

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 133 271 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:

01.09.2004 Patentblatt 2004/36

(51) Int Cl.7: **A61J 3/10**, B30B 11/16

(86) Internationale Anmeldenummer:

PCT/EP1999/008995

(21) Anmeldenummer: **99959299.1**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 2000/030586 (02.06.2000 Gazette 2000/22)

(22) Anmeldetag: **22.11.1999**

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN DOSIERUNGSFORMEN

METHOD OF PRODUCING SOLID DOSAGE FORMS

PROCEDE DE FABRICATION DE MOULES DE DOSAGE COMPACTS

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**

• **MAIER, Werner**

D-67105 Schifferstadt (DE)

(30) Priorität: **23.11.1998 DE 19853985**

(74) Vertreter: **Kinzebach, Werner, Dr. et al**

**Patent Attorneys,
Reitstötter, Kinzebach & Partner,
Sternwartstrasse 4
81679 München (DE)**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:

19.09.2001 Patentblatt 2001/38

(73) Patentinhaber: **Abbott GmbH & Co. KG**

65205 Wiesbaden (DE)

(56) Entgegenhaltungen:

WO-A-97/36722

DE-A- 4 446 470

US-A- 4 880 585

(72) Erfinder:

• **ROSENBERG, Jörg**

D-67158 Ellerstadt (DE)

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).

EP 1 133 271 B1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und Formen des plastischen Gemisches zu den festen Dosierungsformen in einem Formkalanders mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen.

[0002] Ein derartiges Verfahren ist z.B. aus der US-A-4,880,585 bekannt. Bei diesem Verfahren wird eine wirkstoff- und bindemittelhaltige Masse mit einem Extruder plastifiziert, und die erhaltene Schmelze wird einer Formgebung in einem Formkalanders unterworfen. Die Formwalzen des Formkalenders weisen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen mit einander entsprechenden Umrißlinien auf. Die Vertiefungen auf den Oberflächen der Formwalzen treten an der Berührungslinie der Formwalzen kurzzeitig zu Formen für die wirkstoffhaltige Schmelze zusammen und streben bei der Weiterrotation der Formwalzen anschließend wieder auseinander, wobei die geformten Dosierungsformen freigegeben werden. Dieses Verfahren weist bestimmte Nachteile auf. So müssen die Vertiefungen auf der Oberfläche der Formwalzen mit ihren Umrißlinien bei der Formung des plastischen Gemisches genau übereinander liegen, um einen vollständigen Formschluß zu erreichen. Bereits kleinste Verschiebungen der Vertiefungen gegeneinander, z.B. im Bereich von wenigen Mikrometern, führen sofort zu einem erkennbaren Versatz von Ober- und Unterseite der Dosierungsform. Dies erfordert einerseits eine hohe Präzision bei der Herstellung der Formwalzen, andererseits müssen die Formwalzen im Kalanders exakt im Gleichlauf zueinander bewegt werden. Dies ist nur mit aufwendigen Maschinenkonstruktionen möglich. Die Herstellung der Formwalzen ist aufwendig und kostenintensiv, weil in den Walzenoberflächen Kavitäten mit dreidimensionaler Struktur vorzusehen sind. Dies gilt insbesondere, wenn kompliziertere Geometrien, z.B. teilbare Tabletten mit einer Bruchkerbe, angestrebt sind. Aufgrund der Notwendigkeit der genauen Ausrichtung der beiden Formwalzen bei den bekannten Formkalandrierungs-Verfahren ist eine Segmentierung der Formwalzen in einzelne Walzenscheiben, die jeweils nur eine oder wenige Spuren von Vertiefungen beinhalten und beliebig zu einer mehrspurigen Walze kombiniert werden können, unmöglich, da durch die beim Kalandrieren auftretenden Preßkräfte die Einzelsegmente leicht "verdrillt" werden. Diese Verdrillung führt jedoch dazu, daß die Ober- und Unterhälften der Tablettenformen bei der Rotation nicht exakt übereinander liegen. Die Segmentierung der Formwalzen ist jedoch wünschenswert, um z.B. bei einer Beschädigung einzelner Kavitäten nur eine Walzenscheibe und nicht die gesamte Walze austauschen zu müssen oder um verschiedene Formen in einer Walze beliebig kombinieren zu können.

[0003] Es ist bereits vorgeschlagen worden, eine

Formwalze, die auf ihrer Oberfläche Vertiefungen trägt, mit einer zweiten Walze zu kombinieren, die keine Vertiefungen enthält (Glattwalze). Hier entfällt die Notwendigkeit der exakten Ausrichtung der beiden Walzen zueinander. Nachteilig ist hierbei jedoch, dass zumindest eine der beiden Walzen nach wie vor aufwendig hergestellt werden muß. Außerdem sind die Möglichkeiten der Gestaltung der Tablettenformen bei dieser Kombination sehr eingeschränkt.

[0004] Die DE4446470A offenbart ein Verfahren zur Herstellung von teilbaren Tabletten durch Schmelzkalandrierung, wobei man zwei Formwalzen miteinander kombiniert, von denen mindestens eine Vertiefungen mit mindestens einem Steg aufweist, der sich bis zur Mantellinie der Formwalze erstreckt und die Formung einer Bruchrinne bewirkt. Ein Formkalanders mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, die entlang ihres Umfangs verlaufende Ringnuten und entlang ihres Umfangs verlaufende Kränze von radial sich nach außen erstreckenden Zähnen aufweisen, die in die Ringnuten eingreifen können, ist aus der WO97/36722A für die Bricketherstellung bekannt.

[0005] Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen bereitzustellen, bei dem keine Probleme hinsichtlich eines Versatzes von Ober- und Unterhälfte der Dosierungsformen auftreten.

[0006] Überraschenderweise wurde gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird, wenn die Formwalzen auf ihrer Oberfläche so gestaltet sind, dass sie ineinander greifen können.

[0007] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch

a) Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und

b) Formen des plastischen Gemisches zu den festen Dosierungsformen in einem Formkalanders mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Formwalze wenigstens eine entlang ihres Umfangs verlaufende Ringnut und die andere Formwalze wenigstens einen entlang ihres Umfangs verlaufenden Kranz von radial sich nach außen erstreckenden Zähnen aufweist, die in die Ringnut eingreifen können. Die Zähne sind so geformt, dass sie bei maximalem Eingriff in die Ringnut den Querschnitt der Ringnut im Wesentlichen vollständig ausfüllen, d.h. das Querschnittsprofil der Ringnut und der Zähne sind im wesentlichen komplementär.

[0008] Durch das "Ineinandergreifen" der Formwalzen entfällt die Notwendigkeit der exakten Ausrichtung der beiden Einzelwalzen zueinander, da nur eine Walze

des Walzenpaars eine winkelabhängige Oberflächenstruktur aufweist. Es ist daher möglich, wesentlich einfachere Maschinenkonstruktionen für die die Formwalzen aufnehmenden Kalanders zu wählen.

[0009] Erfindungsgemäß zu verwendende Formwalzen sind als "Prismenwalzen" aus der Kompaktiertechnologie bekannt. Es wird hierzu auf B. Pietsch, Aufbereitungs-Technik 3 (1970) S. 128-138, verwiesen. Dort wird die Verwendung derartiger Walzen zum Verfestigen rieselfähiger Schüttgüter zu Granulaten beschrieben. Probleme eines möglichen Versatzes zwischen Ober- und Unterhälfte der gebildeten Komprimat sind in diesem Zusammenhang nicht angesprochen.

[0010] Erfindungsgemäß zu verwendende Walzenpaare ermöglichen trotz der einfachen Walzenkonstruktion eine beträchtliche Formenvielfalt der so hergestellten festen Dosierungsformen. Die Variationsmöglichkeiten betreffen in erster Linie die Ausbildung der Ringnut und die Ausbildung des Zwischenraums zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes. So kann die Ringnut eine Reihe unterschiedlicher Querschnittsprofile (Projektion auf eine Ebene, die die Walzenachse enthält) aufweisen. Die Ringnut kann einen rechteckigen, dreieckigen, gerundeten oder einen sonstigen Querschnitt aufweisen. Im Allgemeinen ist bevorzugt, dass die Ringnut zur leichteren Entformung der geformten Dosierungsformen ein gerundetes Querschnittsprofil aufweist.

[0011] Das Längsprofil der Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes (d.h. die Projektion des Zwischenraums auf eine Ebene senkrecht zur Walzenachse) unterliegt ebenfalls einer Variation. So können die Zwischenräume dreieckiges, parallelogrammförmiges, gerundetes oder ein anderes Längsprofil aufweisen. Im Allgemeinen ist jedoch bevorzugt, dass die Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes ein gerundetes Längsprofil aufweisen.

[0012] Die erhaltenen Dosierungsformen können auf diese Weise z.B. Prismenform, Prismenstumpfform, Tetraederform oder Satteltkörperform aufweisen, wobei die Satteltkörperform bevorzugt ist.

[0013] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens befindet sich am Boden der Ringnut ein umlaufender Steg und die Zähne weisen eine entsprechende Aussparung auf. Auf diese Weise ist die Herstellung teilbarer Tabletten, die auf einer Seite ihrer Oberfläche eine Bruchkerbe aufweisen, möglich.

[0014] Zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes kann sich ebenfalls ein Steg befinden, der sich nicht bis zur Mantelfläche der Walze erstreckt. Auf diese Weise ist ebenfalls die Herstellung teilbarer Tabletten mit einer Bruchkerbe möglich.

[0015] Um das Entformen der gebildeten Dosierungsformen aus der Ringnut, bzw. den Zahnzwischenräumen zu erleichtern, ist es möglich, den Anpreßdruck zwischen den beiden Formwalzen gering zu halten oder einen geringen Abstand zwischen den Formwalzen, z.

B. 0,1-1 mm, vorzusehen. Auf diese Weise wird ein "Tablettenband" erhalten, in dem die einzelnen Dosierungsformen noch über schmale Grate miteinander verbunden sind. Die einzelnen Dosierungsformen können, insbesondere wenn das plastische Gemisch nach dem vollständigen Auskühlen eine höhere Sprödigkeit zeigt, leicht voneinander getrennt werden. Es kann sich anbieten, die erhaltenen Dosierungsformen anschließend zu entgraten.

[0016] Nach dem Formvorgang läßt man die Arzneiformen auskühlen und fest werden, z.B. auf einem Kühlband.

[0017] Das vorliegende Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen umfaßt das Herstellen eines plastischen Gemisches. Dies erfolgt in der Regel durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels. Diese Verfahrensschritte können auf bekannte Art und Weise durchgeführt werden.

[0018] Die Komponenten können zuerst vermischt und dann aufgeschmolzen und homogenisiert werden. Insbesondere bei Verwendung von empfindlichen Wirkstoffen hat es sich aber als bevorzugt erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und vorzuvermischen, wobei die Rührkessel, Rührwerke, Feststoffmischer etc. gegebenenfalls im Wechsel betrieben werden, und dann den (die) empfindlichen Wirkstoff(e) in "Intensivmischern" in plastischer Phase bei sehr kleinen Verweilzeiten einzumischen (Homogenisieren). Der (die) Wirkstoff(e) kann (können) in fester Form oder als Lösung oder Dispersion eingesetzt werden.

[0019] Das Aufschmelzen und Vermischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind Extruder oder beheizbare Behälter mit Rührwerk, z.B. Knetter, (wie der unten noch erwähnten Art).

[0020] Als Mischapparat sind auch solche Vorrichtungen brauchbar, die in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z.B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Knetter der Fa. Buss), Doppelmuldenknetter (Trogmischer) und Stempelknetter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z.B. Dispax der Firma IKA).

[0021] Bei empfindlichen Wirkstoffen erfolgt vorzugs-

weise zunächst das Aufschmelzen des polymeren Bindemittels in einem Extruder und anschließend das Zumischen des Wirkstoffs in einem Misch-Knetreaktor. Bei weniger empfindlichen Wirkstoffen kann man dagegen zum intensiven Dispergieren des Wirkstoffs ein Rotor/Stator-System einsetzen.

[0022] Das Beschicken der Mischvorrichtung erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z.B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

[0023] Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind:

[0024] Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58-64, 71, 74) der Polymere liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35.

[0025] Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen. Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30

Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

[0026] Beispiele für derartige Weichmacher sind:

[0027] langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiol, Pentanol, wie Pentaerythrit, Hexanol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylenpropylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im Allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

[0028] Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches. Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

[0029] Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

[0030] Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

[0031] Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Sta-

bilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

[0032] Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

[0033] Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61 (1986) S.69-88 angegeben.

[0034] Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51 (1989) 98-101).

[0035] Einzige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

[0036] Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseneinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

[0037] Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

[0038] Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Alprazolam, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydro-

chlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlor-pheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cispripride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävlulansäure, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyrindamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Folinsäure, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydro-morphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutarid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Imipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyl-dopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothersäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Pentoxifyllin, Phenobarbital, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Selegilin, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Tro-

xerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Zidovudin.

[0039] Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

[0040] Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

[0041] Das erhaltene Gemisch ist vorzugsweise lösungsmittelfrei, d.h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel. Das erhaltene Gemisch wird anschließend in einen oben erörterten Formkalandr eingeführt.

[0042] Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren festen pharmazeutischen Formen können abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstofffreisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

[0043] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit möglich, besonders exakt dimensionierte Arzneiformen herzustellen. Überraschenderweise ist dieses Verfahren preiswert, läßt sehr große Stückzahlen pro Zeiteinheit erzielen und vermeidet jeglichen Abfall.

[0044] Die Figuren erläutern die Erfindung ohne sie zu begrenzen. Die Figuren 1 bis 3 werden im folgenden kurz beschreiben.

[0045] In den Zeichnungen zeigt:

Figur 1: Verschiedene Ausführungen der erfindungsgemäß in einer Walze vorhandenen Ringnut;
Figur 2: Verschiedene Ausführungen der Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines erfindungsgemäß auf einer Walze vorhandenen Kranzes von Zähnen und die damit erhältlichen Dosierungsformen;
Figur 3: Das Konstruktionsprinzip eines erfindungsgemäß zu verwendenden Walzenpaares an einem konkreten Beispiel.

[0046] In Figur 1 sind verschiedene Ausführungen der Ringnut im Querschnitt dargestellt. Die Ringnut kann rechteckiges (a), dreieckiges (b) oder gerundetes (c) Querschnittsprofil aufweisen. Am Boden der Ringnut kann sich ein umlaufender Steg befinden (d), der zu festen Dosierungsformen führt, die auf einer Seite ihrer Oberfläche eine Bruchkerbe aufweisen.

[0047] Gemäß Figur 2 sind die je nach Ausführung der Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes erhältlichen Dosierungsformen

mit Prismenform (a), Prismenstumpfform (b) oder Sattelförperform (c) dargestellt.

[0048] Figur 3 veranschaulicht das Konstruktionsprinzip eines Walzenpaares mit zwei Spuren, wobei eine Walze zwei umlaufende Ringnuten mit gerundetem Querschnittsprofil aufweist und die andere Walze zwei umlaufende Kränze von radial sich nach außen erstreckenden Zähnen aufweist, wobei die Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen ein gerundetes Längsprofil aufweisen. Figur 3 zeigt oben einen Querschnitt des Walzenpaares durch die Walzenachsen. Figur 3 zeigt unten einen Querschnitt des Walzenpaares senkrecht zu den Walzenachsen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch

a) Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und

b) Formen des plastischen Gemisches zu den festen Dosierungsformen in einem Formkalandr mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Formwalze wenigstens eine entlang ihres Umfangs verlaufende Ringnut und die andere Formwalze wenigstens einen entlang ihres Umfangs verlaufenden Kranz von radial sich nach außen erstreckenden Zähnen aufweist, die in die Ringnut eingreifen können.

2. verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Ringnut ein gerundetes Querschnittsprofil aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes ein gerundetes Längsprofil aufweisen.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** sich am Boden der Ringnut ein umlaufender Steg befindet und die Zähne eine entsprechende Aussparung aufweisen.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die erhaltenen Dosierungsformen entgratet werden.

Claims

1. A process for producing solid dosage forms by

- a) producing a plastic mixture which comprises at least one active ingredient and at least one polymeric binder, and
- b) shaping the plastic mixture to the solid dosage forms in a molding calender with two counterrotating molding rolls, wherein one molding roll has at least one annular groove running along its periphery and the other molding roll has at least one ring, running along its periphery, of teeth extending radially outward and able to engage in the annular groove. 10
2. A process as claimed in claim 1, wherein the annular groove has a rounded cross-section profile. 15
3. A process as claimed in claim 1 or 2, wherein the interstices between consecutive teeth in a ring have a rounded longitudinal profile. 20
4. A process as claimed in any of the preceding claims, wherein a circulating bar is present on the base of the annular groove, and the teeth have a corresponding recess. 25
5. A process as claimed in any of the preceding claims, wherein the resulting dosage forms are de-flashed. 30

Revendications

1. Procédé de fabrication de formes galéniques solides consistant à 35
- a) préparer un mélange plastique contenant au moins un agent actif et au moins un liant polymère et
- b) mouler le mélange plastique en formes galéniques solides dans une calandre de moulage ayant deux rouleaux de moulage tournant en sens inverse, **caractérisé en ce qu'un** rouleau de moulage présente au moins une rainure annulaire le long de sa périphérie et l'autre rouleau de moulage au moins une couronne de dents s'étendant radialement vers l'extérieur le long de sa périphérie, qui peuvent s'engager dans la rainure annulaire. 40 45
2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la rainure annulaire présente un profil de section arrondi. 50
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** les espaces intermédiaires entre les dents successives d'une couronne présentent un profil longitudinal arrondi. 55

Fig. 1

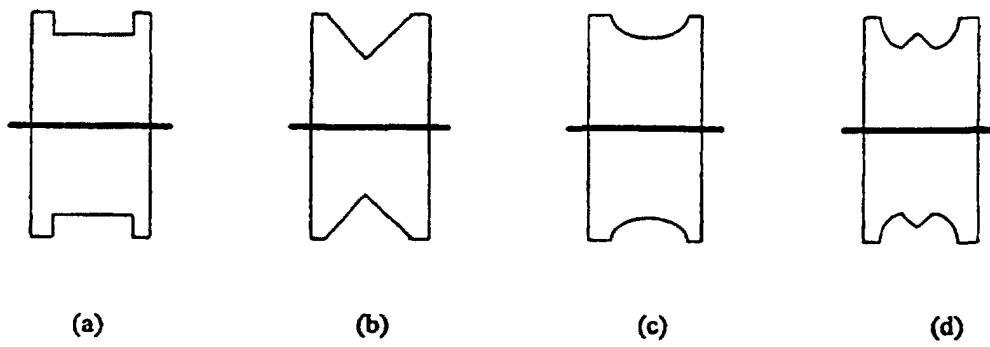


Fig. 2

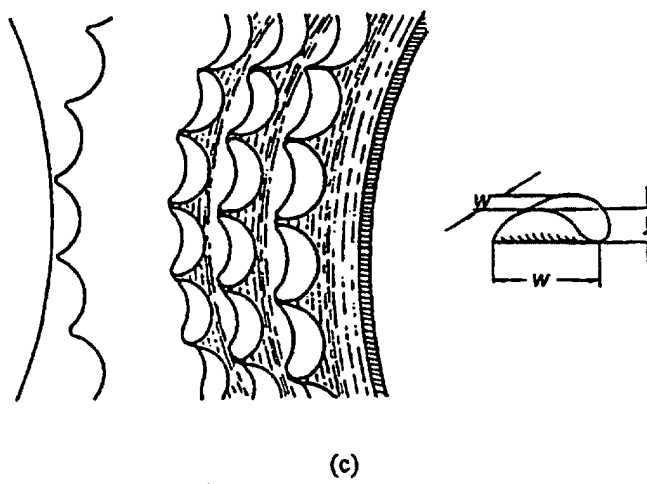
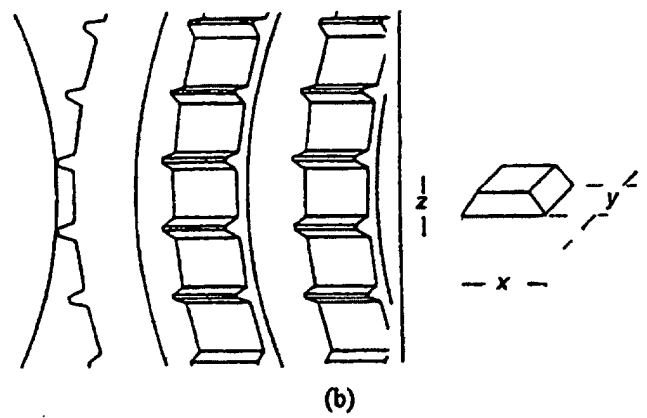
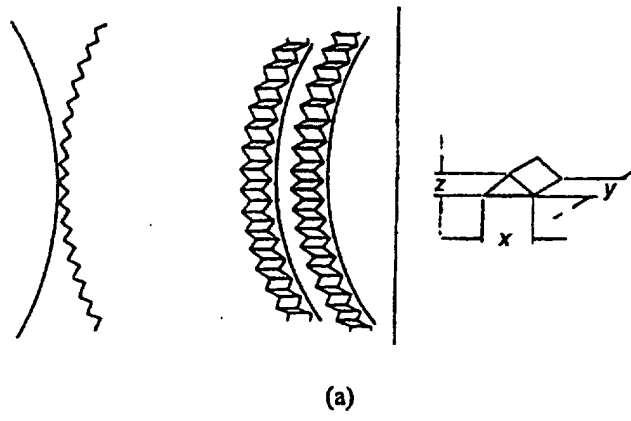


Fig. 3

