



FI000096168B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

96168

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 27 05 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61K 9/22, A 61J 3/10, B 30B 11/00, A 01N 25/34

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873822
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.09.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	03.09.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.03.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
04.09.86 US 904070 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Ranade, Gautam Ramchandra, 18 Wayne Drive, East Lyme, CT 06333, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Väline vaikuttavan aineen vapauttamiseksi kontrolloidusti ja menetelmä sen valmistamiseksi  
Anordning för kontrollerad frigöring av en aktiv substans och förfarande för dess framställning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

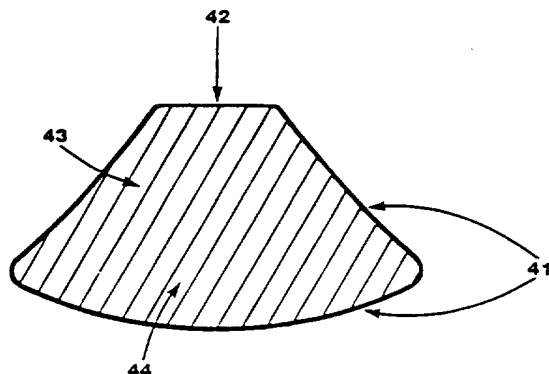
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on systeemi, joka vapauttaa aktiivista ainetta kontrolloidusti nestemäiseen väliaineeseen olennaisesti vakionopeudella. Mainittu aine on järjestetty olennaisesti katkaistun kartion muotoon mainitun katkaistun kartion pohjassa ja sivulla (mutta ei yläosassa) olevan läpäisemättömän seinämän tai päällysteen avulla.

Keksintö koskee myös olennaisesti katkaistun kartion muotoisten, farmaseuttisten tablettien valmistuksessa käyttökelpoista tablettipuristinta sekä tablettien valmistusmenetelmää tätä tablettipuristinta käyttäen.

Uppfinningen avser ett system för kontrollerad utlösning av en substans med nyttig aktivitet i ett vätskemedium med väsentligen konstant hastighet. Nämda substans innesluts i en form, vilken väsentligen motsvarar formen av en stympad kon, genom att en ogenomtränglig vägg eller en beklädnad anordnats på basen och sidan (men inte i toppen) av den nämnda stympade konen.

Uppfinningen avser även en tablettpress, vilken är användbar vid framställningen av farmaceutiska tabletter, vilka väsentligen har formen av en stympad kon, och ett förfarande för framställning av tabletterna under användning av denna tablettpress.



Väline vaikuttavan aineen vapauttamiseksi kontrolloidusti ja menetelmä sen valmistamiseksi

5 Keksintö koskee välinettä yhden tai useamman vaikuttavan aineen vapauttamiseksi kontrolloidusti väliaineeseen, jossa mainittu aine on tarkoitettu olemaan homogeenisesti jakautuneena yhdessä yhden tai useamman reagoimattoman laimentimen kanssa tai ilman niitä, ja joka on olennaisesti katkaistun kartion muodossa mainitun katkaistun 10 kartion pohjassa ja sivulla olevan läpäisemättömän seinämän tai päällysteen avulla.

Keksintö koskee myös menetelmää katkaistun kartion muotoisen välineen valmistamiseksi, jonka pohja on kupera, katkaistun kartion yläosan halkaisijan suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:2 - 1:4 ja korkeuden suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:1 - 1:4, yhden tai useamman vaikuttavan aineen vapauttamiseksi kontrolloidusti väliaineeseen. 15

Keksintö koskee myös yksipaikkaista tai monipaikkaista tablettipuristinta käytettäväksi edellä mainitussa menetelmässä, jossa on 20

a) alapainin;

b) olennaisesti pyöreä muotti; ja

c) yläpainin, jossa on olennaisesti katkaistun kartion muotoinen ontelo. 25

Helposti valmistettava systeemi, joka vapauttaa luotettavaa ainetta (esim. farmaseuttista vaikuttavaa ainetta, puhdistusainetta tai haju- tai hajunpoistoainetta) nollannen kertaluvun nopeudella nestemäiseen väliaineeseen (kaasumainen tai nestemäinen) on ollut vaikeasti saavutettava 30 päämäärä, erityisesti kun systeemi on muodoltaan tabletti, joka vapauttaa farmaseuttista vaikuttavaa ainetta kontrolloidusti in vivo biologiseen nesteeseen (esim. maha-suolikanavan nesteeseen).

35 Ensimmäinen ehdotettu menetelmä oli Jacobs'in menetelmä, US-patentti 3 113 076 (1963), jossa lääkeaine yhdistettiin sopivaan kantaja-aineeseen ja tabletit saatiin

ekstruusiomenetelmällä. Periaatteena oli muodostaa tabletit, joiden ulko- ja "sisä"pinnat olivat suunnilleen samanlaiset, jälkimmäisiin päästiin aukon (aukkojen) kautta. Kun ulkopintaa liuotetaan, pinta-ala pienenee, kun taas sisäpinnan liuetessa, pinnan pinta-ala kasvaa. Puuttuvat diffuusiovaikutukset, jotka koskevat sisäpintaa, koko pinta- ja siten liukenemisnopeutta, pysyvät suhteellisen vakiona. Yksinkertaisimmassa muodossaan Jacobs'in tabletti on lieriö, jossa samanlainen sisäpinta on saatu aikaan useilla lieriömäisillä rei'illä, jotka ovat yhdensuuntaisia ulomman lieriön akselin kanssa ja lieriöön päästään sen kummassakin päässä olevien monien aukkojen kautta. Brooke'n systeemi, US-patentti 3 851 648 (1974) on samantapainen, mutta pidemmälle kehitetty systeemi, jossa nyt otetaan huomioon sisäpintoja koskevat diffuusiovaikutukset. Brooke kuvaa lieriömäisen astian, joka on suljettu päistä ja jossa on lieriön sektorin muotoinen ontelo, josta on raon muotoinen aukko lieriön ulkopinnalle (yhdensuuntaisesti lieriön akselin kanssa), mainittu rako on lieriön sektorin muotoisen ontelon kärjessä. Katso myös Brooke et al., J. Pharm. Sci. 66, s. 159 - 162 (1977). Tällä systeemillä saadut vapautumisnopeudet ovat käytännössä alussa suuria; Lipper et al., J. Pharm. Sci. 66, s. 163 - 164 (1977). On esitetty, että systeemi voitaisiin implantoida ruumiin onteloihin, mutta tämän systeemin käyttöä tavallisen tabletin muodossa tai tällaisen tabletin valmistusmenetelmää ei ole esitetty.

Langer et al., A.I. Ch. E. Symposium Series, nro 206, col. 77, s. 10 - 20 (1981) tutkivat useita eri muotoisia kappaleita lähestyäkseen nollannen kertaluvun vapautumiskinetiikkaa; levy (avoin toiselta suurelta pinnaltaan); päällystetty lieriön puolikas, jonka litteässä pinnassa on yhdensuuntainen, lieriön puolikkaan muotoinen aukko ja päällystetty puolipallo, jonka litteän pinnan keskikohdassa on pieni, avoin kovera pinta. Ainoastaan jälkimmäisellä saadaan ennustettavia vapautumisnopeuksia, jotka ovat lähellä nollatta kertalukua, vaikka tässäkin

tapauksessa on aluksi odotettavissa nopeampi vapautuminen, tulos, jonka Hsieh et al., J. Pharm. Sci. 72, s. 17 - 22 (1983) esittivät käytännössä natriumsalisylaatin vapautumisesta. Hsieh et al. ehdottavat tällaisten tablettimuotona olevien puolipallosysteemien valmistusmenetelmän, jossa lääkeaineen ja polymeerisen kantaja-aineen seos ensin valetaan, sitten litteän pinnan keskikohtaan sijoitetaan sauva tai helmi, sitten päällystetään ja lopuksi sauva tai helmi poistetaan pinnalta, jolloin muodostuu pieni kovera pinta. Tällainen menetelmä tuskin sopii huippunopeaan tablettien valmistamiseen. Ilman tällaisia menetelmiäkin Hsieh'in et al. kohtaamat, tämän valmistusmenetelmän suurimmat ongelmat olivat sekä päällystystekniikoissa että siinä, että ontelot pystyttiin avaamaan yhdenmukaisesti.

15 Tekniikan tasosta löytyy myös edellä kuvattujen tablettien kaltaiseen muotoiluun perustuvia, erityyppisiä booleja, joista vaikuttava aine vapautuu suhteellisen pitkänä aikana märehitjän pötsissä tai verkkomahassa. Katso esimerkiksi Dresback, US-patentti 4 220 152 (1980), Garcinal, US-patentti 4 601 893 (1986) ja Guerrero et al., GB-patenttihakemus 2 077 103 (1980).

25 Lai et al., Abstract nro 133, A. Ph. A. Meeting, lokakuu 21 - 24, 1985, johtivat aivan äskettäin matemaattisia diffuusiomalleja lääkeaineen vapautumiselle erilaisista, eri muotoisista kappaleista, joihin kuuluivat "puolipallo, jossa oli kuopan muotoinen lääkeainetta vapauttava pinta" (ilmeisesti kuten edellä on kuvattu) ja "katkaistu kartio ja suipennettu lieriö, joiden keskikohdassa oli lääkeainetta vapauttava aukko". Tällaisten tablettien todelliseen tai ehdotettuun valmistamiseen ei viitata eikä mainita yhtään katkaistun kartion mahdollista etua edellä kuvattuun, päällystettyyn puolipalloon nähden.

35 Nyt on keksitty väline, josta vaikuttava aine vapautuu kontrolloidusti nestemäiseen väliaineeseen olennaisesti vakiolla (so. nollannen kertaluvun) nopeudella ja jossa mainittu aine on tasaisesti yhden tai useamman reagoimattoman laimentimen kanssa tai ilman niitä, olennai-

sesti katkaistun kartion muotoon sidottuna mainitun katkaistun kartion pohjassa ja sivulla olevalla läpäisemättömällä seinämällä tai päällysteellä. Ensimmäisessä edullisessa suoritusmuodossa katkaistun kartion yläosan ja pohjan (kannan) halkaisijoiden suhde on 1:2 - 1:4 ja korkeuden suhde pohjan halkaisijaan 1:1 - 1:4. Toisessa edullisessa suoritusmuodossa kartiossa on kupera pohja, mikä minimoi kaiken hännänmuodostusvaikutuksen, jonka seurauksena vaikuttava tuote vapautuu hitaammin vapautumisjakson lopussa. Poikkileikkausta katsottaessa kartion sivut ovat valinnaisesti koveran muotoisia. Ilmaisun "olennaisesti katkaistu kartio" ei tarkoiteta sisältävän vain todellisen katkaistun kartion ("truncated cone", vaihtoehtoisesti "frustum of a cone"), vaan muunnoksia, joissa on mainittu kupera pohja, mainitut koverat sivut, kartion pohjassa pieni kiekko tai tasainen lieriömäinen osa ja/tai kartion ympyrän muotoisen poikkileikkauksen kohdalla soikea tai monikulmainen poikkileikkaus. Termin "nestemäinen" on tarkoitettu sisältävän joko nestemäisen tai kaasumaisen väliaineen. Ilmaisun "läpäisemätön seinämä tai päällyste" pitää sisällään minkä tahansa aineen, joka estää sisällön tai ympäröivän nesteen kaiken oleellisen virtauksen seinämän tai päällysteen läpi.

Tämän keksinnön edullisiin suoritusmuotoihin kuuluu väline, jossa vapautuva aine tai aineet ovat biologisesti vaikuttavia, kuten hajua vähentävä, antimikrobinen (germisidinen) tai farmaseuttinen aine.

Eräässä edullisemmassa suoritusmuodossaan välineestä on muodostettu nisäkkäälle oraalisesti annettavaksi tarkoitettu tabletti, josta farmaseuttisesti vaikuttava aine vapautuu mainitun nisäkkään maha-suolikanavan nesteseen olennaisesti vakiolla nopeudella arvioitavissa olevana aikavälinä. Tällaisia farmaseuttisesti vaikuttavia aineita ovat, mutta joihin niitä ei ole rajattu, analgeetit, ruokahalua vähentävät aineet, matolääkkeet, antibakteeriset aineet, sienilääkkeet, antidepressiivit, verenpainetta

alentavat aineet, keuhkoputkia laajentavat aineet, immuno-  
suppressiiviset aineet, anti-inflammatorit ja veren glu-  
koosipitoisuutta alentavat aineet. Vaikuttava aine yhdis-  
tetään tavallisesti inertteihin aineosiin tabletin muodos-  
tamisen ja/tai mainitun vaikuttavan aineosan vapautumisno-  
peuden kontrolloinnin helpottamiseksi. Täyteaineet mahdol-  
listavat esimerkiksi huippunopean tabletoinnin tablettipu-  
ristimella, jota on muunnettu siten, että yläpainimessa on  
olennaisesti katkaistun kartion muotoinen ontelo, myös osa  
tätä keksintöä. Tällaiset tabletit päällystetään aineella,  
joka ei päästä olennaisesti läpi tabletin sisältöä tai ma-  
ha-suolikanavan nesteitä, käyttäen alan piirissä hyvin  
tunnettuja menetelmiä. Lopuksi läpäisemätön päällyste  
poistetaan kunkin kartion muotoisen tabletin yläosasta  
käyttäen erityistä laitetta;

Tableteissa käytettävät inertit aineosat voivat  
olla liukenevaa tyyppiä (so. syöpyvää ja tavallisesti vai-  
kuttavan aineosan kanssa samanaikaisesti liukenevaa) tai  
ne voivat muodostaa matriksin, joka on liukenematon ja  
säilyttää muotonsa vaikuttavan aineosan liuetessa. Kun  
inertit aineosat ovat liukenevaa tyyppiä, päällysteen pi-  
tää olla suhteellisen jäykkä, niin että se säilyttää muo-  
tonsa, kun tabletin sisältö liukenee maha-suolikanavan  
nesteeseen.

Edullisimmissa suoritusmuodoissa välineestä on muo-  
dostettu tabletteja, joissa farmaseuttisesti vaikuttava  
aine on verenpainetta alentavaa ainetta (erityisesti prat-  
sosiinia, trimatsosiinia tai doksatsosiinia), anksiolyyt-  
tiä (erityisesti hydroksitsiinia), keuhkoputkia laajenta-  
vaa ainetta (erityisesti pirbuterolia) tai veren glukoosi-  
pitoisuutta alentavaa ainetta (erityisesti glipitsidia).

Toisessa edullisemmassa suoritusmuodossa välineestä  
on muodostettu boli, joka on tarkoitettu märehitijöiden  
pitkäaikaishoidossa pysymään paikallaan pötsissä tai verk-  
komahassa (so. pötsi-verkkomahapussissa). Boli on painol-

taan tai muodoltaan sellainen, että se pysyy pötsissä ainakin kaksi viikkoa ja että se on helppo antaa tavanomaisen lääkitysruiskun avulla.

Seuraavat ovat tyypillisiä esimerkkejä lääkeaineista, joita voidaan käyttää tässä kuvattavissa bolisysteemeissä yksinään tai yhdistelmänä: matolääkkeet, moranteli, pyranteli, oksanteli, piperatsiini, dietyylikarbamatsiini, levamisoli, tetramisoli ja hygromysiini B mukaan lukien; antibakteeriset aineet, sulfat, kuten esimerkiksi sulfaniamidi, sulfatiatsoli, sulfametatsiini, sulfaguanidiini ja 10 sulfapyridiini mukaan lukien; tetrasykliinit, kuten esimerkiksi 5-oksitetrasykliini, klooritetrasykliini, doksisykliini ja näiden Mannich'in emäkset; penisilliinit, kuten esimerkiksi ampisilliini, G-penisilliini (bentsyyli- 15 penisilliini), aminoglykosidit, kuten esimerkiksi neomysiini, streptomysiini, apramysiini, basitراسيini sinkki- tai metyyliidisalisyylihappojohdannaisenaan; makrolidiantibiootit, kuten esimerkiksi erytromysiini, oleandromysiini ja tylosiini; antibakteeriset kasvua edistävät aineet, kuten 20 esimerkiksi avoparisiini, polymyksiini, linkomysiini, bambermyysiini ja efrotomysiini; hormonaaliset kasvua edistävät aineet, dietyylistil-bestroli, tsearalanoli ja melengestroliasetaatti mukaanlukien; loislääkkeet, kuten esimerkiksi amprolium; ravintoaineet, kuten esimerkiksi 25 magnesium-, seleeni-, kuparisuolat ja vitamiinit, kuten tiamiinihydrokloridi; nilviäisten torjunta-aineet, kuten N-trityylimorfiini; ja puhallustautia estävät aineet, kuten esimerkiksi alkoholietoksilaatit ja poly(oksietyleeni)poly(oksipropyleeni)poly(oksietyleeni)polymeerit, esim. 30 poloksaleeni.

Kuvio 1 esittää poikkileikkauskuvaa tämän keksinnön mukaisesta välineestä, joka on valmistettu tavanomaisella tablettikoneella tämän keksinnön mukaisia painimia käyttäen, sitten päällystetty ja päällyste poistettu kartion 35 ylä-osasta päällysteenpoistamislaitteella.

Kuvio 2 esittää perspektiivikuvana segmenttiä tasapintaisesta lieriömäisestä astiasta, jossa on olennaisesti

katkaistun kartion muotoinen ontelo, jonka pohja on kupe-  
ra ja lieriön yläpään pyöreässä, tasaisessa pinnassa on  
pyöreä aukko, joka on myös mainitun ontelon yläosa. Kun  
systeemi on tabletti, astia muodostetaan etukäteen muodos-  
5 tetun, katkaistun kartion muotoisen tabletin huippunopeal-  
la puristuspäällystyksellä. Kun systeemi on boli, tällai-  
nen astia voidaan täyttää ruiskuttamalla sinne sulatettu  
vaikuttava aineosa.

Kuvio 3 esittää kuvion 1 perspektiivikuvaa.

10 Kuvio 4 esittää poikkileikkausta tämän keksinnön  
tabletista tai astiasta, jossa on edullinen kupera pohja  
ja valinnaiset koverat sivut.

Kuvio 5 esittää epätavanomaista yläpaininta ja ta-  
vanomaista alapaininta ja muottia, joita käytetään tavan-  
15 omaisessa tablettipuristimessa, kun valmistetaan katkais-  
tun kartion muotoisia, päällystämättömiä tablettiytimiä.

Kuvio 6 esittää poikkileikkauskuvaa sivusuunnasta  
ja kuvio 7 kuvaa ylhäältä katsottuna laitteesta, joka on  
käyttökelpoinen, kun päällyste poistetaan katkaistun kar-  
20 tion muotoisten, tavanomaisesti päällystettyjen tablet-  
tien yläosasta (halkaisijaltaan pienempi pää).

Kuviot 8 ja 9 esittävät sivukuvaa ja kuvaa ylhääl-  
tä päin vaihtoehdoisen muotoisesta laitteesta, joka on  
käyttökelpoinen poistettaessa tablettien yläosan päällyste.

25 Kuvio 10 esittää tämän keksinnön bolin perspektii-  
vikuvaa. Kuvio 11 esittää poikkileikkausta alapuolel vas-  
takkain olevista tasapintaisten lieriöiden tai kiekkojen  
parista, kun lieriöt tai kiekot on asetettu kantaja-ai-  
neeseen kuvion 10 bolien muodostamiseksi.

30 Kuviot 12 - 16 esittävät vaikuttavan aineosan va-  
pautumisnopeutta tableteista, jotka valmistettiin jäljem-  
pänä olevissa erityisissä esimerkeissä.

Tämä keksintö on helppo toteuttaa käytännössä,  
sillä on etuja tähän asti saatavissa olleisiin, kontrol-  
35 loidusti ainetta vapauttaviin systeemiin nähden. Eräs  
etu on vaikuttavan aineosan lähes vakio (nollannen

kertaluvun) vapautusminopeus käytännöllisesti katsoen koko vapautumisajan, erityisesti kun puheena olevan katkaistun kartion pohja on muodoltaan kupera. Toinen etu on valmistamisen helppous, erityisesti kun on kysymyksessä niissä 5 säkkäillä käytettäväksi tarkoitettut, farmaseuttista vaikuttavaa ainetta sisältävät tabletit, jolloin tämä keksintö antaa edelleen käyttöön laitteen, joka on käyttökelpoinen tällaisia tabletteja valmistettaessa.

Kun systeemi on suuri, kuten esimerkiksi väline, 10 josta hajunpoistoaine vapautuu hitaasti huoneeseen tai antimikrobiaine ja/tai hajunpoistoaine WC:n vesisäiliöön, seinämä voidaan valmistaa kuten astia, normaaleista valmistusmateriaaleista, kuten esimerkiksi valettavasta muovista, 15 alan normaaleja menetelmiä käyttäen. Etukäteen valmistettu astia voidaan sitten täyttää tavallisesti inertissä kantaja-aineessa olevalla vaikuttavalla aineella. Kuviossa 4 on esitetty poikkileikkaus tällaisesta systeemistä, jossa on läpäisemätön seinämä 41 kuperalla pohjalla 44 ja kovera sivu 43, sisältö pääsee nestemäiseen ympäristöön 20 katkaistun kartion yläosasta 42 ja sisältö on olennaisesti katkaistun kartion muotoinen.

Kun tämä väline on tabletti, tavalliset lieriömäiset tai lieriön muotoiset tabletit, jotka sisältävät halutun vaikuttavan aineosan ja apuaineet, voidaan valmistaa tavanomaisella tablettipuristimella, sitten ne 25 hiotaan tai viilataan, jotta saadaan toivotun katkaistun kartion muotoisia tabletteja, päällystetään käsin ja päällyste poistetaan katkaistun kartion yläosasta partakoneen terällä. Tämä keksintö tarjoaa kuitenkin lisäksi laitteen, jotta tällaisia tabletteja voidaan valmistaa paljon 30 tehokkaammin.

∴  
∴ Mainitussa tehokkaassa valmistusprosessissa päällystämättömät tabletit valmistetaan aluksi halutun katkaistun kartion muotoisiksi yksi- tai monipaikkaisella 35 tablettipuristimella, joka on muuten tavanomainen, paitsi että käytettävässä yläpainimessa on olennaisesti katkaistun

kartion muotoinen ontelo. Kuviossa 5 kuvataan poikkileikkauksena tällainen, epätavanomainen yläpainin 51, jossa on katkaistun kartion muotoinen ontelo 54 ja jota käytetään yhdessä tavanomaisen muotin 52 ja alapainimen 53 kanssa, joka voi olla tasapintainen tai edullisesti kupera, kuten kuviossa. Kuviota 1, joka esittää valmista tablettia, voidaan myös käyttää havainnollistamaan puheena olevien painimien ja muotin muotoa. Siten poikkileikkauksessa yläpainimen pintaa kuvaa pisteiden CBAHGF yhdistämä viiva, 1:n tarkoittaessa ontelo, kun taas alapainimen kuperaa pintaa (3 tarkoittaa ontelo) kuvaa kaareva viiva DE. Muotin sisähalkaisija on suora viiva DE (tai CF) ja se sopii yhteen kummankin painimen ulkohalkaisijan kanssa. Painimet ja muotti valmistetaan tavanomaisesti haluttujen, tarkkojen ohjeiden mukaan.

Vaikka jauhemaiset vaikuttavat yhdisteet, joilla on sopivat fysikaaliset ominaisuudet, voidaan tabletoida ilman täyteaineita, vaikuttava yhdiste sekoitetaan yleensä perin pohjin tavanomaisten, farmaseuttisesti hyväksyttävien tablettien täyteaineiden kanssa valmistettaessa joko dissoluutiotyypisiä tabletteja (jolloin täyteaine hajoaa ja liukenee yleensä yhdessä vaikuttavan aineosan kanssa) tai matriksityypisiä tabletteja (jolloin vaikuttava aineosa diffundoituu ympäröivään väliaineeseen matriksin jäädessä vahingoittumattomaksi). Kumpaankin tarkoitukseen käytettäviä, tyyppillisiä täyteaineita esitetään jäljempänä esimerkein.

Koska tablettipuristimen toimiessa normaalisti ylä- ja alapainimet eivät kosketa toisiaan ja kummankin painimen ulommassa reunassa on pieni tasapintainen alue, tällä tavalla muodostetuissa tableteissa on ilman muuta tasapintainen, lieriön tai kiekon muotoinen keskiosa, kuviossa 1 merkittynä 2:lla ja kuviossa 3 33:lla. Tämän kiekon muotoisen osan paksuus (CD/DF kuviossa 1) voidaan saada mahdollisimman pieneksi, esim. niin pienempi kuin 0,52 - 1,02 mm, mutta vaikka se on suhteellisen paksukin,

esimerkiksi jopa yhteen neljäsosaan asti katkaistun kartion korkeudesta, ei se vaikuta merkitsevän haitallisesti vaikuttavan aineosan haluttuun, nollannen kertaluvun vapautumisnopeuteen.

5           Heti kun tabletit on valmistettu, ne päällystetään valinnaisesti puristamalla tavanomaisin menetelmin (ks. Ellis et al., Chapter 10, "Tablet Coating", kirjassa "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman et al., toimittajat Lea ja Febiger, 1970, s. 207 ja seuraavat sivut), jotta saadaan muodostettuja lieriömäisiä tai rummun muotoisia tabletteja, kuten on havainnollistettu kuviossa 2, jossa segmentin perspektiivikuvassa 10 merkitsee alkuperäistä, katkaistun kartion muotoista tablettia, jonka pohja 13 on kupera ja joka sisältää vaikuttavan aineen ja jossa lääkeainetta vapauttava pinta kohtaa ympäristön kohdassa 12 ja pystysuorin ristiviivoin varjos-  
15           tettu osa tarkoittaa lisättyä puristuspäällystettä 11 ja joka on aivan lieriön muotoinen.

          Tässä vaiheessa on kuitenkin edullista päällystää  
20           tabletit tavanomaisia menetelmiä ja aineita käyttäen. Katso Ellis et al., edellä mainitussa paikassa. Käytetyt päällystysaineet eivät läpäise olennaisesti tablettisisältöä ja kaukaisinta maha-suolikanavan nestettä. Tällaisiin tavanomaisiin materiaaleihin kuuluvat etyyli-  
25           loosan vesidispersiot (esim. Aquacoat'it, joita myy FMC Corp.), joita sumutetaan tavanomaisissa päällystyskattiloissa olevien tablettien päälle ja päällyste kuivataan. Kokeellisessa mittakaavassa päällystäminen toteutetaan mukavasti upottamalla tabletti toistuvasti liuokseen,  
30           jossa on polymeeriä ja haihtuvaa orgaanista liuotinta, esimerkiksi etyyli-  
          vinyyliasetaatikopolymeeriä ja kuivaamalla. Metyleenikloridi tai tolueeni ovat edullisia liuottimia, kun tabletin päällyste on etyleenivinyyli-  
          asetaatikopolymeeriä.

35           Puheena olevien, osittain päällystettyjen tablettien valmistuksen viimeisessä vaiheessa käytetään edelleen

epätavallista laitetta, jolla on tarkoitus poistaa läpäisemätön päällyste katkaistun kartion yläosasta (tai kaapeasta päästä), niin että tabletin sisältö pääsee lopulta suolinesteeseen. Kuvioiden 6 ja 7 kuvat, sivukuva ja kuva ylhäältä päin, tässä järjestyksessä, esittävät tällaista laitetta, joka on erityisen käyttökelpoinen valmistettaessa koemääriä tämäntyyppisiä tabletteja. Tabletit 63 sijoitetaan liikkuvalla levyllä 61/71 oleviin vastaaviin reikiin 73. Reiät ovat myös katkaistun kartion muotoisia ja niissä on olennaisesti samanlaiset kulmat kuin tablettien katkaistussa kartiossa, mutta reiät ovat matalampia. Reikien suurempi ylähalkaisija on tavallisesti saman kokoinen, mutta ei suurempi kuin tablettien halkaisija ja leveä pää. Pienempi halkaisija reikien pohjassa on suurempi kuin tablettien pienen pään halkaisija, niin että vähintään asetettujen tablettien tietty osa on levyn pinnan alapuolella.

Kun kuvioissa 6 ja 7 olevaa levyä 61/71 liikutetaan oikealta vasemmalle, tabletteja 63, jotka liikkuvat alapuolella, pidetään paikoillaan tukilaitteen 62/72 avulla niiden liikkussa hiontalaitteen 64/74 yli (esim. pyörivä, leikkaava ratas tai moottorin pyörittämä hiomakone 65/75), joka on asetettu niin, että se poistaa päällysteen kunkin tabletin pienemmästä päästä. Kun valmiit tabletit liikkuvat edelleen oikealle, ne työnnetään ulos levyltä.

Kuvioissa 8 ja 9 esitetään sivulta ja ylhäältä päin, tässä järjestyksessä, kuvat laitteesta, joka on tarkoitettu suuremman mittakaavan työskentelyyn. Tabletteja pidetään samankaltaisissa rei'issä ympyrän muotoisella levyllä 82/95, jota pyöritetään laitteeseen liitettyllä moottorilla 86, jonka nopeutta voidaan säätää. Tabletit sijoitetaan ympyrän muotoisen levyn yhdessä osassa oleviin, vastaavan muotoisiin reikiin tärinän avulla, esim. tärykuulasyöttimen 83/92 avulla. Tukilaitte 84 päästää vain ne tabletit, jotka ovat asettuneet paikoilleen,

siirtymään levyn pyörimisen seurauksena kiinteälle hion-  
tapaikalle, jossa on leikkuuratas tai hiontalaite 85/93  
ja laitteeseen liitetty moottori 86/94, jonka nopeutta  
voidaan säätää. Jätepöly kerätään hiontalaitteen alapuo-  
5 lella olevaan astiaan 87. Valmistuttuaan tabletit työnne-  
tään ulos seuraavassa lohossa, esim. yhdistelmällä, jos-  
sa on vino, paikallaan pysyvä, liikkuvan levyn alapuolel-  
le kiinnitetty levy, joka poistaa tabletit ja paikallaan  
pysyvä, liikkuvaa levyä vastaan kohtisuorassa oleva port-  
10 ti kiinnitettynä kulmaan, joka vie mukanaan poistetut,  
valmiit tabletit säilytysastiaan; tai ilmasuihkupumpulla  
88/91, niin että tabletit kulkevat kourun 81 kautta säi-  
lytysastiaan 89.

Jotta saataisiin vielä luotettavammin aikaan tab-  
15 letista tablettiin lähes vakio päällystämätön, lääkeai-  
netta vapauttava alue, koverasivuisia tabletteja kaven-  
netaan hiukan täydellisesti päällystettyjen tablettien  
katkaistun kartion yläpään puolelta ennen yläosan pääl-  
lysteen poistamista koneella. Tällä tavalla leikkauksen  
20 syvyyden pienet vaihtelut tabletista tablettiin eivät  
muuta merkitsevästi lääkeainetta vapauttavan pinnan pinta-  
alaa.

Tällä tavalla valmistettuja, valmiita tabletteja  
havainnollistetaan kuvioissa 1, 3 ja 4. Kuviot 1 ja 3  
25 esittävät katkaistun kartion muotoista tablettia, jossa  
on kupera pohja ja pieni lieriömäinen osa tai kiekko kar-  
tion ja kuperan pohjan pohjalla. Kuviossa 1 poikkileik-  
kausalue 1 on se osa tablettia, jonka yläpainin muodostaa,  
2 on muotin muodostama tasapintainen kiekko, 3 on alapai-  
30 nimen muodostama kupera pohjaosa, 4 on läpäisemätön pääl-  
lyste ja 5 on tabletin pinta, josta päällyste on poistet-  
tu. Kuvio 3 esittää samanlaista tablettia perspektiivi-  
kuvassa. Tabletin päällyste on poistettu pinnasta 31. Ti-  
lavuus 32 on se osa tablettia, jonka yläpainin on muodos-  
35 tanut, 33 on muotin muodostama tasapintainen kiekko ja  
34 on alapainimen muodostama kupera pohja. Kuvio 4 esittää

läpileikkausta tabletin vaihtoehtoisesta suoritusmuodosta, jossa 41 on päällyste, 42 päällysteetön pinta, 43 kovera sivu ja 44 on kupera pohja.

Vaikuttavan aineosan vapautuminen nollatta kertalukua valmiista tabletista tutkitaan in vitro, kuten jäljempänä olevissa esiemrkeissä kuvataan yksityiskohtaisesti. In vitro -kokeiden ja in vivo -vapautumisnopeuden korrelaatio saadaan esimerkiksi mittaamalla vaikuttavan aineen pitoisuudet veressä tabletin nauttimista seuraavana  
10 aikana.

Kun tätä välinettä käytetään vaikuttavan aineen (aineiden) antamiseen märehitijälle, se on pitkäaikaisannostelussa (esim. 2 viikkoa tai pidempään) tavallisesti bolimuodossa märehitijän pötsi-verkkomahapussissa (pötsi  
15 tai verkkomaha), tavanomaisella lääkitysruiskulla oraalisesti annettuna. Boli on suunniteltu sen kokoiseksi, että se voidaan panna pötsi-verkkomahapussiin ruokatorven kautta ja että se jää sinne painonsa ansiosta tai annostelun jälkeisen muotonsa muuttumisen takia.

Tässä tapauksessa on tarkoituksenmukaista valmistaa kiekkoja tai lieriöitä, joissa on olennaisesti katkaistun kartion muotoinen ontelo, josta lopullinen ulospääsy pötsi-verkkomahaympäristöön on ympyrän muotoisena aukkona kartion yläosassa lieriön tai kiekon pinnassa.  
25 Vaikuttavat aineosat sekoitetaan tasaisesti sulatettavaan polymeerijauheeseen (esimerkiksi bioerodoituva = pieneliöiden syövytettävissä oleva, p-dioksanoni tai GB-patentin 2 077 103 mukainen 65/35-laktidi-glykolidikopolymeeri), sekoitus sulatetaan ja injektimuovataan halutun katkaistun kartion muotoon. Kuten kuviossa 11 esitetään, valetut, lääkeainetta sisältävät kartiot kiinnitetään sitten sideaineen 113 avulla lieriön muotoiseen, sopivasti muovautuvasta muovista valmistettuun telineeseen  
30 111, niin että niiden lääkeainetta vapauttavat pinnat 112  
35 ovat vastakkaisilla puolilla. Vaihtoehtoisesti sulatettavassa polymeerissä oleva lääkeaine ruiskutetaan etukäteen

valmistettuihin kiekkoihin, joissa on katkaistun kartion muotoinen ontelo, esim. kuten kuviossa 2 on kuvattu ja jäädyttyään ja jähmetyttyään kiekot liimataan alaosat vastakkain, lääkeainetta vapauttavat pinnat 112 vastak-  
5 kaisille puolille, jolloin muodostuu samanlainen lieriö kuin kuviossa 11 on esitetty. Kuten kuviosta 10 näkyy, lieriöt tai "kaksoiskiekot" 104, joiden lääkeainetta va-  
pauttavat pinnat 102 ovat vastakkaisille puolilla, ase-  
tetaan paikoilleen kehikkoon 101, joka on valmistettu so-  
10 pivasti muovautuvasta muovista tai metallista. Lieriöt sijoitetaan tavalla, joka mahdollistaa vaikuttavan aine-  
osan (aineosien) ja polymeerin seoksen pääsyn kaukaisim-  
paan pötsi-verkkomahan ympäristöön. Kehikko ja paikoilleen asetetut kiekot muodostavat pitkänomaisen lieriön, joka  
15 soveltuu hyvin pantavaksi pötsi-verkkomahapussiin lääki-  
tysruiskulla. Pitkänomaisen lieriön kummassakin päässä olevat, lääkeainetta vapauttavat pinnat 112 ulottuvat suo-  
raan ympäristöön ja kaksi tällaisista pinnoista aukeaa kumpikin pitkänomaisen lieriön sisällä olevaan tilaan. Kun  
20 kehikko valmistetaan muovista, suorakulmainen kaistale 103 kiinnitetään reunastaan AB pysyvästi lukoilta tai ve-  
teen liukenemattomalla liimalla. Suorakulmainen kaistale, joka on valmistettu liukenemattomasta, taipuisasta ja kim-  
moisasta materiaalista, kierretään rullalle pitkänomaisen  
25 lieriön ympärille ja se pidetään siinä asennossa pakko-  
keinoin, esim. kiinnittämällä se vastakkaisesta reunastaan CD vesiliukoisella liimalla, esim. liivatteella tai tärk-  
kelyksellä tai selluloosapohjaisella liisterillä. Liimaus liukenee heti, kun lieriö on injisoitu oraalisesti pötsiin  
30 tai verkkomahaan, vapauttaen kaistaleen reunasta CD. Kim-  
moisa kaistale rullautuu sitten auki muodostaen lähes ta-  
sapintaisen kaistaleen 103, kuten on kuvattu, kokonaisuuden ollessa geometriselta muodoltaan ja kooltaan sellai-  
nen, että systeemi pysyy pötsi-verkkomahapussissa. Kais-  
35 tale valmistetaan sopivasti polyetyleenistä tai lämmössä muotoiltavasta elastomeeristä, kuten esimerkiksi styreeni/

elastomeerimöhkälekopolymeeristä tai polyuretaani- ja polyesteri/polyeetterimöhkälekopolymeereistä (ks. "Modern Plastics Encyclopedia 1985 - 1986, s. 97 - 99). Vaihtoehtoisesti kehikko valmistetaan metallista tai keramiikasta, 5 niin että se on riittävän painava pysyäkseen pötsi-verkkomahapussissa painovoimansa avulla, jolloin ei tarvita vapautuvaa kaistaletta.

Seuraavat esimerkit annetaan havainnollistamisen vuoksi ja niitä ei ole tulkittava rajoittamaan tätä keksintöä, jonka monet muunnokset ovat mahdollisia keksinnön rajoissa ja hengessä.

#### Esimerkki 1

Liukenevaa tyyppiä olevat natriumbentsoaattitabletit

15 Natriumbentsoaatti- (30 paino-osaa), sumukuivattu laktoosi- (69,5 paino-osaa) ja magnesiumstearaattijauhe (0,5 paino-osaa) sekoitettiin perusteellisesti. Sekoitus puristettiin puristusvälinein tavallisiksi, tasapintaisiksi lieriön muotoisiksi tableteiksi, jotka olivat 4,32 mm 20 korkeita ja halkaisijaltaan 10,41 mm. Tavallista viilaa käyttäen tabletit viilattiin katkaistujen kartioiden muotoisiksi alkuperäinen korkeus ja perusmitat säilyttäen. Tällä tavalla valmistettiin kahdenkokoisia tabletteja, toisten yläosan halkaisijan ollessa 5,08 mm (yläosa:pohja-

25 suhde 1:2) ja painon 0,34 g ja toisten yläosan halkaisijan ollessa 3,56 mm (yläosa:pohja-suhde 1:3) ja painon 0,30 g. Tabletit päällystettiin käsin kastamalla ne osissa toistuvasti etyleenivinyyliasetatikopolymeerin 10-%:iseen metyleenikloridiliuokseen (Elvax 40, DuPont, 40 % vinyyli-

30 asetaattia) ja kuivaamalla. Tässä tapauksessa kaikkiin tablettiannoksiin pantiin kaikkiaan kolme päällystekerosta. Jokaisen tabletin yläosasta poistettiin päällystettä leikkaamalla partakoneen terällä poikkisuunnassa.

Liukenumisnopeuden tarkastamiseksi valmistettiin 35 keinotekoinen suolineste liuottamalla  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (13,6 g) 1 800 ml:aan  $\text{H}_2\text{O}$ :ta, säätämällä pH 7,5:een noin 16 ml:lla

5N NaOH ja laimentamalla lopuksi H<sub>2</sub>O:lla 2 litraksi. Nestettä (110 ml) mitattiin kuhunkin kuudesta 100 ml:n, kirkaasta lasista valmistettuun Wheaton-pulloon. Jokaiseen pulloon lisättiin yksi tabletti. Pullot suljettiin ja pidettiin laboratorioravistelijassa kuminauhoin. Pulloja pyöritettiin 8 rpm:ssä 24°C:ssa, Jokaisesta pullosta otettiin 0,5 tunnin välein 1 ml:n näytteet ja ne korvattiin 1 ml:lla tuoretta, keinotekoista suolinestettä. Samanlaisesti yksittäisten tablettien muodon häviämistä seurattiin tarkastelemalla niitä. Tablettien sisältö kului vähitellen kuuden tunnin aikana tabletin yläosasta pohjaan. Tämän liukenemistutkimuksen tulokset tableteilla, joiden yläosa:pohja-suhde oli 1:2, esitetään kuviossa 12. Tableteilla, joiden yläosa:pohja-suhde oli 1:3, saadut tulokset esitetään kuviossa 13.

#### Esimerkki 2

Matriksityyppiä olevat natriumbentsoaattitabletit

#### Menetelmä A

Natriumbentsoaatti- (30 paino-osaa), etyyliiselluloosa- (40 paino-osaa), sumukuivattu laktoosi- (29,5 paino-osaa) ja magnesiumstearaattijauhe (0,5 paino-osaa) sekoitettiin perusteellisesti. Edellisen esimerkin menetelmällä valmistettiin vastaavanlaiset tabletit.

Näiden tablettien liukenemisnopeus tutkittiin edellisen esimerkin menetelmällä. Koska nämä tabletit olivat matriksityyppiä, tabletin sisällön eroosiota ei ollut nähtävissä natriumbentsoaatin liuetessa. Niillä matriksitableteilla, joiden yläosa:pohja-suhde oli 1:2, saadut tulokset esitetään kuviossa 14. Yläosa:pohja-suhteella saadut tulokset esitetään kuviossa 15.

#### Menetelmä B

Natriumbentsoaatti- (13,80 g, 30 paino-osaa), etyyliiselluloosa- (18,40 g, 40 paino-osaa), sumukuivattu laktoosijauhe (12,90 g, 28 paino-osaa) yhdistettiin 250 ml:n amberlasisessa pullossa ja sekoitettiin rummussa 10 minuuttia Fisher-Kendall-sekoittimessa. Sekoitus seulottiin

U.S.S. Screen nro 40 -seulan läpi ja sekoitettiin uudelleen viisi minuuttia. Sitten lisättiin magnesiumstearaatti (0,90 g, 2 paino-osaa) ja seosta sekoitettiin vielä viisi minuuttia. Tuloksena ollut sekoitus puristettiin käsikäyttöisesti tableteiksi tavanomaisella, yhden paininparin tablettipuristimella (Manesty, Model F3) käyttäen varta vasten suunniteltua yläpaininta, jossa oli katkaistun kartion muotoinen ontelo (kuten kuviossa 5 esitetään, ontelon mittojen vastatessa jäljempänä ilmoitettavien, tuloksena olleiden tablettien mittoja), tavanomaista muottia ja tavanomaista, pyöreää, kuperaa alapaininta. Tuloksena olleiden tablettien keskipaino oli 362 mg ja ne sisälsivät 108 mg natriumbentsoaattia. Tablettien mitat olivat: ylähalkaisija 3,43 mm, pohjan halkaisija 10,41 mm; korkeus yläosasta pohjaan noin 5,84 mm; katkaistun kartion pohjassa oleva, tasapintainen lieriömäinen osa oli 1,02 mm paksu. Tabletteja oli helppo käsitellä; ne eivät olleet hauraita, ollen lujempia kuin tyydyttävän lujuusluokan tabletit (Kp. = 7,5), kun lujuus mitattiin tavanomaisesti Heberlin'in lujuuden mittauslaitteella (Heberlin Hardness Tester). Tabletit päällystettiin esimerkin 1 mukaisella menetelmällä, paitsi että kopolymerin liuottimena käytettiin tolueenia. Päällyste poistettiin katkaistun kartion pienemmästä, tasapintaisesta päästä käyttämällä kuvioissa 6 ja 7 esitettävää laitetta käsin.

Tuloksena olleiden tablettien liukeneminen tutkittiin pyörivä kori -menetelmällä (50 rpm) 37°C:ssa 0,01 M fosfaattipuskurissa pH:ssa 3, mutta esimerkissä 1 yksityiskohtaisesti kuvatun menetelmän mukaan. Tulokset esitetään kuviossa 16.

#### Esimerkki 4

##### Trimatsosiinitabletit

Trimatsosiinihydrokloridimonohydraatti (15,50 g, vastaten 13,80 g vedetöntä, vapaata emästä), laktoosi (11,14 g), etyyliiselluloosa (18,40 g) ja magnesiumstearaatti (0,90 g) sekoitettiin ja puristettiin tableteiksi

edellisen esimerkin mukaisesti. Tabletit painoivat 320 mg sisältäen 96 mg tehokasta trimatsosiinia (vapaana emäksenä). Tablettien lujuus oli tyydyttävää luokkaa (8 - 8,5) ja niiden mitat olivat olennaisesti samat edellisen esimerkin tablettien mittojen kanssa, paitsi että katkaistun kation pohjalla olevan tasapintaisen lieriön paksuus oli 0,76 mm. Tabletit päällystettiin ja tasainen yläosa poistettiin samalla tavalla kuin edellisessä esimerkissä.

#### Esimerkki 5

10 Sertraliinitabletit

Sertraliinihydrokloridi (antidepressantti, (+)-cis-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-N-metyyli-naf-tyyliamiini; 15,50 g, joka vastaa 13,80 g vapaata emästä) ja vastaavanlaiset määrät samoja täyteaineita tabletoitiin edellisen esimerkin mukaisesti. Tablettien mitat olivat samanlaiset, paitsi että katkaistun kation pohjan kiekon muotoinen osa oli 1,27 mm paksu. Tablettien lujuus oli hyväksyttävä (8,4). Tabletit painoivat 420 mg, mikä vastasi 126 mg sertraliinia (vapaana emäksenä).

20 Kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavat tabletit, jotka sisälsivät halutun vaikuttavan pitoisuuden pratso-siinia, doksatsosiinia, hydroksitsiinia, pirbuterolia ja glipitsidia, valmistettiin samalla tavalla.

#### Esimerkki 6

25 Morantelitartraattibolus

Morantelitartraatti- ja etyylivinyyliaasetatti-kopolymeerijauheet sekoitetaan paino-osasuhteessa 55:45. MU-760 niminen kopolymeeri on sopivaa ja sitä saadaan U.S. Industrial Chemical Co:sta, injektio muovauksen avulla tämä seos muokataan katkaistujen kartioiden, joiden pohja on kupera, yläosan halkaisija 5,84 mm, pohjan halkaisija 17,78 mm ja korkeus 10,41 mm, muotoon. Kuten kuviossa 11 esitetään, kukin kartio asetetaan ja liimataan tasaiseen lieriöön tai kiekkoon (valettu etukäteen polyetyleenistä), jossa on saman muotoinen ontelo ja jokainen kiekkopari liimataan pohjapuolet vastakkain. Poly-

etyleenikehikkoon asetetaan viisi kiekkoparia, kuten kuviossa 10 esitetään, siten että jokaisen kiekkoparin väli on 7,62 mm. Lieriömäisen kehikon koko pituuson noin 13,46 cm ja halkaisija noin 2,54 cm. Suorakulmainen kaistale, jonka kulmat on pyöristetty, ja joka on mitoiltaan 13,46 x 10,16 cm, leikataan 0,76 mm paksusta "high density" -polyetyleeniarkeista ja kiinnitetään 13,46 cm pitkää sivustaan lieriömäiseen kehiikkoon veteen liukenemattomalla liimalla, kuten kuviossa 10 on esitetty. Kaistale kierretään lopuksi lieriömäisen kehikon ympärille ja kiinnitetään toista, 10,16 cm pitkää sivuaan pitkin teipillä, jossa on veteen liukeneva liima. Boli sisältää noin 4 g moranteliemästä.

Samalla tavalla valmistetaan kolmeasulfaa sisältävä boli korvaamalla morantelitartraatti 18 paino-osalla sulfametatsiinia, 18 paino-osalla sulfameratsiinia ja 18 paino-osalla sulfatiatsolia.

#### Esimerkki 7

Vauvan vaippämpärin hajunpoistaja

Polyetyleenistä valmistetaan injektio-muovausta käyttäen olennaisesti kuviossa 2 esitetyn kaltainen, lieriömäinen astia, jonka ulkohalkaisija on 7,62 cm ja korkeus 5,08 cm ja siinä on katkaistun kartion muotoinen ontelo, jonka yläosassa olevan aukon halkaisija on 2,03 cm, pohjan halkaisija 5,84 cm ja korkeus 3,56 cm. Seos, jossa on p-diklooribentseeniä ja polyetyleeniglykolia (keskimääräinen molekyylipaino 1 000) paino-osasuhteessa 60:40, sulatetaan lämmittämällä. Astia täytetään sulatteella, joka jähmettyy jäähtyessään huoneen lämpötilaan ja suljetaan paperilla. Paperi poistetaan ennen käyttämistä hajunpoistajana vauvan vaippämpärin ilmatilassa, jossa se vaikuttaa ainakin useista päivistä kahteen viikkoon tai enemmän.

#### Esimerkki 8

WC:n vesisäiliön mikrobien tuhoaja

Edellisessä esimerkissä kuvattu polyetyleniastia täytetään sulatetulla seoksella, jossa on mikrobeja tappavaa o-fenyylifenolia ja p-dioksanonia painosuhteessa 1:10.

Täytetty astia jäädytetään ja suljetaan paperilla. Paperi poistetaan juuri ennen käyttöä WC:n vesisäiliössä, jossa se vaikuttaa tehokkaasti pieneliötä tappaen normaaleissa käyttöolosuhteissa useita viikkoja.

## Patenttivaatimukset

1. Väline yhden tai useamman vaikuttavan aineen vapauttamiseksi kontrolloidusti väliaineeseen, jossa mainittu  
5 aine on tarkoitettu olemaan homogeenisesti jakautuneena yhdessä yhden tai useamman reagoimattoman laimentimen kanssa tai ilman niitä, ja joka on olennaisesti katkaistun kartion muodossa mainitun katkaistun kartion pohjassa ja sivulla olevan läpäisemättömän seinämän tai päällysteen avulla,  
10 t u n n e t t u siitä, että katkaistun kartion pohja on kupera, katkaistun kartion yläosan halkaisijan suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:2 - 1:4 ja korkeuden suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:1 - 1:4.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen väline, t u n n e t t u  
15 n e t t u siitä, että katkaistun kartion sivu on kovera.

3. Menetelmä katkaistun kartion muotoisen välineen valmistamiseksi, jonka pohja on kupera, katkaistun kartion yläosan halkaisijan suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:2 - 1:4 ja korkeuden suhde pohjan halkaisijaan on alueella  
20 la 1:1 - 1:4, yhden tai useamman vaikuttavan aineen vapauttamiseksi kontrolloidusti väliaineeseen, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheet:

a) päällystämättömien, olennaisesti katkaistun kartion muotoisten tablettien valmistaminen yksipaikkaisessa  
25 tai monipaikkaisessa tablettipuristimessa, jossa on tavanomainen, olennaisesti kupera alapainin; tavanomainen, vastaava, olennaisesti pyöreä, keskellä oleva muotti; ja vastaava yläpainin, jossa on olennaisesti katkaistun kartion muotoinen ontelo;

30 b) mainittujen päällystämättömien tablettien päällystäminen täydellisesti tavanomaisin keinoin läpäisemättömällä päällysteellä;

c) päällysteen poistaminen täydellisesti päällystettyjen tablettien siitä päästä, joka on halkaisijaltaan pienempi, käyttäen laitetta, jossa on liikkuva, vaakasuorassa  
35

oleva levy, jossa on muodoltaan ja kooltaan sellaisia reikiä, että mainitut tabletit asettuvat niihin pienempi päälevyn tason alapuolelle; välineet mainittujen täydellisesti päällystettyjen tablettien asettamiseksi mainittuihin reikiin; mainitun liikkuvan levyn yläpuolella oleva kiinteä tukilaitte, joka pitää mainittuja tabletteja paikoillaan; mainitun levyn tason alapuolella oleva kiinteä hiontalaite, joka on sijoitettu niin, että se poistaa päällysteen täydellisesti päällystettyjen tablettien siitä päästä, joka on halkaisijaltaan pienempi; ja välineet valmiiden tablettien poistamiseksi.

4. Yksipaikkainen tai monipaikkainen tablettipuristin käytettäväksi patenttivaatimuksen 3, kohdan a) mukaisessa menetelmässä, jossa on

15 a) alapainin;

b) olennaisesti pyöreä muotti; ja

c) yläpainin, jossa on olennaisesti katkaistun kartion muotoinen ontelo, t u n n e t t u siitä, että alapainin on kovera muodostaen kuperapohjaisia tabletteja ja kartion muotoisen ontelon yläosan halkaisijan suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:2 - 1:4 ja korkeuden suhde pohjan halkaisijaan on alueella 1:1 - 1:4.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen tablettipuristin, t u n n e t t u siitä, että kartion muotoisen ontelon sivu on muodoltaan kovera.

25

..  
..

## Patentkrav

1. Anordning för kontrollerad frigöring av en eller  
flera aktiva substanser i ett medium, vari nämnda substans  
5 är avsedd att vara homogent fördelad tillsammans med ett  
eller flera inerta lösningsmedel eller utan dessa, och vil-  
ken väsentligen är i form av en stympad kon, med hjälp av  
en ogenomtränglig vägg eller beläggning på botten och si-  
dorna av nämnda stympade kon, k ä n n e t e c k n a d  
10 därav, att botten hos den stympade konen är konvex, för-  
hållandet mellan diametern hos den övre delen till diame-  
tern hos botten hos den stympade konen är inom intervallet  
1:2 - 1:4 och förhållandet mellan höjden och diametern hos  
botten är inom intervallet 1:1 - 1:4.

15 2. Anordning enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a d därav, att den stympade konen har en konkav  
sida.

3. Förfarande för framställning av en anordning i  
form av en stympad kon, vars botten är konvex, förhållandet  
20 mellan diametern hos den övre delen till diametern hos  
botten hos den stympade konen är inom intervallet 1:2 -  
1:4 och förhållandet mellan höjden och diametern hos bott-  
nen är inom intervallet 1:1 - 1:4, för kontrollerad frigö-  
ring av en eller flera aktiva substanser i ett medium,  
25 k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar stegen:

a) man tillverkar oöverdragna, väsentligen i form av  
en stympad kon befintliga tabletter i en enstations- eller  
multistationstablettpress omfattande en sedvanlig, korres-  
ponderande väsentligen konvex nedre stämpel; en sedvanlig,  
30 korresponderande väsentligen rund centralstans; och en kor-  
responderande övre stämpel som har ett hålrum väsentligen  
i form av en stympad kon;

b) man överdrager nämnda oöverdragna tabletter full-  
ständigt med en ogenomtränglig beläggning på sedvanligt  
35 sätt;

c) man avlägsnar överdraget från de fullständigt överdragna tablettorna från den ändan, som har den mindre diametern, medelst en anordning med en rörlig, vågrät skiva, försedd med hål, vilka till sin form och storlek är sådana att nämnda tabletter placerar sig i dem med den mindre ändan under skivans plan; en anordning för att placera de fullständigt överdragna tablettorna i nämnda hål; en fast stödanordning belägen ovanför den rörliga skivan, vilken håller de nämnda tablettorna på plats; en fast slipanordning belägen under den rörliga skivan, vilken är placerad sålunda att den fullständigt avlägsnar överdraget från den ändan av de överdragna tablettorna, som har den mindre diametern; och en anordning för avlägsning av de färdiga tablettorna.

4. Enstations- eller multistationstablettpress för användning vid förfarandet enligt patentkrav 3, punkt a), försedd med

a) en nedre stämpel;

b) en väsentligen rund centralstans; och

c) en övre stämpel som har ett hålrum väsentligen i form av en stympad kon; k ä n n e t e c k n a d därav, att den nedre stämpeln är konkav och bildar tabletter med konkav botten och förhållandet mellan diametern hos den övre delen till diametern hos botten hos det konformade hålrummet är inom intervallet 1:2 - 1:4 och förhållandet mellan höjden och diametern är inom intervallet 1:1 - 1:4.

5. Tablettpress enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att sidan hos det konformade hålrummet har konkav form.

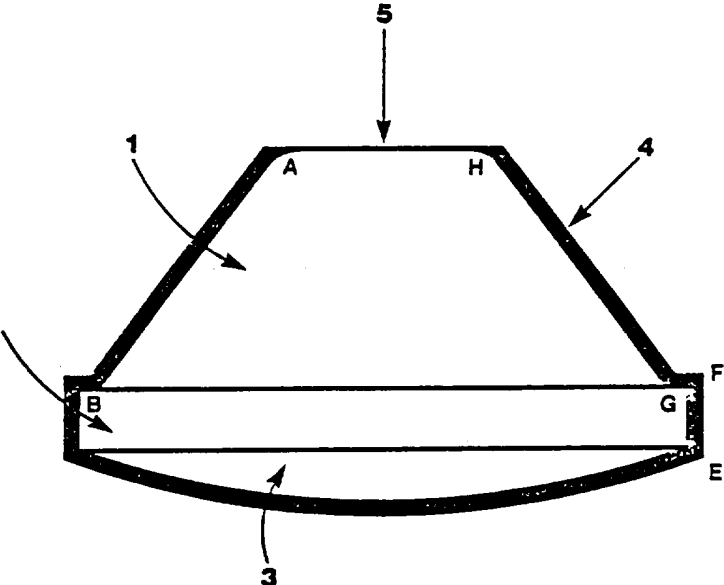


Fig. 1

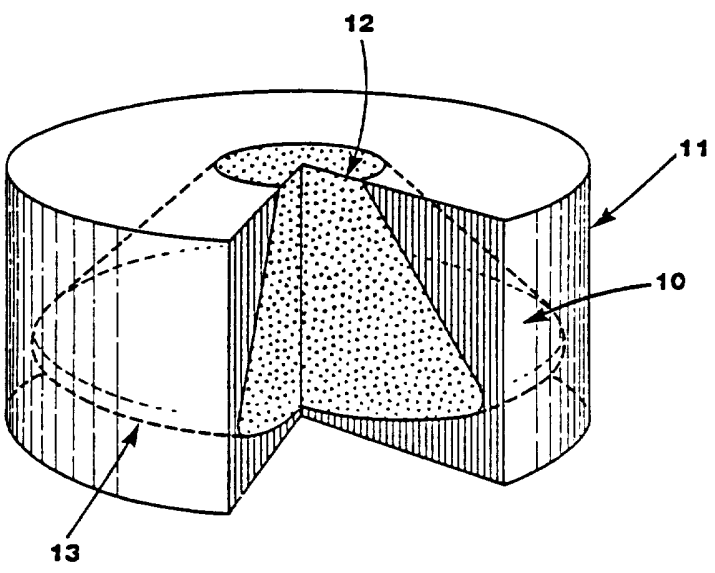


Fig. 2

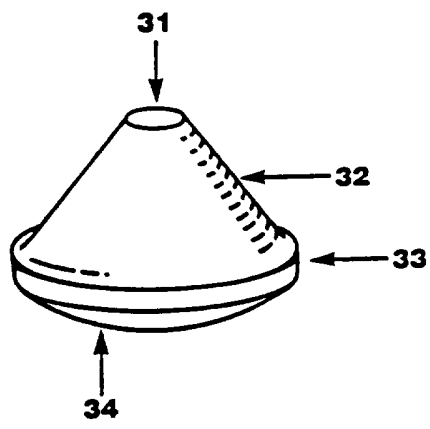


Fig. 3

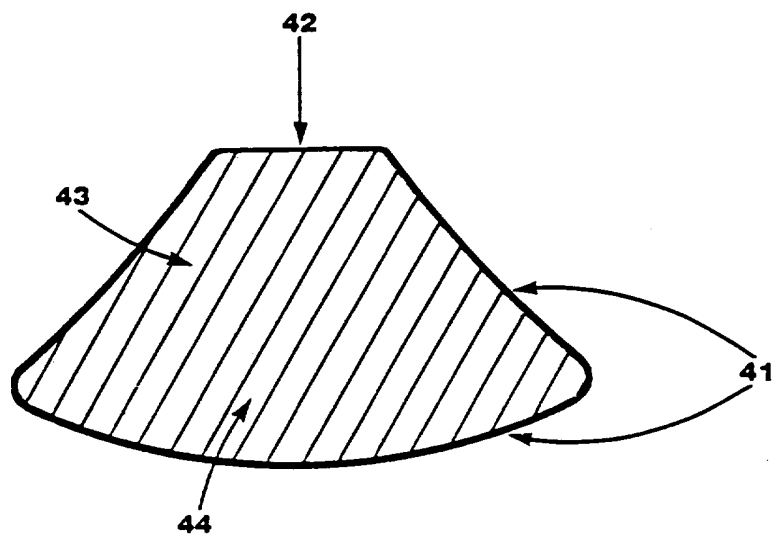


Fig. 4

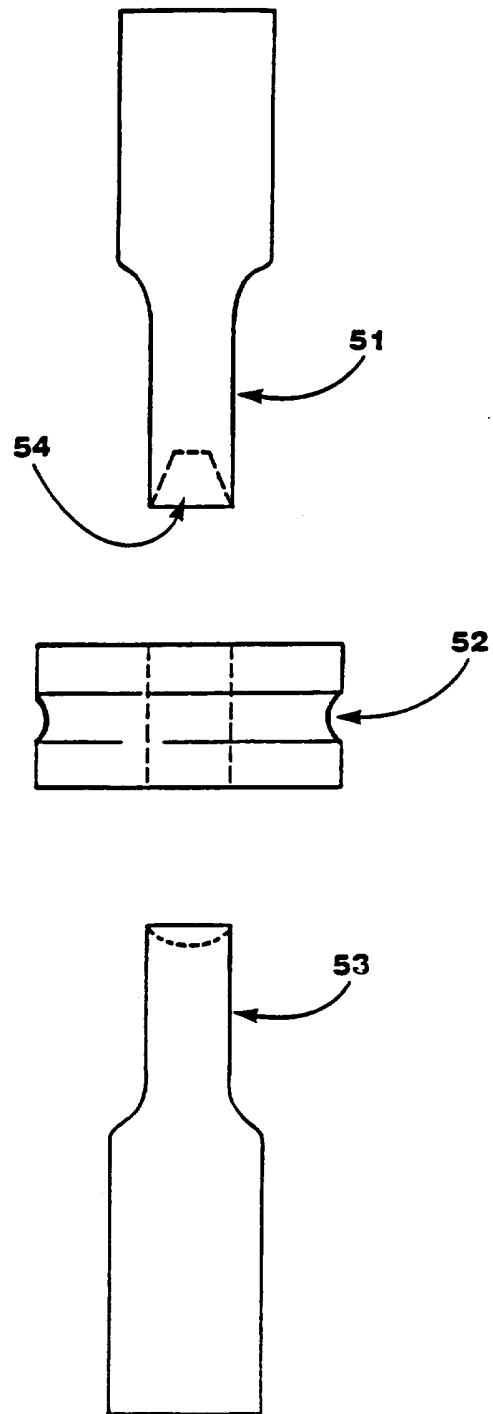


Fig. 5

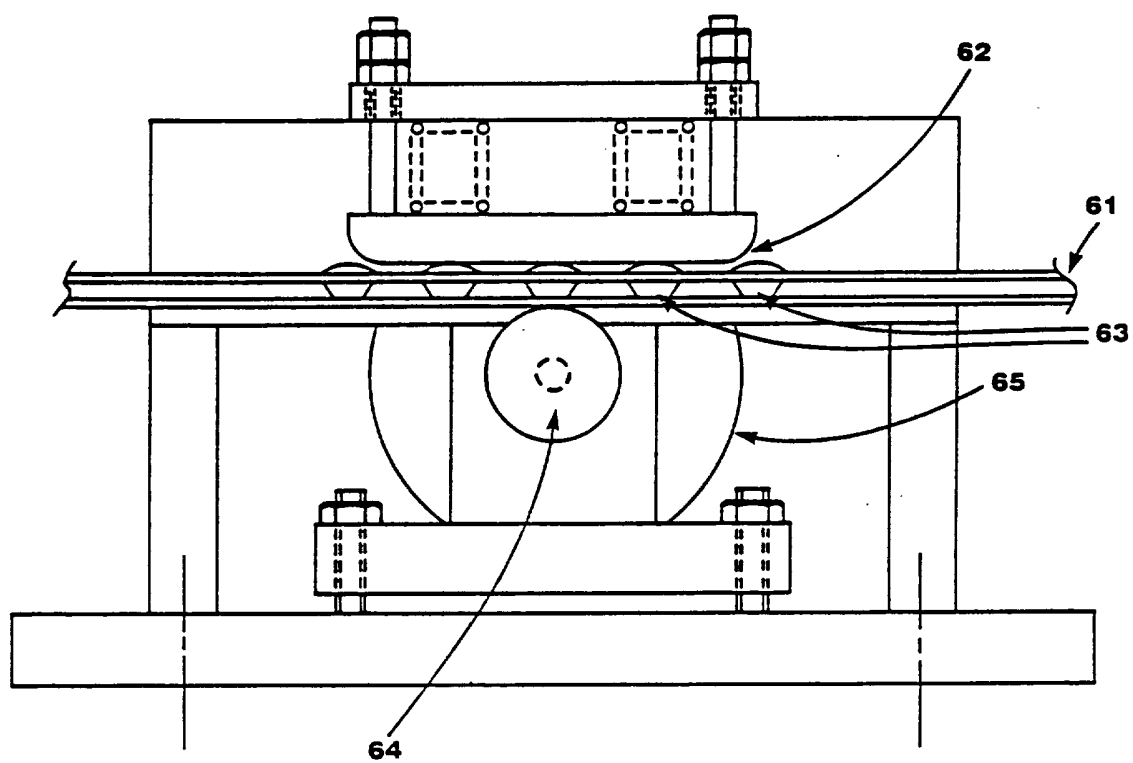


Fig. 6

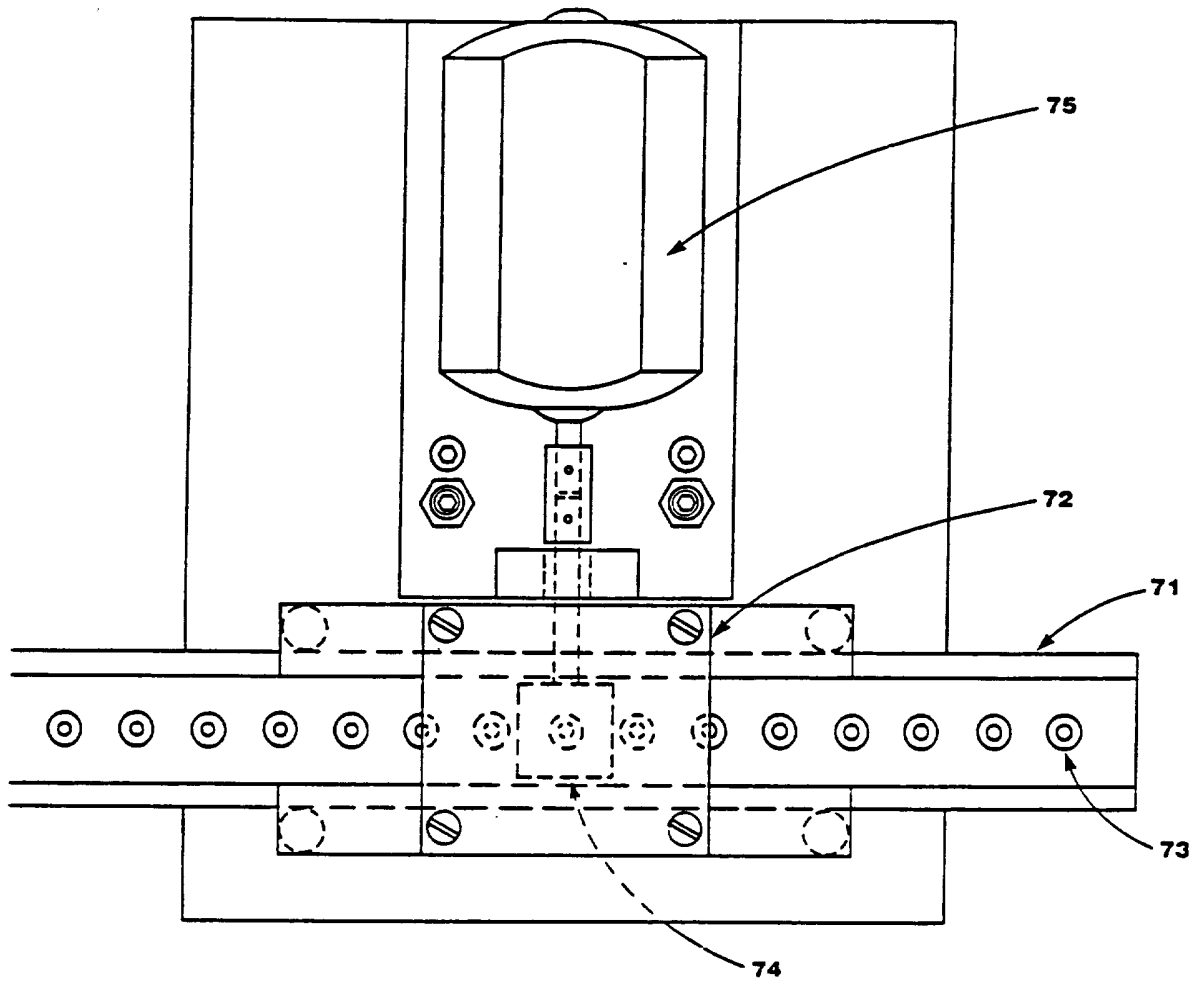


Fig. 7

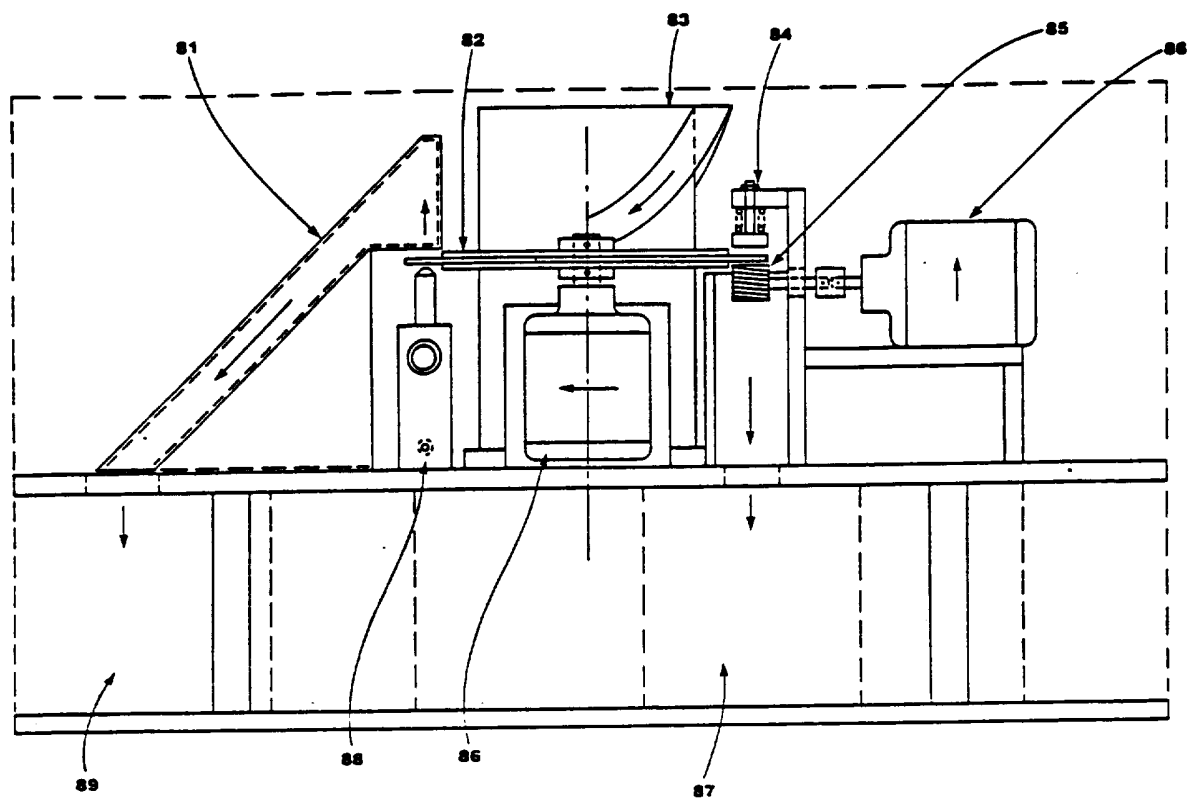


Fig. 8

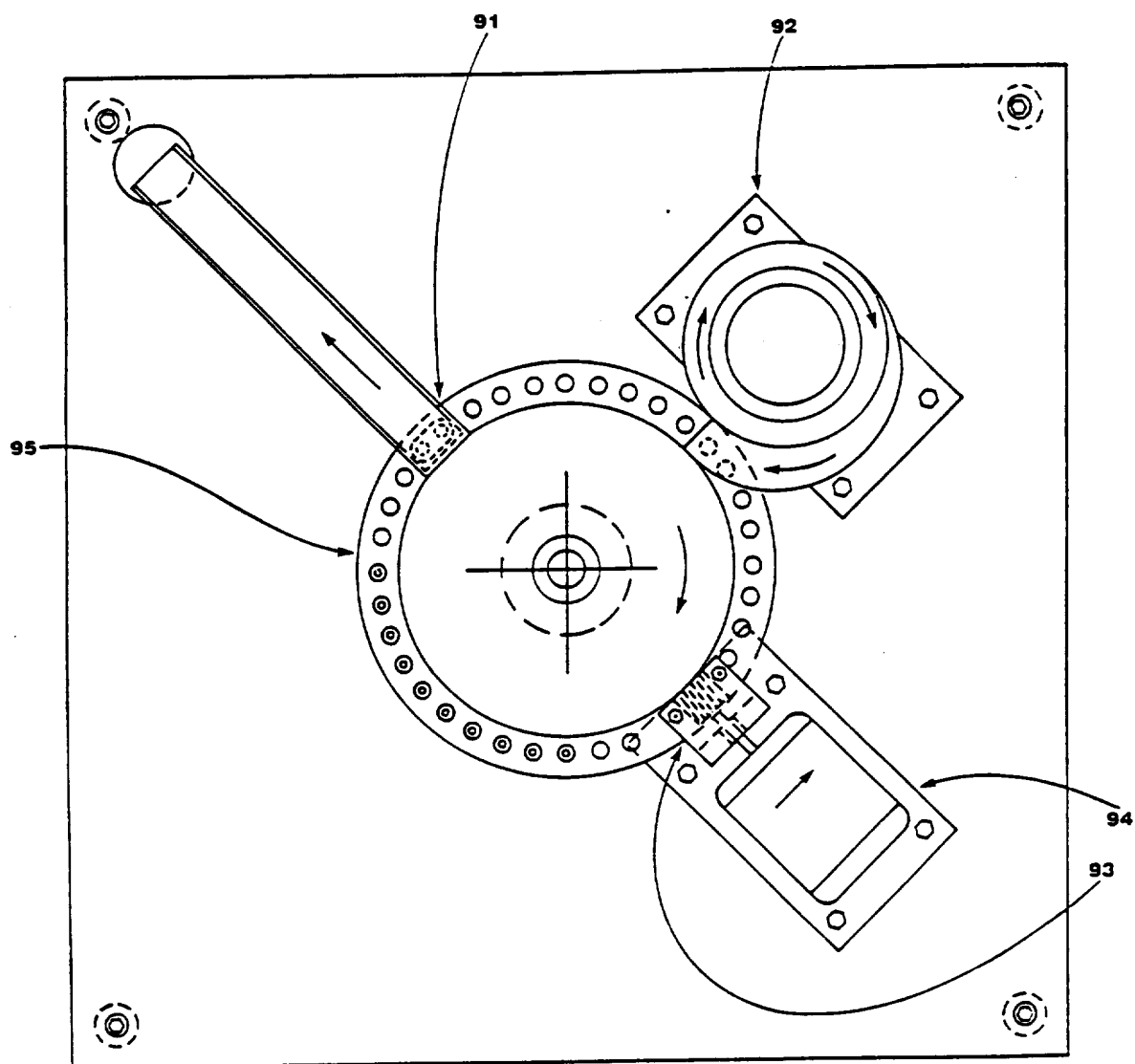


Fig. 9

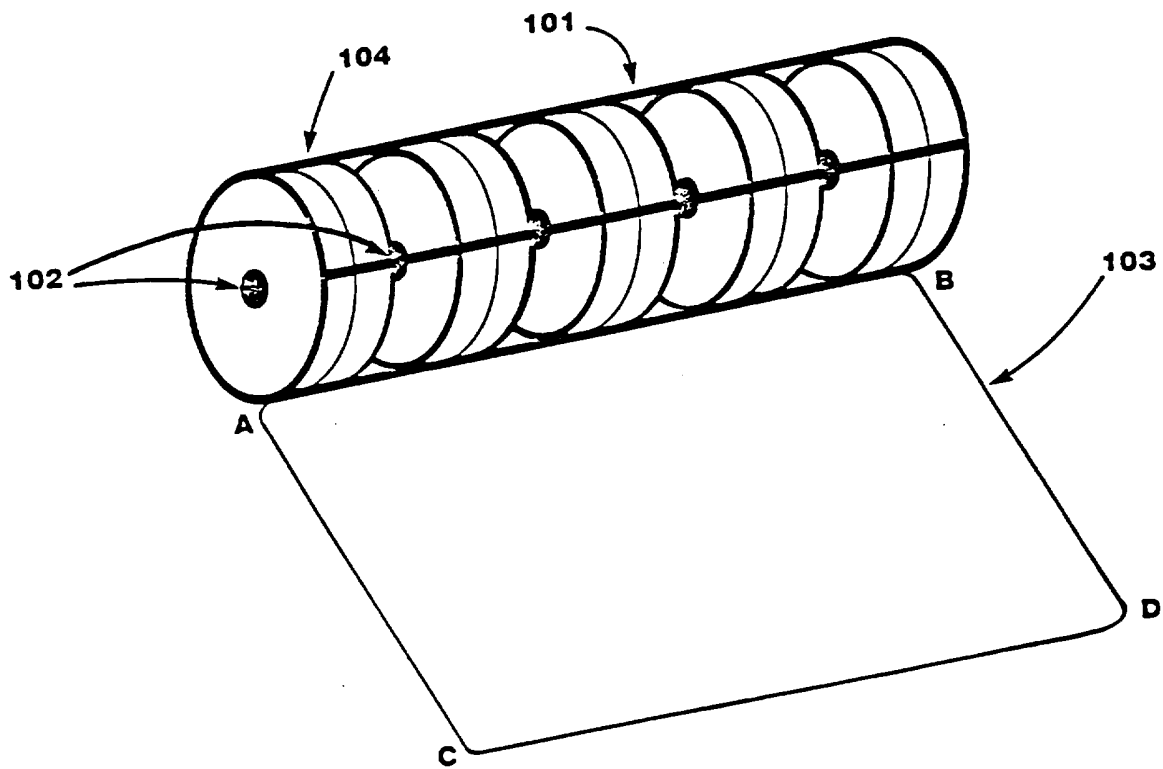


Fig. 10

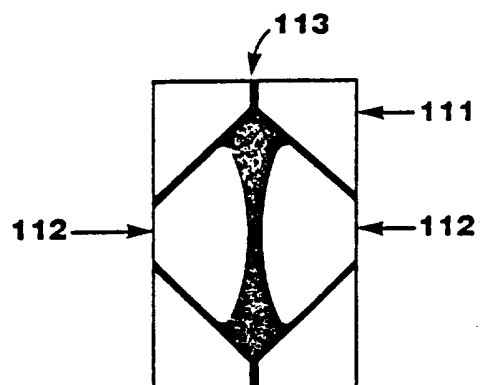


Fig. 11

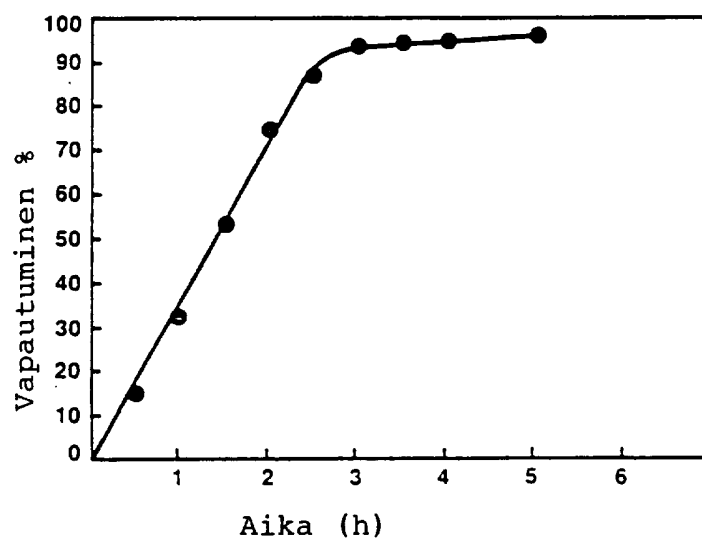


Fig. 12

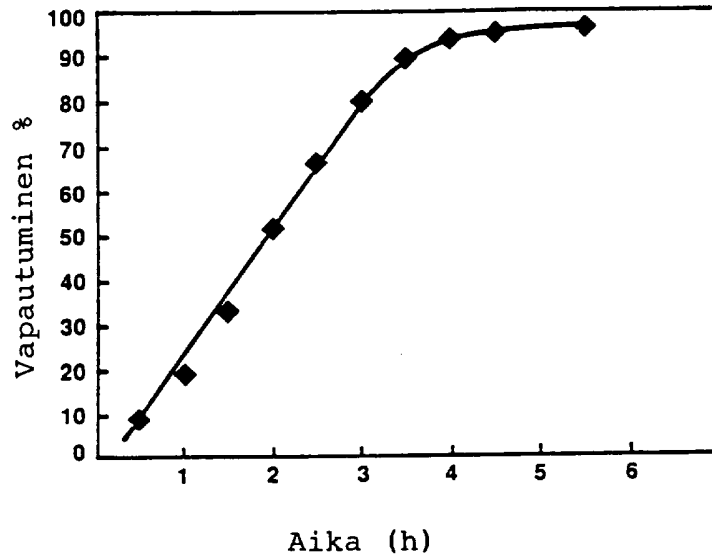


Fig. 13

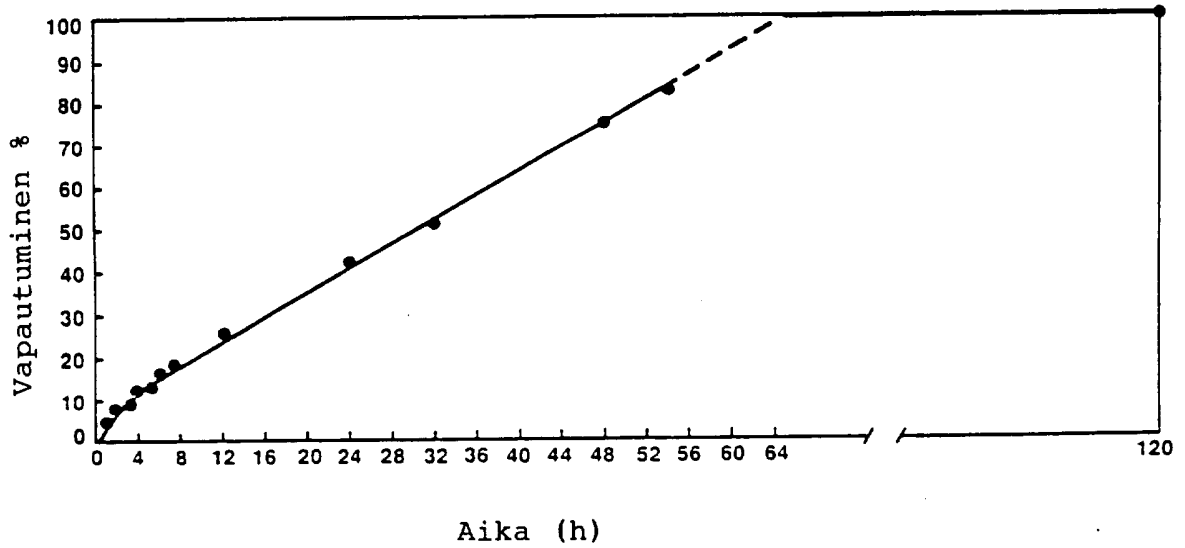


Fig. 14

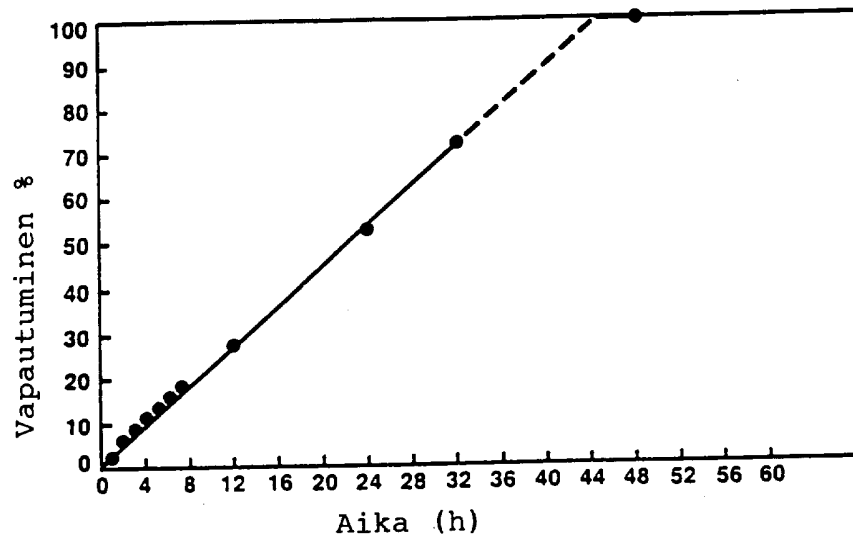


Fig. 15

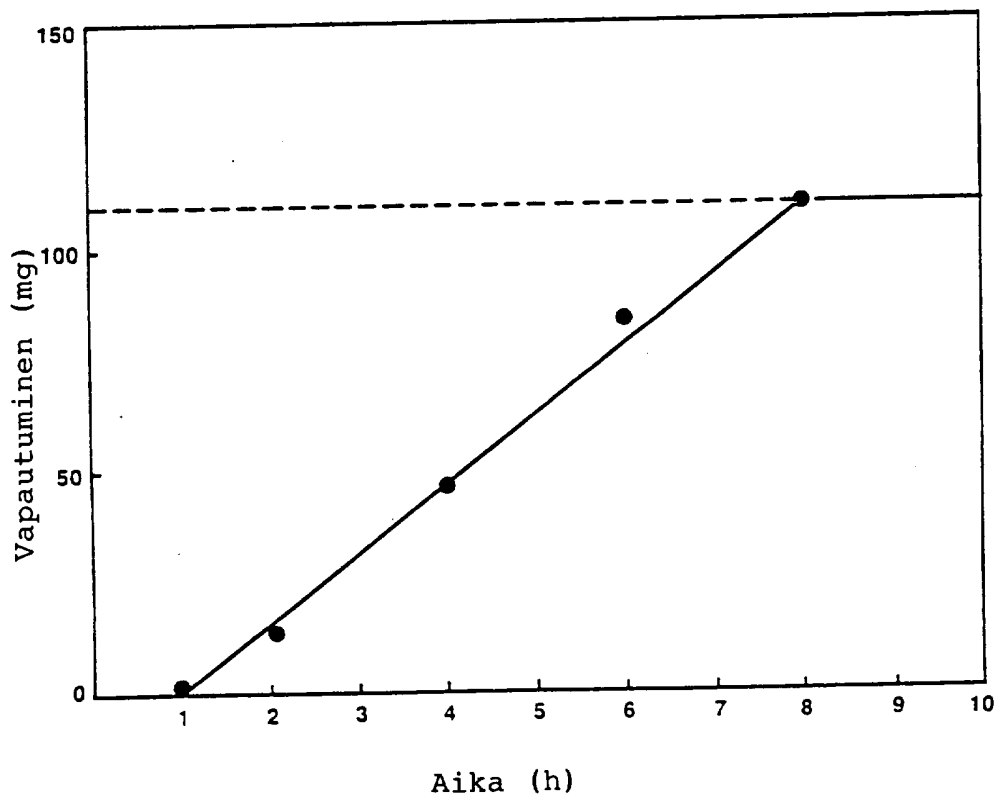


Fig. 16