(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
210 491 B

(21) A bejelentés száma: 3953/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 09. 03.
(30) Elsőbbségi adatok:
904 070 1986. 09. 04. US

(51) Int. Cl.[6]
A 61 K 9/22
A 61 J 3/10
B 30 B 11/00

(40) A közzététel napja: 1988. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1995. 04. 28. SZKV 95/04

(72) Feltaláló:
Ranade, Gautam Ramchandra, East Lyme, Connecticut (US)

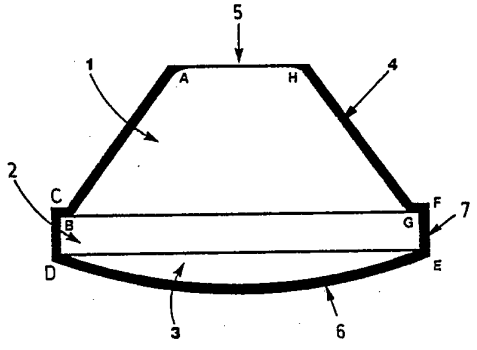
(73) Szabadalmas:
Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Készítmény egy vagy több hatóanyag szabályozott leadására, egy vagy többfokozatú prés tabletta alakú gyógyászati készítmény készítésére, berendezés tablettáról bevonat eltávolítására és eljárás tabletta alakú gyógyászati készítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya készítmény egy vagy több hatóanyag szabályozott leadására, egy vagy többfokozatú prés tabletta alakú gyógyászati készítmény készítésére, berendezés tablettáról bevonat eltávolítására és eljárás tabletta alakú gyógyászati készítmény előállítására. A készítmény formázott testben homogén eloszlásban egy vagy több, folyékony közegbe adagolandó hatóanyagot tartalmaz, és lényege, hogy a formázott test csonkakúpot meghatározó küppalásttal (4) és a küppalást (4) nagyobb átmérőjű alsó széléhez illeszkedő alsó felülettel (6), valamint az alsó felületnél (6) kisebb területű felső felülettel (5) van kialakítva, ahol a küppaláston, (4) és az alsó felületen (6) a hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú bevonat (7) van kiképezve. A prés belül kör keresztmetszetű bemélyedéssel ellátott alsó és felső lyukasztószerszámmal van ellátva, amelyek között kör keresztmetszetű korongsajtoló szerszám van elrendezve, ahol az alsó és felső lyukasztószerszámban a gyó-



1. ábra

A leírás terjedelme: 22 oldal (ezen belül 11 lap ábra)

HU 210 491 B

gyászati készítmény alakjának megfelelő süllyesztékek vannak kiképezve. Lényege, hogy az alsó vagy felső lyukasztószerszámban kiképzett süllyesztéknek a korongsajtoló szerszámtól távolodva csökkenő átmérőjű csonkakúp alakú üregként van kiképezve. A bevonat (7) eltávolítására szolgáló berendezés lényege, hogy a mozgó lemez vízszintes elrendezésű, benne nyílások a javasolt tabletta kúppalástjával azonos hajlásszögű belső palásttal kialakított, de annál kisebb magasságú, a tablettát nagyobb átmérőjű alsó felületével felfelé fordítva befogadó csonkakúp alakú lyukasztásokként vannak kiképezve, ahol a belső palást legnagyobb átmérőjéhez tartozó felület legfeljebb akkora, mint a tabletta alsó felülete (6), míg a mozgó lemez alsó részében a tabletta felső felületénél (5) nagyobb méretű nyílás van kiképezve, továbbá hogy a tablettát a lyukasztásokba behelyező készülékkel, a mozgó lemez síkja alatt elrendezett és a behelyezett tabletta felső felületéről (5) a bevonatot leszedő csiszoló egységgel, a mozgó lemez felett elrendezett és a behelyezett tablettákat a csiszoló egységhez, különösen csiszolókorong felső szintjéhez képest állandó távolságon tartó támasszal van ellátva. A javasolt eljárás során egy vagy több hatóanyagból alapanyagot hozunk létre, és azt formázzuk, ahol lényeges, hogy az alapanyagot egy vagy több fokozatú tablettaprésben elrendezett kör keresztmetszetű lapos vagy konvex fe-lületű süllyesztékkel kiképzett alsó vagy felső lyukasztószerszámmal, kör keresztmetszetű nyílással ellátott korongsajtoló szerszámmal és felső vagy alsó lyukasztószerszámmal, ez utóbbiban kiképzett csonkakúp alakú üreggel csonkakúp alakú kúppalásttal (4), kisebb területű felső és nagyobb területű alsó felülettel (5, 6) határolt testté formázzuk, a formázott testet teljes felületén ismert módon a hatóanyag számára áthatolhatatlan bevonattal (7) látjuk el, majd az így kapott tabletta felső felületéről a bevonatot (7) lecsiszoljuk.

A találmány tárgya készítmény egy vagy több hatóanyag szabályozott leadására, egy- vagy többfokozatú prés tabletta alakú gyógyászati készítmény készítésére, berendezés tablettáról bevonat eltávolítására és eljárás tabletta alakú gyógyászati készítmény előállítására. A javasolt készítmény előre meghatározott időn keresztül folyékony közegbe lényegében állandó ütemben képes a hatóanyagot adagolni és homogén eloszlásban egy vagy több hatóanyagot, valamint szükség szerint egy vagy több összetevőjű hígítóanyagot tartalmaz és a hatóanyago(ka)t befogadó testtel van ellátva. Ez a készítmény az aktív anyagokat megfelelő eloszlásban tartalmazza és kívánságra folyékony közegbe tudja adagolni. A készítmény létrehozható részben a hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú bevonattal ellátott tablettaként, amelyet szájon keresztül emlős élőlény számára adagolunk, ezért a találmány tárgya olyan tablettaprés is, amellyel a kívánt felépítésű tabletta, illetve készítmény létrehozható, valamint tárgya továbbá olyan berendezés is, amellyel a tabletta adott felületéről a hatóanyag számára áthatolhatatlan bevonat eltávolítható illetve tárgya továbbá eljárás tabletta alakú gyógyászati készítmény előállítására, amikor is egy vagy több hatóanyagból szükség szerint egy vagy több hígítóanyaggal tabletta alapanyagot hozunk létre, és formázzuk.

A gyógyászati és kozmetikai készítményeket gyártó ipar egyik nehezen elérhető célja olyan könnyen gyártható termékek előállítása, amelyek adott anyagot, például gyógyászati hatóanyagot, tisztítószert, vagy szagtalanító anyagot, stb. folyékony médiumba (gáz vagy folyadék halmazállapotú közegbe) kis felszabadulási sebesség mellett szabályozhatóan vagy egyenletesen adagol. Erre például szükség lehet akkor, amikor gyógyszerkészítményt in vivo kell adagolni valamilyen biológiai folyadékba, például a gyomor-bél traktust kitöltő folyékony közegbe.

A Jacobs nevére 1963-ban engedélyezett US 3 113 076 ljsz. szabadalmi leírás olyan módszert ismertet, amely szerint a gyógyászati hatóanyagot alkalmas hordozóval kapcsolják össze és a tablettákat extrudálással állítják elő. Ennek a megoldásnak a lényege, hogy nagyjából azonos külső és „belső" felületekkel ellátott tablettákat hoznak létre és az utóbbiakban nyílás(oka)t hoznak létre. Ahogy a külső felület az oldódás folyamatában lepusztul, a felület területe megnövekszik és mivel a belső felületeken diffúziós jelenségek nem játszódnak le, a teljes felület ezt követően nagyjából állandó marad, s vele együtt az oldódás sebessége is hozzávetőlegesen konstans értéket vesz fel. Legegyszerűbb alakjában a Jacobs-féle tabletta hengeres alakú, amelyben hengeres nyílások vannak, amivel a belső és külső felület egyenlősége elérhető. Ezek a hengeres nyílások párhuzamosak a tabletta külső hengerpalástjának tengelyével és mindkét záró felületen több nyílás van kialakítva. A belső felületek vonatkozásában a diffúziós jelenségeket is figyelembe veszi az a bonyolultabb felépítésű, de ugyanilyen rendeltetésű készítmény, amelyet Brooke ismertet az 1974-ben lajstromozott US 3 851 648 számú szabadalmi leírásban. Brooke olyan hengeres tartályt ír le, amelynek zárófelületei zártak, a henger külső felületén (a palást tengelyével párhuzamosan) rés alakjában nyílás van kialakítva, amely a hengerpalást üregét képezi és ez a nyílás a hengerpalást üregének végződésénél van kialakítva. Ugyanezt a megoldást Brooke és társai leírták a Journal Pharm. Sci. 66, 1977. folyóirat 159–162. oldalán. A gyakorlat azt mutatja, mint erről Lipper és társai beszámolnak a Journal Pharm. Sci. 66, 1977. kötetének 163–164. oldalán, hogy ebből a tablettából kezdetben viszonylag nagy sebességgel szabadul fel a hatóanyag. A készítmény alkalmazására vonatkozóan a javaslat az volt, hogy azt a test üregébe kell beültetni, viszont nincs olyan utalás, hogy a szerzők ezt a készítményt szokásos tablettaként kívánták volna létrehozni és nem is adnak meg módszert tabletta formájú gyógyászati készítmény előállítására. Az A. I. Ch. E. Symposium Series 77. kötetében (206. szám, 10–20. oldal) Langer

és társai több geometriai alak elemzésére vállalkoztak annak meghatározása céljából, hogy melyek azok, amelyeknél a hatóanyag egyenletes ütemű felszabadulása érhető el. Az elemzett alakok között találjuk a sima lapot, a legalább egyik síkfelületén nyitott, bevonattal ellátott félhengert párhuzamos, sima felületen kialakított félhengeres nyílással, a bevont félgömböt, amelynek kis nyitott konkáv felületi eleme van a sima oldal középponti tartományában. Az elemzés azt mutatja hogy csak az utóbbival érhető el a kívánt egyenletesen alacsony adagolási ütem, bár a kísérleti tapasztalatok szerint (Hsieh és társai: Journal Pharm. Sci., 72, 1983, 17–22. oldal) a nátrium-szalicilát adagolásakor a felszabadulás kezdeti sebessége viszonylag nagy. Az utóbbi szerzők eljárást is javasoltak a félgömb alakú készítmények előállítására, amikor is gyógyászati készítményt tartalmazó tabletta gyártásához a gyógyászati hatóanyag és polimerizált vivőanyag keverékét megolvasztják, a sima oldalfelület középponti tartományába gömbszerű elemet vagy rudat nyomnak, elkészítik a külső bevonatot, majd a benyomott elemet a sima felülettől eltávolítják, hogy a kis konkáv felületelemet létrehozzák. Az ismertetésből következtethetően ez az eljárás aligha hasznosítható a nagy sebességű tablettagyártásban. A gyártási módszerekkel kapcsolatos kérdéseken túlmenően a Hsieh és társai által javasolt eljárásban a bevonás technikája és az üreg azonosan egyenletes nagysága okoz további nehézségeket. Az US 4 220 152 ljsz. (Dresback, 1980), az US 4 601 893 ljsz. (Cardinal, 1986) és a GB 2 077 103 ljsz. (Guerrero és társai, 1980) szabadalmi leírások olyan kapszulákat ismertetnek, amelyek segítségével kérődző állat bendőjében vagy lépes gyomrában aktív anyag viszonylag hosszú ideig szabadítható fel. Ezek a kapszulák lényegében az előzőekben ismertetett módon vannak felépítve.

Az 1985. október 21. és 25. között az amerikai gyógyászati egyesülés kongresszusán tartott és 133. számú közleményben közzétett előadásában Lai és társai olyan matematikai diffúziós modelleket mutat be, amelyek különböző geometriák alkalmazása mellett hivatottak a hatóanyag felszabadulási mechanizmusát feltárni. A geometriai alakok között találjuk a bemélyedésszerű leadó felülettel ellátott félgömböt, amely valószínűsíthetően az előzőekben ismertetett félgömb alaknak felel meg, a csonkakúpot, valamint a központi leadó nyílással ellátott elvékonyodó végű hengert. Az ismertetett alakoknak megfelelő készítmények előállítására ez az előadás nem tartalmaz semmiféle utalást és arra vonatkozóan sem mond semmit, hogy milyen előnyei vannak az előadásban elemzett csonkakúp vagy félgömb alaknak.

A találmány feladata elsősorban olyan mindenekelőtt gyógyászati rendeltetésű, de szükség szerint kozmetikumokhoz is használható készítmény létrehozása, amelyből a benne homogén módon eloszlatott aktív anyag (hatóanyag) felszabadítása viszonylag kis, illetve szabályozott ütemben kívánt hosszú ideig biztosítható. A találmány alapja az a felismerés, hogy az említett készítményt csonkakúp alakban kell létrehozni, amelyet csak egy oldalon teszünk alkalmassá az aktív anyag (hatóanyag) leadására.

A kitűzött feladat megoldására olyan készítményt dolgoztunk ki egy vagy több hatóanyag szabályozott leadására, amely homogén eloszlásban egy vagy több, folyékony közegbe adagolandó hatóanyagot és szükség szerint egy vagy több összetevőjű hígítóanyagot tartalmaz, valamint a hatóanyago(ka)t befogadó testtel van ellátva és a találmány szerint a test csonkakúp alakúra van kiképezve, amelynek kúppalástján és nagyobb területű első (alsó) felületén a hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú bevonat van. Az első felület célszerűen konvex alakú, a csonkakúp hozzá tartozó átmérője legalább kétszerese és legfeljebb négyszerese a csonkakúp vele párhuzamosan elrendezett kisebb területű második felületét meghatározó körvonalhoz tartozó átmérőnek, míg a magasság legalább egynegyede az első felülethez tartozó átmérőnek és legfeljebb azzal egyenlő. A találmány szerinti készítmény egy további előnyös kiviteli alakjában a csonkakúp kúppalástja konkáv felületként van kiképezve, amivel minimalizálható a hatóanyag felszabadulásakor jelentkező „farok", vagyis a hatóanyag jelentős része egyenletes ütemben távozik a készítményből.

A találmány ismertetése során csonkakúpon nemcsak a geometriai értelemben szorosan vett, lényegében két síkfelület között elhelyezkedő egyenes alkotójú kúppalásttal kijelölt csonkakúpot értjük, hanem a konvex alapfelületű, konkáv kúppalásttal kialakított csonkakúpot is, amelyben az alapfelület zónájában kis méretű lapos vagy korongszerű rész is ki lehet alakítva, s amely nem feltételenül kör keresztmetszetű, hanem lehet ovális vagy sokszögű csonkagúla is. A folyadék a további leírásban mind folyékony, mind pedig gáznemű közeget jelezhet, vagyis a tudományos irodalomban fluidumnak nevezett anyagot. A hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú fal vagy bevonat olyan választófelületet jelöl, amelyen át a tabletta illetve készítmény hatóanyagai nem távozhatnak, illetve amelyen át a környezetből a folyadék nem hatolhat át a készítmény belsejébe.

A találmány szerinti alapgondolatot megvalósító készítmények előnyös kiviteli alakjaiban a hatóanyagok lehetnek biológiailag aktív gyógyászati anyagok, illetve nem gyógyászati rendeltetésű, mint szagtalanító, mikrobaölő, gombaölő vagy hasonló szerek.

A találmány szerinti készítmény egy különösen kedvező kiviteli alakjában a készítmény csonkakúpja kérődző emlősállat részére szájon keresztül bendőbe, illetve lépes gyomorba való beadagolásra szolgáló kapszulaként van kialakítva, amely a gyógyászati hatóanyago(ka)t egyenletes térbeli eloszlásban tartalmazza. A hatóanyagok számos lehetőség közül választható meg, azok példái az antelmintikumok, mint morantel, pyrantel, oxantel, piperazin, dietil-karbamazin, levamiszol, tetramiszol és hidromicin-B; az antibakteriális készítmények, mint szulfanil-amid, szulfatiazol, szulfametazin, szulfaguanidin és szulfapiridin, tetraciklinek, mint 5-oxitetraciklin, kloro-tetraciklin, dioxi-ciklin és ezek Mannich-bázisai, penicillinek, mint ampicillin, penicillin-G, amino-glikozidek, mint neomicin, sztreptomicin, apramicin, bacitracin, valamint ezek

cinkes és metil-diszalicilsavas származékai, makrolidok, mint eritromicin, oleandomicin és tilozin; antibakteriális növekedésserkentők, mint avoparicin, polimixin, linkomicin, bambermicin és efrotomicin; hormonális növekedésserkentők, mint dietil-sztilbesztrol, zearalanol és melengesztrol-acetát; élősködők elleni szerek, mint amprólium; tápanyagok, mint magnézium, szelén, réz sói, vitaminok, mint tiamin-hidroklorid; puhatestűeket irtó szerek, mint N-tritin-morfin és vérzéscsillapító szerek, mint alkohol-etoxilátok, poli(oxietilén)-poli(oxipropilén)-poli(oxietilén)-polimerek, például poloxalén.

Egy ugyancsak kedvező kiviteli alakban a találmány szerinti készítmény szájon keresztül emlős gyomor-bél traktusának folyékony közegébe beadandó csonkakúp formájú gyógyászati tablettaként van kialakítva, amely az aktív anyagot egyenletes térbeli eloszlásban tartalmazza. Az aktív anyag mennyiségét úgy választjuk meg, hogy az hosszú időn, általában 30...60 órán, adott esetben akár két héten keresztül szabadulhasson fel. Az aktív anyag, ha szükséges, egy vagy több gyógyászatilag elfogadott hígítószerben van eloszlatva. A gyógyászatilag aktív hatóanyagok példái lehetnek a következők: az analgetikumok, az anorexiás, antibakteriális, a gombaölő szerek, a féreghajtó készítmények (antelmitikumok), antidepresszáns, immunoszupresszáns, vérnyomáscsökkentő, hörgőtágító, gyulladásgátló, valamint a vércukorszintet csökkentő szerek. A hatóanyagot általában semleges összetevőkkel, kötőanyagokkal keverjük ki, amelyek segítenek a tabletta formázásában és szükség szerint a hatóanyag leadásának ütemét ugyancsak befolyásolják.

A tablettákat ismert módon egy- vagy többfokozatú tablettaprésekkel állítják elő. Ezek a hagyományos felépítés szerint minden fokozatban egymással szemben megvezetett, belül kör keresztmetszetű bemélyedéssel ellátott alsó és felső lyukasztószerszámmal vannak ellátva, amelyek között kör keresztmetszetű korongsajtoló szerszám van elrendezve és ahol az alsó és felső lyukasztószerszámban a gyógyászati készítmény alakjának megfelelő süllyesztékek vannak kiképezve. A találmány elé kitűzött feladat megoldására létrehozott tablettaprésnél a találmány értelmében az alsó vagy felső lyukasztószerszámban kiképzett süllyesztéknek a korongsajtoló szerszámtól távolodva csökkenő átmérőjű csonkakúp alakú üregként van kiképezve. Igen célszerű: a találmány szerinti egy- vagy többfokozatú présnek az a kiviteli alakja, amelynél az alsó/felső lyukasztószerszámban kiképzett üreget meghatározó csonkakúp felső átmérője legalább egynegyede, de legfeljebb fele az alsó átmérőnek, míg az alsó átmérő legalább akkora, mint az üreg magassága, annak legfeljebb négyszerese, továbbá az alsó átmérővel meghatározott felülethez illeszkedően a felső/alsó lyukasztószerszámban konvex felületű nyílás van kiképezve. Adott esetben előnyös, ha az üreg konkáv felületet képező kúppalásttal van kialakítva. Ezzel az egy- vagy többfokozatú préssel ismert kötőanyagok felhasználásával tabletta alakú gyógyászati készítmények teste nagy sebességgel gyártható. Erre a testre ismert módon a hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú bevonatot viszünk fel, amely az alkalmazás helyének folyékony közege, például a gyomor-bél traktus folyadékai számára ugyancsak áthatolhatatlan. Az ilyen bevonatok összetételét az irodalom részletesen ismerteti.

Az aktív anyag adagolására szolgáló felületet már a bevonat kialakításával is létre lehet hozni. Célszerű azonban, ha a találmány elé kitűzött feladat megoldásaként kidolgozott, tablettáról bevonat eltávolítására szolgáló berendezést alkalmazunk, amely teljes felületén bevonattal ellátott tabletta és hasonló gyógyászati készítmény felületéhez illeszkedő leszedőszerszámot, valamint a gyógyászati készítményt a leszedőszerszámhoz továbbító, nyílásokkal ellátott mozgó lemezt tartalmaz, és a találmány értelmében a mozgó lemez vízszintes elrendezésű, benne a nyílások nagyobb területű alsó és kisebb területű felső felülettel létrehozott tabletta kúppalástjával azonos hajlásszögű belső palásttal kialakított, de annál kisebb magasságú, a tablettát nagyobb átmérőjű alsó felületével felfelé fordítva befogadó csonkakúp alakú lyukasztásokként vannak kiképezve, ahol a belső palást legnagyobb átmérőjéhez tartozó felület legfeljebb akkora, mint a tabletta alsó felülete, míg a mozgó lemez alsó részében a tabletta felső felületénél nagyobb méretű nyílás van kiképezve továbbá hogy a tablettát a lyukasztásokba behelyező készülékkel, a mozgó lemez síkja alatt elrendezett és a behelyezett tabletta felső felületéről a bevonatot leszedő csiszoló egységgel, a mozgó lemez felett elrendezett és a behelyezett tablettákat a csiszoló egységhez, különösen csiszolókorong felső szintjéhez képest állandó távolságon tartó támasszal van ellátva.

Ugyancsak a találmány elé kitűzött feladat megoldására szolgál az az eljárás, amikor is tabletta alakú gyógyászati készítmény előállítása céljából egy vagy több hatóanyagból szükség szerint egy vagy több hígítóanyaggal tabletta alapanyagot hozunk létre, és azt formázzuk, ahol a találmány értelmében az alapanyagot egy vagy több fokozatú tablettaprésben elrendezett kör keresztmetszetű lapos vagy konvex felületű süllyesztékkel kiképzett alsó vagy felső lyukasztószerszámmal, kör keresztmetszetű nyílással ellátott korongsajtoló szerszámmal és felső vagy alsó lyukasztószerszámmal, ez utóbbiban kiképzett csonkakúp alakú üreggel csonkakúp alakú, kúppalásttal, kisebb területű felső és nagyobb területű alsó felülettel határolt testté formázzuk, a formázott testet teljes felületén ismert módon a hatóanyag számára áthatolhatatlan bevonattal látjuk el, majd az így kapott tablettáról, annak felső felületéről a bevonatot lecsiszoljuk, amit célszerűen úgy hajtunk végre, hogy a tablettát felső felületével felfelé vízszintes elrendezésű mozgó lemeznek a kúppalásthoz illeszkedő belső palásttal kiképzett, a kúppalástnál kisebb magasságú lyukasztásaiban elrendezzük, ezzel a tabletta felső felületét lefelé irányítva a mozgó lemez alsó szintje alatt hozzáférhetővé tesszük, majd a tablettát a mozgó lemez felett elrendezett támasz mentén megvezetve a felső felületet csiszoló egység, különösen csiszolókorong csiszoló felületével hozzuk érintkezésbe.

A találmány szerinti gyógyászati készítményben alkalmazott semleges összetevők lehetnek olyan hígítóanyagok, amelyek a hatóanyagokkal együtt feloldódnak, de ismert módon alkalmazhatók mátrixszerű oldhatatlan elrendezések is, amelyek alakjukat a hatóanyag kioldása után is megőrzik. A semleges összetevőket oldható anyagok közül választva a bevonatot viszonylag merev szerkezetként kell létrehozni, hogy alakját megőrizze akkor is, amikor az alatta levő teret kitöltő anyag például a bél-gyomor traktus folyadékában feloldódva eltávozik.

A jelen találmány legelőnyösebb kiviteli alakjait azokban a megoldásokban látjuk, amelyekben a készítmény gyógyászatilag aktív hatóanyaga vérnyomáscsökkentő szer (különösen pracozin, trimacozin vagy doxacozin), szorongásoldó szer, különösen hidroxizin, hörgőtágító szer, különösen pirbeturol vagy vércukorszint csökkentő szer, különösen glipizid.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmény az eddigi megoldásokhoz képest számos előnyt mutat, mindenekelőtt azt, hogy a készítmény alkalmazásának teljes ideje alatt, különösen ha alsó síkját konvex felület határozza meg, a hatóanyag leadásának üteme állandó kis értékre állítható be. További előny a könnyű gyárthatóság, különösen az emlősök részére készülő tabletták előállításakor.

A találmány tárgyát a továbbiakban példakénti kiviteli alakok kapcsán, a csatolt rajzra hivatkozással ismertetjük részletesen. A rajzon az

1. ábra a találmány szerinti tabletta alakú gyógyászati készítmény egy előnyös kiviteli alakjának keresztmetszete, a
2. ábra aktív anyag befogadására alkalmas, adott esetben az 1. ábra szerinti gyógyászati készítmény előállítására szolgáló tartóeszköz perspektivikus nézete részbeni kimetszéssel, a
3. ábra az 1. ábra szerinti gyógyászati készítmény perspektivikus nézete, a
4. ábra: tabletta vagy tartóeszköz alakú találmány szerinti gyógyászati készítmény egy másik célszerű, konvex alapsíkú és konkáv palástfelületű kiviteli alakjának keresztmetszete, az
5A. ábra a találmány szerinti egy- vagy többfokozatú présben alkalmazott felső lyukasztószerszám oldalnézete belső üregének feltüntetésével, az
5B. ábra ismert felépítésű korongsajtoló szerszám oldalnézete, az
5C. ábra ismert felépítésű alsó lyukasztószerszám oldalnézete belső üregének feltüntetésével, a
6. ábra az 5A–5C. ábrák szerinti szerszámokkal készített gyógyászati készítmény felső felületéről bevonat eltávolítására alkalmas berendezés egy előnyös kiviteli alakjának oldalnézete, a
7. ábra a 6. ábrán bemutatott berendezés felülnézete, a
8. ábra az 5A–5C. ábra szerinti szerszámokkal készített gyógyászati készítmény felső felületéről bevonat eltávolítására alkalmas berendezés egy másik előnyös kiviteli alakjának oldalnézete, a
9. ábra a 8. ábrán bemutatott berendezés felülnézete, a
10. ábra a találmány szerinti gyógyászati készítmény kapszula alakú előnyös kialakításának perspektivikus nézete, a
11. ábra egymásnak háttal fordított lapos hengerek vagy korongok keresztmetszete a 10. ábra szerinti kapszula hordozó elemébe szerelve, a
12. ábra a találmány szerint létrehozott nátrium-benzoátos gyógyászati készítmény hatóanyag leadási görbéje a felső és alsó átmérő 1:2 aránya mellett, a
13. ábra a találmány szerint létrehozott nátrium-benzoátos gyógyászati készítmény hatóanyagleadási görbéje a felső és alsó átmérő 1:3 aránya mellett, a
14. ábra a találmány szerint mátrix jellegű hordozóval létrehozott nátrium-benzoátos gyógyászati készítmény hatóanyagleadási görbéje a felső és alsó átmérő 1:2 aránya mellett, a
15. ábra a találmány szerint mátrix jellegű hordozóval létrehozott nátrium-benzoátos gyógyászati készítmény hatóanyagleadási görbéje a felső és alsó átmérő 1:3 aránya mellett, míg a
16. ábra a találmány szerint mátrix jellegű hordozóval létrehozott nátrium-benzoátos gyógyászati készítmény hatóanyagleadási görbéje a felső és alsó átmérő 1:3,3 aránya mellett.

A találmány értelmében olyan gyógyászati készítményt hozunk létre (1. ábra), mégpedig ismert módon présszerszámok felhasználásával, amely 4 küppalásttal határolt, gyógyászatilag aktív anyagot egyenletes eloszlásban, szükség szerint hígítóanyaggal elkeverve tartalmazó 1 üregből, ehhez illeszkedő általában hengeres 2 központi részből és célszerűen 3 alsó üregből tevődik össze. A gyógyászati készítményt 6 alsó felülettel és 5 felső felülettel alakítjuk ki, amelyek a 4 küppalást szimmetriatengelyére merőlegesen futnak. A 6 alsó felület lehet sima, ez esetben a 2 központi részt zárja le, de lehet konvex alakú, amikor a 3 alsó üreget határozza meg. A 6 alsó felület területe nagyobb, mint az 5 felső felületé, mégpedig célszerűen legalább négyszerese, de legfeljebb tizenhatszorosa annak. Ezt kör keresztmetszet esetében az átmérők legalább kétszeres és legfeljebb négyszeres aránya fejezi ki. Ugyancsak célszerűen a 4 küppalásttal meghatározott csonkakúp magassága legalább egynegyede a kör alakúnak tekintett 6 alsó felület átmérőjének. A találmány értelmében a 4 küppalástot, a 2 központi részt körbevevő falfelületet és a 6 alsó felületet 7 bevonattal látjuk el.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény előállítása során célszerű a 2. ábrán látható lapos hengeres alakú tartóeszköz felhasználása, amely hengeres testként van kiképezve. Ennek felszínét 11 bevonat határozza meg, amelyben lényegében csonkakúp alakú 10 üreg van kialakítva. A 10 üregnek 13 konvex felülettel kijelölt alap és kör alakú 12 felső felület között kiképzett küppalástja van. A 10 üreg és a gyógyászati készítmény környezete között a 12 felső felületen keresztül lehet kapcsolatot létrehozni. A küppalásttal határolt 10 üregbe kerül az aktív anyag, adott esetben ismert hígítóanyagokkal kikeverve. A 2. ábrán látható tartóeszközt nagy sebességű összenyo-

mással csonkakúp alakúra hozzuk, amikor a csonkakúp felületén a 12 felső felület kivételével a 11 burkolat anyaga összepréselődik.

Mint a 4. ábrán látható, a találmány szerinti gyógyászati készítmény legáltalánosabb kialakításában 44 konvex alaphoz kapcsolódó 43 konkáv palásttal és a 44 konvex alappal lényegében párhuzamos 42 szabad felülettel van kialakítva, ahol a 42 szabad felület kivételével a gyógyászati készítményt 41 bevonattal látjuk el. A 43 konkáv palást csonkakúpszerű, míg a 44 konvex alap adott esetben gömbhéj alakú.

Az 1., 2. és 4. ábrán bemutatott gyógyászati készítmények a présszerszámok alakját is tükrözik. A gyógyászati készítményt célszerűen az 5A. ábrán bemutatott felső 51 lyukasztószerszámmal, az 5B. ábrán bemutatott korongsajtoló szerszámmal és az 5C. ábrán látható alsó 53 lyukasztószerszámmal készítjük el, amelyeket ismert módon mozgatunk egymással szemben. Ezzel kapcsolatban utalunk a gyógyászati készítmények formázásának a szakirodalomban több helyen ismertetett eljárásaira. A felső 51 lyukasztószerszámban az 1. ábrán C, B, A, H, G, F pontokkal kijelölt vonalakat meghatározó 54 üreg van kiképezve, amelynek révén az 1 üreg hozható létre. Az alsó 53 lyukasztószerszámban az 5C. ábrán külön jelöléssel nem ellátott, szaggatott vonallal jelölt süllyesztéke van kiképezve, amely az 1. ábra szerint D, E pontokat összekötő vonallal meghatározott 6 alsó felületnek felel meg és így a a 3 alsó üreget határoló konvex felület előállítására szolgál. Az 1 üreg és a 3 alsó üreg közötti 2 központi rész D, E, illetve C, F pontokat összekötő egyenes vonalakkal kijelölt, célszerűen kör kerületű sík felületekkel határolt korongot alkot.

Amikor a találmány szerint nagyobb méretű, például szoba belső terének szagtalanítására, WC-tartályokba mikrobaölő szereket vagy szagtalanító szert adagoló készítményt gyártunk, a 7,11, 41 bevonat állhat szokványos szerkezeti anyagból, például műanyagból. A 7,11, 41 bevonatot ez esetben a műanyagfeldolgozás ismert módszereivel önhordó szerkezetként készítjük el, belső üregébe a hatóanyagot ismert módon, például semleges anyagú hordozóval együtt juttatjuk be. Ilyen jellegű készítmény kialakítására ad útmutatást a 4. ábra, ahol a 44 konvex alapot és a 43 konkáv palástfelületet műanyag 41 bevonat fedi. Ez esetben a hatóanyag a csonkakúp alakú készítményből a 42 szabad felületen tud eltávozni. Ha a találmány szerinti gyógyászati készítmény tabletta szerepét tölti be, a jól ismert hagyományos tablettapréseken hengeres vagy dobszerű kialakítású tabletták hozhatók létre, amelyek a kívánt aktív hatóanyagot és hígítószert tartalmazzák. Ezt követően a hengeres alakú tablettáról lecsiszoljuk a szükségtelen anyagrészt, ezzel kialakítjuk a kívánt csonkakúp alakot, a tablettát kézi úton bevonjuk és a bevonatot a csonkakúp felső szintjéről szükség szerint éles szerszámmal levágjuk. Ez a kézi előállítási eljárás a találmány értelmében jól gépesíthető és ezzel nagy hatékonyság érhető el. A csiszolás helyett reszelés is alkalmazható.

A nagy hatékonyságú gépesített előállítási folyamatban a bevonat nélküli tablettákat először a kívánt csonkakúp alakra hozzuk. Ezt egyszerű vagy többfokozatú tablettapréssel lehet biztosítani, amelynek felépítése a hagyományos elveket követi, azzal a különbséggel, hogy a felső 51 lyukasztószerszámban olyan 54 üreg van (5A. ábra), amelynek csonkakúpszerű felületét egyenes vagy konkáv görbe, mint alkotó határozza meg. Ebben a présben a felső 53 lyukasztószerszám és az alsó 51 lyukasztószerszám (5C. ábra) egymással szemben van megvezetve, közöttük, mint említettük, a hagyományos felépítésű 52 korongsajtoló szerszám (5B. ábra) van elrendezve.

Habár az aktív anyagok (hatóanyagok) megfelelő fizikai tulajdonságok esetén kötőanyag nélkül is tablettázhatók, a hagyományos eljárások szerint a hatóanyagot a gyógyászatilag elfogadott kötőanyagokkal (hígítóanyagokkal) gondosan kikeverik, és ezzel olvadó vagy mátrix típusú tabletta készítése válik lehetővé. Az olvadó típus esetén a kötőanyag a testnedvek hatására felbomlik és lényegében a hatóanyaggal együtt feloldódik, míg a mátrix típusnál az aktív hatóanyag a mátrixhordozót elhagyva a készítmény környezetét alkotó közegbe diffundál. A következőkben felsoroljuk majd a mindkét típusú tablettánál alkalmazásra kerülő kötőanyagok néhány jellegzetes példáját.

A gyógyászati készítmények formázásának hagyományos eljárása szerint a felső 51 és az alsó 53 lyukasztószerszám nem érintkezik egymással, egymással szembeni felületeik lényegében egyenes sík alakúak, vagyis a velük gyártott tabletták szükségszerűen az 1. ábrán látható hengeres 2 központi résszel vannak kialakítva, illetve a 3. ábra szerint 33 lapos korongot tartalmaznak. A korongszerűen kialakított rész (az 1. ábrán C, D, E, F pontokkal határolt terület) vastagsága szükség szerint egészen kicsi lehet, akár 0,2...1 mm, de még nagyobb vastagsága esetén is – ez akár a csonkakúp alakú rész magasságának 1/4-ét is elérheti – az aktív hatóanyag leadásának ütemére gyakorolt befolyása minimális.

Az általában az 1. ábra szerinti alakra formázott tablettákat például nyomás alatt ismert módon látjuk el a 7 bevonattal. A bevonat készítésére ad kitanítást Ellis és társai „Tablet Coating" című könyvének 10. fejezete, Lachman és társai 1970-ben Lea és Febiger szerkesztésében megjelent „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" című könyvének 207. oldaltól kezdődő része. Az idézett munkák szerint előállított hengeres vagy dob alakú tablettákat a 2. ábra mutatja be, amelyen a 11 bevonat kompressziós eljárással készül, a belső csonkakúp alakú palásttal határolt üreg tartalmazza a hatóanyagot és az a 12 felső felületen át távozhat a környezetbe.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény előállítása során célszerű, ha a 7, 11, 41 bevonatot a hagyományosan ismert és alkalmazott eljárásokkal, illetve anyagokkal gyártjuk. Erre vonatkozóan is Ellis és társai idézett könyve ad kitanítást. A 7, 11, 41 bevonat anyagát úgy kell megválasztani, hogy az lényegében áthatolhatatlan legyen mind a tabletta hatóanyag, mind pedig az azt környező anyag, adott esetben a gyomorbél traktust kitöltő folyadék számára. Az ismert anya-

gok között szerepel az etil-cellulóz vizes diszperziója (például az FMC Corp. cég Aquacoat nevű terméke), amelyet a tablettára permetezünk és ezt követően kiszárítunk. Kísérleti gyártásban a bevonat készítése során a tablettát többször merítettük polimer, különösen etilén-vinil-acetát-kopolimer illékony szerves oldószerrel, például metilén-kloriddal, illetve toluollal készült oldatába.

A találmány szerint javasolt és részben bevonattal ellátott készítmény előállításának utolsó szakaszában egy újszerű berendezést alkalmazunk, amelynek feladata a csonkakúp alakú készítmény kisebb területű 5 felső felületéről az egyéb felületeket borító 7 bevonat anyagának eltávolítása. Ezzel válik ugyanis lehetővé, hogy a készítmény aktív hatóanyagtartalma a környezetében hatását kifejthesse. A találmány szerinti gyógyászati készítmény előállítására szolgáló berendezés egyik változatában (6. és 7. ábra) 63 tablettákat 73 lyukasztásokba helyezünk és 61 mozgó lemezen rendezünk el. A 73 lyukasztások a 63 tabletták 4 küppalástjához illeszkednek, azzal konform alakúak, bennük a 63 tabletták a 6 alsó felülettel felfelé fordítva helyezkednek el. A 73 lyukasztások magassága a 4 küppalást magasságánál kisebb, mégpedig oly módon, hogy a 63 tabletták 6 alsó felülete és 5 felső felülete a 61 mozgó lemez megfelelő felületeiből kiáll.

A 61 mozgó lemez eltolásakor (a 6. és 7. ábra szerint jobbról balra) a 63 tabletták 62 támasz mentén haladnak el, és ekkor 65 motorral hajtott 64 csiszolókoronggal kerülnek kapcsolatba, amely a 7, 11, 41 bevonatot az 5 felső felületről eltávolítja.

A lecsiszolás más eszközökkel, például csiszolószalaggal ugyancsak elvégezhető. Az elkészült 63 tabletták a 6. és 7. ábra szerint jobb oldal felé tovább mozognak, majd a 61 mozgó lemezből ismert módon kiszedhetők.

A találmány szerinti berendezés nagyüzemi gyártásra különösen alkalmas változatának vázlatos elrendezését a 8. és 9. ábrán mutatjuk be. Az itt külön nem jelölt tablettákat szabályozható fordulatszámú 86 motorral forgatott 82 körkörös lemeznek a tablettákkal konform alakú lyukasztásai hordozzák. A lyukasztások a 6. és 7. ábra szerinti 73 lyukasztásoknak felelhetnek meg, amelyekbe a tablettákat például 83 vibrációs adagolóberendezéssel visszük. A 82 körkörös lemezbe helyezett tabletták továbbhaladása alatt 84 támasz a 82 körkörös lemezről a be nem fogott tablettákat eltávolítja. A 82 körkörös lemez ezt követően csiszoló egységekhez mozog tovább, amelyeknek a 86 motorral hajtott 85 csiszolókorongja vagy vágóéllel ellátott kereke van. A 85 csiszolókorong alatt 87 tárolórekesz van, amelybe a lecsiszolt por, illetve bevonati anyag lehull. A bevonattól megszabadított tabletták ezt követően kiemelő egységbe 35 jutnak, amely például a 82 körkörös lemez alsó szintjéhez illeszkedő mozdulatlan lemezt, továbbá felső felületéhez illesztett leválasztó kaput tartalmaz. A leválasztó kapu olyan szögben van elrendezve, hogy az elkészült tabletták megfelelő tartályba hullanak. Az eltávolítás egy másik lehetőségét a 8. és 9. ábra szerint 88 fúvóka alkalmazása jelenti, amely alulról felfelé létrehozott erős légárammal a 82 körkörös lemezből kiemeli a tablettákat, és azok 81 vezető pályán át 89 tartályba esnek.

Abból a célból, hogy a legyártott tabletták mindegyikén a lehető legnagyobb megbízhatósággal azonos tűrésmezőbe eső nagyságú hatóanyagleadási felületet hozzunk létre, a csonkakúp felső szélénél a konkáv vonalvezetésű 4 küppalástban kisebb méretű levágott élt készítünk a felső bevonat gépi eltávolítása előtt. Ez a módszer lehetővé teszi, hogy a bevonat levágásával járó magasságcsökkenés ellenére a hatóanyag leadására szolgáló 5 felső felület nagysága kis eltérésekkel azonos le gyen.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt tabletta formájában az 1., 3. és 4. ábra mutatja be. Az 1. és 3. ábra szerinti tabletták olyan csonkakúpok, amelyeknek konvex 6 alsó felülete, kis magasságú hengeres 2 központi része és konvex vagy egyenes vonalvezetésű 4 küppalástja van. A 2 központi rész henger vagy korong alakú. Az 1. ábra szerint a felső 51 lyukasztószerszám 54 üregével létrehozott 1 üregből, a lapos korongként kialakított, az 52 korongsajtoló szerszám hatására létrejövő 2 központi részből, valamint az alsó 53 lyukasztószerszám süllyesztékével létrehozott és konvex felülettel határolt 3 alsó üregből álló tabletta jön létre, amelyet az 5 felső felület kivételével a hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú 7 bevonat fed. Hasonló felépítésű tabletta látható a 3. ábrán perspektivikus nézetben. Ennek bevonat nélküli 31 felső felülete, bevonattal ellátott 32 teste, 33 lapos korongja és alsó 34 konvex felülete van. Ezek a részelemek is a sajtoláshoz használt szerszámok alakját követik. A 4. ábra szerint a találmány szerinti készítmény 41 bevonattal van ellátva, 42 szabad felületén a bevonat hiányzik, ehhez 43 konkáv palást csatlakozik és alul a készítményt 44 konvex alap zárja le.

Az elkészült tablettákat in vitro ellenőriztük a következő példákban adott aktív hatóanyagok alkalmazása mellett. Az in vitro ellenőrzések mellett vizsgáltuk az in vivo hatóanyagadagolási ütemet is, például a tabletta szájon történő beadagolása után vérvizsgálattal jellemző szinteket mértünk.

Ha a jelen találmány szerinti készítményt olyan kapszulaként hozzuk létre, amelyet kérődző emlős lépesgyomrába vagy bendőjébe juttatunk, célszerű azt úgy kialakítani, hogy a bejuttatás helyén hosszú ideig. legalább 3...60 órán, adott esetben akár két héten át szabadítsa fel a hatóanyagot. Ezt a kapszulát ismert állatgyógyászati eszközökkel lehet helyére juttatni. A kapszulát olyan méretben hozzuk létre, hogy az a nyelőcsövön keresztül a lépesgyomor, vagy a bendő kívánt helyére juttatható és súlya következtében mindaddig ott marad, amíg a benne levő hatóanyag el nem távozik. Természetesen ez a készítmény olyan alakban is létrehozható, amelynél a hatóanyag eltávozásának mértékében a térfogat csökken, majd a maradék távozik.

Ezt a kiviteli alakot célszerűen olyan korong vagy hengerszerű készítményként hozzuk létre, amelyben csonkakúp alakú üreg van, és a henger vagy korong egyik felületén körkörös nyílás van, amelyen át a cson-

kakúp a lépesgyomorba vagy a bendőbe juttatható. Az aktív összetevőket homogén keverékké alakítjuk olvasztható polimerporral (ilyen például a biológiailag lebontható p-dioxanon vagy a 65/35 laktid-glikolidkopolimer, amilyet GB 2 077 103 ljsz. szabadalmi leírás ismertet). A keveréket felmelegítjük és extrudálással hozzuk a kívánt alakra. A 11. ábrán bemutatott módon a megolvasztott hatóanyaggal kialakított kúpot ezt követően 113 ragasztóanyaggal hengeres alakú hordozóval egyesítjük, amelynek anyaga általában hőre lágyuló műanyag, és létrehozzuk az egymással szembeni oldallapokon azokat a felületeket, amelyek 112 leadó felületekként működnek. Egy másik lehetőség szerint előregyártott korongokat csonkakúp alakú üreggel hozunk létre, mint ahogy az a 2. ábrán látható, ebbe olvasztható polimerrel együtt a hatóanyagokat beinjektáljuk, majd hűtéssel a tartalmat megszilárdítjuk, egymással a hengereket oly módon összeragasztjuk, hogy a 11. ábrán látható módon egymással szemközti oldalakon a hatóanyagot felszabadító 112 leadó felületek jönnek létre. A 10. ábra szerint az ily módon előállított 104 hengereket vagy kettős korongokat 102 hatóanyagfelszabadító felületükkel 101 rácsszerkezettel fogjuk össze, ahol a 102 hatóanyagfelszabadító felületek egymással szemben helyezkednek el. A 101 rácsszerkezet fémből vagy hőre lágyuló műanyagból van kialakítva. A 104 hengereket úgy rendezzük el, hogy az aktív hatóanyago(ka)t tartalmazó keverék a polimerrel együtt a lépesgyomor és a bendő kívánt helyén kiadagolható legyen. A 101 rácsszerkezet a benne levő 104 hengerekkel megnyújtott hengeres testet alkot, amely ismert állatgyógyászati eszközzel lépesgyomor-bendő traktus kívánt pontjára vezethető. A hosszúkás hengeres test két végén a 112 leadó felületek közvetlenül a környezettel érintkeznek és két hasonló felület nyílik minden térbe a megnyúlt hengeren belül. Ha a 101 rácsszerkezet műanyagból készül, ahhoz 103 négyzetes csapólemez illeszkedik, amelyet megfelelő eszközzel, például gombbal vagy vízben oldhatatlan ragasztóval M, N él mentén a rácsszerkezethez erősítünk. A 103 négyzetes csapólemez vízben oldhatatlan, rugalmas és hajlékony anyagból készül, amelyet a hosszúkás hengeres testre csavarunk fel és ebben a helyzetben megfelelő módon rögzítjük, például a négyzetes csapólemez O, P élét vízben oldható ragasztóval, például zselatinnal, vagy cellulóz alapú krémmel vagy más hasonlóval rögzítjük. Miután a 10. ábrán látható kapszulát a lépesgyomorba vagy a bendőbe juttattuk, a ragasztó feloldódik, és a 103 négyzetes csapólemez az O, P él mentén elválik a hosszúkás hengeres testtől. Ezt követően többé-kevésbé letekercselődik és lényegében sima lemezt alkot, mint az a 10. ábrán látható. Ily módon olyan geometriai alakzat jön létre, amelyet méretei révén a lépesgyomorból vagy a bendőből csak nehezen lehet eltávolítani. A 103 négyzetes csapólemez célszerűen polietilénből vagy hőre lágyuló elasztomerből, mint sztirolból és elasztomerből álló blokk-kopolimerből, vagy poliuretánból és poliészterből és poliéterből álló blokk-kopolimerből van kialakítva (lásd „Modern Plastics Encyclopedia" 1985–1986, 97–99. old.). Ha viszont a rácsszerkezet fémből vagy kerámiából van kialakítva, és ezért súlyánál fogva megmarad a beültetés helyén, nincs szükség a 103 négyzetes csapólemezre.

A következő példákkal célunk a találmány lényegének további megismertetése és azok nem jelenthetik a találmány korlátozását, az oltalmi kört az igénypontokban is foglalt intézkedések jelölik ki.

1. Példa

Nátrium-benzoátot tartalmazó, 3 órán át egyenletes ütemben hatóanyagot leadó olvadó típusú tabletták

30 súlyrész porított nátrium-benzoát, 69,5 súlyrész szórással szárított porított laktózt és 0,5 súlyrész magnézium-sztearátot gondosan összevegyítjük egymással. A keveréket nyomás alkalmazásával, szokásos présben 4 mm magas és 13 mm átmérőjű tablettává préseljük. Szokványos reszelővel a tablettákat csonkakúp alakra hozzuk, az anyagfelesleg egyik oldalon való eltávolításával, megőrizve az egyik lapos felületet és a magasságot. Ezzel az eljárással két tablettaméretet alakítunk ki, az egyikben a felső átmérő 6 mm, vagyis az alsó és a felső átmérő aránya hozzávetőleg 2:1, míg a másikban a felső átmérő 4 mm, vagyis az alsó és a felső átmérő aránya hozzávetőlegesen 3:1. Az első tabletta 0,34 g, a második 0,30 g tömegű. A tablettákat kézzel bevonattal láttuk el, mégpedig oly módon, hogy azt etilén-vinil-acetát-kopolimer (Elvax 40 jelű Du Pont gyártmány, 40% vinil-acetát tartalommal) 10%-os metilén-klorid oldatába merítettük, majd szárítottuk. A tabletta minden részét végül is három réteggel vontuk be. A bevonatot a tabletta felső, kisebb átmérőjű felületén borotvával távolítottuk el.

A hatóanyag leadási ütemének ellenőrzésére 13,6 g kálium-dihidrofoszfátot 1800 ml vízben oldottunk, az oldatot 5 n nátrium-hidroxid hozzáadásával (kb.16 ml-re volt szükség) 7,5 pH értékre állítottuk be. Az így kapott oldatot vízzel 2 liter térfogatra egészítettük ki. Ezt a bélfolyadékot imitáló oldatot 600 ml térfogatú üvegpohárba öntöttük (Wheaton-pohár). Mindegyik üvegpohárba 1-1 tablettát tettünk. Ezt követően lezártuk őket és laboratóriumi rázógépre helyeztük. 24 °C hőmérsékleten percenként 8 fordulattal kevertük tartalmukat. Félóránként mindegyik pohárból 1 ml térfogatú mintát vettünk és azt 1 ml imitált bélfolyadékkal helyettesítettük. Ugyanakkor az egyedi tablettákat is ellenőriztük a hatóanyag fogyása szempontjából, feljegyezve az adatokat. 6 órán keresztül volt megfigyelhető a tabletta tartalmának fokozatos eltávozása, mégpedig felülről lefelé. A 12. ábrán az alsó és felső átmérő 2:1, míg a 13. ábrán a 3:1 aránya mellett mért értékeket mutatjuk be.

2. Példa

Mátrix típusú tabletták nátrium-benzoát hatóanyaggal, 60 órás egyenletes ütemű leadással

A. módszer

30 súlyrész porított nátrium-benzoátot, 40 súlyrész porított etil-cellulózt, 29,5 súlyrész szórással szárított porított laktózt és 0,5 súlyrész porított magnézium-

sztearátot gondosan összekevertünk. Az 1. példával azonos módszer szerint azonos méretű tablettákat alakítottunk ki.

Az előállított tablettákat az 1. példában ismertetettekhez hasonlóan vizsgáltuk meg. Mivel ezek a tabletták a hatóanyagot mátrixban hordozzák, a tabletta anyagának semmiféle eróziója nem volt megfigyelhető a nátrium-benzoát oldódása közben. Az átmérő 2:1 arányával jellemzett tablettákra a 14., a 3:1 arányával jellemzett tablettákra pedig a 15. ábra mutatja a mérési eredményeket.

B. módszer

13,80 g, azaz 30 súlyrész porított nátrium-benzoátot, 18,40 g, azaz 40 súlyrész etil-cellulózt, 12,90 g, azaz 28 súlyrész szórással szárított porított laktózt 250 ml-es sárga színű üvegben összekevertünk és a keveréket 10 percen át Fisher-Kendall-féle keverőben elegyítettük. A keveréket U. S. S. Screen 40 jelű szűrőn szűrtük át, majd 5 percen keresztül újból kevertük. Ezt követően 0,90 g, azaz 2 súlyrész porított magnézium-sztearátot adagoltunk hozzá és további 5 percen át kevertük. Az így kapott elegyet Manesty gyártmányú F3 típusjelű egyszerű tablettaprésen kézi úton tablettává nyomtuk össze, de ehhez az 5. ábra szerinti kialakítású, csonkakúp alakú nyílással ellátott felső lyukasztószerszámot használtunk. Ennek méreteit a következő felsorolásból lehet kikövetkeztetni: a korongsajtoló szerszám és az alsó lyukasztószerszám ismert felépítésű volt. Az alsó lyukasztószerszám konvex felület kialakítására alkalmasan volt kiképezve. A kapott tabletták átlagtömege 362 mg volt, ezek mindegyike 108 mg nátrium-benzoátot tartalmaz. A kapott tabletták méreti a következők voltak: felső átmérő: 3,4 mm, alsó átmérő: 10,4 mm, magasság: 5,8 mm, míg a lapos hengeres rész a csonkakúp alakú rész alatt 1,0 mm vastag volt. A tablettákat alig kezeltük, anyaguk nem volt morzsolható és keménységük az elfogadható határon túllépett (Kp = 7,5), amit hagyományos módszerekkel Heberlin féle keménységvizsgálóval határoztunk meg. A tablettákat az 1. példa szerinti módszerrel láttuk el bevonattal, de a kopolimer oldásához metilén-klorid helyett toluolt használtunk. A bevonatot a kisebb átmérőjű lapos végről a csonkakúpon eltávolítottuk, mégpedig a 6. és 7. ábrán bemutatott berendezés kézi működtetésével.

Az így kapott tabletták oldódási folyamatát 50 perc 1 fordulatszámú forgó kosárral 37 °C hőmérsékleten ellenőriztük 3-ra beállított pH-jú 0,01 M foszfátos pufferben, az 1. példa szerinti módszert követve. A kapott eredményeket a 16. ábra mutatja.

4. Példa

Trimacozin tabletták

Trimacozin-hidroklorid-monohidrátot (15,50 g, ami 13,8 g vízmentes szabad bázisú anyagnak felel meg) 11,14 g laktózzal, 18,40 g etil-cellulózzal és 0,90 g magnézium-sztearáttal kevertünk össze és az előző példákban követett módon tablettákat készítettünk. Ezek mindegyike 320 mg tömegű volt és bennük 96 mg aktív szabad bázisú trimacozin volt. A kapott tabletták keménysége (8...5) elfogadható volt, a méreteik nagyjából megfeleltek az előző példa szerinti tabletták méreteinek, de azzal a különbséggel, hogy a csonkakúp alakú rész alapjában kiképzett korongszerű rész vastagság 0,8 mm volt. A tablettákat bevonattal láttuk el, mégpedig az előző példák szerinti eljárással, és a bevonatot a felső részről ugyanúgy távolítottuk el.

5. Példa

Szetralin tabletták

Az antidepresszáns hatású szetralin HCl [(+)-cisz-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-naftil-amin] 15,50 g-ját (ami 13,80 g szabad bázisú vegyületnek felel meg) a 4. példában felsorolt kötőanyagok azonos mennyiségeivel kevertük össze. A keverékből ugyancsak a 4. példa szerinti eljárással tablettákat hoztunk létre. A kapott tabletták méretei azonosak voltak az előző példákban említettekével, azzal a különbséggel, hogy a csonkakúp alakú rész alapjában kialakított korongszerű rész vastagsága 1,3 mm volt. A kapott tabletták keménysége az elfogadható értéken volt (8,4), tömegük 420 mg volt, amiből 126 mg jutott a szabad bázisú aktív szetralinra.

Hasonló módon vizsgáltuk pracozint, doxacozint, hidroxizint, pirbuterolt és glipizidet tartalmazó, az ismertetett példák szerint elkészített tabletták jellemzőit, az aktív hatóanyag adagolását.

6. Példa

Morantel-tartarát kapszulák

55:45 súlyarányban porított morantel-tartarátot és etilén-vinil-acetát-kopolimert kevertünk össze. A vizsgálathoz a U. S. Industrial Chemical Co. MU–760 jelű kopolimerét használtuk. A keveréket extrudálással csonkakúp alakú termékké dolgoztuk fel, amelyet konvex alap határol. Az alsó felület átmérője 17,8 mm, a felső felületé 5,8 mm, míg a csonkakúp magassága 10,4 mm volt. A 11. ábrán bemutatott megoldásnak megfelelően minden kúpot lapos hengerrel vagy koronggal erősítettünk össze ragasztással (ennek anyaga polietilén volt) és így azonos alakú üregeket hoztunk létre. A korongokat páronként egymáshoz ragasztottuk. A 10. ábrán bemutatott módon polietilénből kialakított rácsszerkezetbe öt pár korongot erősítettünk be és minden pár között kb. 8 mm helyet hagytunk. A hengeres rácsszerkezet teljes hossza 135 mm volt, míg átmérője 25 mm körüli. Csapólemezként 0,76 mm vastag nagy sűrűségű polietilénből vágtunk ki 135×102 mm nagyságú lapokat, ezek sarkait lekerekítettük, majd a 135 mm-es oldalukkal vízben oldhatatlan ragasztóanyaggal a 10. ábrán bemutatott módon a hengeres rácsszerkezethez erősítettük. Ezt követően a csapólemezt a hengeres rácsszerkezet köré tekercseltük, és másik 135 mm-es oldala mentén vízben oldható ragasztóval rögzítettük. A kapszula mintegy 4 g aktív morantelt tartalmazott.

Hasonló módon háromszoros kapszulákat is készítettünk, mikor is a morantel tartarátot 18 rész szulfametazinnal, 18 rész szulfamerazinnal és 18 rész szulfatiazollal helyettesítettük

7. Példa

Dezodoráns készítmény tartályhoz

A 2. ábrának megfelelő alakú, 76 mm külső átmérőjű és 51 mm magasságú hengeres tartályban felül 20,3 mm átmérőjű, alul 58,4 mm átmérőjű és 35,6 mm magasságú csonkakúp alakú nyílást hoztunk létre. A tartály anyaga extrudált polietilén. Hő hatására 60:40 arányban p-diklór-benzolt és átlagosan 1000 molekulasúlyú polietilén-glikolt hő hatásával megolvasztottunk. A tartályt ezzel az olvadékkal kitöltöttük, szobahőmérsékletre hűtéssel megszilárdítottuk az olvadékot és papírral lezártuk. Ez utóbbit a felhasználás előtt a tartályt tartalmazó térben eltávolítottuk és megállapítottuk, hogy a készítmény legalább néhány napig, de általában 2 hétnél tovább maradt aktív.

8. Példa

Csíraölőszer WC-tartályokhoz

A 7. példa szerint elkészített polietilén tartályba csíraölő hatású o-fenilfenol és p-dioxanon 1:10 súlyarányú keverékét töltöttük. A tartályt feltöltés után szobahőmérsékleten lehűtöttük, majd papírral lezártuk. A papírt közvetlenül a WC-tartályba való helyezés előtt távolítottuk el, majd megállapítottuk, hogy a készítmény több héten keresztül szokásos használati feltétel mellett aktív maradt és hatásos csírátlanítást biztosított.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Készítmény egy vagy több hatóanyag szabályozott leadására, amely formázott testben homogén eloszlásban egy vagy több, folyékony közegbe adagolandó hatóanyagot és szükség szerint egy vagy több összetevőjű hígítóanyagot tartalmaz, *azzal jellemezve,* hogy a formázott test csonkakúpot meghatározó küppalásttal (4) és a küppalást (4) nagyobb átmérőjű alsó széléhez illeszkedő, célszerűen annak szimmetriatengelyére tengelyszimmetrikus alakú alsó felülettel (6), valamint az alsó felületnél (6) kisebb területű felső felülettel (5) van kialakítva, ahol a küppaláston (4) és az alsó felületen (6) a hatóanyag számára áthatolhatatlan anyagú bevonat (7, 11, 41) van ki képezve.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve,* hogy a csonkakúp alsó felülete (6) konvex felületként (13) van kiképezve, továbbá a küppalástnál (4) az alsó felületet (6) korlátozó alsó szélének átmérője legalább kétszerese és legfeljebb négyszerese a felső felületet (5) korlátozó szél átmérőjének, míg a küppalást (4) magassága legalább egynegyede az alsó felület (6) korlátozó alsó szél átmérőjének és legfeljebb azzal egyenlő.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve,* hogy a küppalást (4) konkáv felületként van kiképezve.

4. Egy- vagy többfokozatú prés tabletta alakú gyógyászati készítmény készítésére, különösen a gyógyszeripar számára, amely minden fokozatban egymással szemben megvezetett, belül kör keresztmetszetű bemélyedéssel ellátott alsó és felső lyukasztószerszámmal van ellátva, amelyek között kör keresztmetszetű korongsajtoló szerszám van elrendezve, ahol az alsó és felső lyukasztószerszámban a gyógyászati készítmény alakjának megfelelő süllyesztékek vannak kiképezve, *azzal jellemezve,* hogy az alsó vagy felső lyukasztószerszámban (53, 51) kiképzett süllyeszték a korongsajtoló szerszámtól (52) távolodva csökkenő átmérőjű csonkakúp alakú üregként (54) van kiképezve.

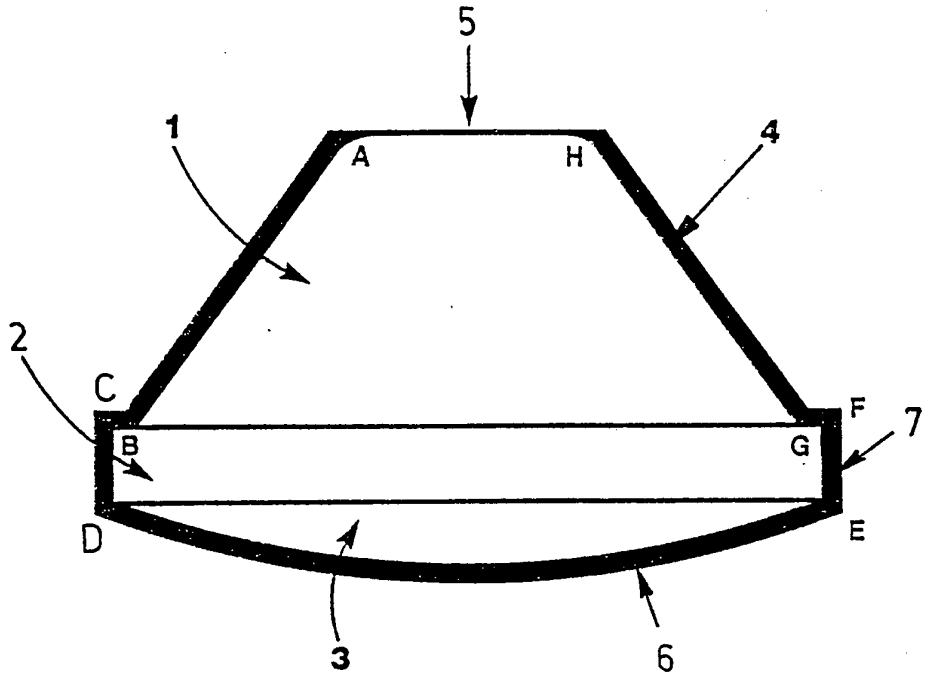
5. A 4. igénypont szerinti egy- vagy többfokozatú prés, *azzal jellemezve,* hogy az alsó vagy felső lyukasztószerszámban (53, 51) kiképzett üreget (54) meghatározó csonkakúp felső átmérője legalább egynegyede, de legfeljebb fele az alsó átmérőnek, míg az alsó átmérő legalább akkora, mint az üreg (54) magassága, annak legfeljebb négyszerese, továbbá az alsó átmérővel meghatározott felülethez illeszkedően a felső vagy alsó lyukasztószerszámban (51, 53) konvex felületű nyílás van kiképezve.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti egy vagy többfokozatú prés, *azzal jellemezve,* hogy az üreg (54) konkáv felületet képező küppalásttal (4) van kiképezve.

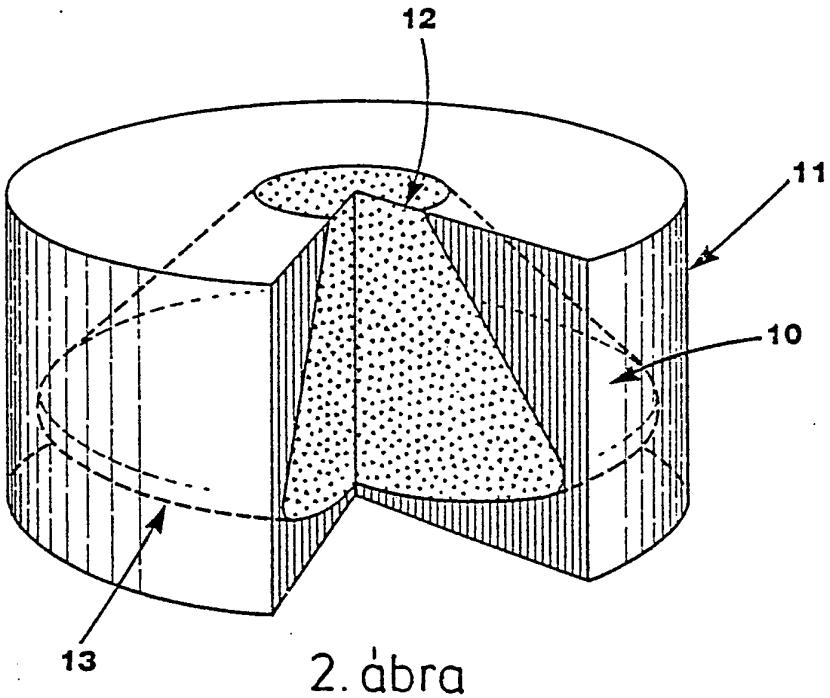
7. Berendezés tablettáról bevonat eltávolítására, amely teljes felületén bevonattal ellátott tabletta és hasonló gyógyászati készítmény felületéhez illeszkedő leszedőszerszámot és a gyógyászati készítményt a leszedőszerszámhoz továbbító, nyílásokkal ellátott mozgó lemezt tartalmaz, *azzal jellemezve,* hogy a mozgó lemez (61) vízszintes elrendezésű, benne a nyílások nagyobb területű alsó felülettel (6) és kisebb területű felső felülettel (5) létrehozott tabletta (63) küppalástjával (4) azonos hajlásszögű belső palásttal kialakított, de annál kisebb magasságú, a tablettát (63) nagyobb átmérőjű alsó felületével felfelé fordítva befogadó csonkakúp alakú lyukasztásokként (73) vannak kiképezve, ahol a belső palást legnagyobb átmérőjéhez tartozó felület legfeljebb akkora, mint a tabletta (63) alsó felülete (6), míg a mozgó lemez (61) alsó részében a tabletta (63) felső felületénél (5) nagyobb méretű nyílás van kiképezve, továbbá hogy a tablettát (63) a lyukasztásokba (73) behelyező készülékkel, a mozgó lemez (61) síkja alatt elrendezett és a behelyezett tabletta (63) felső felületéről (5) a bevonatot (7, 11, 41) leszedő csiszoló egységgel, a mozgó lemez (61) felett elrendezett és a behelyezett tablettákat (63) a csiszoló egységhez, különösen csiszolókorong (64) felső szintjéhez képest állandó távolságon tartó támasszal (62) van ellátva.

8. Eljárás tabletta alakú gyógyászati készítmény előállítására, amikor is egy vagy több hatóanyagból szükség szerint egy vagy több hígítóanyaggal tabletta alapanyagot hozunk létre, és azt formázzuk, *azzal jellemezve,* hogy az alapanyagot egy vagy több fokozatú tablettaprésben elrendezett kör keresztmetszetű lapos vagy konvex felületű süllyesztékkel kiképzett alsó vagy felső lyukasztószerszámmal (53, 51), kör keresztmetszetű nyílással ellátott korongsajtoló szerszámmal (52) és felső vagy alsó lyukasztószerszámmal (51, 53), ez utóbbiban kiképzett csonkakúp alakú üreggel (54) csonkakúp alakú, küppalásttal (4), kisebb területű felső és nagyobb területű alsó felülettel (5, 6)

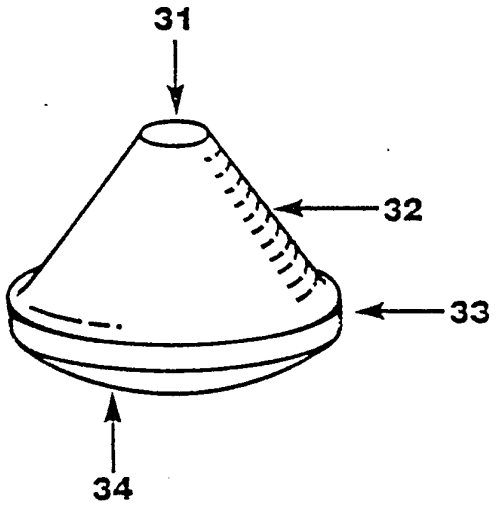
határolt testté formázzuk, a formázott testet teljes felületén ismert módon a hatóanyag számára áthatolhatatlan bevonattal (7, 11, 41) látjuk el, majd az így kapott tablettáról (63), annak felső felületéről a bevonatot (7, 11, 41) lecsiszoljuk, amit célszerűen úgy hajtunk végre, hogy a tablettát (63) felső felületével (5) felfelé vízszintes elrendezésű mozgó lemeznek (61) a küppalásthoz (4) illeszkedő belső palásttal kiképzett, a küppalástnál (4) kisebb magasságú lyukasztásaiban (73) elrendezzük, ezzel a tabletta (63) felső felületét (5) lefelé irányítva a mozgó lemez (61) alsó szintje alatt hozzáférhetővé tesszük, majd a tablettát (63) a mozgó lemez (61) felett elrendezett támasz (62) mentén megvezetve a felső felületet (5) csiszoló egység, különösen csiszolókorong (64) csiszoló felületével hozzuk érintkezésbe.



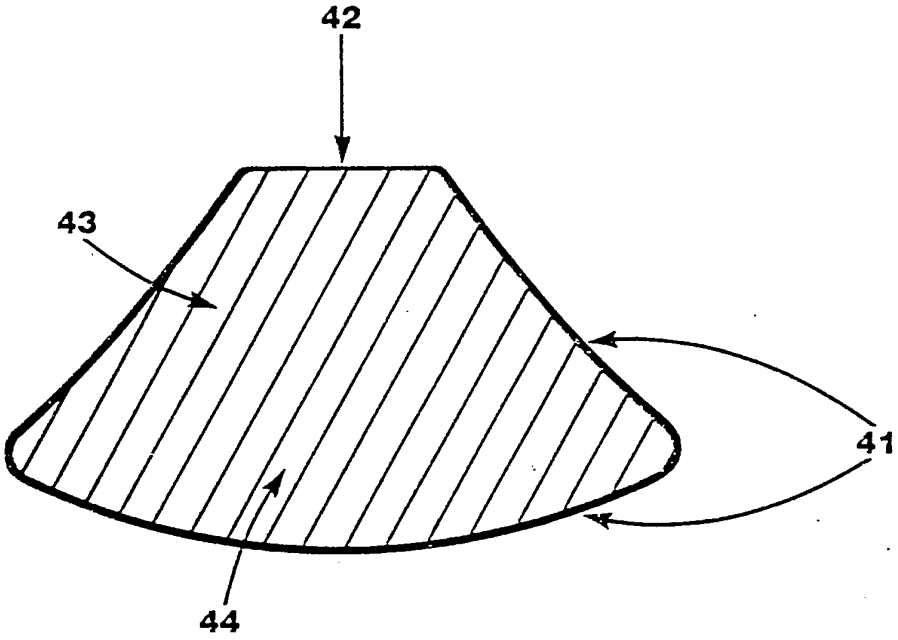
1. ábra



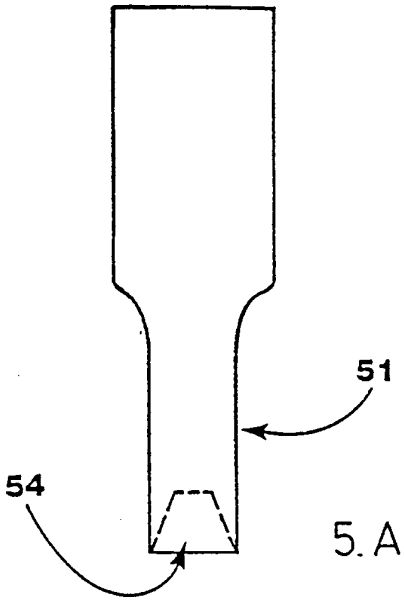
2. ábra



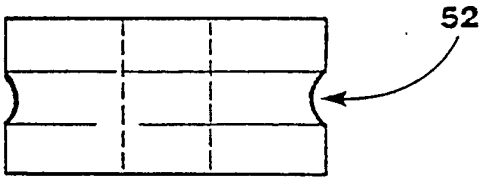
3. ábra



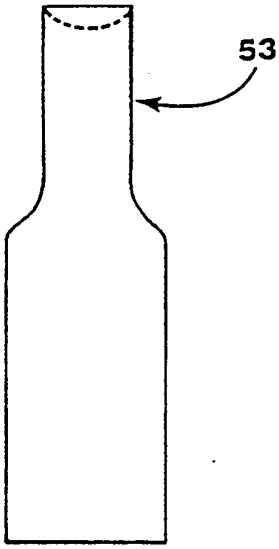
4. ábra



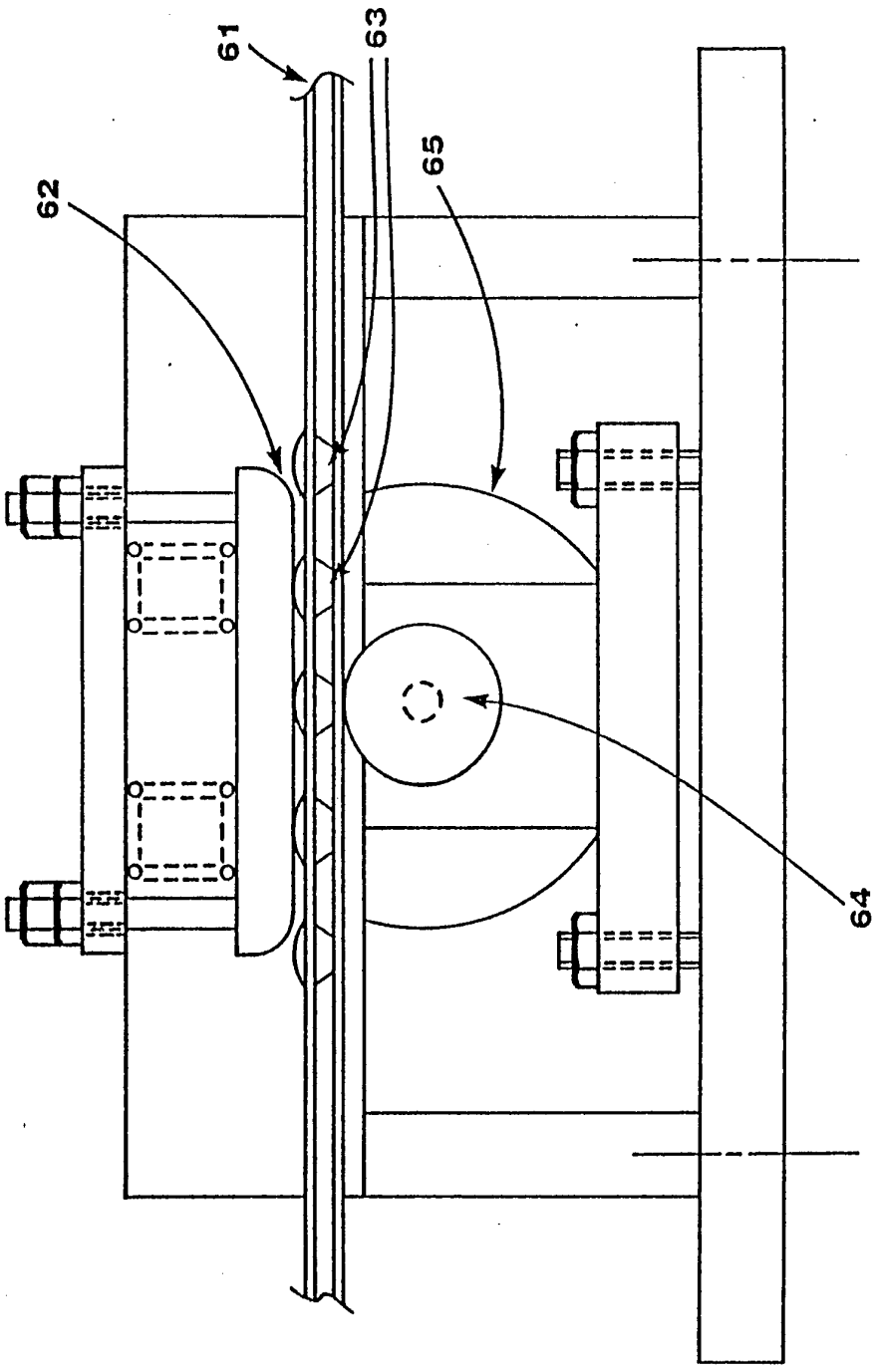
5.A ábra



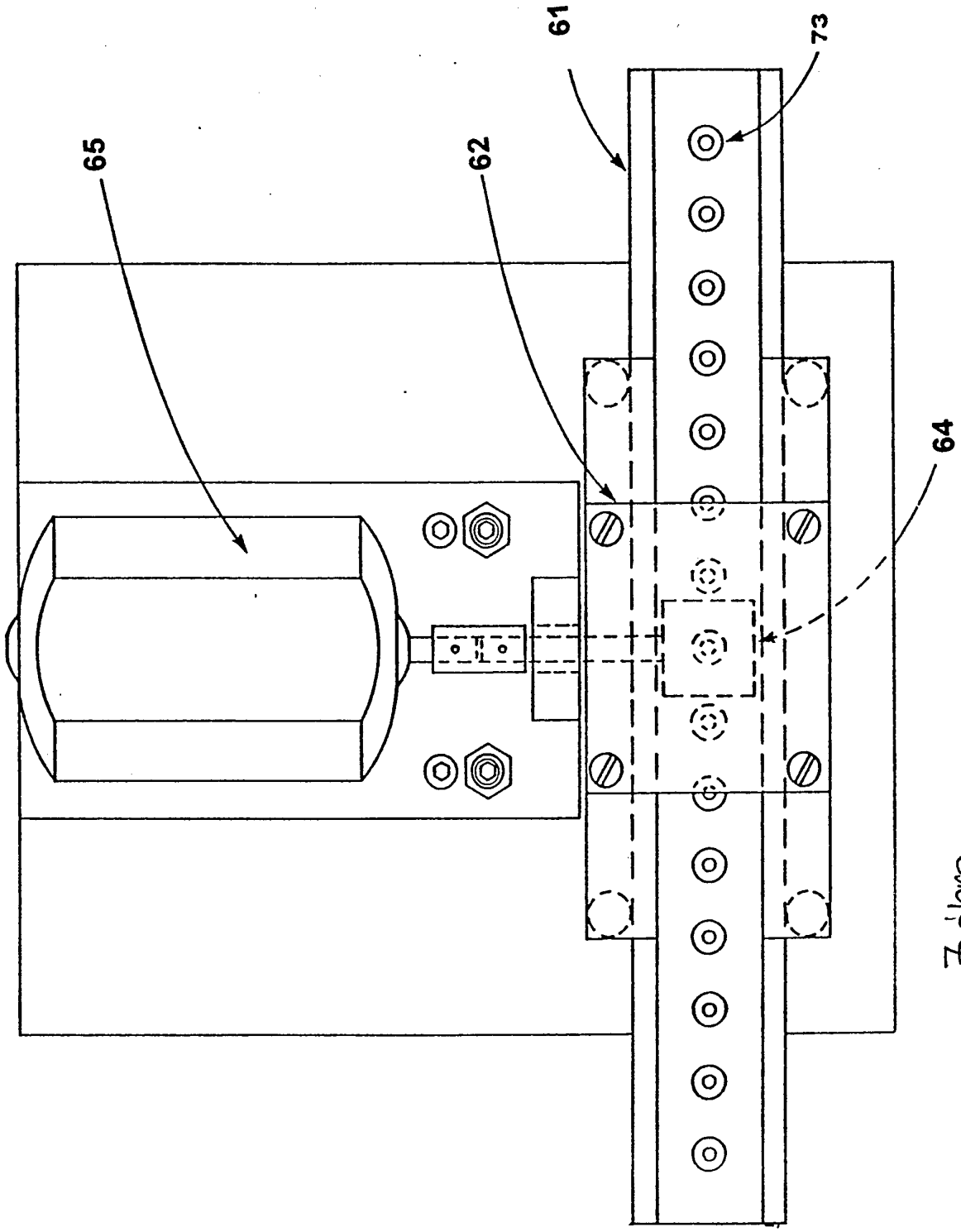
5.B ábra



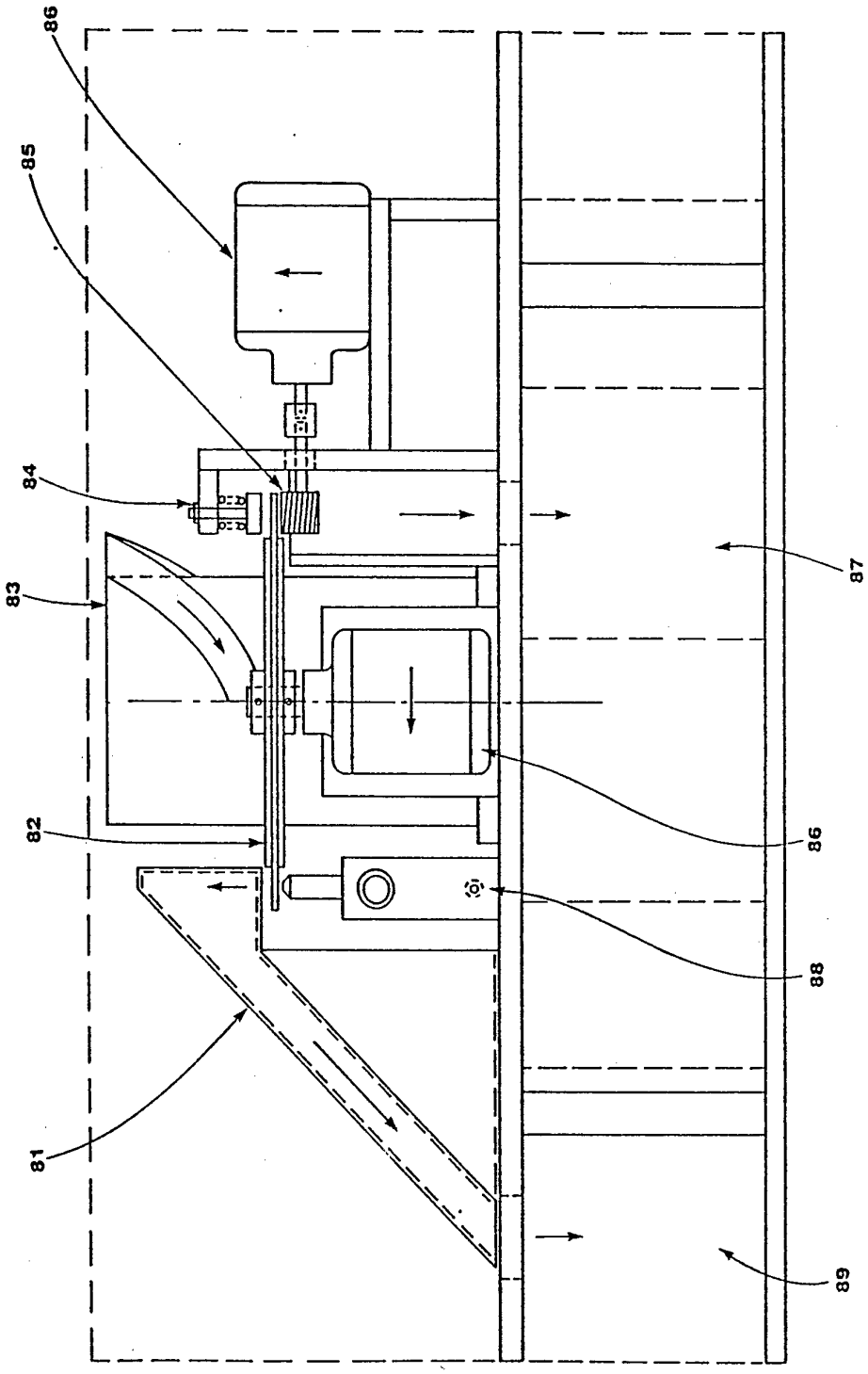
5.C ábra



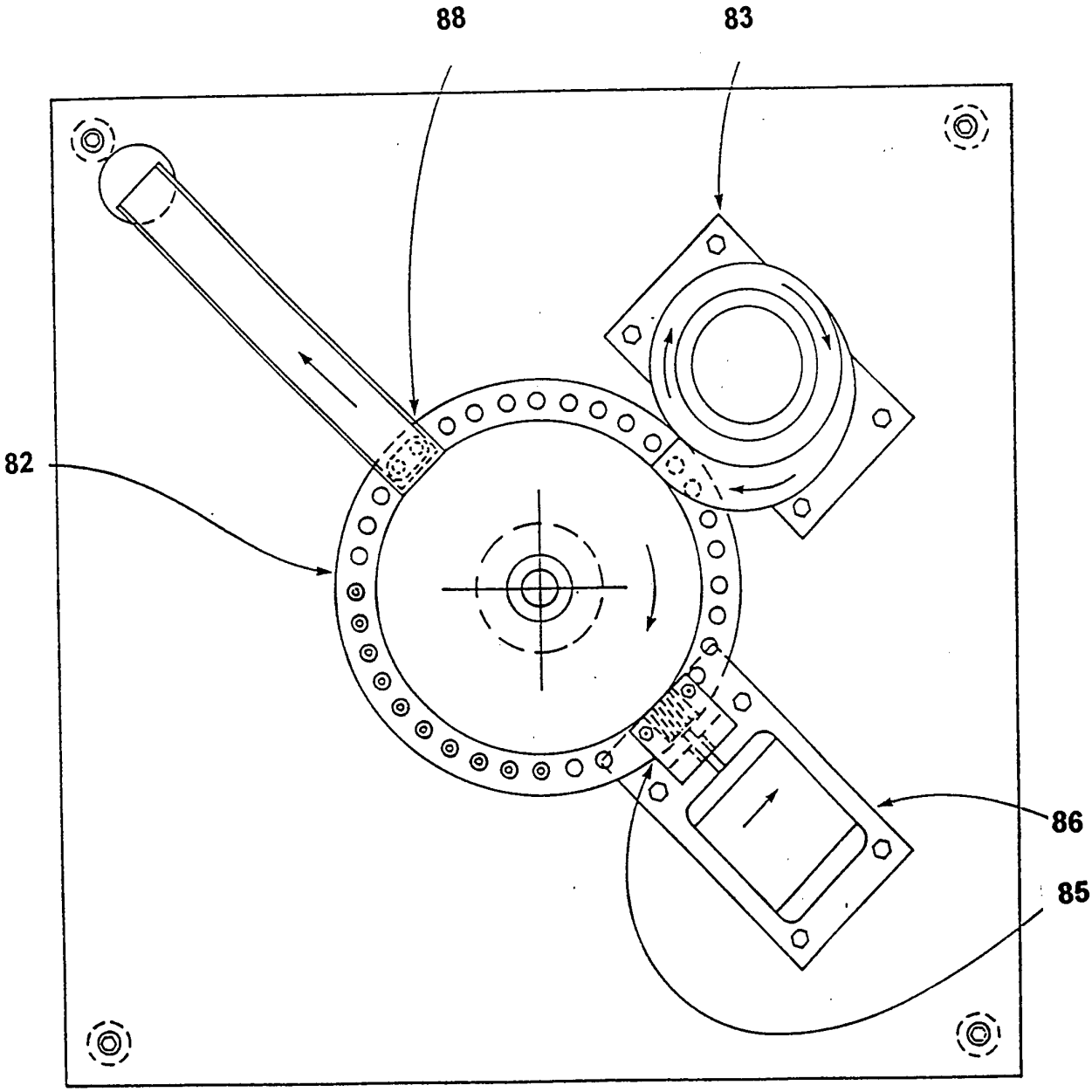
6. ábra



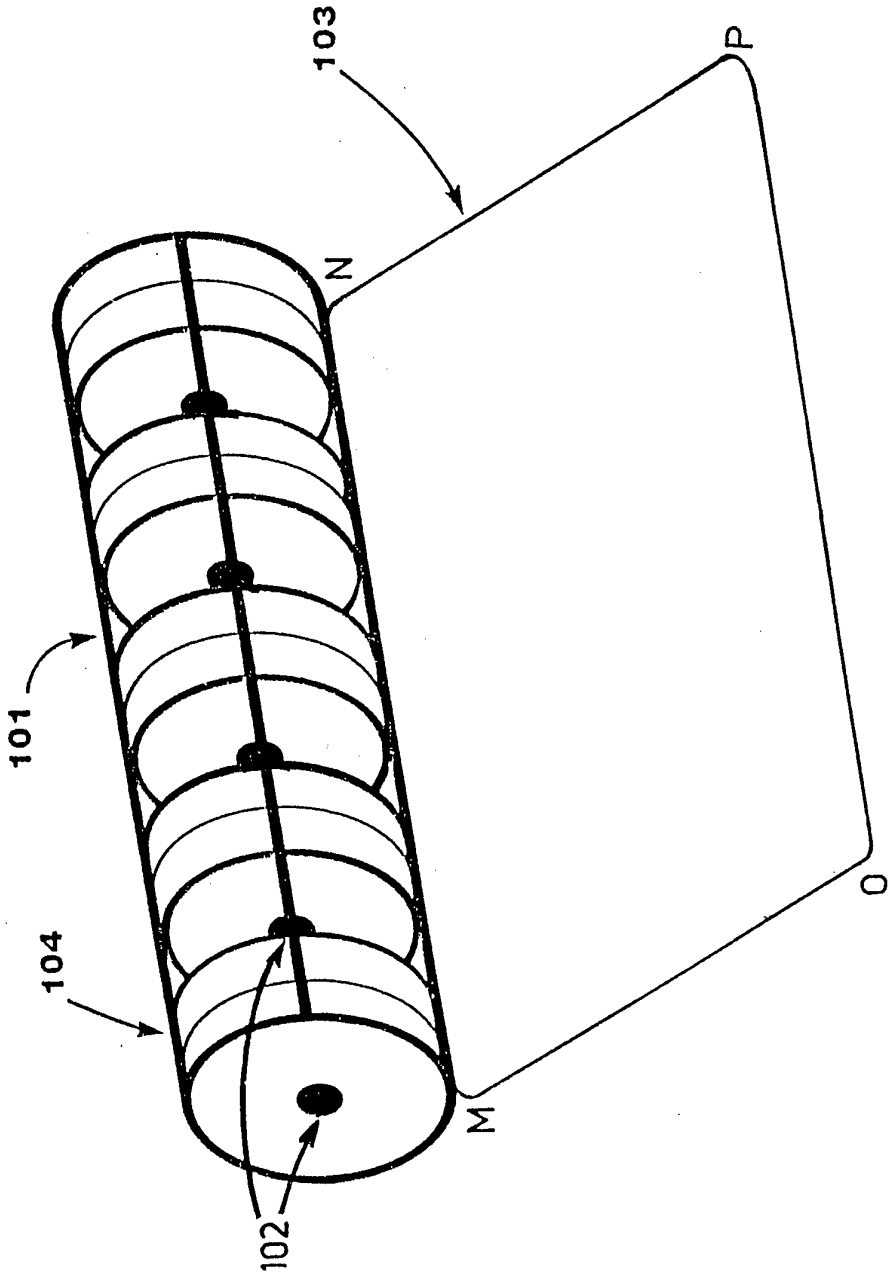
7. ábra



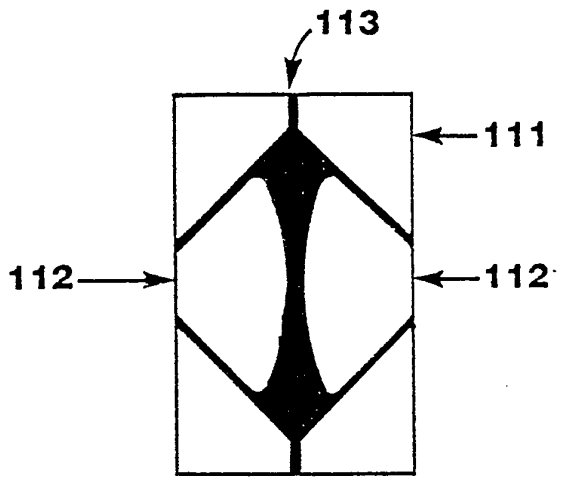
8. ábra



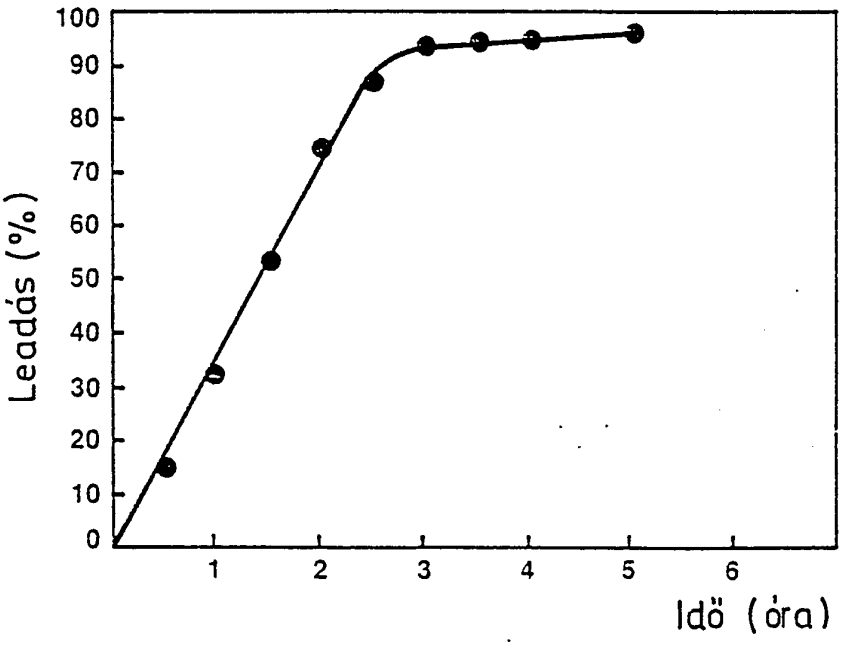
9. ábra



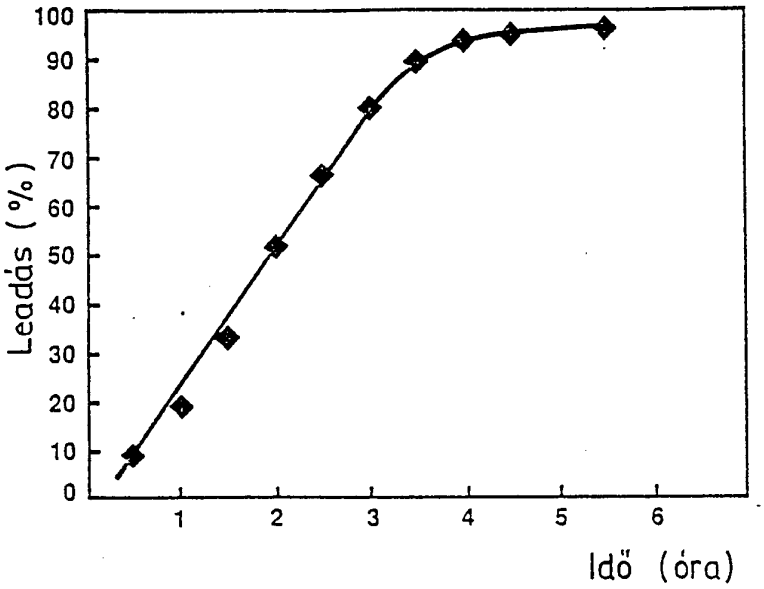
10. ábra



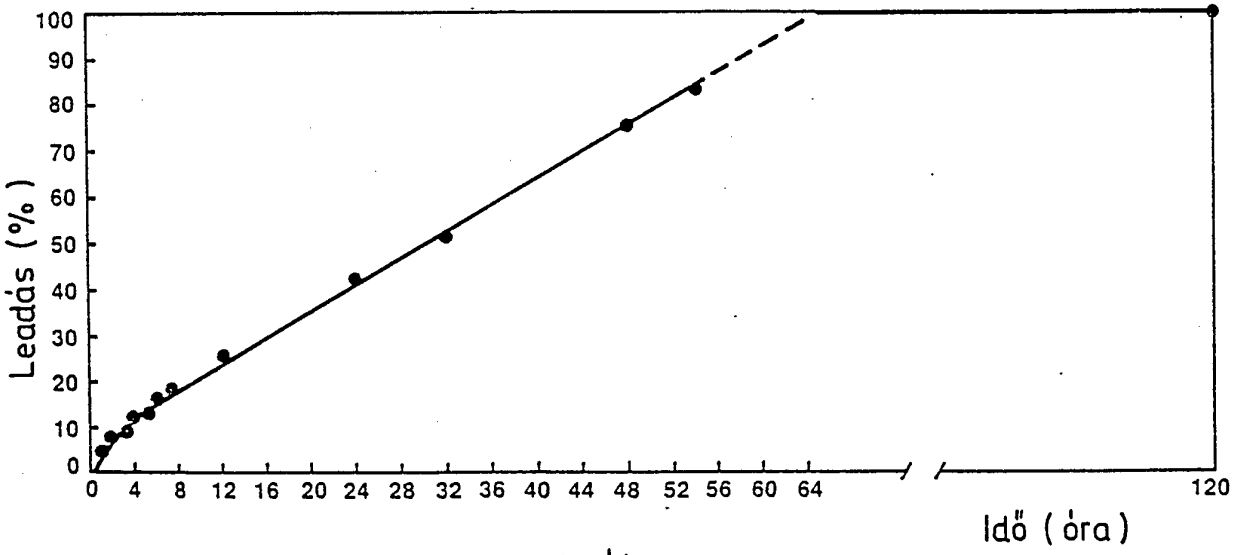
11. ábra



12. ábra

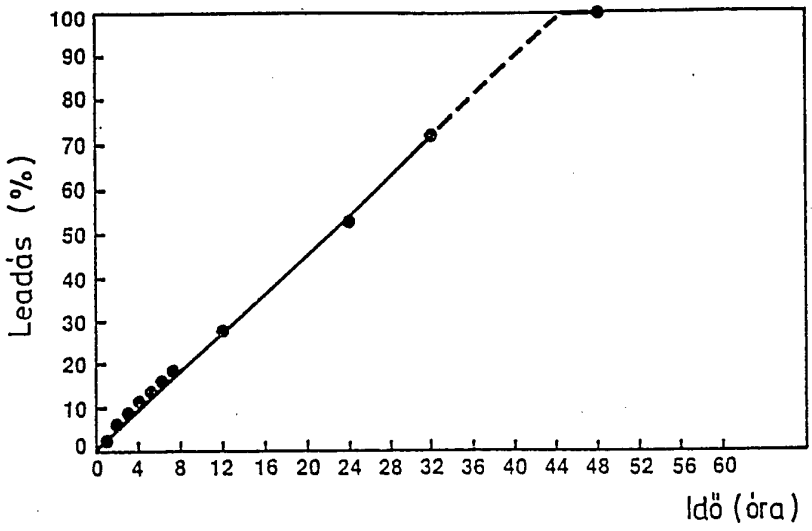


13. ábra



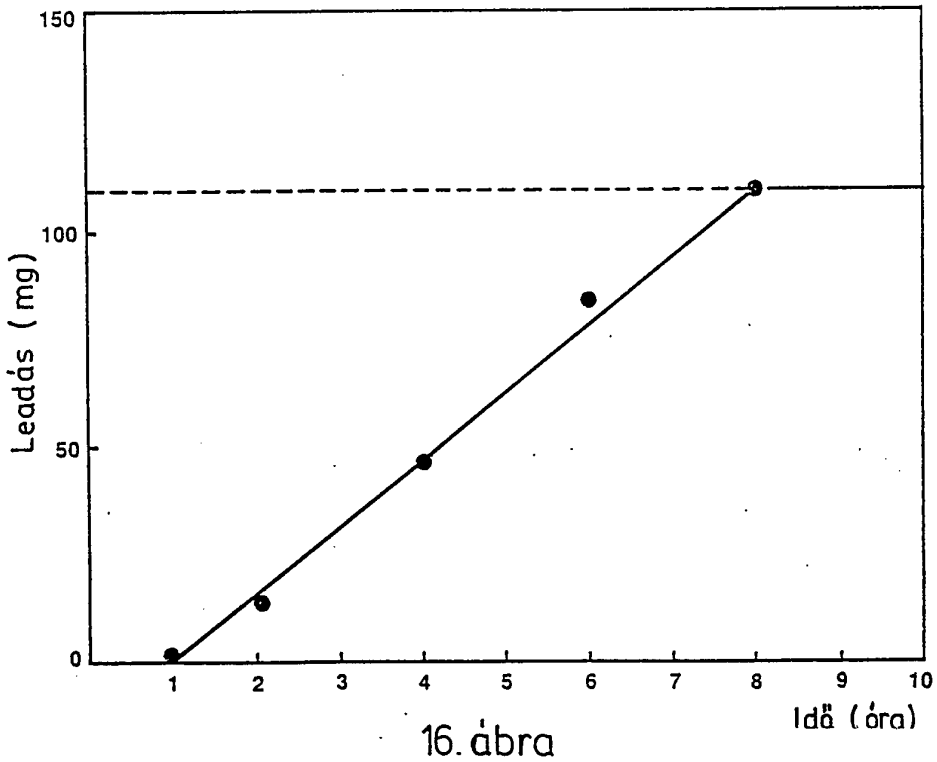
14. ábra

Int. Cl.[6]: A 61 K 9/22



210491

15. ábra



16. ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsekné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST