



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013125583/15, 04.11.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.11.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.11.2010 US 61/410,344

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2014 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 20.02.2016 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2009134848 A1, 05.11.2009. WO 2009134848 A1, 05.11.2009. В.Н. Кулезнев, В.К. Гусев "Основы технологии переработки пластмасс", Москва, изд. "Мир", 2006, главы 1,6,11,16,18-20. RU 20011088610 A, 20.04.2003. DE 19841244 A1, 16.03.2000. EP 0353105 A2, 14.03.1990.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.06.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2011/059458 (04.11.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/061780 (10.05.2012)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ГХОШ Соумоджит (US),
ЛЕФЕВР Дидье (US),
ВИСНЕР Брайан (US),
БРАЙТЕНБАХ Йорг (DE),
КЕССЛЕР Томас (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ЭББВИ ИНК. (US),
ЭББВИ ДОЙЧЛАНД ГМБХ УНД КО. КГ
(DE)

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МОНОЛИТНЫХ ТАБЛЕТОК

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу изготовления монолитных таблеток. Способ включает в себя: обеспечение ленты предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции, при этом предварительно сформированные элементы соединены заусенцами и каждый сформированный элемент имеет заданную массу; разрезание соединяющих заусенцев в ленте для получения

разделенных поштучно, предварительно сформированных элементов; прессование разделенных поштучно, предварительно сформированных элементов и удаление заусенцев для получения монолитных таблеток. Способ позволяет получать таблетки с поверхностью, не содержащей шероховатостей и заусенцев. 3 з.п. ф-лы, 3 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013125583/15, 04.11.2011**

(24) Effective date for property rights:
04.11.2011

Priority:

(30) Convention priority:
04.11.2010 US 61/410,344

(43) Application published: **10.12.2014** Bull. № 34

(45) Date of publication: **20.02.2016** Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: **04.06.2013**

(86) PCT application:
US 2011/059458 (04.11.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/061780 (10.05.2012)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**GKhOSh Soumodzhit (US),
LEFEVR Did'e (US),
VISNER Brajan (US),
BRAJTENBAKh Jorg (DE),
KESSLER Tomas (DE)**

(73) Proprietor(s):

**EhBBVI INK. (US),
EhBBVI DOJChLAND GMBKh UND KO. KG
(DE)**

(54) **PRODUCTION OF SOLID PELLETS**

(57) Abstract:

FIELD: process engineering.

SUBSTANCE: invention relates to production of solid pellets. Proposed process comprises the steps that follow. Strip of the preformed elements is produced and processed in the melt composition. Note here that preformed elements are bonded rough edges, each of said elements having the preset mass. Bonding rough

edges are cut off to get separated preformed elements. Said separated preformed elements are compacted and rough edges are removed to get the solid pellets.

EFFECT: pellet surface without roughness or rough edges.

4 cl, 3 dwg

Данная заявка испрашивает приоритет на основании заявки США номер 61/410344, поданной 4 ноября 2010 года, содержание которой включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Представленное изобретение относится к способам изготовления монолитных таблеток с использованием технологии экструзии расплава.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В данной области известны различные способы изготовления таблеток. Широко используемые способы включают исходные материалы в порошковой форме, такие
10 как активный агент и одна или более добавок. Исходные материалы перемешивают, а полученную смесь прессуют в пресс-форме между подвижными пуансонами таблеточного пресса, получая в результате таблетку. Другие способы основаны на последовательности плавления и отвердевания вместо прессования. В данных способах в итоговой таблетке в качестве связующих веществ служат термопластичные полимеры.
15 Для приготовления таблеток исходные материалы, включая термопластичные связующие вещества, активные агенты и необязательно дополнительные добавки, перемешивают, нагревают в экструдере для плавления в однородный экструдат. Экструдат можно дополнительно обработать для получения необходимой формы и размера таблетки, например, с помощью непосредственного введения экструдата в
20 полость надлежащей формы (инжекционного формования). В качестве альтернативы экструдат можно выпускать из экструдера и формовать с использованием каландров, штамповочного пресса и тому подобного.

Недостаток способов, требующих формования экструдата, состоит в том, что стадия формования оставляет метки на готовых таблетках. Например, после каландрирования
25 таблетки могут соединяться после разделения за счет так называемых заусенцев (также упоминаемых как шероховатости). Даже после разделения таблеток с помощью дополнительных процессов, таких как разрезание заусенцев, трудно полностью удалять их. Аналогичным образом таблетки, образованные посредством инжекционного формования, также обычно имеют заусенцы в результате того, что для освобождения
30 таблеток необходимо открыть полость инжекционного формования. По этой причине стенка формовочной полости обычно образована двумя или более составляющими стенками, которые во время стадии формования образуют замкнутую полость и удаляются для высвобождения формованной таблетки. Поскольку трудно создать абсолютно гладкую поверхность в областях, где составляющие стенки во время
35 инжекционного формования контактируют друг с другом, экструдат также может проникать в данные области, приводя к заусенцам или по меньшей мере к видимым гребням («шероховатостям») на поверхности готовой таблетки. Однако заусенцы или гребни эстетически неприемлемы и могут изменять профиль освобождения активных агентов, например, посредством изменения площади или формы поверхности таблетки.
40 В случае, когда таблетка должна быть проглочена высшим организмом, заусенцы или гребни могут даже быть опасными за счет ранения ротовой полости или пищевода или создания иных помех для проглатывания таблетки.

Следовательно, заусенцы (например, шероховатости) необходимо удалять. Существующие способы включают отрезание заусенцев или уменьшение их объема
45 посредством шлифовки поверхности таблеток с помощью способов, таких как галтовка. Однако разрезание или галтовка могут быть неэффективными для полного удаления мешающих заусенцев или гребней, но наоборот оставляют их остатки, зачастую видимые в виде неровных пятен на поверхности. Более того, в случае таблеток, изготовленных

из ударостойких материалов, галтовка является неэффективной. Существует возможность охлаждения таблеток до температур, когда материал таблеток становится достаточно хрупким, чтобы обеспечить возможность удаления заусенцев посредством галтовки. Однако проведение процедуры галтовки при низкой температуре повышает
 5 опасность конденсации влаги на поверхности таблеток, которая может влиять на форму таблетки, вызывать распад ингредиентов или влиять на срок хранения таблетки. Так как подобные результаты являются неприемлемыми, галтовка при низких температурах требует строгого регулирования внешней влаги, соответственно делая изготовление таблеток более трудным и более дорогим. Вследствие этого существует потребность
 10 в способе получения таблеток, имеющих допустимо равномерные поверхности таблетки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неожиданно в представленном изобретении было обнаружено, что упомянутых выше в разделе «Уровня техники» проблем можно избежать и можно изготовить
 15 таблетки с превосходными характеристиками поверхности, если экструдат прессуют между пуансонами таблетирующего пресса. Конкретно способы представленного изобретения предусматривают регулирование однородности содержания каждой разовой дозы твердой лекарственной формы. Однородность содержимого представляет собой возможность доставки дозы повторяемым образом согласно фармакопее США. Способы представленного изобретения обеспечивают гибкость в терминах обеспечения
 20 лекарственных форм с наличием более стандартных форм, которые были прежде недостижимы при использовании методик экструзии расплава.

В одном варианте осуществления представленное изобретение относится к способу изготовления монолитной таблетки. Способ включает стадии:

a) обеспечения обработанной в расплаве композиции, заключающей в себе по меньшей
 25 мере один активный агент и по меньшей мере одно термопластичное связующее вещество;

b) загрузки предварительно заданного количества по массе обработанной в расплаве смеси в полость пресс-формы;

c) прессования обработанной в расплаве композиции для одновременного
 30 формования и удаления заусенцев с композиции с образованием монолитной таблетки, используя оборудование для прессования; и

d) выдачи монолитной таблетки из пресс-формы.

Полость пресс-формы соответствующим образом расположена между пуансонами
 внутри таблетирующего пресса.

В одном объекте обработанная в расплаве композиция становится пластично
 35 деформируемой за счет нагревания перед прессованием. В еще одном объекте обработанная в расплаве композиция не нуждается в повторном нагревании перед прессованием.

Обработка в расплаве композиции может включать пластификацию композиции,
 40 заключающей в себе по меньшей мере один активный агент и по меньшей мере одно термопластичное связующее вещество, за счет нагревания и/или деформирования под действием боковых сдвигов для получения расплава и пропускания расплава через по меньшей мере одно отверстие.

Обработанную в расплаве композицию соответствующим образом изготавливают
 45 посредством экструзии расплава или инъекционного формования.

В одном объекте частицы обработанной в расплаве композиции подают под действием
 силы тяжести или за счет давления в полость пресс-формы.

Обеспечение частиц обработанной в расплаве композиции может включать

каландрированные предварительно сформированные чечевицеобразные частицы, горячую сферонизацию, холодную пеллетизацию или криоизмельчение.

В еще одном объекте предоставлены предварительно сформированные элементы обработанной в расплаве композиции, каждое из которых имеет предварительно заданную массу, при этом в полость пресс-формы загружают предварительно заданное количество предварительно сформированных элементов.

В еще одном объекте количество предварительно сформированных элементов, подлежащих загрузке в полость пресс-формы, составляет единицу.

В еще одном объекте обеспечение предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве смеси включает процесс каландрирования.

Обеспечение предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве смеси может включать процесс каландрирования для получения ленты предварительно сформированных элементов, при этом предварительно сформированные элементы соединены заусенцами; с последующим разрезанием ленты на отдельные предварительно сформированные элементы или полосы предварительно сформированных элементов перед подачей предварительно сформированных элементов в полость пресс-формы.

В варианте осуществления предоставлена лента предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве смеси, причем каждый из предварительно сформированных элементов имеет предварительно заданную массу, при этом предварительно сформированные элементы соединены заусенцами, предварительно сформированный элемент отрезают от ленты и загружают в полость пресс-формы.

Действие разрезания и загрузки может быть синхронизировано с действием продвижения оборудования для прессования или с продвижением экструдированной ленты.

В еще одном объекте разрезание и каландрирование синхронизировано с действием продвижения оборудования для прессования или с продвижением экструдированной ленты.

Обеспечение ленты предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции может включать процесс каландрирования.

В еще одном объекте ленту предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции разматывают из катушки.

Лента может содержать единственный ряд предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции, или лента может содержать более чем один ряд предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции. Ленту можно разрезать на множество однорядных лент.

В еще одном объекте обработанную в расплаве композицию повторно нагревают до температуры или выше температуры размягчения композиции.

В еще одном объекте полость пресс-формы или система подачи снабжена средством регулирования температуры.

В еще одном объекте по меньшей мере один пуансон имеет поверхность пресс-формы рельефную или с гравировкой.

Во втором варианте осуществления предоставлен способ изготовления монолитных таблеток. Способ включает стадии:

а) обеспечения ленты предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции, при этом предварительно сформированные элементы в указанной ленте соединены заусенцами, причем каждый предварительно сформированный элемент имеет предварительно заданную массу,

б) разрезания соединяющих заусенцев для получения разделенных поштучно или

единичных предварительно сформированных элементов, и

с) прессования разделенных поштучно предварительно сформированных элементов для одновременного формования и удаления заусенцев для формирования монолитных таблеток.

5 В способе выше разрезание и удаление заусенцев выполняют последовательно. Например, удаление заусенца может быть выполнено посредством помещения единственного, предварительно сформированного элемента в пресс для одновременного формования и удаления заусенца с элемента. В качестве альтернативы в способе выше разрезание и удаление заусенцев выполняют одновременно.

10 В способе выше разрезание и удаление заусенцев выполняют с использованием средства, выбранного среди механического средства, лазерного луча или водяной струи. В качестве альтернативы в способе выше разрезание и удаление заусенцев выполняют с использованием ротационного режущего инструмента.

15 В способе выше разрезание и удаление заусенцев выполняют с использованием автоматизированной системы непосредственно на охлаждающей ленте конвейера после каландрирования и в то время, когда производственная линия находится в движении.

В способе выше, разрезание и удаление заусенцев выполняют с использованием галтовки ниже точки затвердевания обработанной в расплаве композиции.

20 В способе выше, разрезание и удаление заусенцев выполняют посредством дробеструйной очистки. Более конкретно дробеструйную очистку проводят с использованием струи фармацевтически приемлемых частиц.

В способе выше, разделение и удаление заусенцев выполняют посредством галтовки при температуре ниже точки затвердевания обработанной в расплаве композиции.

25 В способе выше, разделение и удаление заусенцев выполняют посредством галтовки под ультразвуком.

В способе выше, разделение и удаление заусенцев выполняют посредством кратковременного воздействия пара, воды или подходящего растворителя.

Предварительно сформированные элементы, используемые в способах представленного изобретения, могут быть в виде цилиндра с полусферическими
30 оконечностями.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

35 Фигура 1 показывает двухстадийный процесс разрезания, который может быть использован в соответствии со способами представленного изобретения. Более конкретно, как показано на фигуре для отрезания предварительно сформированных элементов от ленты, могут быть использованы прорезные фрезы, а для удаления заусенцев с предварительно сформированных элементов могут быть использованы зуборезные фрезы. Прорезные фрезы и зуборезные фрезы могут быть использованы последовательно и могут быть использованы в ручном способе или в качестве части непрерывной производственной линии.

40 Фигура 2 представляет собой общий схематичный набросок способа представленного изобретения. Начиная с первого блока фигуры, смесь ингредиентов, которая включает один или более активных ингредиентов и по меньшей мере одно термопластичное связующее вещество (ПЕО), предоставляют, а затем загружают в экструдер расплава для обеспечения экструдата. Обработанную в расплаве композицию затем разрезают
45 с предварительно заданной массой. Разрезанную, обработанную в расплаве композицию затем необязательно можно нагревать. Если не нагревают, тогда экструдат спрессовывают в оборудовании для прессования. В результате прессования обработанную в расплаве композицию формуют в монолитную композицию с удалением

заусенцев. На монолитную композицию необязательно можно нанести покрытие.

Фигура 3 показывает одновременное формование и снятие заусенцев, которые происходят во время прессования обработанной в расплаве композиции с образованием монолитной таблетки согласно способам представленного изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

Заголовки разделов, которые используются в данном разделе и во всем раскрытии данного документа, не предназначены для ограничения.

Как используется в данном документе, единственные формы «a», «an» и «the» включают множественные объекты ссылки, если только из контекста не следует иное. Для перечисления рядов чисел в данном документе явно предполагаются с той же самой степенью точности каждое промежуточное число между ними. Например, для диапазона 6-9 в дополнение к 6 и 9 предполагаются числа 7 и 8, а для диапазона 6,0-7,0 явно предполагаются числа 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 и 7,0.

Как используется в данном документе, термин «около» используется в виде синонима с термином «приблизительно». Иллюстративно применение термина «около» обозначает значения немного за пределами перечисленных значений, а именно плюс или минус 10%. Подобные дозировки соответственно охватываются рамками пунктов формулы изобретения, излагающих термины «около» и «приблизительно».

Термин «активный агент», как используется в данном документе, относится к одному или более химическим соединениям (или их фармацевтически приемлемым солям), которые демонстрируют определенные фармакологические действия на объект и вводятся для этой цели. Термин «активный агент», «активный ингредиент» и «лекарственное средство» используются в данном документе взаимозаменяемо. Форма активного агента, используемого для приготовления лекарственных форм представленного раскрытия, не является определяющей. Например, активный агент, используемый в способе представленного изобретения, может быть аморфным или кристаллическим. Кристаллическая природа активного агента может быть обнаружена с использованием анализа порошковой рентгеновской дифракции, посредством дифференциальной сканирующей калориметрии или любых других методик, известных в данной области. Примеры активных агентов, которые могут быть использованы в представленном изобретении.

Примеры активных агентов, которые могут быть использованы в представленном изобретении, включают:

болеутоляющие средства, такие как, опиоиды, алкалоиды природного опиума, алкалоиды полусинтетического опиума, морфин, опиум, гидроморфин, никоморфин, оксикодон, дигидрокодеин, диаморфин, папаверетум, кодеин, производные фенилпиперидина, кетобемидон, петидин, фентанил, производные дифенилпропиламина, декстроморамид, пиритрамид, декстропропаксифен, безитрамид, метадон, производные бензоморфана, пентазоцин, феназоцин, производные орипавина, бупренорфин, производные морфинана, буторфанол, нальбуфин, тилидин, трамадол, дезоцин, салициловая кислота и производные, ацетилсалициловая кислота, алоксиприн, холинсалицилат, салицилат натрия, салициламид, сальсалат, этензамид, морфолин салицилат, дипироцетил, бенорилат, дифлунизал, салицилат калия, гуацетизал, карбасалат кальция, имидазол салицилат, пиразолоны, феназон, метамизол натрия, аминафеназон, пропифеназон, нифеназон, анилиды, парацетамол, фенацетин, буцетин, пропацетамол, другие болеутоляющие средства и жаропонижающие, римазолиум, глафенин, флоктафенин, виминол, нефопам, флупиртин, зиконотид, аллилпродин,

продин, альфапродин, бетапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, клонитазен, диампромид, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леваллорфан, левофенацилморфан, леворфанола, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метапон, морфин, мирофин, налбулфин, нарцеин, никоморфин, норпибанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папвертум, паладон, пентазоцин, фенадоксон, феназоцин, феноморфан, фенотеридин, пиминодин, пропирам, пропоксифен, суфентанил, тапенадол, тилидин и трамадол;

обезболивающие средства, такие как, например, эфиры, диэтилэфир, винилэфир, галогенированные углеводороды, галотан, хлороформ, метоксифлуран, энфлуран, трихлорэтилен, изофлуран, десфлуран, севофлуран, барбитураты, метогекситал, гексобарбитал, тиопентал, наркобарбитал, опиоидные обезболивающие средства, фентанил, альфентанил, суфентанил, фенотеридин, анилеридин, ремифентанил, другие общие обезболивающие средства, дроперидол, кетамин, пропанидид, алфаксалон, этомидат, пропофол, гидроксимасляная кислота, закись азота, эскетамин, ксенон, сложные эфиры аминобензойной кислоты, метабутетамин, прокаин, тетракаин, хлорпрокаин, бензокаин, амиды, бупивакаин, лидокаин, мепивакаин, прилокаин, бутанилкаин, цинхокаин, этидокаин, артикаин, ропивакаин, левобупивакаин, сложные эфиры бензойной кислоты, кокаин, другие местные обезболивающие средства, этилхлорид, диклонин, фенол, капсаицин;

противоэпилептические лекарственные вещества, такие как, например, барбитураты и производные, метилфенобарбитал, фенобарбитал, примидон, барбексаклон, метарбитал, производные гидантоина, этотонин, фенитонин, амино(дифенилгидантоин) валериановая кислота, мефенитонин, фосфенитонин, производные оксазолидина, параметадион, триметадион, этадион, производные сукцинимиды, этосуксимид, фенсуксимид, месуксимид, производные бензодиазепина, клоназепам, производные карбоксамида, карбамазепин, окскарбазепин, руфинамид, производные жирных кислот, вальпроовая кислота, вальпромид, аминомасляная кислота, вигабатрин, прогабид, тиагабин, другие противоэпилептические средства, султиам, фенацетид, ламотригин, фелбамат, топирамат, габапентин, фенетурин, леветирацетам, зонизамид, прегабалин, стирипентол, лакозамид, бекламид;

антипсихотические лекарственные вещества, такие как, например, фенотиазины с алифатической боковой цепью, хлорпромазин, левомепромазин, промазин, ацепромазин, трифлупромазин, циамемазин, хлорпроэтазин, фенотиазины с пиперазиновой структурой, дикиразин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, тиопропазат, трифлуоперазин, ацетофеназин, тиопроперазин, бутаперазин, перазин, фенотиазины с пиперидиновой структурой, перидазин, тиоридазин, мезоридазин, пипотиазин, производные бутирофенона, галоперидол, трифлуперидол, мелперон, моперон, пипамперон, бромперидол, бенперидол, дроперидол, флуанизон, производные индола, оксипертин, молиндон, сертиндол, запразидон, производные тиоксантена, флупентиксол, клопентиксол, хлорпротиксен, тиотиксен, зуклопентиксол, производные дифенилбутилпиперидина, флуспирилен, пимозид, пенфлуридол, диазепины, оксазепины и тиазепины, локсапин, клозапин, оланзапин, кветиапин, нейролептические средства при поздней дискинезии, тетрабеназин, бензамиды, сульпирид, сультоприд, тиоприд, ремоксиприд, амисульприд, вералиприд, левосульпирид, соль лития, другие антипсихотические средства, протипендил, рисперидон, клотиапин, мозапрамин, зотепин,

арипипразол, палиперидон;

снотворные и снотворные лекарственные вещества, такие как, например, барбитураты, пентобарбитал, амобарбитал, бутобарбитал, барбитал, апробарбитал, секобарбитал, талбутал, винилбитал, винбарбитал, циклобарбитал, гептабарбитал, репозал, метогекситал, гексобарбитал, тиопентал, эталлобарбитал, аллобарбитал, проксибарбал, альдегиды и производные, хлоралгидрат, хлоралодол, ацетилглицинамидхлоралгидрат, дихлоралфеназон, парaldeгид, производные бензодиазепинэмепрониума, флуразепам, нитразепам, флунитразепам, эстазолам, триазолам, лорметазепам, темазепам, мидазолам, бротизолам, квиазепам, лопразолам, доксефазепам, цинолазепам, производные пиперидиндиона, глутетимид, метиприлон, пиритилдион, относящиеся к бензодиазепину лекарственные средства, зопиклон, золпидем, залеплон, рамелтеон, другие снотворные и седативные лекарственные средства, метаквалон, клометиазол, бромизовал, карбромал, скополамин, пропиомазин, триклофос, этхлорвинол, валериан, гексапропимат, бромиды, апронал, валноктамид, метил, ниапразин, мелатонин, дексмедетомидин, дипиперониламиноэтанол;

анксиолитические лекарственные вещества, такие как, например, производные бензодиазепа, диазепам, хлордiazепоксид, медазепам, оксазепам, калия хлоразепат, лоразепам, адиназолам, бромазепам, клобазам, кетазолам, празепам, алпразолам, галазепам, пиназепам, камазепам, нордазепам, флудиазепам, этил лофлазепат, этизолам, клотиазепам, клоксазолам, тофизолам, производные дифенилметана, гидроксизин, каптодиам, карбаматы, мепробамат, эмилкамат, мебутамат, производные дибензобицикло-октадиена, бензоктамин, производные азаспиродекандиона, буспирон, другие анксиолитические лекарственные средства, мефеноксалон, гедокамил, этифоксин;

Антидепрессанты, такие как, например, трициклические антидепрессанты, неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов, дезипрамин, имипрамин, имипраминоксид, хломипрамин, опипрамол, тримипрамин, лофепрамин, дибензепин, амитриптилин, нортриптилин, протриптилин, доксефин, иприндол, мелитрацен, бутриптилин, досулепин, амоксапин, диметрацин, аминептин, мапротилин, квинупрамин, избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, зимельдин, флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, алапроклат, флувоксамин, этоперидон, эскиталопрам, ингибиторы моноаминоксидазы неселективные, изокарбоксазид, ниаламид, фенелзин, транилципромин, ипрониазид, ипроклозид, ингибиторы моноаминоксидазы А, моклобемид, толоксатон, другие антидепрессорные лекарственные средства, окситриптан, триптофан, миансерин, номифензин, тразодон, нефазодон, минаприн, бифемелан, вилоксазин, оксафлоран, миртазапин, медилоксамин, тианептин, пивагабин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, гепирон, дулоксетин, агомелатин, десвенлафаксин, симпатомиметические средства центрального действия, амфетамин, дексамфетамин, метамфетамин, метилфенидат, пемолин, фенкамфамин, модафинил, фенотолон, атомоксетин, фенетиллин, производные ксантина, каффеин, пропентофиллин, другие психостимулирующие средства и ноотропные вещества, меклофеноксат, пиритинол, пирацетам, деанол, фипексид, цитиколин, оксирацетам, пирисуданол, линопирдин, низофенон, анирацетам, ацетилкарнитин, идебенон, пролинтан, пипрадрол, прамирацетам, адрафинил, винроцетин;

лекарственные вещества, используемые при болезнях привыкания, такие как, например, никотин, бупропион, варениклин, дисульфирам, кальция карбимид, акампрозат, налтрексон, бупренорфин, метадон, левацетилметадол, лофексидин. Противоукачивающие лекарственные вещества, такие как, например, беттагистин, циннаризин, флунаризин, ацетиллейцин, другие лекарственные средства для нервной

системы, ганглиозиды и производные ганглиозидов, тирилазад, рилузол, ксалипроден, гидроксимасляная кислота, амифампридин; дополнительные лекарственные средства, такие как этилморфин, кодеин, опиум алкалоиды с морфином, норметадон, носкапин, фолкодин, декстрометорфан, тебакон, димеморфан, ацетилдигидрокодеин, бензонатат, бенпроперин, клобутинол, изоаминил, пентоксиверин, оксоламин, окселадин, клофеданол, пипазетат, бибензониум бромид, бутамират, федринат, зипепрол, дибунат, дроксипропин, преноксидиазин, дропропизин, клоперастин, мепротиксол, пиперидион, типепидин, морклофон, непиналон, леводропропизин, диметоксанат, агонисты/антагонисты опиоидов, такие как циклазонин, аналоги опиатов, такие как дезоморфин;

противовоспалительные и противоревматические лекарственные вещества, такие как, например, бутилпиразолидины, фенилбутазон, мофебутазон, оксифенбутазон, клофезон, кебузон, производные уксусной кислоты и родственные вещества, индометацин, сулиндак, толметин, зомепирак, диклофенак, алклофенак, бумадизон, этодолак, лоназолак, фентиазак, ацетеметацин, дифенпирамид, оксаметацин, проглуметацин, кеторолак, ацеклофенак, буфексмак, оксикамы, пироксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, мелоксикам, производные пропионовой кислоты, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, фенпрофен, фенбуфен, беноксапрофен, супрофен, пирпрофен, флурбипрофен, индопрофен, тиапрофеновая кислота, оксапрозин, ибупроксам, дексипрофен, флуноксапрофен, алминопрофен, декскетопрофен, фенаматы, мефенаминовая кислота, толфенаминовая кислота, флуфенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, коксибы, цефекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, набуметон, нифлуминовая кислота, азапропазон, глюкозамин, бензидамин, глюкозаминогликан полисульфат, проквуазон, орготеин, нимесулид, фепразон, диацереин, морнифлумат, тенидап, оксацепрол, хондроитина сульфат, фепразон, дипироцетил, ацетилсалициловая кислота, квуинолины, оксидинхофен, препараты золота, натрия ауротиомалат, натрия ауротиосульфат, ауранофин, ауротиоглюкоза, ауротиопрол, пеницилламин, буцилламин;

противомигренозные лекарственные вещества, такие как, например, эргоалкалоиды, дигидроэрготамин, эрготамин, метизэргид, лисурид, производные кортикостероидов, флумедроксон, избирательные агонисты серотонина (5HT₁), суматриптан, наратриптан, золмитриптан, ризатриптан, алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, другие противомигренозные препараты, пизотифен, клонидин, ипразохром, диметотиазин, оксеторон;

антихолинергические лекарственные вещества, такие как, например, тертиариамин, тригексифенидил, бипериден, метиксен, проциклидин, профенамин, дексетимид, фенглутаримид, мазатикол, бомаприн, тропатепин, эфиры химически близкие антигистаминным препаратам, этанаутин, орфенадрин (хлорид), эфиры тропина или производных тропина, бензатропин, этибензатропин;

допаминергические активные вещества, такие как, например, допа и производные допы, леводопа, мелеводопа, этилеводопа, производные адамантана, амантадин, агонисты допамина, бромокриптин, перголид, дигидроэргокриптин мезилат, ропинирол, прамипексол, каберголин, апоморфин, пирибедил, ротиготин, моноамин, ингибиторы оксидазы В, селегилин, расагилин, другие допаминергические агенты, толкапон, энтакapon, будипин;

лекарственные вещества против слабоумия, такие как, например, антихолинэстеразные препараты, такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин, другие лекарственные средства против слабоумия, мемантин, гинкго билоба; и другие лекарственные вещества для нервной системы, такие как, например,

парасимпатомиметики, антихолинэстеразы, неостигмин, пиридостигмин, дистигмин, амбенониум, сложные холиновые эфиры, карбахол, бетанехол, другие парасимпатомиметики, пилокарпин, холин алфосцерат.

Примеры других активных агентов включают антибиотики, болеутоляющие средства, вакцины, противодиабетические агенты, противогрибковые агенты, противоопухолевые агенты, противопаркинсонические агенты, противовирусные агенты (такие как, например, ампренавир (агенераза), атазанавир (реатаз), фосампренавир (лексива), индинавир (криксиван), лопинавир, ритонавир (норвир), нелфинавир (вирацепт), саквинавир (инвирара), типранавир (аптивус), брекканавир, дарунавир (презиста)), средства, подавляющие аппетит, модификаторы биологического отклика, сердечно-сосудистые агенты, стимуляторы центральной нервной системы, химиотерапевтические агенты (такие как, например, эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, aV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, aZD 6244 (ARRY-142886), aMN-107, TKI-258, GSK461364, aZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, aRQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, aT-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор EGFR TK, ингибитор киназы aurora, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор Bcl-xl, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP (такой как, например, PJ34, aG14699, aG14361, CEP-6800, CEP -8983, INO-1001, KU59436, BSI-201, GPI 21016, GPI 15427 или AZD2281), ингибитор Cdk, ингибитор EGFR TK, ингибитор IGFR-TK, анти-HGF антитело, ингибиторы PI3 киназы, ингибитор АКТ, ингибитор JAK/STAT, ингибитор checkpoint-1 или 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (mek), антитело VEGF ловушки, пеметрексед, эрлотиниб, дасатаниб, нилотиниб, декатаниб, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, Lep-etu, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб, занолимумаб, едотекарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-1-TM-601, aLT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, лукантон, LY 317615, неурадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанел, атрасентан, Xr 311, ромидеспин, aDS-100380, хламидоцин, JNJ-16241199, этопосид, гемситабин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, 5'-деокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селициклиб; PD0325901, aZD-6244, капецитабин, L-глутаминовая кислота, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил)этил]-бензоил]-, соль динатрия, гептагидрат, камртотецин, иринотекан; PEG-меченый иринотекан, тамоксифен, торемифен цитрат, анастразол, эксеместан, летрозол, DES (диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258, ваталаниб, aG-013736, aVE-0005, гозерелин ацетат, леупролид ацетат, трипторелин памоат, медроксипрогестерон ацетат, гидроксипрогестерон капроат, мегестрол ацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестрол ацетат, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, aBX-EGF антитело, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниб, амифостин, NVP-ЛАQ824, субероил аналдид гидроксамовая кислота, вальпроевая кислота, трихостатин А, FK-228, SU11248, зорафениб, KRN951, аминоклутетимид, амзакрин, анагредид, L-аспарагиназа, вакцина Кальметта-Герена (BCG), блеомицин, бузерелин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстилбестрол, эпирубицин, флударабин, флуорокортизон, флуоксиместерон, флутамид, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, меклоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин,

памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевая кислота, фенилаланин мустард, урацил мустард, эстрамустин, алтретамин, флоксуридин, 5-деооксиуридин, цитозин арабинозид, 6-меркаптопурин, деоксикоформицин, калцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, 5 винорелбин, топотекан, разоксин, маримастан, COL-3, неовастан, BMS-275291, сквуаламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, gefitinib, бортезомиб, паклитаксел, 10 не содержащий кремофор паклитаксел, доцетаксел, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-O-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, темсиролимуc, aP-23573, pAD001, aBT-578, BC-210, LY294002, LY292223, 15 LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстим, дарбепоедин, эритропоэдин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пегилированный интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2a, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, 20 азацитидин, PEG-L-аспарагиназа, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью трансретиноевая кислота, кетоконазол, интерлейкин-2, мегестрол, иммуноглобулин, нитроген мустард, метилпреднизолон, ибритгумомаб тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тозитумомаб, арзеник триоксид, кортизон, эдитронат, митотан, 25 циклосорин, липозомал даунорубин, эдвина-аспарагиназа, стронтиум 89, казопитант, нетупитант, антагонисты рецептора NK-1, палонозетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, алпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранизетрон, ондансетрон, долазетрон, тропизетрон, пегфилграстим, эритропоэдин, эпоэдин альфа 30 и дарбепоедин альфа), контрацептические средства, пищевые добавки, витамины, минералы, липиды, сахараиды, металлы, аминокислоты (и прекурсоры), нуклеиновые кислоты и прекурсоры, контрастные вещества, диагностические вещества, агонисты допаминовых рецепторов, агенты эректильной дисфункции, половой фактор, гастроинтестинальные агенты, гормоны, иммуномодуляторы, противодиабетические 35 средства, стабилизаторы тучных клеток, мышечные релаксанты, питательные вещества, глазные средства, остеопорозные средства, дыхательные средства, средства для кожи и слизистой оболочки, средства отказа от курения, стероиды, средства для мочевыводящих путей, вызывающие релаксацию матки вещества, вагинальные агенты, сосудорасширяющие средства, антигипертензивные вещества, гипертироиды, 40 антигипертироиды, противоастматические средства и средства от головокружения.

Как используется в данном документе, термин «разрезание» относится к любому процессу, который подходит для разделения одного компонента на два компонента. Например, разрезание может включать разделение двух предварительно сформированных элементов, соединенных заусенцами, на два разделенных поштучно 45 или единичных предварительно сформированных элемента (соответственно образуя два отдельных, предварительно сформированных элемента) за счет разделения или удаления соединяющих заусенцев. Разрезание может включать применение лезвия или лезвиеобразного устройства.

Как используется в данном документе, термин «температура перехода в стеклообразное состояние» или « T_g » относится к температуре, при которой аморфный твердый элемент становится мягким при нагревании или хрупким при охлаждении. Более конкретно, когда температура полимера падает ниже T_g , он ведет себя все более хрупким образом. Когда температура повышается выше T_g , полимер становится более резиноподобным. В общем, значения T_g сильно ниже комнатной температуры определяют область эластомеров, а значения выше комнатной температуры определяют жесткие, структурные полимеры.

Как используется в данном документе, термин «монолитная», когда используется в связи с термином «таблетка», относится к таблетке, состоящей из одного непрерывного блока твердого элемента, имеющего по меньшей мере один размер, который составляет более чем 5 миллиметров. В отличие от «монолитных таблеток», таблетки «из множества частиц» состоят из множества дискретных субъединиц. Данные субъединицы разделены, например, границами зерен. Подобные таблетки, хотя по внешнему виду составляющие один блок твердого элемента, обычно распадаются в желудке или в кишечнике, одновременно или последовательно высвобождая посредством этого отдельные субъединицы. В качестве альтернативы для эродирующей матрицы материалы высвобождаются с предварительно заданной скоростью.

«Фармацевтически приемлемые» относится в широком смысле к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями объекта без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеряемых с разумным соотношением пользы/риска.

Как используется в данном документе, термин «температура размягчения» относится к температуре (или температурному диапазону) выше температуры перехода в стеклообразное состояние или точки плавления полукристаллического домена, когда материал становится термопластичным.

Термин «объект» относится к животному. В одном объекте животным является млекопитающее, включая человека или не являющееся человеком. Термины «пациент» и «объект» можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

Как используется в данном документе, термин «термопластичный» при описании связующего вещества или полимера относится к одному или более материалам, которые плавятся и/или размягчаются при применении нагревания, обеспечивая возможность формования, сохраняя в то же время хорошую химическую стабильность.

Иллюстративные фармацевтически приемлемые термопластичные полимеры, которые могут быть использованы в представленном изобретении, включают (1) гомополимеры и сополимеры N-винил лактамов, особенно гомополимеры и сополимеры N-винил пирролидона, например, поливинилпирролидон (PVP), сополимеры N-винил пирролидона и винил ацетата или винил пропионата; (2) сложные эфиры целлюлозы и эфиры целлюлозы, в частности метилцеллюлозу и этилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозы, в частности гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиалкилалкилцеллюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу, фталаты или сукцинаты целлюлозы, в частности ацетатфталат целлюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы или ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (3) высокомолекулярные полиалкиленовые оксиды, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, (4) привитые сополимеры

поливинилспирта-полиэтиленгликоля (имеющиеся на рынке как Колликоат® ИР от BASF AG, Людвигшафен, Германия); (5) полиакрилаты и полиметакрилаты, такие как сополимеры метакриловой кислоты/этилакрилата, сополимеры метакриловой кислоты/метилметакрилата, сополимеры бутилметакрилата/2-диметиламиноэтилметакрилата, поли(гидроксикарбоксилат) (5), поли(гидроксикарбоксилат); (6) полиакриламиды; (7) винилацетат полимеры, такие как сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты, частично гидролизированный поливинилацетат (также упоминаемый как частично омыленный «поливинилспирт»); (8) поливинилспирт; (9) олиго- и полисахариды, такие как каррагенаны, галактоманнаны и ксантановая камедь, или их смеси из одного или более. В одном объекте представленного изобретения термопластичное связующее вещество представляет собой фармацевтически приемлемый полимер, такой как поли(этиленоксид).

II. Способы изготовления монолитных таблеток

A. Применение прессования с разделенными по одному каландрированными

полупродуктами

В одном варианте осуществления представленное изобретение относится к способу изготовления монолитной таблетки. Способ включает стадии:

а) обеспечения обработанной в расплаве композиции, содержащей смесь по меньшей мере одного активного агента и по меньшей мере одного термопластичного связующего вещества;

б) загрузки или введения предварительно заданного количества по массе обработанной в расплаве композиции в полость пресс-формы;

с) прессования обработанной в расплаве композиции для формования и удаления заусенцев с композиции в монолитную таблетку с использованием оборудования для прессования; и

д) выдачи монолитной таблетки, имеющей форму итоговой таблетки, из пресс-формы.

На стадии а) способа представленного изобретения предоставлена обработанная в расплаве композиция, заключающая в себе смесь по меньшей мере одного активного агента и по меньшей мере одного термопластичного связующего вещества. Способы и методики получения подобной обработанной в расплаве композиции, например, посредством экструзии расплава или инъекционного формования, хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области. Например, подобная обработанная в расплаве композиция, содержащая смесь по меньшей мере одного активного агента и по меньшей мере одного термопластичного агента, может быть получена посредством перемешивания по меньшей мере одного активного агента (активных агентов) и по меньшей мере одного термопластичного связующего вещества (связующих веществ) с образованием смеси. Смесь нагревают до плавления, а затем гомогенизируют для обеспечения однородного расплава. Затем данный однородный расплав охлаждают. Процесс обеспечения обработанной в расплаве композиции может включать пластификацию композиции, заключающей в себе по меньшей мере один активный агент и по меньшей мере одно термопластичное связующее вещество, посредством нагревания и/или деформирования под действием боковых сдвигов для получения расплава, а затем пропускания расплава через по меньшей мере одно отверстие.

Как упоминалось ранее в данном документе, методики экструзии расплава и методики инъекционного формования хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области. Конкретно экструзия расплава включает перемешивание или замешивание нагретой смеси в экструдере. Подходящие экструдеры для нагревания и замешивания нагретой смеси включают экструдеры с одним шнеком, экструдеры с

находящимися в зацеплении шнеками или многошнековые экструдеры (например, экструдеры с двумя шнеками), которые могут вращаться в одном или противоположных направлениях. Экструдеры могут быть необязательно оборудованы замешивающими дисками или другими винтовыми элементами для перемешивания или диспергирования расплава.

Квалифицированным специалистам в данной области следует принимать во внимание, что рабочие температуры экструзии расплава или инъекционного формования будут определяться частично свойствами активного агента (включая, например, точку плавления активного агента) и термопластичного связующего вещества (веществ), а также любыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами (такими как, например, один или более наполнителей, связующих веществ, смазочных веществ/регуляторов сыпучести, средств усиления растворимости, суспендирующих агентов, подсластителей и/или ароматизирующих агентов, консервантов, буферов, смачивающих агентов, расщепляющих агентов, агентов шипучести, поверхностно-активных веществ, поглотителей влаги, замедлителей растворения, абсорбентов, растворителей, других фармацевтически приемлемых добавок и их комбинаций), которые могут необязательно присутствовать, а также разновидностью экструдера или типом конфигурации внутри используемого экструдера. Часть энергии, необходимой для плавления смеси в экструдере, может быть обеспечена нагревающими элементами. Однако трение и сдвигание материала в экструдере также может обеспечить существенный объем энергии для смеси и помощи в образовании однородного расплава компонентов. После выхода из экструдера через отверстие обработанная в расплаве композиция считается «экструдатом», который может быть объектом для дальнейшей переработки. Например, обработанная в расплаве композиция или экструдат может быть разрезана на различных размерах части (которые могут упоминаться в данном документе как отдельные полупродукты таблетки) с любым размером и/или массой. В действительности экструдат может быть разрезан до специального размера для того, чтобы предоставить часть экструдата, имеющую необходимую предварительно заданную массу.

На стадии b) способа предварительно заданное количество по массе обработанной в расплаве композиции или экструдата (указанное предварительно заданное количество по массе обработанной в расплаве композиции или экструдата упоминается в данном документе как полупродукт отдельной таблетки) загружают, вводят, вставляют или помещают в полость пресс-формы. Контуры полости пресс-формы соответствуют необходимой форме таблетки.

Предварительно заданное количество по массе обработанной в расплаве композиции или экструдата (например, полупродукт отдельной таблетки) равно или находится в пределах границ, приемлемых в области производства таблеток, и может быть без труда определено квалифицированным специалистом в данной области. Конкретно предварительно заданное количество по массе обработанной в расплаве композиции или экструдата (например, полупродукт отдельной таблетки) близко или равно намеченной итоговой массе монолитной таблетки, имеющей форму итоговой таблетки.

В одном объекте способа представленного изобретения предоставлены предварительно сформированные элементы обработанной в расплаве композиции или экструдата (а именно, отдельные полупродукты таблеток). Каждый предварительно сформированный элемент имеет предварительно заданную массу. Предварительно заданное количество предварительно сформированных элементов затем загружают, вводят, вставляют или помещают в полость пресс-формы. Количество предварительно сформированных элементов, подлежащих введению или заполнению в полость пресс-

формы, может быть любым количеством от одного до 1000, таким как, например, 1-100, 1-50, 1-25, 1-10, 1-7, 1-5, таким как 1, 2, 3, 4 или 5 предварительно сформированных элементов. В конечном счете, однако, нет предела количеству предварительно сформированных элементов, которые можно непрерывно подавать в полость пресс-формы. Каждая частица может составлять значительную долю предварительно заданной массы, например, 100 процентов, 50 процентов или 25 процентов указанной массы. В еще одном объекте представленного изобретения количество предварительно сформированных элементов, подлежащих заполнению в полость пресс-формы, составляет единицу. В данном случае предварительно заданная масса соответствует в пределах границ, которые являются приемлемыми в области изготовления таблеток, намеченной итоговой массе таблетки.

Форма элементов не важна и может быть выбрана из множества форм. Если один предварительно сформированный элемент загружают в полость пресс-формы, он может иметь форму, которая уже близка форме итоговой таблетки. Однако приемлемой является любая другая форма при условии, что ее размеры не мешают загрузке, введению, вставке или помещению предварительно сформированного элемента в полость пресс-формы. Примеры подобных форм включают сферы, удлинённые сферы, такие как, например, эллипсоиды или ассиметричные эллипсоиды, имеющие яйцеподобную форму, сферы с полусферическими оконечностями, цилиндры с полусферическими оконечностями, цилиндры с круглым или многоугольным поперечным сечением, например, пятиугольным, шестиугольным, семиугольным или восьмиугольным поперечным сечением, кубы, удлинённые кубы, пирамиды и тому подобное.

В одном объекте изобретения предварительно сформированные элементы (отдельные полупродукты таблеток) получают с помощью процесса каландрирования. Каландрирование представляет собой процесс, хорошо известный в данной области для формования термопластичных материалов. В каландре зазоры образованы одним или более наборами вращающихся в противоположных направлениях валков или валками, расположенными на транспортной ленте. Термопластичным материалом может быть горячий экструдат (обработанная в расплаве композиция), который только что вышел из экструдера и имеет температуру, которая все-таки обеспечивает термопластичность. При необходимости температуру экструдера можно опускать до температур, подходящих для каландрирования, используя подходящее охлаждающее средство. Примеры подходящего охлаждающего средства включают охлаждающие камеры, через которые проходит экструдат или термопластичный материал перед поступлением в каландр, или холодильные транспортировочные полосы. Когда термопластичный материал пропускают через один или более зазоров между подобными наборами валков или между валками и транспортировочную полосу, структуры на поверхности зазора (зазоров) и/или движущейся транспортной ленты отпечатываются на термопластичном материале, соответственно определяя или придавая форму термопластичного материала. За счет соответствующих расположений возвышений и углублений на поверхности вращающихся в противоположных направлениях валков или на поверхности валка и, где применимо, на транспортной ленте, образующей зазор вместе с валком, каландрирование может трансформировать термопластичный материал в предварительно сформированные элементы. Предварительно сформированные элементы могут быть предшественником итоговой формы таблетки для того, чтобы минимизировать степень пластической деформации и/или облегчить транспортировку через систему подачи пресса. Предварительно сформированные

элементы могут принимать множество форм, таких как сферы, удлиненные сферы, такие как, например, эллипсоиды или ассиметричные эллипсоиды, имеющие яйцеподобную форму, цилиндры с круглым или полигональным поперечным сечением, например, пятиугольным, шестиугольным, семиугольным или восьмиугольным поперечным сечением, кубы, удлиненные кубы, пирамиды и тому подобное. В частности, предварительно сформированные элементы могут принимать форму, напоминающую таблетку, например, пуансонообразную форму (плоский цилиндр) или чечевицеобразную форму. Если возвышения и углубления на поверхности валков или транспортной ленте расположены таким образом, что между двумя их комбинациями, каждая из которых образует предварительно сформированный элемент, через зазор может проходить тонкая нить термопластичного материала, будет образовываться лента предварительно сформированных элементов, при этом предварительно сформированные элементы будут соединены так называемыми заусенцами, т.е. тонкими перемычками термопластичного материала между предварительно сформированными элементами. Если возвышения на валках и/или транспортной ленте неоднократно соприкасаются во время вращения валков, каландр выдавливает нить экструдата или термопластичного материала в данных точках, соответственно выпуская несвязанные предварительно сформированные элементы.

На стадии с) способа представленного изобретения обработанную в расплаве композицию прессуют и формуют в монолитную таблетку. Для прессования и формования используют оборудование для прессования (такое как таблетирующие прессы (такие как машины с одним пуансоном, ротационные таблетирующие машины, высокоскоростные ротационные таблетирующие машины, многослойные ротационные таблетирующие машины и т.д.), роликовые прессы и т.д.). Подобное оборудование для прессования и его применение хорошо известно квалифицированным специалистам в данной области. При прессовании используется усилие, которое вдавливает обработанную в расплаве композицию в пресс-форму, результатом чего является то, что композиция принимает форму, обусловленную поверхностью пресс-формы в момент прессования. Обработанная в расплаве композиция, по меньшей мере в некоторой степени, пластично деформируема при температуре, преобладающей во время прессования. На стадии с) в одном объекте одновременно происходит формование и удаление заусенцев.

Если предварительно заданное количество по массе обработанной в расплаве композиции или экструдата (полупродукта отдельной таблетки) состоит из множества частиц обработанной в расплаве композиции, каждая из которых представляет только небольшую долю предварительно заданного количества по массе, прессование соединяет частицы в монолитную таблетку, которая соответствует форме полости пресс-формы. В случае, когда форма обработанной в расплаве композиции уже соответствует или идентична намеченной итоговой форме таблетки, за исключением дефектов поверхности, таких как заусенцы (шероховатости), ободки, неровные места, раковины или тому подобное, вдавливание в поверхность пресс-формы удаляет указанные дефекты.

На стадии d) монолитную таблетку выдают из пресс-формы, используя хорошо известное в данной области средство, такое как дефлекторы.

Полость пресс-формы соответствующим образом находится между пуансонами таблетирующего прессы. Пуансоны, например, могут представлять собой движущиеся в противоположных направлениях пуансоны. Например, нижний пуансон герметично закрывает дно полости пресс-формы, которую затем загружают предварительно заданным количеством обработанной в расплаве композиции или экструдата. Верхний

пуансон опускается и герметично закрывает верх полости пресс-формы. За счет надавливания верхнего пуансона на нижний пуансон предварительно заданное количество обработанной в расплаве композиции или экструдата прессуется в монолитную таблетку. Затем верхний пуансон вытягивают из полости пресс-формы, нижний пуансон толкают вверх и выдают посредством этого монолитную таблетку из полости пресс-формы.

Если обработанная в расплаве композиция или экструдат не обладает достаточной способностью к пластической деформации при окружающей температуре, обработанная в расплаве композиция или экструдат может стать пластично деформируемой за счет нагревания перед прессованием, например за счет нагревания или повторного нагревания перед загрузкой в полость пресс-формы. Данное нагревание может происходить за пределами оборудования для прессования. Например, обработанную в расплаве композицию или экструдат можно поместить в печь или можно пропускать через зону нагревания перед перемещением в прессующее устройство. В качестве альтернативы полость пресс-формы или система подачи, которая используется для введения обработанной в расплаве композиции или экструдата в оборудование для прессования, может быть оборудована средством регулирования температуры. Указанное средство регулирования температуры обеспечивает возможность активного изменения температуры обработанной в расплаве композиции, в частности нагревания его от более низкой температуры до необходимой температуры (посредством нагревательных элементов). Необязательно нагревательное средство также может содержать измерительный зонд для определения температуры обработанной в расплаве композиции.

Как правило, результатом процесса каландрирования является лента предварительно сформированных элементов, в которой предварительно сформированные элементы соединены заусенцами. Ленты предварительно сформированных элементов, подлежащих использованию в способе согласно изобретению, в общем, могут содержать единственный ряд предварительно сформированных элементов, которые соединены заусенцами, или могут содержать более чем один ряд предварительно сформированных элементов. Лента, содержащая более чем один ряд, представляет собой матрицу предварительно сформированных элементов, в которой предварительно сформированные элементы одного ряда соединены заусенцами, и при этом предварительно сформированные элементы соседних рядов также соединены заусенцами. Толщина заусенцев между предварительно сформированными элементами одного ряда может быть идентична или отличаться от толщины заусенцев между предварительно сформированными элементами соседних рядов. Лента, представляющая собой единственный ряд, может содержать от 2 до 10 или более чем 10, например, десятки или сотни или тысячи или десятки тысяч или сотни тысяч предварительно сформированных элементов. Например, лента может содержать ряд предварительно сформированных элементов в диапазоне от 10 до 100000, от 100 до 10000 или от 1000 до 5000. В лентах, содержащих более чем один ряд, количество рядов может, например, колебаться от 2 до 1000, от 2 до 100, от 2 до 50, от 2 до 25 или от 2 до 10. Предпочтительные ленты, содержащие более чем один ряд, содержат от 5 до 15, от 6 до 14, от 7 до 13, от 8 до 12 или от 9 до 11 рядов. В частности, лента может содержать 7, 8, 9, 10, 11 или 12 рядов. Длина каждого отдельного ряда может быть такая, как описано для лент, содержащих один ряд.

В одном объекте ленту из предварительно сформированных элементов разрезают или разделяют либо на отдельные предварительно сформированные элементы, либо

на полосы предварительно сформированных элементов, при этом разрезание может быть выполнено посредством методик, известных в данной области, например под действием ножей, режущих лезвий и т.д. Полосами предварительно сформированных элементов могут быть либо более короткие части единственного ряда, либо более
 5 маленькие части матрицы (соответственно содержащей более короткие части двух или более соседних рядов). Например, лента, содержащая один ряд из 2000 предварительно сформированных элементов, может быть разделена на 2000 отдельных предварительно сформированных элементов или на 20 рядов, каждый из которых включает 100
 10 предварительно сформированных элементов, соединенных заусенцами, или на 40 рядов, каждый из которых включает 50 предварительно сформированных элементов. Лента, содержащая 10 рядов, каждый из которых включает 1000 предварительно сформированных элементов, например, может быть разрезана на 10000 отдельных предварительно сформированных элементов, или на 10 рядов, каждый из которых включает 1000 предварительно сформированных элементов, или на две матрицы, каждая
 15 из которых включает 5 рядов с 1000 предварительно сформированных элементов и общим количеством, равным 5000 предварительно сформированных элементов на матрицу, или на 1000 небольших матриц, каждая из которых включает 2 ряда из 5 предварительно сформированных элементов. В итоге отдельные элементы, ряды предварительно сформированных элементов или более маленькие матрицы
 20 предварительно сформированных элементов, которые получают за счет разрезания, подают в полость пресс-формы. В непрерывном процессе количество предварительно сформированных элементов на ряд может быть неограниченным. Предварительно сформированные элементы, которые получают посредством разрезания, собирают посредством подходящей загрузки, а затем отправляют в оборудование для прессования
 25 для формования и удаления заусенцев.

Действие разрезания и загрузки можно синхронизировать с действием продвижения оборудования для прессования. Следовательно, весь процесс изготовления может быть синхронизирован благоприятным образом, избегая необходимости координации двух
 30 отдельных субпроцессов (т.е. разрезания ленты предварительно сформированных элементов и загрузки разрезанной ленты в полость пресс-формы), но эффективно объединяет оба субпроцесса в один интегрированный процесс. Например, предварительно сформированный элемент можно штамповать из ленты верхним краем стенки пресс-формы и верхним пуансоном посредством действия продвижения верхнего пуансона, при этом предварительно сформированный элемент одновременно загружают
 35 в полость пресс-формы.

Кроме того, действие разрезания и каландрирования может быть синхронизировано с действием продвижения оборудования для прессования.

Ленту предварительно сформированных элементов, подлежащих использованию в способе согласно изобретению, можно разматывать из катушки. Данная опция
 40 применима для всех обработанных в расплаве композиций, которые при температуре ленты во время разматывания являются не хрупкими, но обладают достаточной гибкостью для разматывания. Вследствие этого представленное изобретение также включает способ хранения лент предварительно сформированных элементов посредством наматывания указанных лент на катушки. Процесс наматывания можно
 45 выполнять после изготовления ленты, например, посредством каландрирования, необязательно после охлаждения лент до температуры, когда предел прочности на разрыв в частности соединяющих заусенцев достаточно высокий для предотвращения разрыва ленты во время наматывания. В представленном изобретении ленты

предварительно сформированных элементов на катушках составляют подходящую форму хранения, которая предоставляет возможность хранения ленты в компактной форме, которая легко может быть защищена от окружающих условий, таких как радиация, пыль, химическое или микробное загрязнение посредством герметизации в 5 подходящих контейнерах, таких как полиэтиленовые пакеты, металлические или стеклянные контейнеры, и которая легко может быть реактивирована для применения в способе изготовления монолитной таблетки согласно изобретению. Указанная реактивация может включать вставку катушки в устройство для разматывания ленты 10 предварительно сформированных таблеток для последующего разрезания на отдельные предварительно сформированные элементы, или полосы (имеющие единственный ряд предварительно сформированных элементов), или матрицы (имеющие более чем один ряд) предварительно сформированных элементов, и/или для последующей подачи ленты, полосы, матрицы или отдельных предварительно сформированных элементов в полость пресс-формы для изготовления монолитной таблетки. Альтернативные 15 способы хранения лент включают сворачивание лент предварительно сформированных элементов в отсутствие катушки или складывание лент. Непреднамеренное раскручивание или разворачивание лент можно предотвращать с помощью крепежного средства, такого как тесьма, обертки или коробки, которые заключают в себе скрученные или сложенные ленты. Из подобных форм хранения ленты можно 20 раскручивать или раскладывать. В частности, коробки, заключающие в себе скрученные или сложенные ленты, могут служить в качестве раздаточных устройств, из которых один конец ленты может быть вставлен в устройство для раскручивания или разворачивания ленты, разрезания и/или загрузки ленты в полости пресс-форм.

Во всех объектах способов изготовления монолитной таблетки, которые описаны 25 в данном разделе, обработанную в расплаве композицию можно перемещать из обработки в расплаве через необязательные стадии, такие как обеспечение частиц или обеспечение предварительно сформированных элементов или разрезание лент предварительно сформированных элементов, в полость пресс-формы без стадий дополнительного нагревания. Например, обработанная в расплаве композиция может 30 быть экструдирована в термопластичном состоянии, немедленно или после умеренного охлаждения может быть сформирована в предварительно сформированные элементы или ленты предварительно сформированных элементов посредством каландрирования в еще термопластичном состоянии и необязательно после разрезания на более короткие ленты или отдельные предварительно сформированные элементы может быть загружена 35 в полость пресс-формы для прессования и формования в монолитную таблетку.

В качестве альтернативы все варианты осуществления способов изготовления монолитной таблетки, которые описаны в данном разделе, также могут включать повторное нагревание обработанной в расплаве композиции до температуры или выше температуры размягчения композиции. Во время стадии с) прессования способа согласно 40 изобретению, температура обработанной в расплаве композиции или экструдата может быть на уровне или выше точки размягчения соответствующей, обработанной в расплаве композиции или экструдата, чтобы обеспечить возможность формования в необходимую форму. В качестве альтернативы в случае обработанных в расплаве композиций или 45 экструдата, уже имеющих необходимую форму, но демонстрирующих дефекты, такие как небольшие отклонения от намеченной формы, или остатки соединяющих заусенцев на отдельных предварительно сформированных элементах после разрезания лент соединенных предварительно сформированных элементов температура на уровне или выше точки размягчения обеспечивает возможность корректировки подобных дефектов

или включения остатков заусенцев в предварительно сформированный элемент, получая в результате приемлемую поверхность. В одном объекте соединяющие заусенцы в лентах предварительно сформированных элементов могут быть тонкими. При этом масса предварительно сформированного элемента в ленте предварительно сформированных элементов соответствует намеченной итоговой массе, при этом масса соединяющих заусенцев или разрезанных заусенцев не будет значительно изменять итоговую массу таблетки. В качестве альтернативы масса заусенцев может быть принята в расчет при установке массы предварительно сформированных элементов, соответственно точно достигая намеченной итоговой массы после включения остатков заусенцев в таблетку во время прессования. Примерами тонких заусенцев являются заусенцы, толщина которых соответствует диапазону от 0,1% до 25% толщины предварительно сформированного элемента, например, 25%, 20%, 10%, 5%, 3%, 1% или 0,1% толщины предварительно сформированного элемента, или выбирают из диапазона от 50 микрон до 1000 микрон, например, 1000 мкм, 500 мкм, 250 мкм, 200 мкм, 150 мкм, 125 мкм, 100 мкм, 75 мкм или 50 мкм.

Повторное нагревание обработанной в расплаве композиции или экструдата может требоваться, когда субпроцессы обеспечения обработанной в расплаве композиции на стадии а) и прессования обработанной в расплаве композиции на стадии с) достаточно разделены во времени, чтобы обеспечить возможность снижения температуры обработанной в расплаве композиции ниже точки размягчения. Повторное нагревание необязательно, когда используются формы хранения, которые описаны выше. Необязательно повторное нагревание не является необходимым. Повторное нагревание может достигаться различными способами, такими как непрерывное прохождение обработанной в расплаве композиции через нагретую зону (в непрерывном процессе производства) или перемещение обработанной в расплаве композиции в нагретую зону, такую как инкубатор, и удаление ее из данной зоны перед дальнейшей обработкой (прерываемый процесс производства). В частности, повторное нагревание может происходить непосредственно перед загрузкой или введением предварительно заданного количества обработанной в расплаве композиции или экструдата в полость пресс-формы, в самом устройстве прессования, таком как таблеточный пресс, или в отдельном устройстве перед перемещением повторно нагретой, обработанной в расплаве композиции в устройство прессования. В случае, когда способ включает разрезание ленты предварительно сформированных элементов перед загрузкой полосы предварительно сформированных элементов или отдельных предварительно сформированных элементов в полость пресс-формы, нагревание может происходить перед разрезанием, но происходит после разрезания и перед загрузкой в полость пресс-формы.

Во всех объектах способов согласно изобретению, по меньшей мере один пуансон необязательно имеет поверхность пресс-формы рельефную или с гравировкой или их комбинации. Указанные поверхности пресс-формы предоставляют возможность моделирования поверхности таблетки посредством создания насечек или гребней. Указанные насечки или гребни увеличивают поверхность таблетки, соответственно предоставляя возможность модификации высвобождения активных агентов. В качестве альтернативы они могут быть использованы для демонстрации логотипа или другой информации. Насечки на таблетках, в частности, могут быть использованы для образования линий разрыва для надежного и точного деления таблеток на субъединицы. Таблетки также могут быть с отпечатком.

Монолитные таблетки изобретения могут быть обеспечены в единичной

лекарственной форме, например, в виде таблеток, пилюль или суппозитория, подходящих для введения людям, млекопитающим, не являющимся людьми, или другим животным. Введение может быть пероральным, посредством имплантации в ткани, например, подкожным, вагинальным или анальным. Количество активного агента (агентов) будет зависеть от соответствующих ингредиентов, группы пациентов, подлежащих лечению в зависимости от таких факторов, как возраст, пол, серьезность рассматриваемого состояния, предполагаемой частоты введения. Подобные факторы известны квалифицированным специалистам в данной области и могут быть определены соответствующим образом. Несмотря на то, что вследствие этого точные количества определяются в каждом случае, примеры общих диапазонов количеств активного агента составляют от 0,01 мг до 5000 мг, от 0,1 мг до 500 мг или от 1 мг до 50 мг.

Монолитные таблетки, изготовленные в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно дальше обрабатывать, как принято в области изготовления таблеток, например, они могут быть снабжены пленочным покрытием. Пленочное покрытие может необязательно заключать в себе часть активного агента или ингредиентов. В качестве альтернативы пленочное покрытие также может улучшать вкус и обеспечивать изящный внешний вид. Если необходимо, пленочным покрытием может быть кишечнорастворимая оболочка. Пленочное покрытие обычно содержит полимерный пленкообразующий материал, такой как гидроксипропил метилцеллюлозу, гидроксипропил целлюлозу, акрилатные или метакрилатные сополимеры или привитой сополимер поливинилспирта-полиэтиленгликоля. Кроме пленкообразующего полимера пленочное покрытие может дополнительно содержать пластификатор, например, полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество, например, типа Tween®, и необязательно краситель, например, диоксид титана или оксиды железа или обычно используемые красители. Пленочное покрытие также может содержать тальк в качестве противослеживающего вещества.

В. Применение прессования с разделенными по одному каландрированными полупродуктами

Во втором варианте осуществления представленное изобретение, в общем, относится к способу изготовления монолитных таблеток. Способ включает стадии:

а) обеспечения ленты предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции, при этом предварительно сформированные элементы в указанной ленте соединены заусенцами, причем каждый предварительно сформированный элемент имеет предварительно заданную массу (которой может быть масса к объему - масса, регулируемая объемом формовочной полости);

б) разрезания соединяющих заусенцев для получения разделенных поштучно, предварительно сформированных элементов, и

с) удаления заусенцев с разделенных поштучно, предварительно сформированных элементов для получения монолитных таблеток.

В одном объекте представленного изобретения после разрезания и удаления заусенцев с предварительно сформированных элементов не требуется дополнительного формования полученных монолитных таблеток.

Лентами и предварительно сформированными элементами, заключенными внутри указанной ленты, которые соединены заусенцами, могут быть ленты и предварительно сформированные элементы, которые описаны выше в разделе А в контексте способа изготовления монолитной таблетки. В дополнение лентами и предварительно сформированными элементами, заключенными внутри указанной ленты, которые соединены заусенцами, также могут быть предварительно сформированные элементы,

которые не используются для изготовления таблеток или для фармацевтических целей.

Что касается разрезания и удаления заусенцев с ленты предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции, указанная лента образована предварительно сформированными элементами, которые имеют

5 предварительно заданную массу и соединены заусенцем. Способ представленного изобретения включает разрезание соединяющих заусенцев в ленте для получения отдельных предварительно сформированных элементов, а одновременно с разрезанием или впоследствии после разрезания включает удаление заусенцев с предварительно сформированных элементов.

10 В одном объекте способ может включать разрезание только одного соединяющего заусенца, с отделением посредством этого одного конечного предварительно сформированного элемента от остальной ленты. В качестве альтернативы способ может включать разрезание ленты на две полосы соединенных, предварительно сформированных элементов. В еще одном объекте разрезают несколько соединяющих

15 заусенцев, высвобождая соответственно смесь отдельных, предварительно сформированных элементов и/или полос соединенных предварительно сформированных элементов, отделяя посредством этого все соединяющие заусенцы ленты. В еще одном объекте разрезают все соединяющие заусенцы, превращая соответственно ленту предварительно сформированных элементов в отдельные предварительно сформированные элементы.

20

В способе представленного изобретения разрезание стадии b) и удаление заусенцев стадии c) может быть выполнено одновременно. В качестве альтернативы обе стадии могут выполняться, например, последовательно, а именно, стадия c) удаления заусенцев выполняется впоследствии после отрезания на стадии b).

25 В случае, когда разрезание и удаление заусенцев выполняют одновременно, автоматическое действие разрезания также вызывает удаление заусенцев высвобожденного, предварительно сформированного элемента или полосы предварительно сформированных элементов. В случае, когда разрезание и удаление заусенцев происходит последовательно, разрезание будет освобождать предварительно сформированный элемент (или полосу предварительно сформированных элементов),

30 имеющий по меньшей мере остаток разрезанного соединяющего заусенца. Указанный остаток заусенцев удаляют после разрезания, при этом удаление заусенцев может происходить с использованием такого же средства, которое используется для разрезания, или может происходить с использованием отдельного средства.

35 Подходящее средство, которое может быть использовано для разрезания и/или удаления заусенцев, например, может быть выбрано из механического средства (включая, роботизированное механическое средство), такого как линейные, ротационные или ножницеобразные режущие инструменты, или галтовки, из лазерного луча и из струи текучей среды, например, водной струи. Робототехника, например, может

40 отличаться одним или более признаками, выбранными среди возможности движения с одной или в частности с несколькими степенями свободы, возможности программирования и/или управления программным обеспечением или компьютером, возможности подачи обратной связи управляющему программному обеспечению или компьютеру, возможности наличия более чем одного функционального назначения

45 или возможности определения окружающей обстановки и проведения действий в ответ на определение окружающей ситуации. Однако вместо ранее упомянутых характеристик можно применять другие характеристики, обычно используемые для характеристики робототехники.

В одном объекте одновременное или последовательное разрезание и удаление заусенцев выполняют с использованием ротационного инструмента. В случае одновременного разрезания и удаления заусенцев, ротационный инструмент может, например, отрезать соединяющие заусенцы, высвобождая предварительно сформированные элементы без остатков заусенцев. В случае последовательного разрезания и удаления заусенцев ротационный инструмент может, например, разделять соединяющие заусенцы, высвобождая предварительно сформированные элементы, имеющие остатки заусенцев, которые на последующей стадии удаляют, например, посредством галтовки, под действием роботизированной руки и тому подобное.

В еще одном объекте в то время как лента находится на ленте конвейера, охлаждающего до более низкой температуры после каландрирования, разрезание и удаление заусенцев выполняют непосредственно на ленте охлаждающего конвейера с помощью робота. Например, разрезание и удаление заусенцев можно выполнять с помощью функции точного разрезания, встроенной в робот, не оставляя остатков заусенцев, или разрезание можно выполнять с помощью функции разрезания, а последующее удаление заусенцев можно выполнять с помощью функции галтовки, встроенной в роботизированную руку. Разрезание и удаление заусенцев можно выполнять во время функционирования производственной линии, которая включает каландрирование и охлаждение после каландрирования. Производственной линией, например, может быть производственная линия для изготовления разрезанных, предварительно сформированных элементов с удаленными заусенцами или производственная линия для изготовления монолитных таблеток, например, итоговых таблеток, которые упоминались выше. Производственная линия может функционировать, например, в шаговом режиме, а, в частности, может функционировать в непрерывном режиме.

В еще одном объекте разрезание и удаление заусенцев можно выполнять последовательно или одновременно с использованием галтовки ниже точки затвердевания обработанной в расплаве композиции.

В еще одном объекте может быть использован двухстадийный процесс разрезания (см. фигуру 1). Для отрезания предварительно сформированных элементов от ленты могут быть использованы прорезные фрезы, а для удаления заусенцев с предварительно сформированных элементов могут быть использованы зуборезные фрезы. Применение указанных продольных фрез и зуборезных фрез может быть задействовано последовательно и может быть использовано в ручном способе или в качестве части непрерывной производственной линии.

В еще одном объекте разделение и удаление заусенцев выполняют посредством так называемой «дробеструйной очистки» с использованием летящих частиц. В частности, летящими частицами могут быть частицы фармацевтически приемлемого эксципиента или смесь подобных эксципиентов. В одном объекте можно использовать фармацевтически приемлемый эксципиент или смесь фармацевтически приемлемых эксципиентов, которая уже имеется в обработанной в расплаве композиции, лежащей в основе предварительно сформированных элементов.

В еще одном объекте разделение и удаление заусенцев выполняют посредством галтовки при температуре ниже точки затвердевания обработанной в расплаве композиции.

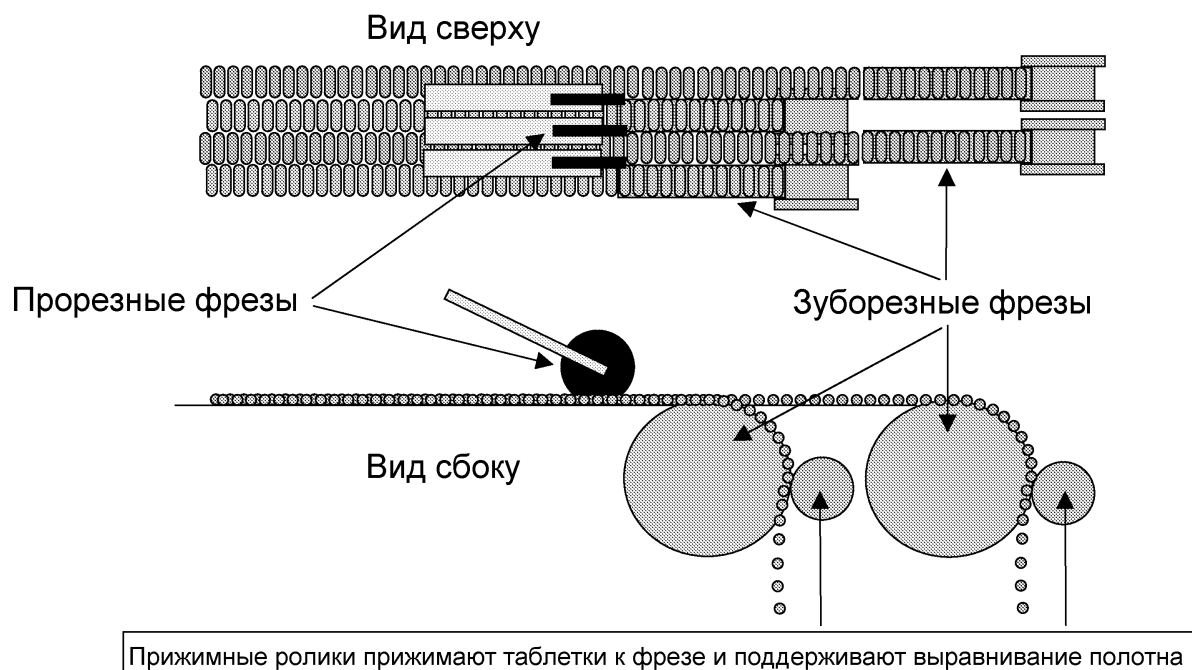
В еще одном объекте разделение и удаление заусенцев выполняют посредством галтовки под ультразвуком. Не имея желания связывать себя какой-либо теорией, термопластичное связующее вещество (полимер), представленное обработанной в

расплаве композицией, ведет себя по образу стекла за счет уменьшения своего коэффициента потери при динамических деформациях достаточной частоты. Квалифицированные специалисты в данной области могут регулярно определять соответствующие частоты для заданных, обработанных в расплаве композиций.

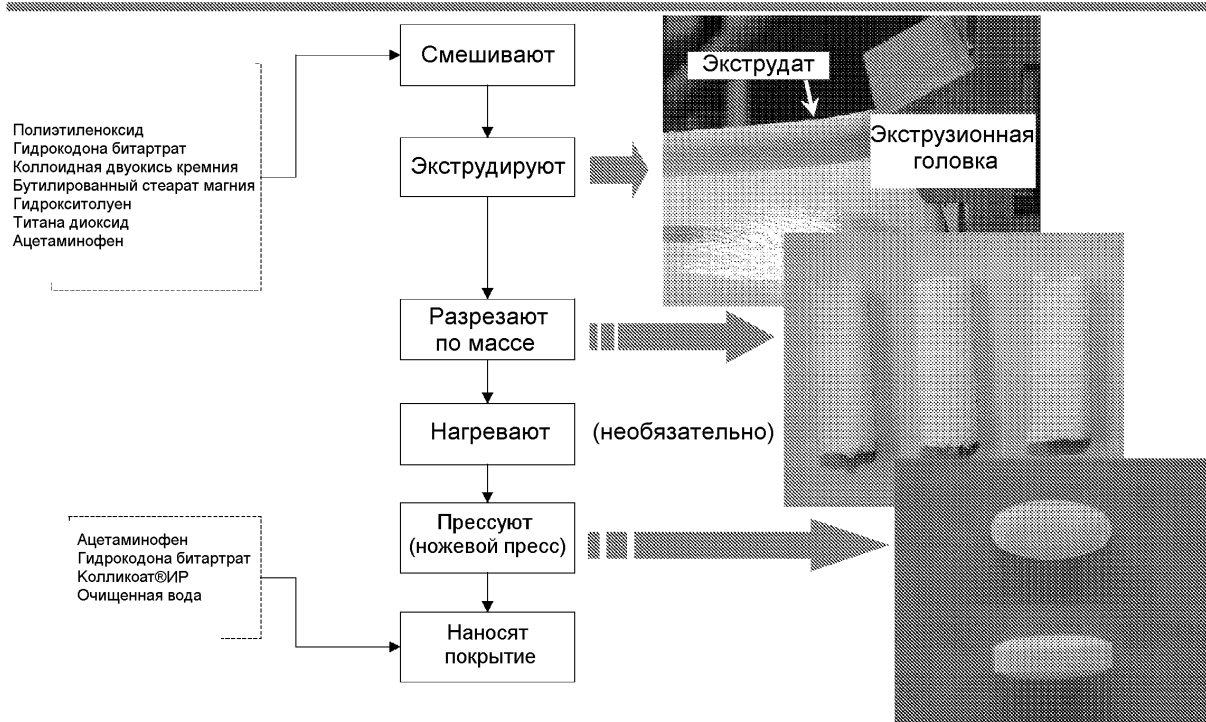
- 5 Веще одном объекте разделение и удаление заусенцев выполняется посредством или включает краткое воздействие пара, воды или подходящего растворителя. Указанное воздействие размягчает заусенцы перед размягчением предварительно сформированных элементов. Несмотря на то, что изменения могут происходить в зависимости от используемой, обработанной в расплаве композиции, предполагается, что в общем
- 10 время диффузии указанных агентов в центральную линию заусенцев по меньшей мере на один порядок величины меньше, чем время диффузии, необходимое, чтобы вызывать поверхностное набухание предварительно сформированных элементов. Квалифицированные специалисты в данной области могут легко определить подходящие растворители для применения в заданной, обработанной в расплаве композиции.
- 15 Обработанная в расплаве композиция, подлежащая использованию в данном процессе для разрезания и удаления заусенцев с ленты предварительно сформированных элементов, может иметь любой состав, но, в частности, может представлять собой расплав-экструдат, такой как экструдат, который описан в контексте со способом изготовления монолитной таблетки, которая описана выше в разделе А.
- 20 Предварительно сформированные элементы, которые подвергают способу изготовления монолитной таблетки, могут - после осуществления на них способа - быть использованы для предполагаемой для них цели, например, применения в качестве таблеток (и могут, например, составлять итоговые таблетки, которые упоминаются в контексте способа изготовления монолитной таблетки согласно первому объекту
- 25 изобретения) или могут подвергаться дополнительным стадиям обработки, таким как, например, нанесение покрытия и/или упаковывание.

Формула изобретения

1. Способ изготовления монолитных таблеток, предусматривающий стадии:
- 30 а) обеспечение ленты предварительно сформированных элементов обработанной в расплаве композиции, при этом предварительно сформированные элементы в указанной ленте взаимно соединены заусенцами, причем каждый предварительно сформированный элемент имеет заданную массу;
- б) разрезания соединяющих заусенцев в ленте для получения разделенных поштучно,
- 35 предварительно сформированных элементов и
- с) прессования разделенных поштучно, предварительно сформированных элементов для формования и удаления заусенцев для получения монолитных таблеток.
2. Способ по п.1, в котором разрезание и удаление заусенцев выполняют последовательно.
- 40 3. Способ по п.1, в котором разрезание и удаление заусенцев выполняют одновременно.
4. Способ по п.1, в котором предварительно сформированные элементы представляют собой цилиндр с полусферическими оконечностями.

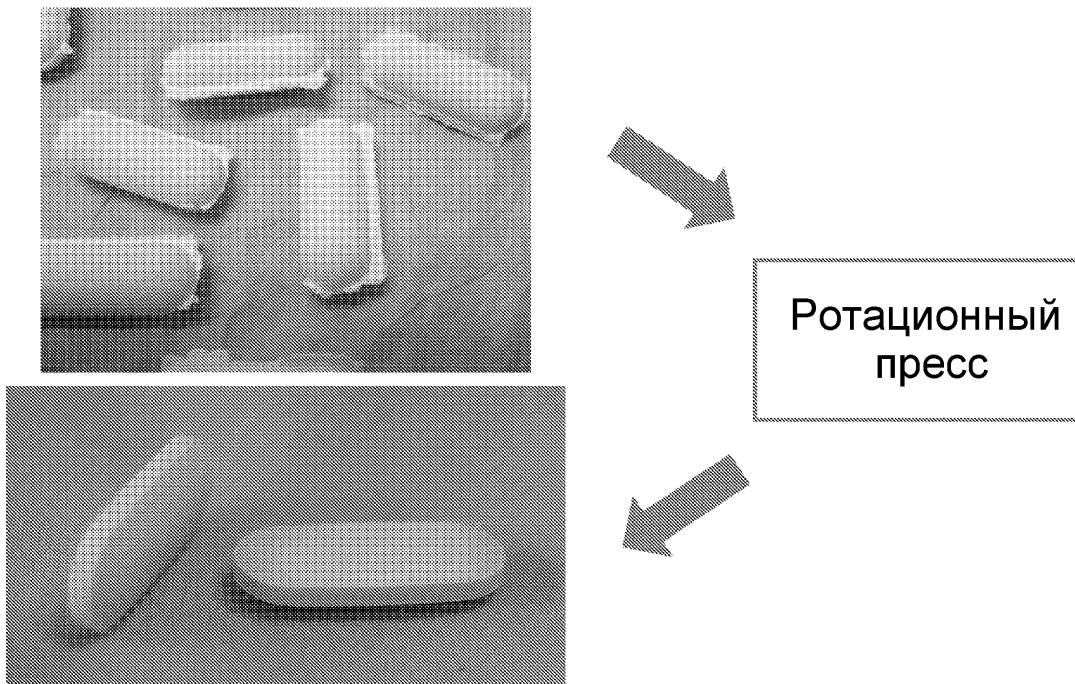


Фиг.1



Фиг.2

Одновременное формование и удаление заусенцев



Фиг.3