

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 160228 B

(21) Patentansøgning nr.: 1117/83

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 9/44

(22) Indleveringsdag: 07 mar 1983

(41) Alm. tilgængelig: 09 sep 1983

(44) Fremlagt: 18 feb 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 mar 1982 JP 37046/82

(71) Ansøger: *Sumitomo Chemical Company Limited; 15, Kitahama 5-chome; Higashi-ku; Osaka, JP

(72) Opfinder: Kazutoshi *Toya; JP, Nobuo *Uchiyama; JP, Seiko *Miura; JP, Takayoshi *Mitsunaga; JP, Hisao *Tobiki; JP

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af tabletter med en deri indpreset markering

(56) Fremdragne publikationer

FR pat. nr. 1214530
US pat. nr. 4168321

(57) Sammendrag:

1117-83

Tabletter forsynes med tydelige markeringer, herunder bogstaver, tal og lignende, ved prægning af disse markeringer derpå og afsætning af et materiale, der afviger med hensyn til farvenuance fra den del, der er uden prægning, i den prægede forsønkede del. Eventuelt kan tabletterne yderligere forsynes med et overtræk.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af tabletter med en deri indpresset markering (herunder bogstaver, figurer og lignende).

Almindeligvis forsynes tabletter med markeringer og lignende til identificering af arten og indeholdet af bestanddelene samt fabrikantens navn etc., og i nogle tilfælde sker identificeringen ved hjælp af markeringer på overfladen af en film, der er påført på tabletterne, og som er forsynet med markeringerne.

En sådan identificering har den ulempe, at den er vanskelig at tyde, fordi bogstaver eller mærker kun fremtræder som uregelmæssigheder på tabletoverfladen og er fremstillet ved at præge bogstaverne eller mærkerne, og når yderligere tabletten er forsynet med en overtræksfilm, kan denne ikke have nogen stor tykkelse, fordi de forsunkede prægede afsnit fyldes med overtræksmidlet.

En anden metode til identificering består i at trykke bogstaver eller mærker på tabletoverfladen, hvorpå der er påført et overtræk. Denne metode indebærer også ulemper, fordi trykfarven ofte falder af på grund af friktion mellem tabletterne indbyrdes under håndtering, hvilket resulterer i uklare trykte bogstaver og mærker og desuden fremkalder pletter på andre tabletter, og endvidere i, at tabletterne kan klæbe til den anvendte offset-valse på grund af ringe afskalningsstyrke mellem overtrækket på tabletoverfladen og trykfarven.

Fra fransk patentskrift nr. 1.214.530 kendes der et stykke sukkerkonfiture med tabletlignende form, hvor der i en forsænket del eller figur er afsat et materiale, hvis farve afviger fra den ikke-forsunkede del. Ifølge dette patentskrift anbringes der i den forsunkede del en væske, som påføres ved pensling. Ved påpenslingen af væsken optræder der en generende klæbrighedseffekt, og når overskud af væske skal fjernes fuldstændigt ved afskrabning, optræder der en generende hårdhed i materialet. Om anbringelse af tørt pulver i fordybninger er der ikke tale.

I US patentskrift nr. 4.168.321 er der omtalt farvning af den forsønkede del af et tabletlignende stykke sukkerkonfiture, idet påføringen af farve på overfladen af stykkerne sker ved hjælp af tryknings- eller farvningsstempler eller
5 lignende redskaber, og denne fremgangsmåde har derfor ulemper svarende til de allerede omtalte i forbindelse med trykning af bogstaver eller mærker på en tabletoverflade, hvorpå der er påført et overtræk.

Det er således opfindelsens formål at angive en fremgangsmåde til fremstilling af tabletter med en deri indpresset markering, ved hvilken fremgangsmåde de ovennævnte ulemper undgås.

Til opnåelse af dette formål er den her omhandlede fremgangsmåde ejendommelig ved, at man blander og tilvejebringer kontakt mellem tabletter med en indpresset fordybning, der udgør markeringen, og et tørt, pulverformigt materiale, der i farvetone er forskelligt fra tabletdelene med indpressede fordybninger, hvorpå man fjerner overskydende pulverformigt materiale, der ikke er blevet afsat i fordybningerne.
20

Det tørre, pulverformige materiale, der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes til afsætning i den prægede eller indpressede fordybning eller forsønkede del, og som har en farvenuance, der afviger fra farven på den
25 del af tabletten, der er uden for forsønkningen, er ikke afgørende, når det blot er et materiale, der almindeligvis anvendes som overtræk, eller et additiv, der almindeligvis anvendes til tabletter og lignende. Dette materiale vil i det følgende blive kaldt "afsætningsmateriale". Dette afsætningsmateriale kan anvendes alene eller som en blanding af
30 to eller flere sådanne materialer. Almindeligvis anvendes som afsætningsmateriale en blanding, hvortil et farvestof er tilsat, for at det skal blive muligt at skelne farven på den forsønkede del fra den øvrige tabletdels farve. Det er
35 med andre ord nødvendigt, at materialets farvenuance afviger fra farven på den del af tabletten, hvorpå der ikke findes

markeringer. Som eksempler på materialet kan nævnes pulveragtige stoffer eller pulvere, f.eks. stivelse, såsom majsstivelse, hvedestivelse eller kartoffelstivelse, sukkerforbindelser, såsom lactose, saccharose eller mannitol, uorganiske farvestoffer såsom calciumsulfat, calciumphosphat, calciumcarbonat, magnesiumcarbonat, magnesiumsilicat, magnesiumoxid, aluminiumhydroxid, titaniumoxid, talkum, kaolin eller bentonit, celluloseforbindelser, såsom methylcellulose, ethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulosephthalat, hydroxypropylcellulose eller krystallinsk cellulose, farvestoffer, såsom farvestoffer til levnedsmidler eller fødevarelakfarvestoffer, voksarter eller gummi arabicum, eller blandinger deraf, der i sig selv er pulvere eller kan pulveriseres. Foretrukne er uorganiske farvestoffer, såsom talkum, magnesiumcarbonat, magnesiumsilicat, magnesiumoxid eller aluminiumhydroxid, hydroxypropylcellulose eller stivelsesarter. Et hvilket som helst andet materiale, der kan afsættes på den forsønkede prægede del, kan også anvendes.

20 Tabeltter præget med mærker etc. (som herefter vil blive kaldt "prægede tabletter") er ikke underkastet nogen særlige begrænsninger med hensyn til form eller størrelse og kan være enten uovertrukne tabletter eller overtrukne tabletter, når blot de har markeringer præget på overfladen. 25 Imidlertid er vedhængningen af afsætningsmaterialet på den prægede forsønkede del af de sidstnævnte tabletter, dvs. dem, der er overtrukket, bedre end på uovertrukne tabletter. For derfor at få tydeligere prægede markeringer foretrækkes det at anvende tabletter, der er forsynet med overtræk på 30 en sådan måde, at den prægede forsønkede del ikke fyldes op med overtrækket.

De her omhandlede tabletter fremstilles som nævnt ved at afsætte afsætningsmaterialet i den prægede forsønkede del. Med henblik herpå blandes først de prægede tabletter 35 og afsætningsmaterialet, så at de kommer i berøring med hinanden i hovedsagelig tør tilstand i en passende beholder.

Ved en metode til at blande og opnå kontakt mellem tabletter og afsætningsmateriale indføres de prægede tabletter og afsætningsmaterialet i en gængs overtrækningsbeholder eller i en beholder af typen med gennemstrømningstørring, indtil
5 afsætningsmaterialet er blevet ensartet afsat på den prægede forsænkede del.

Mængden af afsætningsmateriale til tabletterne ved blanding og kontakt varierer afhængigt af tabletoverfladens beskaffenhed og arten af afsætningsmaterialet og kan i reglen
10 være 5% eller mindre, men tilsætning af mere end 5% volder naturligvis ingen problemer.

På denne måde afsættes afsætningsmaterialet ensartet på den prægede forsænkede del af markeringerne.

Derefter fjernes overskydende afsætningsmateriale,
15 der ikke er blevet afsat i den prægede forsænkede del. Denne fjernelse af overskydende afsætningsmateriale kan f.eks. udføres ved at sigte det overskydende afsætningsmateriale fra tabletterne med en almindelig sigte, ved at gnide tabletternes overflade med en børste eller ved at indføre luft
20 mellem tabletterne, f.eks. ved i et lag tabletter at indføre et udblæsningsrør fra en overtræksbeholder, hvor rørets åbne ende er dækket med et stykke gaze eller net, og fjerne overskydende afsætningsmateriale ved luftsugning. Særlig foretrukket er det for let at fjerne overskydende afsætningsmateriale samtidig at tilføre og udsuge luft ved hjælp
25 af en beholder eller et apparat af gennemstrømningstypen.

Det vil være klart ud fra den ovenstående forklaring og de nedenstående eksempler, at ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen blandes og bringes de prægede tabletter i berøring med afsætningsmaterialet i hovedsagelig tør tilstand med henblik på ensartet afsætning af afsætningsmaterialet på den prægede forsænkede del af tabletterne, og at overskydende afsætningsmateriale ud over det i den prægede forsænkede del afsatte fjernes. De således fremstillede tabletter med en præget forsænket del, hvori et afsætningsmateriale
35 er afsat, har i sig selv tilstrækkelig tydelige prægede

markeringer, men om nødvendigt kan de yderligere påføres et ønsket overtræk såsom et vandopløseligt, et i mavesaft opløseligt eller i tarmen opløseligt overtræk. Der er ingen særlige begrænsninger for overtræksmængden, når blot ikke

5 den afvigelse af farvenuancen, der frembringer de tydelige prægede markeringer ved anvendelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, reduceres. Et hvilket som helst materiale, der almindeligvis anvendes til overtrækning af tabletter, kan anvendes som komponenter i overtrækket. Som eksempler på

10 overtræksmidler kan nævnes saccharose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylacetaldiethylaminoacetat, carboxymethylethylcellulose, celluloseacetatphthalat, hydroxypropylmethylcellulosephthalat eller methacrylsyre- og ethylacrylatcopolymerer. Som eksempler

15 på blødgørere kan nævnes polyethylenglycol, propylenglycol, glycerol, triacetin, ricinusolie, myvacet og shellak, og som eksempler på farvemidler kan nævnes levnedsmiddelfarvestoffer, levnedsmiddellakfarvestoffer, titaniumoxid, talkum og kaolin. Der kan anvendes et hvilket som helst overtrækningsopløsningsmiddel, der almindeligvis anvendes, såsom

20 vand, ethanol, acetone, methylenchlorid eller isopropylalkohol. Som overtrækningsmetode kan anvendes en hvilken som helst, såsom overhældning med overtræksopløsning, sprøjtning med en luftsprøjte eller en sprøjtepistol uden luft. Alle

25 de typer overtrækningsapparater, der for tiden anvendes, såsom overtrækningsbeholdere af gennemstrømningstypen eller overtrækningsapparater af fluidiseringstypen, kan anvendes, foruden de almindeligt anvendte såkaldte overtrækningsbeholdere. Overtrækningsbetingelserne er fuldstændig de samme

30 som dem, der ellers anvendes.

Når der som afsætningsmateriale ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse anvendes en blanding af en voksart og et pulverformigt materiale eller et pulver, kan vedhængningen mellem afsætningsmaterialet og den prægede

35 forsænkede del af tabletten yderligere forøges ved at opvarme voksblandingen efter afsætning i den forsænkede del til 40-

-90°C for at smelte voksen. Ved en foretrukken udførelsesform for denne fremgangsmåde afsættes voksblandingen i den prægede del, hvorefter det overskydende afsætningsmateriale, bortset fra det, der er afsat i den forsønkede del, fjernes ved den

5 ovennævnte fremgangsmåde før opvarmningen til 40-90°C. De således fremstillede prægede tabletter kan eventuelt overtrækkes. Opvarmningen til 40-90°C kan udføres ved hjælp af den gængse tørremetode for tabletter, såsom ved gennemledning af varmluft eller ved henstand i varmeskab. De voksorter,

10 der anvendes hertil, er sådanne, der er faste ved stuetemperatur og har et smeltepunkt på 90°C eller derunder. Eksempler på sådanne vokstyper er olier og fedtstoffer såsom hydrogeniseret olie ("Lubri Wax®"), bivoks eller carnaubavoks, carbonhydrider såsom paraffiner, eller højere alkoholer,

15 såsom cetylalkohol eller stearylalkohol, højere fedtsyrer, såsom stearinsyre eller palmitinsyre, polyvalente alkoholer, såsom polyethylenglycol, fedtsyreestere, såsom saccharosemonopalmitat eller saccharosetristearat, og sorbitanfedtsyreestere, såsom sorbitanmonostearat, sorbitanmonopalmitat

20 eller sorbitantristearat.

Voksorterne kan anvendes i en mængde på 70% eller mindre, fortrinsvis 5-50% af det pulverformige materiale eller pulver.

Foretrukne eksempler på det pulverformige materiale

25 eller pulveret er uorganiske farvestoffer, stivelsesarter, cellulosearter eller blandinger heraf med farvestoffer. Disse kan afsættes på samme måde som tidligere nævnt.

De således fremstillede tabletter har tydeligere identifikationsmarkeringer end de gængse tabletter og kan poleres

30 for at gøre dem blanke.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil i det følgende blive nærmere forklaret ved hjælp af eksempler, hvor alle angivelser i dele er vægtdele.

0

Eksempel 1Fremstilling af tabletter med prægede markeringer

Lactose 70 dele

Majsstivelse 25 dele

5

Carboxymethylcellulose-

calcium 5 dele

Ovennævnte bestanddele blandes, og til denne blanding sættes 20 dele 5%'s majsstivelsespasta. Massen æltes og tørres derefter til fremstilling af granulat, hvortil der
 10 tilsættes 0,5 del magnesiumstearat ved blanding. Af denne blanding fremstilles tabletter med en diameter på 8 mm og en vægt pr. tablet på 190 mg og præget med tallet "50" (bredde 0,3 mm, dybde 0,15 mm og vinkel 60°) på overfladen med en roterende tabletteringsmaskine.

15 Fremstilling af overtræksopløsning

Polyvinylacetaldiethylaminoacetat 6 dele

Polyethylenglycol 6000 1 del

Titaniumoxid 0,2 del

Methanol 93 dele

20

Ovennævnte bestanddele omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst, så at der fås en overtræksopløsning.

Fremgangsmåde

1,5 kg af tabletterne og 70 g af et afsætningsmateriale, der er en blanding af 100 dele talkum og 1 del FD & C
 25 gul nr. 5 aluminiumlakfarvestof fyldes i en overtrækningsbeholder med en diameter på ca. 30 cm, og beholderen bevæges i 10 minutter, så at afsætningsmaterialet afsættes ensartet i den forsønkede del af det prægede tal. Derefter udtages
 30 tabletterne fra overtrækningsbeholderen, og overskydende afsætningsmateriale fjernes ved sigtning med en nr. 12 sigte. Derefter fyldes tabletterne igen i overtrækningsbeholderen med henblik på overtræk med den nævnte overtræksopløsning efter en

0

gængs metode, til fremstilling af tabletter med en overtræksmængde på ca. 4,1 mg pr. tablet og med det prægede tal farvet rødlig gult, når 600 g af overtrækningsopløsningen er sprøjtet på.

5

Eksempel 2

Fremstilling af overtrækningsopløsning

	Hydroxypropylmethylcellulose	7 dele
	Titaniumoxid	1 del
10	Vand	92 dele

Ovennævnte komponenter omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst som en overtrækningsopløsning.

Fremgangsmåde

10 kg af de samme tabletter, der anvendes i eksempel 1, fyldes i'en "High Coater"[®] (overtrækningsanlæg af gennemstrømnings-tørretypen, HCT-60, fremstillet af Freund Sangyo K.K.), og overtrækningen udføres efter en gængs metode til fremstilling af tabletter med en overtræksmængde på ca. 5,1 mg pr. tablet, når der påsprøjtes 5 kg af den nævnte overtrækningsopløsning. Efter at til- og bortførsel af luft er standset, sættes der til tabletterne 200 g af et afsætningsmateriale, der er fremstillet ved at blande 100 dele kaolin, 3 dele FD & C blå nr. 2-aluminiumlakfarvestof og 10 dele majsstivelse, og overtrækningsanlægget kører i 5 minutter, for at afsætningsmateriale kan afsættes ensartet i den prægede forsænkede figurdel. Derefter fjernes overskydende afsætningsmateriale, ved at beholderen fungerer i 10 minutter, medens der ledes luft igennem ved at tilføre og bortlede luft, hvorved der fås tabletter med det prægede tal farvet blå.

30

Eksempel 3

Fremstilling af overtrækningsopløsning

	Hydroxypropylmethylcellulose-phthalat	5 dele
35	Titaniumoxid	0,3 del
	Methylenchlorid	45 dele
	Ethanol	45 dele

0

Ovennævnte komponenter omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst til en overtræksopløsning.

Fremgangsmåde

10 kg af de samme tabletter, der anvendes i eksempel 1, fyldes i "High Coater"[®] (HCT-60), så at de overtrækkes med samme overtræksopløsning som anvendt i eksempel 2 ved en gangvis fremgangsmåde til fremstilling af tabletter med en overtræksmængde på ca. 2,2 mg pr. tablet, når 2 kg af overtræksopløsningen påsprøjtes. Efter at til- og fraførslen af luft er afbrudt, sættes der til tabletterne 200 g af et afsætningsmateriale, der er fremstillet ved at blande 100 dele kaolin, 3 dele FD & C gul nr. 5 aluminiumlakfarvestof og 20 dele lactose, og beholderen kører i 5 minutter, så at materialet afsættes ensartet på den trykte forsønkede taldel. Derefter arbejder beholderen i yderligere 10 minutter, medens der ledes luft igennem ved at tilføres og bortlede luft for at fjerne overskydende afsætningsmateriale. Derefter overtrækkes tabletterne med 32 kg af den i nærværende eksempel fremstillede overtrækningsopløsning ved gangvis metode, så at der fås tabletter med en overtræksmængde på ca. 23,0 mg pr. tablet og med et trykt tal farvet rødligt. Disse tabletter opfylder prøvespecifikationerne for enterisk overtrukne præparater omtalt i den japanske farmacopé.

25

Eksempel 4

Fremstilling af overtræksopløsning

Overtræksopløsning 1

	Hydroxypropylmethylcellulose	6 dele
	Titaniumoxid	0,3 del
30	Rødt farvestof nr. 103 (The Japanese Standard of Food Additives)	1,5 del
	Polyethylenglycol 400	1,5 del
	Vand	90 dele

Overtræksopløsning 2

35	Hydroxypropylmethylcellulose	7 dele
	Vand	93 dele

0

Ovennævnte komponenter omrøres, indtil de er homogent dispergerede eller opløst, hvorved der fås overtræksopløsning 1 og overtræksopløsning 2.

Fremgangsmåde

5 15 kg af de samme tabletter, der anvendes i eksempel 1, fyldes i "High Coater"[®] (HCT-60), for at blive overtrukket med overtræksopløsning 1 ved en gængs fremgangsmåde, hvorved der fås tabletter med et overtræk på ca. 2,1 mg pr. tablet, når der påsprøjtes 3 kg overtræksopløsning 1. Efter
10 at påfyldning og bortledning af luft er afbrudt, sættes der 300 g talkum til tabletterne, og beholderen arbejder i 5 minutter, så at talkummet afsættes i det forsænkede talafsnit. Beholderen arbejder i yderligere 2 minutter, medens der gennemledes luft ved tilledning og bortledning af luft for at fjerne
15 overskydende talkum. Derefter overtrækkes tabletterne ved hjælp af 1 kg af den nævnte overtræksopløsning 2, hvorved der fås rødligbrune tabletter med et overtræk, der vejer ca. 2,7 mg pr. tablet, og hvorpå der med hvidt er trykt et tal.

Ovenstående arbejdsgang gentages med undtagelse af, at talkummet erstattes med 300 g magnesiumsilicat, magnesiumoxid eller aluminiumhydroxid, hvorved der fås rødbrune tabletter med et påtrykt hvidt tal.

Eksempel 5

Fremstilling af overtræksopløsning

25	Hydroxypropylcellulose	8 dele
	FD & C gult nr. 5 aluminium-	
	lakfarvestof	1 del
	Glycerin	0,5 del
30	Vand	90 dele

Ovennævnte komponenter omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst, hvorved der fås en overtræksopløsning.

Fremgangsmåde

35 10 kg af de samme tabletter, der anvendes i eksempel 1, fyldes i "High-Coater"[®] (HCT-60) for at blive overtrukket med den nævnte overtræksopløsning på gængs måde, så at der fås tabletter med en overtræksmængde på ca. 4,2 mg pr. tablet, når

0

der påsprøjtes 4 kg overtræksopløsning. Efter at tilførsel og bortledning af luft er afbrudt, sættes der til tabletterne 300 g markeringsmateriale, fremstillet ved at blande 100 dele talkum og 4 dele FD & C blå nr. 1 aluminiumlakfarvestof, og beholderen arbejdes i 5 minutter, så at materialet kan blive ensartet afsat i de forsønkede talafsnit. Derefter arbejdes beholderen i yderligere 10 minutter, idet der tilføres og bortledes luft, hvorved der fås rødgule tabletter med blå trykte tal.

10

Eksempel 6

Fremstilling af tabletter med trykt markering

Lactose	70 dele
---------	---------

Majsstivelse	30 dele
--------------	---------

15

FD & C blå nr. 1 aluminiumlakfarvestof	0,5 del
--	---------

Ovennævnte bestanddele blandes, og til blandingen sættes 20 dele 5%'s majsstivelsespasta. De æltes og tørres derefter til fremstilling af granulat. Hertil sættes 0,5 del magnesiumstearat, og der blandes. Af denne blanding fremstilles blå tabletter med en diameter på 8 mm og en vægt pr. tablet på 200 mg med tallet "246" (bredde 0,32 mm, dybde 0,16 mm og vinkel 60°) tryk på overfladen på en roterende tabletmaskine.

25

Fremstilling af overtræksopløsning

Methylcellulose	4 dele
-----------------	--------

Vand	96 dele
------	---------

Ovennævnte bestanddele omrøres, indtil de er opløst, så at der fås en overtræksopløsning.

30

Fremgangsmåde

4 kg tabletter og 170 g tungt magnesiumcarbonat fyldes i en overtræksbeholder med en diameter på ca. 40 cm, og overtræksbeholderen arbejder i 10 minutter, så at det tunge magnesiumcarbonat afsættes ensartet i de forsønkede talafsnit. Derefter indføres et udblæsningsrør, hvis åbne ende er dækket med gaze, i tabletterne for at fjerne overskydende tungt magnesiumcarbonat ved sugning. Tabletterne overtrækkes nu ved

35

0 sprøjtning med 600 g af den nævnte overtræksopløsning på
gængs måde, så at der fås blå tabletter med et hvidt påtrykt
tal.

5 Eksempel 7

Fremstilling af overtræksopløsning

	Hydroxypropylmethylcellulose	6 dele
	Titaniumoxid	0,2 del
	Gult jernoxid	1,5 del
10	Polyethylenglycol 6000	3 dele
	Vand	90 dele

Ovennævnte bestanddele omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst, så at der fås en overtræksopløsning.

15 Fremgangsmåde

Af det i eksempel 1 fremstillede granulat fremstilles tabletter med en diameter på 8,5 mm og en vægt pr. tablet på 210 mg med en trykt delelinie (bredde 0,5 mm, dybde 0,25 mm og vinkel 90°) på overfladen i en roterende tabletmaskine.

20 10 kg af disse tabletter fyldes i "High Coater"[®] (HCT-60) til overtrækning med den nævnte overtræksopløsning på gængs måde, så at der fås tabletter med et overtræk, der vejer ca. 5 mg, når der påsprøjtes 3 kg af overtræksopløsningen. Efter at tilførsel og bortledning af luft er afbrudt, sættes derefter

25 400 g calciumcarbonat til tabletterne, og beholderen arbejder i yderligere 10 minutter, så at calciumcarbonat afsættes ensartet i den trykte forsunkede linie. Derefter arbejder beholderen i yderligere 2 minutter, idet der ledes luft igennem for at fjerne overskydende calciumcarbonat. Derefter overtræk-

30 kes disse tabletter med 1 kg overtræksopløsning som anvendt i eksempel 6 ved gængs metode, så at der fås gulbrune tabletter med et overtræk, der vejer ca. 6 mg pr. tablet, og med en hvid påtrykt linie.

0

Eksempel 8Fremstilling af overtræksopløsning

Overtræksopløsning 1

	Hydroxypropylmethylcellulose	7 dele
5	Jernsesquioxid	2 dele
	Vand	91 dele

Overtræksopløsning 2

	"Eudragit L30D55" [®] (vandig dispersion af methacrylsyre og ethylacrylatcopolymer fremstillet af Röhm Pharma GmbH)	50 dele
10	Vand	50 dele

Ovennævnte komponenter omrøres, indtil de er homogent dispergeret og opløses, hvorved der fås overtræksopløsninger 1 og 2.

Fremgangsmåde

Af det granulat, der fremstilles i eksempel 6, fremstilles tabletter med en diameter på 9 mm og en vægt pr. tablet på 280 mg og med et trykt tal "510" (bredde 0,2 mm, dybde 0,1 mm og vinkel 50°) på overfladen ved hjælp af en roterende tabletmaskine. 12 kg af disse tabletter fyldes i "High Coater"[®] (HCT-60), så at de kan blive overtrukket med overtræksopløsning 1 på gængs måde, så at der fås tabletter med et overtræk på ca. 4 mg pr. tablet, når der påsprøjtes 3 kg af overtræksopløsningen. Efter at tilførsel og bortledning af luft er afbrudt, sættes der 600 g lactose til tabletterne, og beholderen arbejder i 2 minutter for at afsætte lactosen ensartet i den forsønkede del, der danner et tal. Derefter fjernes overskydende lactose ved, at der ledes luft igennem. Disse tabletter overtrækkes derefter med 7 kg overtræksopløsning 2 på gængs måde, hvorved der fås rødbrune tabletter med et overtræk på ca. 2,1 mg pr. tablet og med et hvidt tal.

Ovennævnte procedure gentages, idet der anvendes 600 g hydroxypropylcellulose ("L-HPC"[®] fremstillet af Shinetsu Chemical Co., Ltd.) i stedet for lactosen, hvorved der fås rødbrune tabletter med hvide tal.

Disse tabletter opfylder prøvebetingelserne for en-

0 terisk overtrukne præparater i den japanske farmakopé.

Eksempel 9

Fremstilling af overtræksopløsning

5	Hydroxypropylcellulose	5 dele
	Stearinsyre	0,5 del
	Ethylalkohol	40 dele
	Methylenchlorid	60 dele

10 Ovennævnte komponenter omrøres, indtil de er homogent opløst, så at der fås en overtræksopløsning.

Fremgangsmåde

Af det granulat, der fremstilles i eksempel 1, fremstilles på en roterende tabletmaskine tabletter med en diameter på 10 mm og en vægt pr. tablet på 360 mg med et trykt tal "135" (bredde 0,43 mm, dybde 0,23 mm og vinkel 60°) på overfladen. 15 kg af disse tabletter fyldes i "High Coater"[®] (HCT-60) til overtrækning med den nævnte overtræksopløsning ved gængs teknik, hvorved der fås tabletter med et overtræk på ca. 2 mg pr. tablet, når der påsprøjtes 2,5 kg overtræksopløsning. Når tilførsel og bortledning af luft er afbrudt, sættes der til disse tabletter 500 g af et afsætningsmateriale, der fremstilles ved at sætte ca. 10 dele vand til 100 dele "Mannitol" og 5 dele FD & C gult nr. 5 farvestof, idet de blandes og tørres og formales, og beholderen arbejder i 2 minutter, så at materialet afsættes ensartet i den forsænkede taldel. Derefter arbejder beholderen yderligere ét minut, medens der ledes luft igennem for at fjerne overskydende materiale. Derefter overtrækkes disse tabletter yderligere med 1 kg af overtræksopløsning på gængs måde, så at der fås tabletter med en overtræksmængde på ca. 3 mg pr. tablet og med et rødgult tryk tal.

0

Eksempel 10Fremstilling af overtræksopløsning

	Hydroxypropylmethylcellulose	5 dele
	Jernsesquioxid	1 del
5	Talkum	0,5 del
	Vand	90 dele

Ovennævnte bestanddele omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst, så at der fås en overtræksopløsning.

10 Fremgangsmåde

Af granulatet, der fremstilles i eksempel 1, slås tabletter med en diameter på 8 mm og en vægt pr. tablet på 200 mg og med et tal "124" (bredde 0,36 mm, dybde 0,18 mm og vinkel 60°) præget på overfladen i en roterende tabletteringsmaskine. 12 kg af disse tabletter fyldes i "High Coater"[®] (HCT-60) for at blive overtrukket med overtræksopløsningen ved gængs metode, hvorved der fås tabletter med en overtræksmængde på ca. 1 mg pr. tablet, når der påsprøjtes 1,5 kg af overtræksopløsningen. Efter at tilførsel og bortledning af luft er afbrudt, sættes der til tabletterne 200 g af en blanding af 10 dele talkum og 1 del af en saccharose-fedtsyreester ("DKF-50"[®] fremstillet af Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), og beholderen arbejdes i 3 minutter, så at blandingen afsættes ensartet i det prægede forsønkede tal. Derefter arbejder beholderen i yderligere 1 minut, medens der ledes luft igennem ved at tilføre og bortlede luft for at fjerne overskydende blanding, efterfulgt af gennemledning af varmluft på 90°C i 15 minutter, hvorved der fås rødbrune tabletter med et hvidt præget tal.

30 Ovennævnte procedure gentages, idet der anvendes en hydrogeneteret olie ("Lubri Wax 101"[®] fremstillet af Freund Sanyo K.K.) i stedet for saccharose-fedtsyreesteren, hvorved der fås rødbrune tabletter med et hvidt præget tal.

35

0

Eksempel 11Fremstilling af overtræksopløsning

	Hydroxypropylmethylcellulose	6 dele
	Gult jernoxid	1,5 del
5	Glycerin	0,5 del
	Vand	90 dele

Ovennævnte bestanddele omrøres, indtil der fås en homogen dispersion eller opløsning, der udgør overtræksopløsningen.

10 Fremgangsmåde

15 15 kg af de samme tabletter, der anvendes i eksempel 1, fyldes i "High-Coater"[®] (HCT-60) for at blive overtrukket med overtræksopløsningen ved gængs metode, så at der fås tabletter med en overtræksmængde på ca. 2 mg pr. tablet, når der påsprøjtes 2,5 kg af overtræksopløsningen. Efter at tilførslen og bortledningen af luft er ophørt, sættes der til tabletterne 600 g af en formalet blanding af 5 dele magnesiumcarbonat og 1 del polyethylenglycol 6000, og beholderen arbejder i 2 minutter, så at blandingen afsættes ensartet i det prægede forsunkede tal. Derefter arbejder beholderen i yderligere 1 minut, medens der ledes luft igennem ved at tilføre og bortlede luft for at fjerne overskydende blanding, efterfulgt af gennemledning af varm luft (80°C) i 15 minutter, hvorved der fås gulbrune tabletter med et hvidt præget tal.

25

Eksempel 12Fremstilling af overtræksopløsning

	Hydroxypropylcellulose	7 dele
	FD & C gult nr. 5 aluminium-	
30	lakfarvestof	0,5 del
	Glycerin	0,6 del
	Vand	90 dele

Ovennævnte bestanddele omrøres, indtil de er homogent dispergeret eller opløst, så at der fremstilles en overtræksopløsning.

35 Fremgangsmåde

Af det i eksempel 1 fremstillede granulat fremstilles

0

tabletter med en diameter på 9 mm og en vægt pr. tablet på 280 mg og et præget tal "510" (bredde 0,2 mm, dybde 0,1 mm og vinkel 50°) på overfladen i en roterende tablet maskine. 4 kg af disse tabletter fyldes i en overtræksbeholder med en diameter på ca. 40 cm og overtrækkes med 1,2 kg af overtræksopløsningen ved en gængs metode. Derefter sættes der 180 g af en blanding af 1 del stearinsyre og 1 del magnesiumoxid til tabletterne, og beholderen arbejder i 5 minutter, så at blandingen afsættes ensartet i det prægede forsænkede tal. Derpå

10 indføres et udblæsningsrør, hvis åbne ende dækkes med gaze, i tabletterne for at fjerne overskydende blanding ved hjælp af sugning. De fremkomne tabletter fyldes i et tørrekammer og opvarmes ved 80°C i 5 timer, hvorved der fås rødgyldne tabletter med et hvidt præget tal.

15

20

25

30

35

P A T E N T K R A V.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af tabletter med en deri indpresset markering, k e n d e t e g n e t ved, at man blander og tilvejebringer kontakt mellem tabletter
5 med en indpresset fordybning, der udgør markeringen, og et tørt, pulverformigt materiale, der i farvetone er forskelligt fra tabletdele med indpressede fordybninger, hvorpå man fjerner overskydende pulverformigt materiale, der ikke er blevet afsat i fordybningerne.
- 10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at tabletterne udstyres med et overtræk, efter at det pulverformige materiale er blevet afsat i de indpressede fordybninger.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at tabletterne udstyres med et overtræk, inden
15 det pulverformige materiale afsættes i de indpressede fordybninger.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at det overskydende pulverformige
20 materiale fjernes ved, at der blæses luft gennem et tabletlag.
5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at materialet afsættes under anvendelse af en beholder.
- 25 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at beholderen er af gennemstrømningstypen.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at overskydende pulverformigt materiale fjernes ved samtidig tilførsel til og fjernelse af luft fra en tør-
30 ringsbeholder af gennemstrømningstypen.
8. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det pulverformige materiale er et uorganisk farvemiddel, hydroxypropylcellulose eller stivelse.
- 35 9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at det uorganiske farvemiddel er talkum, magne-

siumcarbonat, magnesiumsilicat, magnesiumoxid eller aluminiumhydroxid.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g -
n e t ved, at det pulverformige materiale omfatter en blan-
5 ding af en voksart, der er fast ved stuetemperatur og har
et smeltepunkt på 90°C eller lavere, og et andet materiale.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 10, k e n d e t e g -
n e t ved, at blandingen indeholder 5-50 vægt-% voks, be-
regnet på vægten af det andet materiale.

10 12. Fremgangsmåde ifølge krav 10 eller 11, k e n -
d e t e g n e t ved, at blandingen opvarmes til 40-90°C
efter dens afsætning i de indpressede fordybninger.