



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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/22094</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06046</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 3. November 1997 (03.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 47 282.2 15. November 1996 (15.11.96) DE 197 43 986.1 6. Oktober 1997 (06.10.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64291 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUL, Karin [DE/DE]; Villbeler Weg 9, D-64289 Darmstadt (DE). SCHWARZ, Eugen [DE/DE]; Weserstrasse 16, D-64625 Bensheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SHAPED AND UNSHAPED POLYOL MASSES</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GEFORMTEN ODER UNGEFORMTEN POLYOLMASSEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a composition containing one or more polyols, which has an extended deformability and which can be processed into tablets, pellets or candies with enhanced properties.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, enthaltend ein oder mehrere Polyol/e, welche eine verlängerte Verformbarkeit besitzt und zu Tabletten, Komprimaten oder Lutschbonbons mit verbesserten Eigenschaften verarbeitet werden kann.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von geformten oder ungeformten Polyolmassen

5 Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, enthaltend ein oder mehrere Polyol/e, welche eine verlängerte Verformbarkeit besitzt und zu Tabletten, Komprimaten oder Lutschbonbons mit verbesserten Eigenschaften verarbeitet werden kann.

10 Aus zahlreichen Veröffentlichungen und Patentanmeldungen sind Zusammensetzungen zur Herstellung Tabletten, Komprimaten oder auch Lutschbonbons bekannt (EP-A- 0 240 773, EP-A-0 462 066 oder DE-A1-43 16 537), in denen die verschiedensten physiologisch verträglichen Stoffe als Trägersubstanzen für pharmazeutische Wirkstoffe oder Geschmackstoffe dienen. Hierzu zählen insbesondere Cellulosederivate und deren Salze, Kohlehydrate, Zucker, wasserlösliche
15 Polymere wie N-Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure und ihre Salze, Polymethacrylsäure und ihre Salze, Polyalkylenoxide wie Polyethylenoxid, Polypropylenoxid sowie Copolymere aus Ethylen- und Propylenoxid, Polysaccharide wie Alginsäure, ihre Alkali- und Ammoniumsalze,
20 Carrageenane, Galaktomannane, Traganth, Agar- Agar, Gummi arabicum, Xanthan gummi, Chitinderivate, wie Chitosan, Pektine, wie Natriumcarboxymethylamylpektin und Stärken sowie Gemische dieser wasserlöslichen Polymeren. Unter wasserlöslich ist hierbei zu verstehen, daß sich bei 20 °C in 100 g Wasser mindestens 0,5 g, bevorzugt 2 g des Polymeren gegebenenfalls koloidal auflösen bzw.
25 unter Gelbildung lösen.

30 Eine gute Wasserlöslichkeit der Trägermatrix ist bei der Herstellung von Tabletten, Dragees, Lutschtabletten oder -bonbons von besonderer Bedeutung für die Bioverfügbarkeit und die schnelle Resorption.

Für ein angenehmes Geschmacks- und Mundgefühl ist zwar auch die Wasserlöslichkeit von Bedeutung, eine größere Rolle spielt in diesem Zusammenhang jedoch die Oberflächenbeschaffenheit und das Geschmackempfinden während des Lutschens. Dieses ist bei den bekannten Trägermaterialien nicht ohne weiteres gegeben. Während
35

die einen ein negatives Geschmacksbild besitzen, führen die anderen aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit zu ungleichmäßigen, körnigen oder aufgrund ihrer kurzen Verarbeitbarkeit zu unebenen, gegebenenfalls scharfkantigen Oberflächen.

5

Üblicherweise werden, um eine homogene Verteilung eines zugefügten Wirkstoffs in der Trägermatrix zu erzielen, Vormischungen hergestellt, die verschiedenen Komponenten miteinander verschmolzen oder die Wirkstoffe durch Kneten in eine vorliegende Polymer-
schmelze gemischt. Probleme stellen bei diesen Verfahren die
gleichmäßige Dosierung, die homogene Vermischung und die kontinuierliche Durchführung dar.

10

15

Um eine gleichbleibende Dosierung zu garantieren, muß zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen in Tabletten-, Dragee- oder Lutschtablettenform der Wirkstoff in der Trägermatrix homogen verteilt sein. Dieses ist ein besonderes Problem bei der Verwendung von schwer löslichen Wirkstoffen.

20

Aufgabe der Erfindung ist es daher, einerseits eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die schonend in einem Temperaturbereich zu den gewünschten Produkten, d. h. zu Tabletten, Komprimaten oder Lutschbonbons, verarbeitet werden können, in dem zugefügte Wirkstoffe nicht geschädigt werden. Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein kontinuierlich durchführbares Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch Tabletten, Komprimaten, Lutschtabletten oder
-bonbons hergestellt werden können, die eine glatte Oberfläche, welche auch während des Lutschens erhalten bleibt, und ein angenehmes Geschmacks- und Mundgefühl sowie eine homogene Verteilung darin enthaltener Wirk- und Aromastoffe aufweisen. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung, Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, welche sich in diesem Verfahren einsetzen lassen und durch eine lange Verformbarkeit in einfacher Weise zu den gewünschten Produkten verarbeiten lassen.

25

30

35

Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch zuvor co-gesprühte Polyol enthaltende Zusammensetzungen, insbesondere durch Zusammenset-

zungen, enthaltend ein oder mehrere Polyol/en aus der Gruppe Xylit, Sorbit oder Lactit, Maltit, Erythrit oder Mannit, und gegebenenfalls Kohlenhydrate aus der Gruppe Stärke, Cellulose, sowie je nach Produkt gegebenenfalls einen oder mehrere Wirkstoffe, einen oder mehrere Farbstoffe, einen oder mehrere natürliche Süßstoffe, einen oder mehrere synthetische Süßstoffe, Säuerungsmittel, Geschmacksstoffe, Aromastoffe sowie übliche Hilfsstoffe.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt auch durch ein Verfahren zur Herstellung einer plastischen, geformten oder ungeformten Masse in dem eine vorwiegend aus einem oder mehreren Polyolen bestehende Zusammensetzung in einem Temperaturbereich von 30 bis 170°C extrudiert und gegebenenfalls geformt wird. Insbesondere erfolgt die Lösung der Aufgabe durch zuvor co-gesprühte Zusammensetzungen, die extrudiert werden und der auf diese Weise erhaltene Strang anschließend in nachgeschalteten formgebenden Anlagen weiterverarbeitet wird.

Es ist bekannt, zur Herstellung von lutschbaren Tabletten, Komprimaten oder Bonbons Mischungen der Einzelkomponenten zu extrudieren und unter erwärmen auf Temperaturen von unterhalb von 200 °C miteinander zu verschmelzen. Das Extrudat kann durch Kalandrieren oder durch Zerkleinern mit rotierenden Messern in volumengleiche, noch formbare Stücke mit erstarrter Oberfläche geteilt werden, welche direkt anschließend durch Verpressen zu Tabletten verarbeitet werden können. Es ist auch bekannt, über geeignete Apparaturen während des Extrudierens Wirkstoffe und weitere Zusätze hinzuzufügen. Probleme bereitet es hierbei jedoch auch heute noch, eine wirklich homogene Wirkstoffvermischung zu erzielen und ein Produkt mit wirklich glatter Oberfläche zu erhalten.

Versuche haben gezeigt, daß sich Zusammensetzungen auf der Basis von Sorbit, Xylit, Lactit oder anderen zuckeranalogen Substanzen, wie Maltit, Erythrit, Mannit oder anderen, die gegebenenfalls zusätzlich Kohlenhydrate aus der Gruppe Stärke, Cellulose enthalten können, in einfacher Weise zu Extrudaten formen lassen, die gut und lange weiterverarbeitbar sind. Auch Zusammensetzungen, die diese

Polyole im Gemisch enthalten, sind in gleicher Weise und gut verarbeitbar.

5 Es wurde auch gefunden, daß polyolhaltige Massen, die einen hohen Xylitgehalt besitzen, sich besonders gut verarbeiten lassen. Überaus gute Verarbeitungseigenschaften weisen insbesondere solche Massen auf, deren Komponenten vor dem Extrudieren in dem in der Patentanmeldung DE 19617487.2 beschriebenen Co-Sprühverfahren vorbehandelt und miteinander zu einem feinteiligen Pulver verarbeitet
10 worden sind. Es handelt sich bei diesem zur Extrusion eingesetzten Pulver nicht nur um eine Mischung von zwei oder mehreren verschiedenen Pulvern sondern um ein Pulver, worin bereits die einzelnen Partikel aufgrund der Co-Versprühung aus einem Gemisch der Einzelkomponenten bestehen, d. h. es werden Mischkristalle erhalten.
15 Diese Pulver weisen im Vergleich zu üblicherweise verwendeten Pulvermischungen einen niedrigeren Schmelzpunkt auf, und hieraus erhaltene plastische Massen sind auch nach dem Extrudieren lange und gut verformbar. Diese Verformbarkeit kann durch die Zugabe von geeigneten, dem Fachmann bekannten, Kristallisationsverzögerern,
20 die während des Co-Versprühens hinzugefügt werden können, noch verlängert werden. Vorteilhafterweise kann bei Zusammensetzungen auf der Basis erfindungsgemäßer co-gesprühter Polyole oder Polyolgemische auf die Zugabe sonst notwendiger Weichmacher oder Fließregulierungsmittel verzichtet werden.

25 Durch das vorgeschaltete Co-Sprüh-Trocknen der Einzelkomponenten werden Pulver erhalten, die, so wie sie im Co-Sprühverfahren entstehen und gesammelt werden, kontinuierlich extrudiert werden können. Zwischen den oder während der Verarbeitungsstufen des
30 Co-Versprühens und des Extrudierens können den Pulvermischungen Wirkstoffe, Zusätze und übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe, Stabilisatoren, Säuerungsmittel, Geschmacks- und Aromastoffe hinzugefügt werden.

35

Als Füllstoffe können die dem Fachmann allgemein bekannten, wie Oxide des Magnesiums, Aluminiums, Siliziums und Titans aber auch andere hinzugefügt werden.

5 Bei Bedarf können in bestimmten Fällen geeignete Fließregulierungsmittel wie z. B. Mono-, Di- und Triglyceride der langkettigen Fettsäuren, Wachse, Carnaubawachs, oder Lecithine hinzugefügt werden. Im allgemeinen werden in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen diese Zusätze jedoch nicht benötigt.

10 Neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylenpropylenglykol sind auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, und Pentaerythrit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerins und Polyethylenglykolstearinsäureester als Weichmacher geeignet, die falls notwendig hinzugefügt werden können.

15 Als Schmiermittel können Stearate des Aluminiums oder Calciums sowie Talkum oder Silikone dienen.

20 Als Farbstoffe können natürliche Färbemittel ebenso eingesetzt werden wie alle als Lebensmittelzusatzstoff zugelassenen Farbstoffe und Pigmente.

25 Als Stabilisatoren kommen in Frage Antioxidantien, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall und Lichtstabilisatoren.

30 Je nach Zusammensetzung können alle Zusätze in den dem Fachmann geläufigen Konzentrationen zugesetzt werden, und zwar in solchen Konzentrationen, daß der jeweilige gewünschte Effekt des Zusatzes erzielt wird.

35 Es ist möglich, alle Zusätze während des Extrudierens hinzuzufügen. Vorteilhaft ist es jedoch, für eine gleichmäßige Verteilung im Produkt, lösliche Zusätze während des Co-Sprühverfahrens der Zusammensetzung zuzugeben. Unlösliche Zusätze können mit dem durch das Co-Versprühen erhaltene Pulver und gegebenenfalls den übrigen Komponenten mechanisch vor dem Extrudieren vermischt werden.

Durch das vorgeschaltete Co-Versprühen werden Mischungen erhalten, die mit einem hohen Durchsatz zu verformbaren Massen extrudiert werden können. Diese Pulvermischungen erfordern dabei einen geringeren Energieeintrag aufgrund des niedrigeren Schmelzpunktes und der verbesserten Plastifizierbarkeit, offensichtlich hervorgerufen durch eine veränderte Struktur der eingesetzten Pulver.

Je nach dem eingesetztem Polyol oder Polyolgemisch ist während des Extrudierens also ein bestimmter Energieeintrag erforderlich. Abhängig ist dieser, wie angedeutet, also von der Art und Weise, wie die Polyolgemische erhalten worden sind, und zwar durch einfaches Vermischen oder Co-Versprühen. Der Energieeintrag kann mechanisch durch den Extrudiervorgang und den dabei einwirkenden Kräften erfolgen. Er kann aber auch thermisch durch zusätzliches Erwärmen erfolgen. Hierbei gibt es spezifische Unterschiede, wobei die geringste Energiemenge bei den cogesprühten Polyolzusammensetzungen erforderlich ist. Die erfindungsgemäßen Polyolmischungen können im Temperaturbereich von 30 bis 170 °C, insbesondere von 40 bis 110 °C extrudiert werden. Als besonders geeignet haben sich für durch Co-Versprühen erhaltene Mischungen Bedingungen erwiesen, unter denen der Energieeintrag zu einer Produkttemperatur von etwa 70 bis 110 °C führt.

Während sich co-gesprühte Polyolmischungen in einfacher Weise extrudieren lassen, ist die Extrusion von mechanisch gemischten Polyolkombinationen zu homogenen Produkten nicht möglich, da die verschiedenen Polyole unterschiedliche Schmelzpunkte aufweisen. Insbesondere nicht co-gesprühte Mischungen, die Mannit enthalten, erfordern einen hohen Energieeintrag, da sonst ein grobkörniges Extrusionsprodukt erhalten wird, in dem die Mannitkristalle als solche vorliegen. Für mannithaltige Mischungen empfiehlt sich daher ein vorgeschaltetes Co-Versprühen. Durch anschließende Extrusion, wobei der Energieeintrag zu einer Produkttemperatur von bis zu 110 °C am Austrittsort führt, werden nach dem Formen Produkte mit glatter Oberfläche und einem guten Lutschverhalten erhalten. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren verarbeitete mannithaltige Mischungen weisen besonders gute Produkteigenschaften auf, wenn darin min-

destens zwei weitere Polyole in einer Menge von bis zu 10 Gew-%
enthalten sind.

5 Durch Vergleichsversuche wurde generell gefunden, daß vorher co-
gesprühte Polyolzusammensetzungen zu Extrusionsprodukten mit
glatterer Oberfläche verarbeitet werden können als wenn einfach
vermischte Zusammensetzungen zur Extrusion eingesetzt werden.
Wird beispielsweise ein im Handel erhältliches sprühgetrocknetes
10 Sorbit (Karion Instant®) als Hauptkomponente nach einfachem Vermi-
schen mit den übrigen Komponenten der Zusammensetzung direkt
extrudiert, wird nach dem Extrudieren, wobei das austretende Produkt
eine Temperatur von ca. 100 °C aufweist, und dem anschließenden
Formen ein Produkt mit einer rauheren Oberfläche erhalten als wenn
15 eine entsprechende vorher co-gesprühte Zusammensetzung verwen-
det wird. Wird dagegen ein anderes, ebenfalls im Handel erhältliches
kristallines Sorbit (Neosorb®) in gleicher Weise behandelt, werden
Extrudate mit glatten Oberflächen erhalten, die zusätzlich ein gutes
Lutschverhalten zeigen. Es ist hierbei jedoch ein sehr hoher Ener-
gieeintrag notwendig, und es können nicht beliebig dicke
20 Stangendurchmesser gewählt werden.

Je nach der Zusammensetzung der Mischungen und ihrer Vorge-
schichte ist daher die Wahl eines bestimmten Extrusionsverfahrens
angezeigt. Es kann mit Doppelschneckenextrudern oder Plastifizier-
25 schnecken gearbeitet werden, bei denen der Energieeintrag über die
Schnecke und gegebenenfalls zusätzlich durch Erwärmung erfolgen
kann. Es kann aber auch unter Erwärmung mit einer Kompaktier-
oder Förderschnecke extrudiert werden. Als variable Parameter wäh-
rend des Extrudierens können u. a. die Produkteintragsmenge, die
30 Fördergeschwindigkeit der Schnecke, die Größe der Austrittsdüse
und die Temperatur geändert werden.

Die nach vorherigem Co-Versprühen durch das erfindungsgemäße
Verfahren erhaltenen Massen lassen sich aufgrund ihrer guten Ver-
arbeitungseigenschaften mit gutem Ergebnis durch größere Hohl-
35 durchmesser pressen als üblicherweise für entsprechende Produkte

verwendet werden. Hierdurch wird ein höherer Produktdurchsatz erzielt.

5 Mit besonders guten Ergebnissen lassen sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren co-gesprühte Polyole verarbeiten aus der Gruppe Xylit, Sorbit, Lactit, Maltit, Erythrit und Mannit, deren Gemische
oder Gemische mit anderen Polyolen, wobei ein oder mehrere dieser Polyole im Gemisch durch Extrusion zu einer plastischen, geformten
10 oder ungeformten Masse verarbeitet werden. Als besonders geeignet haben sich Zusammensetzungen erwiesen, in denen die Polyole Sorbit und Xylit in einem Mengenverhältnis von 50 : 50 bis 99 : 1, insbesondere von 65 : 35 bis 98:2, enthalten sind. Zusammensetzungen, in denen die drei Polyole Sorbit, Xylit und Mannit im Gemisch einhalten sind weisen besonders gute Eigenschaften auf, wenn diese in
15 Mengenverhältnissen von 90 : 1 : 9 bis 70 : 29 : 1, insbesondere von 82 : 9 : 9, enthalten sind. Polyolgemischen dieser Zusammensetzung können vor dem Extrudieren verschiedenste Zusätze hinzugefügt sein. Solche Zusätze können beispielsweise ein oder mehrere Wirkstoffe, ein oder mehrere als Lebensmittelzusatz zugelassene Farbstoffe, aber auch ein oder mehrere natürliche und/oder ein oder mehrere synthetische Süßstoffe sein. Diese Zusätze können allein oder
20 gemeinsam zugesetzt sein. Weiterhin können in der Pharma- oder Lebensmittelindustrie übliche Verarbeitungshilfen und Zusätze hinzugefügt sein. Diese Zusätze können unter Einsatz moderner Dosierwaagen, wie in EP-B1-0 337 256 beschrieben, konstant in gleichbleibender Dosierung hinzugefügt werden, so daß eine immer gleichbleibende Zusammensetzung extrudiert wird.

30 Die nach dem Extrudieren aus den erfindungsgemäßen Polyolzusammensetzungen erhaltenen plastischen geformten oder ungeformten Massen lassen sich durch üblicherweise in der Lebensmittel- oder Pharmaindustrie gebräuchlichen nachgeschaltete formgebende Anlagen, wie z. B. Prägwalzen oder Rollautomaten weiterverarbeiten.

35 Aus den erfindungsgemäßen Massen hergestellte Produkte, wie Tabletten, Komprimat, Lutschtabletten oder -bonbons besitzen im Vergleich zu in bekannter Weise hergestellten Produkten eine we-

sentlich glattere Oberfläche auf, die auch während des Verzehrs und insbesondere beim Lutschen erhalten bleibt. Das Lösen im Mund erfolgt viel gleichmäßiger, wobei die ursprünglich sehr glatte Oberfläche auch erhalten bleibt. Die Bildung von scharfen Kanten ist durch diese verbesserten Eigenschaften stark reduziert. Besonders ausgeprägt sind diese vorteilhaften Eigenschaften bei Produkten deren Einzelkomponenten vor dem Extrudieren durch Co-Versprühen miteinander vermischt worden sind. Auch sind co-gesprühte Polyolzusammensetzungen aufgrund ihres niedrigeren Schmelzpunktes für das erfindungsgemäße Extrusionsverfahren besonders gut geeignet, da eingearbeitete Wirkstoffe, Aromen usw. einer geringeren Temperaturbelastung ausgesetzt werden und der Extrusionsstrang länger als üblich noch verformbar ist; und zwar bleibt das erhaltene Produkt nach dem Extrudieren noch für etwa 1 bis zwei Minuten plastisch, weich und verformbar. Weiterhin ist man im Vergleich zu üblicherweise erhaltenen Extrudaten in der Wahl des Strangdurchmessers am variabelsten aufgrund des ausgeprägten und guten plastischen Verhaltens der erfindungsgemäßen Extrudate. Auch zeigen diese Zusammensetzungen nach dem Extrudieren und Formen das bessere Lutschverhalten als bisher bekannt.

Die erfindungsgemäße Verfahren weist gegenüber den herkömmlichen eine Reihe von Vorteilen auf. Hierzu zählt u. a. die Möglichkeit kontinuierlich pulverförmige Zusammensetzungen mit fortwährend gleichen Konzentrationen der Einzelkomponenten herstellen zu können, welche direkt unter schonenderen Bedingungen zu plastischen geformten oder ungeformten Massen extrudiert werden und in einem nachgeschalteten Verfahren zu Tabletten, Komprimaten, Lutschtabletten oder -bonbons geformt werden können. Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist, daß die hergestellten Produkte weitaus glattere Oberflächen aufweisen, die auch während des Lutschens erhalten bleiben. Weiterhin wird durch das vorgeschaltete Co-Versprühen mit den erfindungsgemäßen Polyolen und gegebenenfalls mit Mannit eine vorteilhafte Geschmacksverbesserung erzielt. Insbesondere ein kreidiger Geschmack, wie er bei bekannten Antacida auftritt, wird durch die erfindungsgemäßen

Zusammensetzungen überdeckt. Auch wird hierdurch die Bioverfügbarkeit und Resorption von eingearbeiteten Wirkstoffen gesteigert, da die hergestellten Tabletten aufgrund der verwendeten Trägersubstanzen leicht löslich sind und aufgrund ihres angenehmen Geschmacks ohne weiteres gelutscht werden können. Dieses ist von Bedeutung, wenn eine schnelle Wirksamkeit erwünscht ist, wie dieses beispielsweise bei enthaltenen Analgetika der Fall sein kann.

Falls gewünscht kann die erfindungsgemäß hergestellte Tablette auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens oder zwecks zusätzlicher Verzögerung der Wirkstoffabgabe versehen werden. Es kann günstig sein für Tabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe, wenn man die Tablette nach einer der bekannten Techniken in geschlossenzellig poröser Form herstellt, damit sie im Magen aufschwimmt und dadurch länger verweilt.

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 Dosis Einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95 , vorzugsweise von 5 bis 80, liegen. Auch Wirkstoffkombinationen können eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind vorzugsweise zur Einarbeitung von solchen Wirkstoffen geeignet, deren sofortige biologische Verfügbarkeit erwünscht ist und die gemeinsam mit den übrigen Bestandteilen ein vorteilhaftes Geschmackprofil ergeben. Solche Wirkstoffe können Antacida, Analgetika, Sedativa, Relaxantien oder andere pharmazeutische Wirkstoffe sein. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch ernährungsphysiologische Substanzen, wie Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente.

Die im folgenden gegebenen Beispiele sollen der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung dienen, sind jedoch nicht dazu geeignet, die Erfindung auf diese zu beschränken.

Beispiele

1. Versuchsaufbau und Durchführung

Anlage: Continua 37, Firma Werner & Pfeleiderer, Stuttgart

- 5 Leistung: max. 400 Upm und 7,6 KW
 Standardgerät mit 6 Gehäusen
 Einlaufgehäuse mit Wasser gekühlt
 Gehäuse 2-4 und 5-6 geschlossen, getrennt temperierbar
 Feststoffeintrag über Doppelschneckendosierung Arbo KDS-
 VS 26
 10 Cerealien- als auch Förderschnecken
 Austrag über verschiedene Düseneinsätze

Versuchdurchführung:

Nach Temperierung der Heizzonen wurde trocken angefahren. Da-
 nach wurden Temperatur und Leistung variiert.

2. Zusammensetzung der Ausgangsmaterialien

- 15 a) Sorbit > 91%
 Xylit > 4%
 Mannit > 3%
 Herstellung durch Copsprühung
- 20 b) gleich Zusammensetzung, jedoch mechanische Mischung
 c) Sorbit, sprühgetrocknet
 d) Sorbit, kristallisiert
- 25 e) Zusammensetzung a 80%
 Kaliumchlorid 20%
 f) Zusammensetzung d 80%
 Kaliumchlorid 20%
- g) Zusammensetzung a 50%
 Ascorbinsäure 50%
 h) Zusammensetzung d 50%
 Ascorbinsäure 50%
- 30 i) Zusammensetzung a 80%
 Acetylsalicylsäure 20%
 k) Zusammensetzung 60%
 Magnesiumcitrat 40%

Tabelle 1: Trägerstoffe

5	Zusammen- setzung	a	b	c	d
	Extrusionsdüse	1x4,5	1x4,5	1x4,5	1x4,5
	Extrudertemperat ur (°C) Zone 2-4	80	90	110	115
10	Extrudertemperat ur (°C) Zone 5-6	80	90	110	115
	Produkttemperat ur an der Aus- trittsdüse (°C)	92	90	100	103
15	Aushärtezeit des Strangs (sec)	40	25	25	20
	Aussehen des Stranges	weiß, sehr glatte Oberfläche	weiß, kör- nige Ober- fläche, teil- weise brü- chig	weiß, raue Oberfläche	weiß, raue Oberfläche
20	Sensorik	angenehme Süße	schwach süß, rauhes Lutschverh alten	geringere Süße als bei a), leicht rauhes Lutschverha lten	geringere Süße als bei a), leicht rau- hes Lutschverh alten
25	Veränderung der Kirstallinität (DSC)	keine	nicht be- stimmt	keine	keine
30	Bemerkungen	Material ist für Aus- trittsdüse oval, 12x9 geeignet	Material ist für Extrusi- on nicht geeignet	bei Aus- trittsdüse oval, 12x9 bröseliger, offen pori- ger Strang	bei Aus- trittsdüse oval, 12x9 bröseliger, offen pori- ger Strang
35					

Tabelle 2: Wirkstoff/Trägerstoff-Kombinationen

Zusammensetzung	e	f	g
5 Extrusionsdüse	1x4,5	oval 12x9	2x3
Extrudertemperatur (°C) Zone 2-4	90	110	95
Extrudertemperatur (°C) Zone 5-6	90	105	90
10 Produkttemperatur an der Austrittsdüse (°C)	82	88	88
Aushärtezeit des Strangs (sec)	35	nicht auswertbar	20
15 Aussehen des Stranges	weiß, glatte Oberfläche	weiß, bröselig	off weiß
Sensorik	leicht rauhes Mundgefühl, salzig, nicht bitter	leicht salzig	leicht rauh, saurer Geschmack
20 Wiederfindungsrate des Wirkstoffs im Extrudat	nicht bestimmt	nicht bestimmt	99.2%
25 Bemerkungen	Weiterverarbeitung mit Prägewalzen gut möglich Düse oval 12x9 möglich	Extruderschnecke läuft rauh Weiterverarbeitung mit Prägewalzen nur bedingt möglich	Weiterverarbeitung mit Prägewalzen möglich

30

35

	Zusammen- setzung	h	i	k
5	Extrusions- düse	2x3	2x3	2x3
	Extrudertempe- ratur (°C) Zo- ne 2-4	115	95	90
10	Extrudertempe- ratur (°C) Zo- ne 5-6	110	90	85
15	Produkttemper- atur an der Austrittsdüse (°C)	nicht auswert- bar	87	88
	Aushärtezeit des Strangs (sec)	nicht auswert- bar	12	20
20	Aussehen des Stranges	off weiß	weiß, glatte Ober- fläche	weiß, glatte Ober- fläche
	Sensorik		leicht süß, im Nachgeschmack leicht kratzig	leicht sauer
25	Wiederfindung srate des Wirkstoffs im Extrudat	nicht bestimmt	104%	nicht bestimmt
30	Bemerkungen	kein Strang formbar	Weiterverarbeitung mit Prägewalzen möglich	Weiterverarbeitung mit Prägewalzen möglich

PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung zur Herstellung von Tabletten, Komprimaten oder Lutschbonbons, enthaltend ein oder mehrere Polyole, sowie gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Kohlenhydrate.
- 5 2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, enthaltend ein oder mehrere Kohlenhydrate aus der Gruppe Stärke und Cellulose.
3. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 und 2, enthaltend ein oder mehrere Polyole aus der Gruppe Xylit, Sorbit, Lactit, Maltit, 10 Erythrit oder Mannit
4. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 3, enthaltend eine durch Co-Versprühen von mindestens zwei Polyolen erhaltene Mischung.
- 15 5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend die beiden Polyole Sorbit und Xylit im einem Mengenverhältnis von 50 : 50 bis 99 : 1, insbesondere von 65 : 35 bis 98 : 2.
- 20 6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend die drei Polyole, Sorbit, Xylit, Mannit, in einem Mengenverhältnis von 90 : 1 : 9 bis 70 : 29 : 1, insbesondere von 82 : 9 : 9.
- 25 7. Tabletten, Komprimaten oder Lutschtabletten oder -bonbons, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6.
8. Wirkstoffhaltige Tabletten, Komprimaten, Lutschtabletten oder -bonbons gemäß Anspruch 7.
- 30 9. Verfahren zur Herstellung einer plastischen geformten oder ungeformten Masse, dadurch gekennzeichnet, daß ein eine Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 in einem Temperaturbereich von 30 bis 170 °C, insbesondere in einem Bereich von 40 bis 110 °C extrudiert und gegebenenfalls geformt wird.

35

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine durch Co-Versprühen erhaltene Zusammensetzung bei einer Temperatur unterhalb von 110 °C extrudiert wird.
- 5 11. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Komprimaten für die Lebensmittelindustrie und von festen Darreichungsformen für die Pharmaindustrie, dadurch gekennzeichnet, daß die gemäß den Ansprüchen 9 bis 10 hergestellte plastische Masse, welche in Form eines Stanges vorliegen kann, in nachgeschalteten formgebenden Anlagen weiterverarbeitet wird.
- 10 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung auf Prägwalzen oder in Rollautomaten erfolgt.
- 15 13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß Zusammensetzungen verwendet werden, denen kontinuierlich oder durch Vormischungen ein oder mehrere Wirkstoffe, gegebenenfalls ein oder mehrere Farbstoffe und/ oder ein oder mehrere natürliche und/ oder ein oder mehrere synthetische Süßstoffe, Säuerungsmittel, Geschmacksstoffe; Aromastoffe und gegebenenfalls Kristallisationsverzögerer zugesetzt werden.
- 20 14. Zusammensetzung, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 14.
- 25 15. Tabletten, Komprimata oder Lutschtabletten oder -bonbons, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 14.
- 30
- 35