

8508/90
U

Eljárás tablettá-kapszula kombináció előállítására

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, NEW YORK,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1990. 12. 29.

Elsőbbsége: 1989. 12. 29. (459,032)

Amerikai Egyesült Államok

NYOMDAPÉLDÁNY

Kivonat

A találmány tárgya: Elnyújtott formájú gyógyszer-hatóanyagot tartalmazó olyan kapletta, amely egy hengeres testből áll külső fallal és egy elnyújtott, könnyen lenyelhető kapszulába van elhelyezve. A kapszula két szemikapszulából, vagyis a kapszula-testből és a kapszulafedőből tevődik össze, mindegyiknek csőalaku belső fala van. A kapletta külső fala mindkét szemikapszula belső falához kötődik. A találmány szerinti kapletta nem hamisítható anélkül, hogy a kapszula látható módon meg ne sérülne. Találmányunk a fenti kapszula előállítását is magában foglalja.

P508/90



Képviselő:
Budapesti 29.sz. Ügyvédi Munkaközösség
ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

57578--

A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

USZ05 AGAK 9/20
AGAK 9/48
AG17 3/04
AG17 3/10

Eljárás tablettá-kapszula kombináció előállítására
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New York,
Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

Patell Mahesh, Edison, N.J.
Frunzi Gerard, Jamaica Estates, N.Y.
Merkle F. Henry, Scotch Plains, N.J.
Tencza Thomas, Wallington, N.J.
Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1990. 12. 29.

Elsőbbsége: 1989. 12. 29. (459,032)

Amerikai Egyesült Államok

~~7986~~



Találmányunk gyógyszerkészítményekre, előnyösen orális kezelésre alkalmas, biztonságos, meg nem hamisítható kapszulákra és ezek előállítására irányul.

Jelenleg igen sok gyógyszerkészítmény kapszula alakjában készül. Ezek a kapszulák általában hosszukás, hengeres alakúak és gyakran zselatinból, keményítőből, metil-cellulózból, cukor-zselatinból vagy zselatin-glicerinből készülnek. A kapszulák két szemikapszulából, vagyis sapkából és a kapszulatestből állnak, így gyógyszerekkel, általában porokkal vagy folyadékokkal meg lehet ezeket tölteni, majd a két részt összeillesztjük és lezárjuk.

Igen sokan a kapszulákat más gyógyszeradagolási formákkal, mint a tablettákkal, kaplettákkal (nyujtott formájú tabletták) vagy folyadékokkal szemben előnyben részesítik. A kapszulák igen kedveltek, mert iztelenek és könnyen lenyelhetőek. A kapszulákkal összehasonlítva a folyadékoknak keserű vagy kellemetlen ízük lehet és vannak, akik a tablettákat vagy kaplettákat nehezen nyelik le. A kapszulákat továbbá különböző színben és méretben lehet készíteni automata gépeken és töltésük is automata töltőgépekkel történik.

A 4 820 524. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amelynek címe: Zselatinnal bevont kapletták és eljárás ezek előállítására ("Gelatin Coated Caplets and Process for Making Same"), a kapszulák fogyasztási előnyeit tárgyalja részletesen. A leírás megállapítja, hogy az ilyen, porral töltött kapszula meghamisítható,



vagyis a kapszulában lévő gyógyszer hasonló kinézetű ártalmas hatóanyaggal rosszindulatúan kicserélhető. A szabadalmi leírásban azt ajánlják, hogy a kaplettát a kapszulához hasonló kinézetűre lehet elkészíteni úgy, hogy zselatinnal vonjuk be.

A 4 591 500. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amelynek címe: Kapszula alakú tabletta, eljárás és készülék ennek előállítására ("Tablet Having the Shape of a Capsule, Process and Device for Its Preparation"), zselatin-kapszula formájú kaplettát ismertet. A kapletta a hatóanyagot granulátum vagy mikrogranulátum alakjában tartalmazza és a tabletta hosszanti irányu préselése útján készül.

A 4 851 230. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amelynek címe: Kapszula formájú tabletták ("Capsule Shaped Tablets"), olyan tablettákat (kaplettákat) ismertet, amelyeket kapszula alakúra préseltek és mindkét végén csucsives, a két szemikapszula találkozásánál pedig lépcsős kialakításu.

A kaplettákat általában úgy készítik, hogy a tablettákat széltében, azaz horizontálisan préselik, így a kapletta körül egy kiugró szalag képződik. A kaplettákat hosszirányban, azaz vertikálisan is lehet préselni, ilyenkor a kapletták mindkét végén peremszerű részek keletkeznek.

Az is elképzelhető, hogy egy szokásos kaplettát egyszerűen behelyezünk egy kapszulába. Az ilyen módon

kombinált kapletta-kapszula azonban meghamisítható, mert a kapszulát könnyen ki lehet nyitni és a kaplettát ki lehet cserélni egy hasonló kinézetű, de ártalmas kaplettával.

Találmányunk tárgyát olyan kapszula-kapletta kombinációk képezik, amelyekben a kapszula belsejében lévő kapletta külső fala kötődik a kapszula belső falához, így nem hamisítható könnyen és viszonylag kevés költséggel állítható elő. Találmányunk oltalmi körébe tartoznak az ilyen kapszula-kapletta előállítására szolgáló eljárások is, amelyek során automata tablettázó gépeket és kapszula-töltő gépeket alkalmazunk. A kapszula-kapletta könnyen lenyelhető más kapszulákhoz hasonlóan és bélben oldódó anyagot tartalmazhat, amely lehetővé teszi, hogy a gyógyszerkészítmény áthaladjon a gyomortraktuson és csak a bélben fejtse ki hatását.

A hatóanyagot olyan más anyagokkal keverjük, amelyekkel préselhető massa keletkezik. Találmányunk egyik eljárása szerint a por-masszát összepréseljük úgy, hogy szalag nélküli kaplettát kapjunk. A kaplettát higroszkópos, vízben oldódó adhezív tulajdonságú anyaggal vonjuk be, majd az előre elkészített kapszulatest egyik felébe, vagyis egy vizgózt áteresztő szemikapszulába tesszük bele. A kapletta és a kapszula méreteit úgy választjuk meg, hogy a kapletta külső fala és a kapszula belső fala érintkezzenek egymással. Ezután a kapszula másik felét rátesszük az első felére és így zárjuk a kapszulát. A találmányunk szerinti eljárásnak megfelelően a kaplettát tartalmazó kapszulát nagy nedvesség-

-tartalmu légtérbe helyezük, amikor is a kapletta higroszkópos bevonata nedvességet abszorbeál és a kapletta külső fala a kapszula belső falához kapcsolódik, ilyenkor a kapletta külső fala és a kapszula belső felülete között kötés jön létre. A kész kapszula-kapletta egy egységes termék, amelyet a kapszula falának vagy a kaplettának eltörése nélkül nem lehet felnyitni, így a hamisítás szándéka kiderül.

Találmányunk részleteit ábrákkal szemléltetjük, amelyek az alábbiakat tartalmazzák:

1. ábra: ismert kapletta oldalnézetben a külső szalaggal;
- 2A) ábra: az egyik találmány szerinti kapletta oldalnézetben;
- 2B) ábra: a 2A) ábra szerinti kapletta felülnézetben;
3. ábra: a 2A) és 2B) ábrák szerinti kapletta préseléséhez szükséges gép keresztmetszetben;
4. ábra: a kettévágott kapszula térbeli ábrázolása;
5. ábra: szemikapszulában elhelyezett 2A) ábra szerinti kapletta oldalnézetben és
6. ábra: a találmány szerinti komplett kapletta-kapszula oldalnézetben.

Az 1. ábrán látható, hogy az ismert (10) jelzésű hagyományos kapletta egy gyógyszerkészítményből kialakított hosszított alaku szilárd termék, amely szokásos automata

tablettázó géppel készíthető. A kaplettát általában olyan géppel készítjük, amelyben a préselés az A és B nyilak irányában történik. Ennek eredményeképpen a (11) kiugró szalag keletkezik, amely a kapletta hosszanti irányában kialakított gyűrűalakú perem.

A (12) jelzésű kapletta a 2A) és a 2B) ábrákkal szemléltetett találmány szerinti termék.

A (12) kaplettát automata tablettázó gépen lehet előállítani, ilyen gépet mutat például a 3. ábra. A préselés függőlegesen történik, a C és D nyilak irányában a (13) és (14) jelzésű alsó és felső sapkákon. A (12) kaplettán a külső falon nincsen az 1. ábrán látható kaplettához hasonló kiugró szalag. A (12) kaplettán a formulázási eljárásnak megfelelően két, (15) és (16) jelzésű kör alakú, peremszerű gyűrű van a (13) illetőleg a (14) sapka részekén. A 3. ábra szerinti (20) szerszámban (21) jelzésű hengeres furat van, s ebbe megy bele a (22) és (23) jelzésű présposzta, amelyek a port kaplettává préselik. Ezek a függőlegesen préselt kapletták úgy tervezhetők, hogy kényelmesen beleférjenek különböző méretű kemény zselatin kapszulákba, amelyek a legnagyobb mérettől (№000) kezdve a 00, 0, 1, 2, 3 és 4 (legkisebb) méretig normál vagy nyújtott formában hozzáférhetőek.

A függőlegesen préselt kaplettát előnyösen úgy képezzük ki, hogy külső átmérője megközelítse a kapszula belső méreteit. Ez megvédi a kapszulát attól, hogy a kötés- és a csomagolási folyamatok alatt a kapszula fala eltor-

zuljék és elkerülhető, hogy kihasználatlan üres tér maradjon.

A kapletta mérete, a külső átmérő és a hossza is az alkalmazandó kapszula méretének megfelelően választandó ki.

A (15) és (16) lapos gyűrű-részek nem rontják a kapletta-kapszula használhatóságát és a felhasználónak sem jelentenek problémát, mivel a (12) kapletta a kapszulán belül van.

A találmány szerinti kaplettát higroszkópos vagy vízben oldódó porral mint a kötést létrehozó anyaggal alakítjuk ki, vagy pedig elkészítjük a kaplettát és utána bevonjuk higroszkópos vagy vizoldékony kötőréteggel.

Igen sok higroszkópos anyag van, amelyek vizet abszorbeálnak és megduzzadva kitöltik a kapletta külső fala és a kapszula belső fala közötti teret, miközben ezek között kötés jön létre. Ugyanezen anyagokat lehet alkalmazni magához a kaplettához is, úgyhogy a teljes kapletta a még kitöltetlen térbe terjeszkedik ki és a kaplettát a kapszulához köti. Ilyen természetű anyagok közül a leggyakoribbak a cellulóz-származékok, bár nagymolekulájú proteineket és szintetikus polimereket is alkalmaznak. A találmány szerinti eljáráshoz a gyakorlatban alkalmazható anyagok például a metil-cellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, amely "Methocel" márkanéven ismert (Dow Chemical, Midland, Michigan terméke); hidroxipropilcellulóz ("Klucel" márkanéven ismert, Aqualon Co); Povidone; nátriumkarboximetilcellulóz; karboximetilcellulóz; "Carbopol" vizoldékony gél,

poliakril-gyanta (B. F. Goodrich Chemical Co) és szorbit.

A higroszkópikus széteső kötőanyagot előnyösen külső borítóként alkalmazzuk a kaplettán. A higroszkópikus anyag úgy is megválasztható, hogy csak a bélben oldódjék vagy bélben oldódó anyaggal elegyíteni lehet, vagy pedig a higroszkópikus és a bélben oldódó anyagokat a kaplettán külön rétegekként alakítjuk ki. A bélben oldódó réteget azért alkalmazzuk, hogy megvédjük a kaplettát attól, hogy már a gyomorban kinyiljék, s ilyen módon ez a gyomron áthaladva a bélbe jut, ahol feloldódik. Számos ismert, bélben oldódó anyag alkalmazható a találmány szerinti eljárásban, ilyenek például a cellulóz-acetát-ftalát, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát és az "Aquateric" vagy pseudo-etilcellulóz. Előnyösen alkalmazható bélben oldódó anyag az Eudragit L30D, amely anionos jellegű kopolimer és polimetakrilsav és akrilsav-észter alkotják. Szerkezete az (I) általános képlettel ábrázolható, ahol

n jelentése valamely egész szám,

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

R₁ jelentése metilcsoport vagy etilcsoport és

a szabad karbilcsoportok és észtercsoportok aránya 1:1, a polimer átlagos molekulatömege pedig 250 000 (Rohm Pharma GmbH). Az Eudragit L30D is higroszkópos.

A higroszkópos anyagot és adott esetben a bélben oldódó anyagot szokásos bevonó eljárással rétegezhetjük a kaplettára. Így például a higroszkópos és bélben oldódó bevonatokat úgy készíthetjük, hogy a kaplettákat az ezeket az anyagokat tartalmazó oldatokba, szuszpenziókba vagy

emulziókba meritjük vagy ezeket a folyadékokat a kaplettákra permetezzük. Amennyiben a higroszkópos és bélben oldódó anyagok poralakúak, akkor ezekkel a kaplettákat beszórjuk, majd utána megnedvesítjük.

Ha a kaplettát bélben oldódó anyaggal kell bevonni, akkor a kaplettát először egy nem-reaktív filmréteggel, például metil-cellulózzal kell bevonni, hogy a bélben oldódó réteg és a kapletta anyaga közötti reakciót megelőzzük.

A találmány szerinti eljárás egyik fogantatásaként a kaplettát egy száraz higroszkópos réteggel vonjuk be az iparban jól ismert bevono vagy porszoro eljarással. Ezutan oldoszert, alkalmas alkohol-viz elegyet permetezunk, mikozben a kaplettát a zselatin szemikapszulába (a kapszula egyik felébe) helyezzuk el egy automata kapszulatöltő gépen. A másik szemikapszulát ezután egy automata töltőgépen ráhelyezzuk a kapletta-kapszula egységre, így a kaplettát teljesen bezárjuk a kapszulába. Az alkohol-viz oldat gőzei behatolnak a kapszulába és így kötést hoznak létre a kapletta és a szemikapszula között.

A 4. ábrán látható (30) kapszula a (31) és (32) jelzésű két szemikapszulából áll, amelyek mindegyike egy henger alakú csöves testből áll és szokásos kapszula-anyagból készülnek. A kapszula elkészítéséhez alkalmas anyagok például a zselatin, de más anyagok is, például a zselatin-glicerin, keményítő, zselatin-cukor és metil-cellulóz alkalmasak kapszulák készítésére.

A kapszula elkészítésére szolgáló anyag vízforrásként is szolgálhat a higroszkópikus anyaggal történő reakcióhoz, vagy vízáteresztő is lehet. Ismeretes, hogy a kapszulák készítéséhez alkalmazott sok nagy molekulatömegű protein, mint például a zselatin vagy a szénhidrátok, például keményítő abszorbeált vizet vagy hidratált vizet tartalmaznak. Ezek közül nagyon sok alkalmazható vizgőzt átteresztő kapszuláknak ismert módszerekkel történő készítésére.

A kapszulák bármilyen színben vagy szín-kombinációkban készülhetnek. Így például az egyik szemikapszula kék és a hozzá kapcsolódó másik szemikapszula szintelen lehet.

A higroszkópos anyag oldatának a kaplettával kompatibilisnek kell lennie és permetezéssel vagy más alkalmas módszerrel lehet a kaplettára felvinni. Előnyös kötőoldat lehet a víz és alkohol elegye a következő összetételben: alkohol:viz aránya 70:30 és 95:5 között, előnyösen 80:20 és 90:10 között. Ugy is eljárhatunk, hogy a higroszkópos kötőanyagot az oldószerben vagy más vivőanyagban eloszlatjuk, majd egy lépésben vonjuk be a kaplettát.

Ha az egyesített kapletta-kapszula elhagyja a töltőgépet, akkor létrehozuk a kapletta és a kapszula közötti kötést. A kötés kialakítása előnyösen úgy történhet, hogy páradus környezetbe helyezük a kapletta-kapszulát, előnyösen fűtés mellett. A fűtés és páratartalom körülményei az alkalmazott kötőanyag természetétől és a kapszula anyagától függenek, vagyis a víz-átbocsátó képességének mértékétől, ha az vizgőz-permeábilis, vagy pedig attól, hogy milyen

mértékben engedi át az abszorbeált vagy hidratált vizet. A kapszuláknál alkalmazott legtöbb anyag esetében a hőmérséklet általában 25 és 75 °C között van és a páratartalom 30 és 100 % között mozog, míg az időtartam 2 és 24 óra között van. Előnyös 40-45 °C-on, 75-85 % páratartalom mellett és 8-12 óra alatt alakítjuk ki a kötést.

Egy, az 1. példában szemléltetett másik eljárás szerint, miután az egyesített kapletta-kapszula a töltőgépet elhagyja, a külső szemikapszula, vagyis a kapszula-fedő szabad pereménél lévő gyűrűbe viz-alkohol oldatból álló szalagot juttatunk. Az oldat kapilláris-hatás következtében befolyik a kapletta külső fala és a kapszula belső fala közötti részbe, megnedvesíti a higroszkópos anyagot és a kaplettát a két szemikapszula belső falához kapcsolja. Az oldat továbbá a kapilláris-hatás miatt a két szemikapszula átlapolt részébe is befolyik és így száradás után a két átlapolt területet összekapcsolja. A két szemikapszula ilyen módon történő összekapcsolása a kapletta-kapszulát biztonságossá teszi, azaz a kaplettát nem lehet meghamisítani, kicserélni benne. A viz-alkoholos oldat által kialakítandó kötés létrehozását a kereskedelemben hozzáférhető automata kapszula-összekötő berendezés módosításával lehet kivitelezni.

1. példa

500 mg acetaminofent és 65 mg koffeint tartalmazó analgetikus készítményt speciális kapszula-formázó gépben lekerített végű hengerbe préselünk. A kapletta méretei: a hossza 20,9 mm és az átmérője 6,65 mm. Ezt a tablettá formát úgy terveztük és választottuk ki, hogy egy #0 kemény zselatin kapszula héjába pontosan beleférjen. A kaplettát ezután hidroxipropilmetilcellulóz filmmel bevonjuk és kézzel beleillesztjük a kapszulába. A zárt kapszulában ezután az Elanco Laboratorium "Quali-Seal" márkanévű kemény zselatin kapszulát összekötő gép segítségével hozzuk létre a kötést, etil-alkohol és víz 80:20 arányú oldatának alkalmazásával. Az oldatot a kötő-gép segítségével a kapszulafedő és a kapszulatest érintkezéséhez juttatjuk. Az oldat a kapilláris-hatás következtében befolyik a kapletta valamint a kapszulafedő és a kapszulatest közé, továbbá a fedő és a test átlapoló részei közé is.

A vizes-alkoholos oldat helyett ugyanilyen módon tiszta vizet is alkalmazhatunk, amelybe kis mennyiségű felületi feszültséget csökkentő szert teszünk (0,25-1 % Tween 20); vagy alkalmazhatunk kötőanyagokat is, ilyen például a Povidone, Methocel vagy glicerin (1-5 %). Az oldatot a fenti gép segítségével a két szemikapszula, azaz a kapszulafedő és a kapszulatest csatlakozásához juttatjuk, ahonnanis a folyadék a kapilláris-hatás következtében az alkohol-víz-oldatnál leírt módon szétterjed.

A kötést létrehozó oldat hozzáadása után a kapszulákat azonnal egy rövid időre a mikrohullámu fűtőtestbe

tesszük és szárítjuk. Egy Litton-generációs II mikrohullámu fűtőtestben mintegy 40 másodpercig szárítjuk a kapszulákat. Ez a kezelés a két szemikapszulát, vagyis a kapszulafedőt és a kapszulatestet összeköti, továbbá a kapletta-magot hozzákapcsolja a kapszula falának belsejéhez és a kapszula falát összezsugorítja, miáltal a kaplettamagot lehetetlen a készítményben elkülöníteni és eltávolítani anélkül, hogy a készítményt el ne roncsolnánk.

A kapott összekötött és lezárt, a fenti példa szerint előállított zselatin-kapszula elegáns gyógyszerformának tekinthető, amelynek fizikai tulajdonságai és megjelenése a kemény zselatin-kapszulához hasonló azzal a további előnnyel, hogy a szilárd kapletta egy zselatin borításhoz kapcsolódik.

A szárítás a fent leírt módon mikrohullámu fűtőtestben történik. Iparszerű gyártás esetén a szárítás más szárítási módszerekkel is történhet, így például fluidágyas szárítással vagy más fűtőtesttel történő szárítással.

A 2. példában szemléltetett módszer szerint úgy is eljárhatunk, hogy a szemikapszulák nedvességtartalmát növeljük, így a szemikapszulák belső átmérőjei növekednek. A nedvességtartalmat úgy növelhetjük, hogy a kaplettával töltött kapszulákat 25-75 °C-os, 30-100 % relatív nedvességtartalmu térbe helyezzük mintegy 2-24 óra hosszat. Előnyösen 30-45 °C-os hőmérsékletet, 75-90 %-os páratartalmat alkalmazunk 6-12 óra hosszat. Így például a zselatin szemikapszula nedvességtartalmát az egyensúlyi 14-16 %-ról 18 %-ra növelhetjük. A kaplettákat a kezeletlen szemikapszulákba

helyezzük, a szemikapszulákat lezárjuk és a kapletta-kapszulák nedvességtartalmát növeljük, így a kapszula a kapletta körül összezsugorodik, majd ezután szárítjuk ezeket az egyensúlyi nedvességtartalom eléréséig, amikor is a kapszulák szorosan lezárják a kaplettákat és azokra rásimulnak.

2. példa

500 mg acetaminofent és 65 mg koffeint tartalmazó analgetikus kombinációt gömbölyű végű hengerbe préselünk egy speciálisan kialakított szerszámmal. A kapletta méretei: hossza 20,9 mm és az átmérője 6,65 mm. Ezt a kapletta formát úgy terveztük meg és választottuk ki, hogy az pontosan megfeleljen egy #0 kemény zselatin kapszula-héj belső méreteinek.

A csupasz és a filmmel borított kaplettákat is kézzel üres kemény zselatin kapszulákba helyezzük, majd a kapszulafedőt rátéve a kapszulát lezárjuk. A bevonófilm hidroxipropilmetilcellulózt és más filmképző anyagokat tartalmaz. A zárt kapszulákat ezután 90 %-os relatív páratartalmu, 30 °C-os kamrába helyezzük 12 óra hosszat. Ez a kezelés lehetővé teszi, hogy a kaplettával töltött zselatin kapszula nedvességtartalma mintegy 18 %-ra emelkedjék.

A kezelt kapszulát a fenti temperált kamrából kivesszük és a laboratóriumban hagyjuk kiegyenlítődni szobahőmérsékletre és a környezeti nedvességtartalomra. A kiegyenlítődési vagy szárítási folyamat következményeként a kapszula fala összehúzódik és a kaplettamagra rásimul,

ilyen módon a kapszula falának belső felülete és a kaplettag között, továbbá a kapszulafedő és a kapszula-test átlapoló részei között állandó kötés jön létre.

A találmányunk szerinti eljárásban longitudinális kiemelkedő peremet tartalmazó kapletták is alkalmazhatók. Így például a kapletta külső falának szegély nélküli része és a kapszula belső fala közötti tér kitölthető víz hatására kiterjedő higroszkópos anyaggal.

Találmányunk ismertetésekor ugyan elméletileg a (12) jelzésű kapletták alkalmazására szoritkoztunk, azonban a szakember számára nyilvánvaló, hogy találmányunk alkalmazható például a (10) jelzésű kaplettákra is, amelyek longitudinális kiugró gyűrűt tartalmaznak.

Ha szükséges, zselatinból vagy más duzzadó anyagból egy szalagot rögzíthetünk a kaplettával töltött kapszula két részének kapcsolódásához, ami további biztonságot nyújt a kapszula felnyitásával szemben. Ha ugyanis a kapszulát fel akarják nyitni, akkor a szalagot előbb el kell távolítani a kapszuláról és ezt a fogyasztó könnyen észreveheti.

A kapszulák átlátszóak is lehetnek, így a kaplettán lévő információk, például a gyógyszer neve, kódja, adagolása nyomtatott vagy dombornyomásos kivitelben olvasható marad.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l -
l e m e z v e, hogy az alábbiakat tartalmazza:

- préselt kapletta, amely legalább egy gyógyszer-
hatóanyagot tartalmaz és amely kapletta nyújtott formájú
hengeres test, külső fallal;

- nyújtott formájú, könnyen lenyelhető kapszula,
amely két szemikapszulából, vagyis egy kapszulatestből és
egy kapszulafedőből áll, mindegyiknek csőszerű belső fala
van és a fenti kaplettát tartalmazza; és

- kötőanyag, amely a kapletta külső falát a két
szemikapszula belső falaihoz köti, ezáltal egy kaplettát
tartalmazó olyan kapszula keletkezik, amely nem hamisitha-
tó meg.

2. Meg nem hamisítható orális gyógyszeradagolási
forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy legalább
egy gyógyszerhatóanyagot tartalmazó kaplettából, a kaplet-
tát beborító ehető, vizgőzt áteresztő, nem-toxikus réteg-
ből áll, továbbá egy, a kapletta és az előbbi réteg között
elhelyezett higroszkópikus kötőanyagból, amely a fenti ré-
tegből vagy ezen keresztül nedvességet abszorbeál és a
réteget a kapletta felületéhez köti és hozzáilleszti, i-
lyen módon a kaplettát nem lehet a gyógyszeradagolási for-
má**ból** eltávolítani anélkül, hogy ezen réteget és a kaplet-
ta felületét meg ne sértenénk.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kötőanyag higroszkópikus anyagot tartalmaz.

4. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kapletta külső fala kiugró részt nem tartalmaz.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a higroszkópikus anyag a kapletta falán egy réteget képez.

6. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a higroszkópikus anyagot a kapletta tartalmazza kötőanyagként.

7. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a higroszkópikus anyag metil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, karboximetil-cellulóz vagy vízben oldódó gél és filmet képező gyanta lehet.

8. A 2. igénypont szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a réteg egy nyújtott formájú hengeres kapszula, amely két szemikapszula egyesítésével keletkezik.

9. Az 1. vagy 7. igénypont szerinti gyógyszeradagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kapszula anyaga zselatin, zselatin-glicerin, keményítő, zselatin-cukor és metil-cellulóz lehet.

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszer-adagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kötőanyag alkohol és víz oldata.

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszer-adagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kapletta bélben oldódó réteggel van bevonva.

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszer-adagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kötőanyag valamilyen higroszkópos, széteső és bélben oldódó anyag lehet.

13. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszer-adagolási forma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy képzeletbeli függőleges tengelye van és két ellentétes végű kapszulát tartalmaz lapos kör alakú gyűrűs részekkel, a tengelyre merőlegesen.

14. Eljárás meg nem hamisítható, legalább egy gyógyszerhatóanyagot tartalmazó, ehető, vizgőzt áteresztő, nem-toxikus réteget tartalmazó orális gyógyszeradagolási forma előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

- a) elkészítjük a kaplettát,
- b) a kapletta külső felületére higroszkópikus anyagból álló réteget alakítunk ki,
- c) a kaplettát beborítjuk a fenti nem-toxikus réteggel és
- d) a fenti rétegen keresztül nedvességet abszorbeáltatunk úgy, hogy a higroszkópos anyag a kapletta és a fenti réteg belső fala között kötést hozzon létre.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kaplettát úgy alakítjuk ki, hogy a gyógyszerhatóanyagot tartalmazó por-masszát egy prés-szerszámba helyezzük és a masszát kipréseljük.

16. Eljárás gyógyszeradagolási forma - amelyben legalább egy gyógyszerhatóanyagot tartalmazó kaplettát ehető kapszulába zárunk - előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a) kialakítunk egy elnyújtott formájú kaplettát, amelynek egy képzeletbeli tengelye, egy hengeres teste és két ellenkező vége van, oly módon, hogy a gyógyszerhatóanyagot tartalmazó por-masszát egy prés-szerszámba helyezzük, amelynek belső fala hengeralaku és a kapletta testének kialakítására alkalmas, majd a kapletta tengelyének mentén a kapletta két végéig a masszát kaplettává préseljük; majd

b) a préselt tablettát az előre kialakított két-részes kapszula első részébe helyezzük, majd a második részszel lezárjuk a kapszulát, így a kapletta a kapszulában helyezkedik el; és

c) a kapletta külső falát a kapszula két részének belső falához kötjük, így meg nem hamisítható adagolási formát kapunk.

17. A 14. vagy 16. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kaplettát a préselés után a felületén bélben oldódó anyaggal vonjuk be.

18. A 15. vagy 16. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a préselés előtt higroszkópos anyagot adunk a por-masszához.

19. A 15. vagy 16. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a préselt kaplettát higroszkópos anyaggal vonjuk be.

20. A 14. vagy 16. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kaplettát vizes-alkoholos oldattal vonjuk be.

21. A 14. vagy 16. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az orális gyógyszeradagolási formát magas, 30-100 % relatív páratartalmu környezetbe tesszük, majd utána ezeket szárítjuk oly módon, hogy alacsonyabb nedvességtartalmu környezetbe tesszük vagy pedig enyhe fűtést alkalmazunk.

A meghatalmazott:

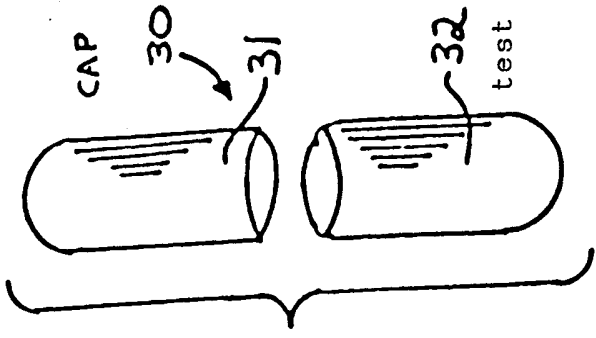
29. sz. Ügyvédi Munkaközösség
SZABADALMI IRODA
 1011 Budapest, Fő utca 11.
~~KARÁCSONYI BÉKA~~
 szabadalmi ügyvivő

Alap rajz
Mészáros M.

8508/90

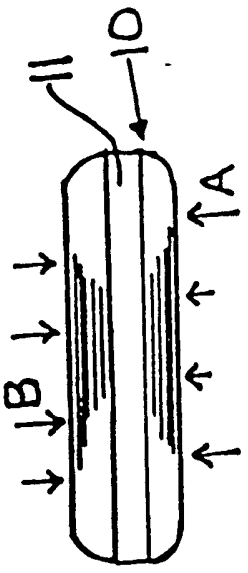
9514

2/1

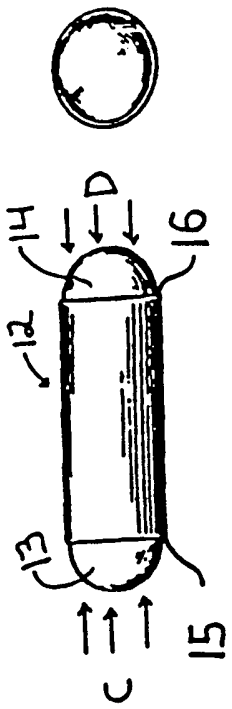


4. ábra

NYOMDAPÉLDÁNY

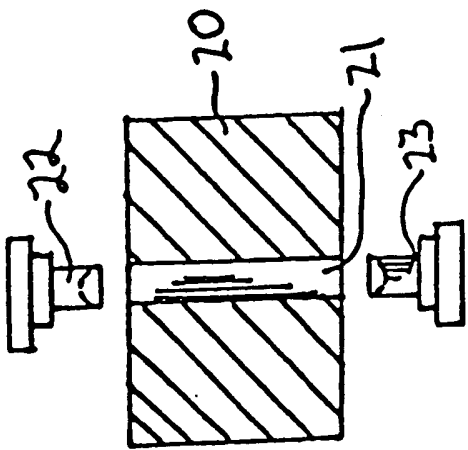


1. ábra



2A ábra

2B ábra

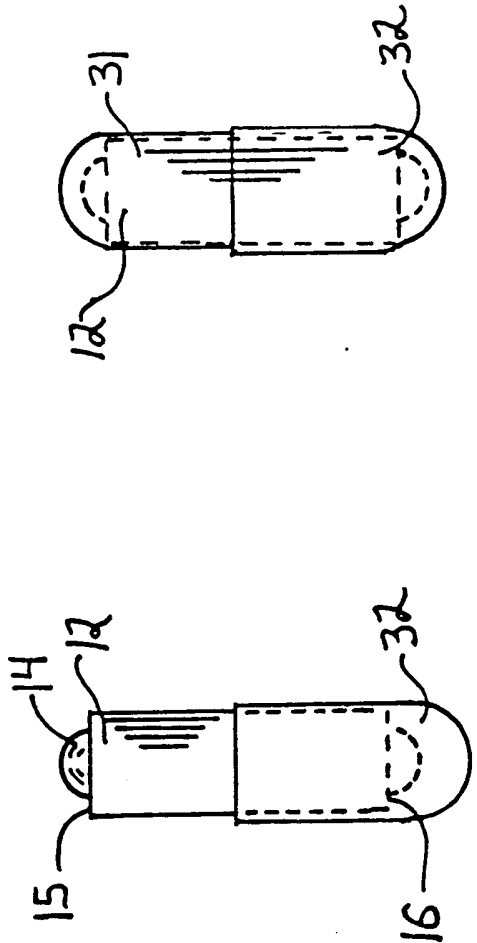


3. ábra

29. sz. Ügyvédi Munkaközösség
 SZABADALMI IRODA
 1011 Budapest, Fő utca 11.
 KARÁCSONYI BÉLA
 szabadalmi ügyvivő

8508/50

NYOMDAPÉLDÁNY



6. ábra

5. ábra