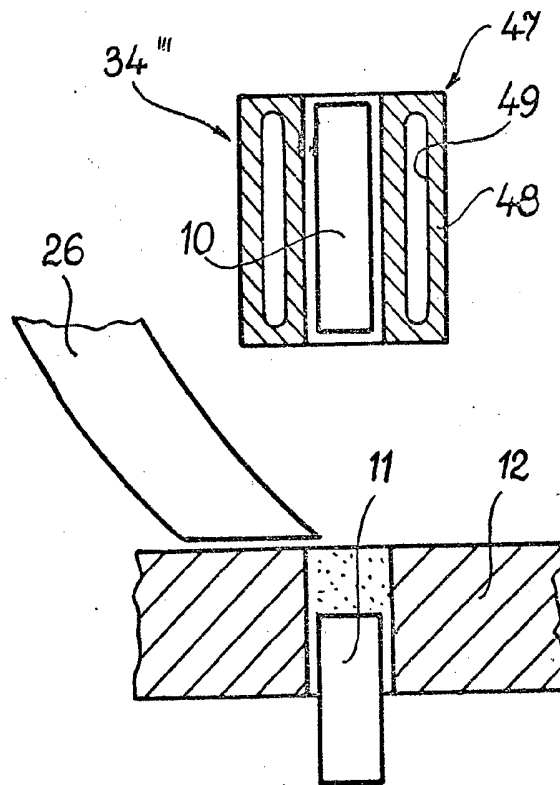


Fig. 6a

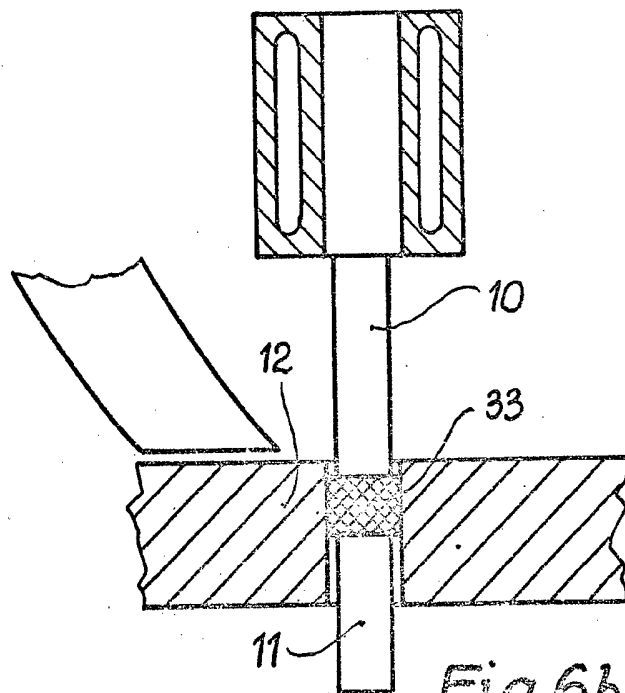


Fig. 6b

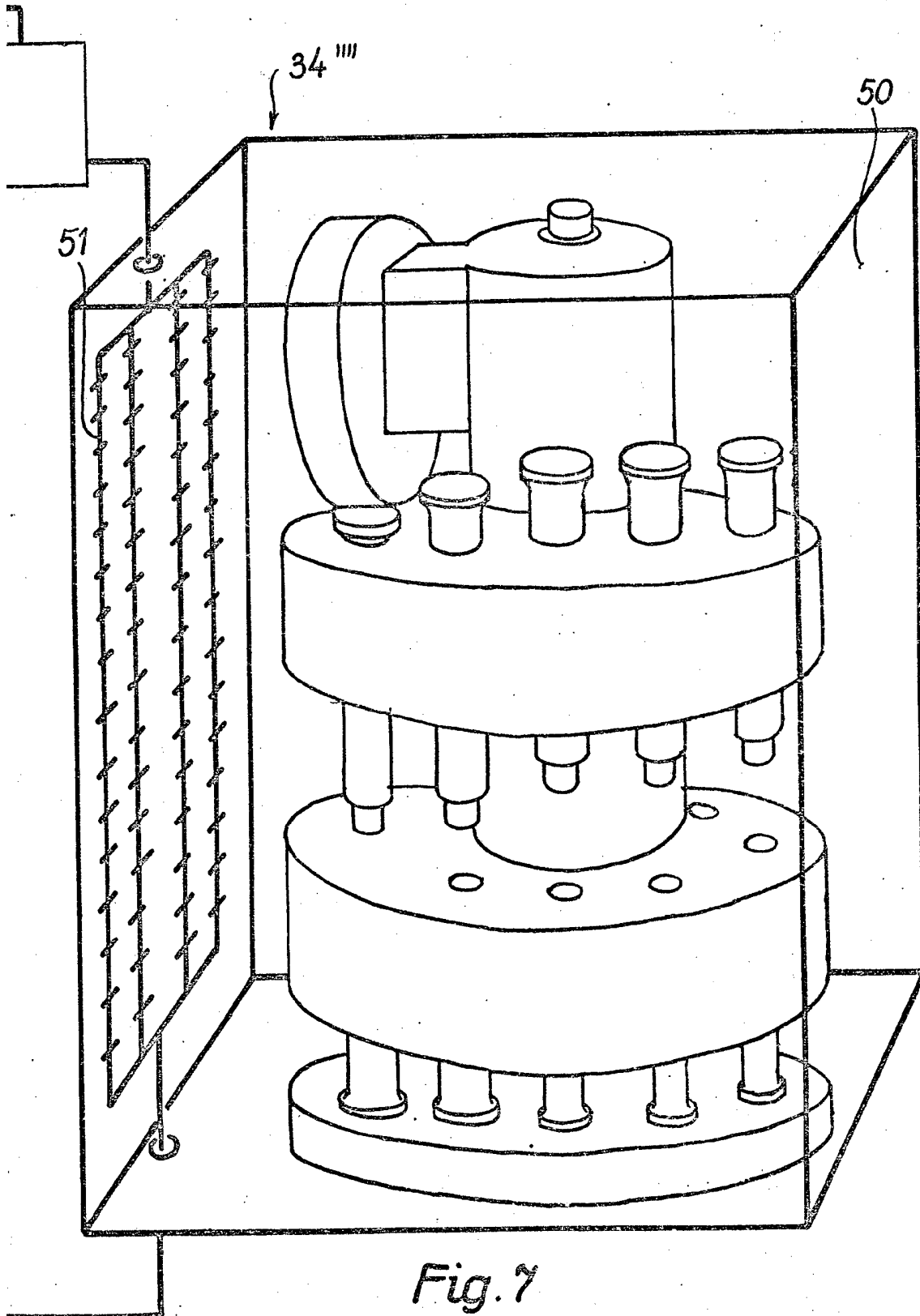


Fig. 7