

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 117494

Int. Cl. A 61 k 3/78 Kl. 30h-9/02

Patentsøknad nr. 157.671 Inngitt 13.IV 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 18.VIII 1969

Prioritet begjært fra: 17.IV-64 USA,
nr. 360.772

Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, USA.

Oppfinner: Normand Edouard Brindamour,
Worcester, Pa., USA.

Fullmektig: Siv. ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av et sammenhengende ikke-giftig filmbelegg av hydroxypropylmethyl-cellulose eller methylcellulose på formede kjerner inneholdende farmasøytiske bestanddeler.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av et sammenhengende ikke-giftig filmbelegg av hydroxypropylmethyl-cellulose eller methylcellulose på formede kjerner inneholdende farmasøytiske bestanddeler.

Belegningen av faste doseringsenheter inneholdende farmasøytiske preparater, såsom pellets, piller eller tabletter, er vel kjent. I panneprosessen ved sukkerbelegning, f.eks. er den vanlige fremgangsmåte først å påføre et vannfrastötende harpiksmateriale, såsom zein, shellac, celluloseacetatfthalat eller et fettmateriale, som danner en beskyttende barriere mot den fuktighet som senere påføres. Derne st påføres underbelegningsmaterialer, som gelatin og acacia, hvilke materialer når de er våte, påstöves pulveret. Dette underbelegg er nødvendig ved sukkerprosessen for å runde av kantene av doseringsenhet-

ene for påføringen av en i grunntrekket alminnelig sirup som avsettes som et krystallinsk sukkerlag. Den belagte doseringsenhet blir tilslutt farvet og polert. Prosessen er tidskrevende, idet den tar fra 2 til 6 dager, og er også kostbar. Prosessen öker betraktelig størrelsen av kjernen av doseringsenheten. Forsök har vært gjort på å forbedre sukkerbeleggene ved tilsetning av mindre mengder av slike forbindelser som natriumcarboxymethylcellulose til sirupen, og der ved nedsette antallet av charger som kreves. Prosessen er fremdeles lang sammenlignet med filmbelegningsprosesser.

Fra bl.a. fransk patent nr. 1.290.661 er det kjent å overtrekke tabletter i svevetilstand med blandinger som inneholder hydroxypropylmethylcellulose og/eller ethylcellulose og et ikke-vandig opplösningmiddel, og som eventuelt også inneholder en polymer og/eller en mykner.

Tynne filmbelegg har også vært beskrevet hvori en "stop and go" prosess ble anvendt ved påføring av materialene, som cellulosederivat, polyethylenglycoler, protaminer og acetylerede monoglycerider eller blandinger og modifikasjoner av disse under anvendelse av konvensjonelle belegningspanner.

Den lange behandlingstid ved sukkerbelegningene kombinert med den store oppbygning i tablettstørrelse antyder at der er plass for forbedring. Filmbelegningsprosessene ved anvendelse av vanlige belegningspanner, beskrevet i litteraturen er slike hvori filmen påføres i charger ved å helle en opplösning av filmdanneren på et rullende lag av tabletter. Eftersom tablettene roterer, fordeles materialet på overflaten av dem og der overføres materiale fra tablett til tablett. I løpet av noen få minutter, vanligvis bistått av tilførsel av varme, fordamper opplösningmidlene og efterlater en tilfeldig avsetning av film på tablettene. Cyclusen gjentas så inntil belegget bedømmes å være tilfredsstillende. Dette er det som er kjent i faget som en "stop and go" prosess. Ved denne prosess blir noen tabletter i virkeligheten overfuktet med filmbelegningsopplösning og en kontinuerlig homogen film er avhengig av overføringen av film fra tablett til tablett, og derfor er en film av jevn tykkelse og sammensetning vanskelig å oppnå. Skjønt farmasöytisk godtagbare filmbelegg har vært dannet på denne måte, har det ikke vært mulig å oppnå dannelsen av et kontinuerlig filmbelegg som har en glinsende,

ikke sprekken overflate, i et enkelt operasjonstrinn. Avbrutte påføringer eller charger og en trinnvis oppbygning har i alminnelighet vært nødvendig for å unngå klebrighet. Poleringsoperasjoner har alltid vært nødvendig. "Stop and go" helningsfremgangsmåten har ytterligere den ulempe at det er vanskelig, om ikke umulig, å påføre et jevnt belegg av film av jevn tykkelse på innpresninger i tabletten såsom kan bevirkes av ønskelige tegn, delingsmerker og identifiseringsmerker. Disse fordypninger blir vanligvis utslettet i noen grad, særlig ved forsøk på å belegge skjoldede tabletter inneholdende fordypninger eller andre tabletter hvor en større enn normal konsentrasjon av pigmenter kreves for å dekke tablettene.

Det er et mål ved foreliggende oppfinnelse å fremskaffe en ny og bedre fremgangsmåte ved belegning av kjerner, særlig tabletter, for anvendelse i konvensjonelt belegningsutstyr uten kostbare forandringer. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen egner seg for automatisering og krever ikke anvendelsen av en övet operatör, hvilket bringer belegningsprosessen ut av den fagmessige kategori.

En fordel som oppnåes ved foreliggende fremgangsmåte er at ved belegning av delingsmerkede, graverte eller pregede tabletter kan disse merker og tablettene bli jevnt belagt uten å fjerne de ønskede merker.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av et sammenhengende ikke-giftig filmbelegg av hydroxypropyl-methyl-cellulose eller methylcellulose på formede kjerner inneholdende farmasöytiske bestanddeler, ved hvilken fremgangsmåtebelegget påføres under kontinuerlig, tumlende rulling, idet de tumlende kjerner besprøytes med en atomisert oppløsning inneholdende hydroxypropyl-methylcellulose eller methylcellulose i en oppløsningsmiddelblanding bestående av ethanol-kloroform, metylenkloridisopropanol, toluen-ethanol, carbontetraklorid-isopropanol eller methanol-kloroform, oppløsningsmidlet fordampes kontinuerlig, og rulling, besprøytingen og fordampningen fortsettes inntil en kontinuerlig film er dannet på de formede kjerner, og at de således belagte kjerner eventuelt tørres ytterligere i **eti ro liggende lag**, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at besprøytingen utføres kontinuerlig idet oppløsningen påføres i en mengde av 225-250 g/min ved en tablettmengde på 40,5 kg, under anvendelse av et atomiserende lufttrykk på ca. 3,2 kg/cm² slik at der fåes en gjennomsnittlig dråpe-

størrelse på ca. 18μ , og at der rettes en varm luftblest nedad mot kjernene på en slik måte at kjernene holdes ved en temperatur på $28-33^{\circ}\text{C}$ og har et i det vesentlige tørt utseende.

Det understrekes at belegningsprosessen er ny i sin grunntanke og ny i sin anvendelse. Ved denne nye fremgangsmåte blir det nødvendig å oppnå en relativt høy grad av turbulens i tablettmassen og det er nødvendig at hver tablett passerer under dusjen i flere stillinger. Ved konvensjonelle belegningsprosesser overføres filmen fra tablett til tablett, slik at omrøringen ikke behøver å være sterk. Den øvre grense for turbulens er den som bevirker avgnidning og brekkasje av tablettene. Vekten av tablettlaget på belegget hjelper til å forme filmen til et glatt, kontinuerlig belegg. Trykket av dusjen er tilstrekkelig til merkbart å presse inn en del av den omrørte tablettmasse, en virkning som bidrar betraktelig til blandingen av tablettene da den medfører en retningsforandring av en del av massen. Den foretrukne metode for å oppnå den nødvendige turbulens er rulling av tablettene i en belegningspanne forsynt med lufttilførsel og -avløp.

De viktigste faktorer ved foreliggende fremgangsmåte er partikkelstørrelsen av dusjdråpene og sammenstøtshastigheten av disse med kjernene. Disse faktorer kontrolleres ved å regulere dyseåpningen for både luft- og væskedysene, trykket på det atomiserte materiale som strømmer igjennom væskedysene og trykket på den atomiserende luft. De kontrolleres også ved å regulere viskositeten og faststoffinnholdet av belegningspreparatet, antallet av dyser, dusjeavstanden, størrelsen og formen av dusjemønstret, retningen av dusjen i forhold til bevegelsen av tablettene og dusjningsvinkelen. Antallet av dyser varierer ikke direkte med vekten av pannefyllingen.

En like viktig faktor er forholdet mellom dusjehastigheten og tørrehastigheten. Denne reguleres lett ved anvendelsen av flow-metere og reguleringen av lagtemperaturene som er en funksjon av oppløsningsmiddelfordampningshastigheten. Temperaturene av laget kontrolleres og holdes innen bestemte grenser. På intet tidspunkt i belegningsprosessen tillates tablettene å bli "våte". Tablettene føles ganske tørre ved avslutningen av besprøytningssyklusen.

Den gjennomsnittlige dråpediameter er 18 micron ved foreliggende fremgangsmåte for å få den ønskede type belegg. Hvis imidlertid en liten forandring i dråpediameteren ønskes, kan den følgende

ligning (Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", (1954) Vol 12, 721) anvendes som en rettesnor for å innstille strømningsforhold og fysikalske egenskaper for sprøyteoppløsningen:

$$D_o = \frac{585}{v} \frac{(\sigma)^{0,5}}{\rho_1} + 597 \frac{(\eta_1)^{0,45}}{\sigma \rho_1} (1000 \frac{Q_1}{Q_a})^{1,5}$$

D_o Overflate-gjennomsnittsdiameteren i micron

v Relativ hastighet av luft til væske i meter pr. sekund

σ, η_1, ρ_1 Overflatetensjon, viskositet og tetthet i c.g.s.-enheter av væske

Q_1/Q_a Volum-strømning av væske-volumstrømning av luft.

Tørrehastigheten kan kontrolleres ved å regulere temperaturen og volumet av tørreluften og ved å regulere hastigheten, retningen og volumet av avløpsluften. Partikkelstørrelsen av dråpene og viskositeten av belegningspreparatet kontrolleres omhyggelig. De følgende eksempler er gitt for å beskrive oppfinnelsen mere fullstendig.

Eksempel 1

60,75 l vannfri ethanol ble anbragt i en rustfri stålbeholder forsynt med en hurtigløpende luftdrevet rører. Under omrøring ble 2,673 kg hydroxypropyl-methylcellulose NF 50 cp tilsatt sakte for å unngå klumpning. Der ble så tilsatt i rekkefølge, 0,668 kg diethylfthalat og 60,75 l kloroform U.S.P., idet inneholdet så ble blandet inntil hydroxypropylmethylcellulosen var oppløst. Etter at oppløsning var oppnådd, og under omrøring, ble 3,645 kg titandioxyd USP, 1,215 kg talk USP, og 0,365 kg "Tartrazin FD&C Yellow No. 5", aluminiumfarvelakk tilsatt og omrøringen fortsatt inntil man fikk en jevn suspensjon. Denne suspensjon ble så ført gjennom en "Manto-Gaulin SMD Homogenizer" ved 352 kg/cm², med en hastighet på 73 g/h, 1,76 kg/cm² sug.

117494

Belegningsfremgangsmåte

40,5 kg pressede kjerner inneholdende 0,25 g 1- α -methyl- β -(3,4-dihydroxyfenyl)-alanin hver ble anbragt i en 107 cm rustfri stål belegningspanne forsynt med en luftblåser og avtrekksystem. Avtrekket ble påsatt og tørreluft ble rettet mot bunnen av tablettlaget og innstilt på en temperatur på ca. 88°C. Pannen ble så rotert med ca. 19 omdr. pr. minutt, hvilket bevirket at kjernene antok en jevn tumlende bevegelse. Et batteri på 4 nr. 2050 væskedyser (Spray Systems) forsynt med en nr. 120 luftdyse og rensningsanordning ble anbragt for kontinuerlig å belegge hele området i pannen som var opptatt av kjernene. Den på forhånd fremstilte suspensjon ble anbragt i en beholder beliggende 25 cm over batteriet og ble matet ved siffong til dysene. 40,5 liter av suspensjonen ble sprøytet fra dysene under anvendelse av et atomiseringslufttrykk på 3,2 kg/cm². Dusjen var rettet i en vinkel mot overflaten av pannen og traff til venstre for og i motsatt retning av tablettstrømmen. Gjennomsnittsavstanden mellom sprøytedyser og pannefyllingen var i området fra 180 til 205 mm. Strømningshastigheten av suspensjonen var i området fra 0,225 til 0,250 kg/min., og pannefyllingen ble holdt ved en temperatur i området fra 28°C til 33°C med avtrekkspjeldet helt åpent. Etter avslutningen av besprøytingen ble de filmbelagte tabletter overført ved hjelp av plastrør til førede tørrebrett og tørret i et skap med tvungen luftsirkulasjon i ca. 18 timer ved ca. 57°C. De dannede tabletter hadde et klart, farvet, kontinuerlig filmbelegg, som antok en høy glans ved tumling i carnaubavoks.

Eksempel 2

75,25 l vannfri ethanol ble anbragt i en rustfri stålbeholder forsynt med en høyhastighets rustfri stål, luftdreven rører. Under omrøring ble 3,311 kg hydroxypropyl-methylcellulose NF 50 cp tilsatt for å unngå klumping. Der ble så tilsatt i rekkefølge 0,828 kg diethylfthalat og 75,25 l kloroform USP, idet innholdet så ble blandet inntil hydroxypropylmethylcellulosen var oppløst. 30,0 l av denne oppløsning ble så overført til en annen blandekjele forsynt med en rustfri stål, luftdrevet rører og under omrøring ble der tilsatt 4,515 kg titandioxyd og 1,505 kg talk USP. Blandingen ble fortsatt inntil en jevn suspensjon var oppnådd, som så ble ført gjennom en "Manton-Gaulin SMD Homogenizer" ved 352 kg/cm² trykk. Den således malte suspensjon ble tilsatt til resten av hydroxypropylmethylcelluloseopp-

lösningen og blandet godt med denne. Det dannede materiale ble delt i to like store deler og merket filmbelegningssuspensjon "A" og filmbelegningssuspensjon "B". Til 10,0 l av filmbelegningssuspensjon "B" ble der tilsatt 0,219 kg "Mapico Red No. 347" (farvestoff) under omrøring inntil man fikk en jevn suspensjon, og suspensjonen ble så ført gjennom homogenisøren ved 562 kg/cm^2 trykk. Den således malte suspensjon ble så tilsatt til resten av filmbelegningssuspensjon "B" og blandet.

Belegningsfremgangsmåte

50,00 kg pressede kjerner inneholdende en blanding av 0,250 mg 1- α -methyl- β -(3,4-dihydroxyfenyl)-alanin, og 15 mg 13,4-dihydroklorthiazid hver ble anbragt i en 107 cm rustfri stål belegningspanne forsynt med luftblåser og avtrekksystem. Avtrekket ble påsatt og tørreluft ble rettet mot bunnen av laget av kjerner og innstilt på en temperatur på ca. 88°C . Pannen ble så rotert med ca. 19 omdr. pr. min., hvilket bragte kjernene i en jevn, tumlende bevegelse. Et batteri på 4 nr. 2050 væskedyser (Spray Systems) forsynt med en nr. 120 luftdyse og renseanordning ble anbragt for kontinuerlig å belegge hele arealet av pannen som var opptatt av kjerner. Filmbelegningssuspensjon "A" ble anbragt i en beholder beliggende 25 cm over batteriet og matet ved siffong til dysene. 25,00 l filmbelegningssuspensjon "A" ble sprøytet fra dysene under anvendelse av et atomiseringslufttrykk på $3,2 \text{ kg/cm}^2$ trykk. Dusjen var rettet i en vinkel på overflaten av pannen og traff til venstre for og i motsatt retning til tablettstrømmen. Gjennomsnittsavstanden mellom sprøytedysen og panneinnholdet var i området fra 180 til 205 mm. Suspensjonsstrømningshastigheten var i området fra 0,225 til 0,52 kg/min. og panneinnholdet ble holdt ved en temperatur i området fra 28°C til 33°C med avtrekkspjeldet helt åpent. Etter dette påsprøytningsstrinn ble 25,00 l filmbelegningssuspensjon "B" sprøytet på de tumlende kjerner på lignende måte. Kjernene ble så overført ved hjelp av plastoser til førede tørrebrett og tørret i et skap med tvungen luftsirkulasjon i ca. 18 timer ved ca. 57°C . De dannede tabletter hadde et klart farvet kontinuerlig filmbelegg, hvilket belegg antok en høy polering ved tumling i carnaubavoks.

117494

8

Eksempel 3

20,0 l av følgende filmbelegningssuspensjon, fremstilt hovedsakelig på den måte som er beskrevet i Eksempel 1, ble sprøytet på ca. 33,0 kg pressede kjerner inneholdende 50 mg "Indomethacin" (1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-eddiksyre), på samme måte som i eksempel 1:

<u>Bestanddel</u>	<u>Mengde</u>
Hydroxypropyl-methylcellulose 50 cp	0,435 kg
Titandioxyd USP	0,593 "
Diethylfthalat	0,109 "
Talk USP	0,197 "
"Mapico Black" (farve)	0,016 "
Ethanol, vannfri	9,90 l
Kloroform, USP	9,90 l

De dannede tabletter hadde et ugjennomsiktig kontinuerlig filmbelegg som antok en høy polering ved tumling i carnaubavoks.

Anvendelsen av diethylfthalat i filmbelegningspreparatet er som mykner, men en slik bestanddel er ikke kritisk for virkningen av hydroxypropyl-methylcellulose uten mykner.

Inkorporeringen av talk i doseringsoppløsningen foretrekkes på grunn av at det hindrer uheldig klebning av kjernene til hverandre under belegningsprosessen.

De spesielle ikke-giftige farvemidler angitt i ovenstående eksempler er bare eksempler på anvendelsen av slike farvemidler i belegningspreparatet, og et hvilket som helst forenlig ikke-giftig farvemiddel kan anvendes effektivt.

Ved å følge fremgangsmåtene som er beskrevet spesielt i eksempel 1 - 3, ble 700 gram's charger av 8 mm standard formede placebo-tabletter belagt ved de følgende eksempler 4 - 9.

Eksempel 4

<u>Belegningsoppløsning</u>	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 50 cp	6 g
Toluen	120 ml
Ethanol, vannfri	120 ml
Vann	15 ml
"FDC Red No. 4"	0,01 g

En kontinuerlig dusj med kontinuerlig tilførsel av varm tørre-luft ble med hell anvendt for å belegge tablettene.

Eksempel 5

<u>Belegningsoppløsning</u>	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 50 cp	6 g
Carbontetraklorid	135 ml
Isopropanol	135 ml
Vann	24 ml
"FDC Yellow No. 5"	0,01 g
"DC Yellow No. 11"	0,01 g

En kontinuerlig dusj med kontinuerlig tilførsel av varm tørre-luft ble med hell anvendt for å belegge tablettene.

Eksempel 6

<u>Belegningsoppløsning</u>	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	8 g
Ethanol, vannfri	100 ml
Kloroform	100 ml
"DC Yellow No. 11"	0,01 g

En kontinuerlig dusj med kontinuerlig tilførsel av varm tørre-luft ble med hell anvendt for å belegge tablettene.

Eksempel 7

<u>Belegningsoppløsning</u>	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 15 cp	10 g
Ethanol, vannfri	100 ml
Kloroform	100 ml
"Iron oxide, Brown"	1 g

117494

10

En kontinuerlig dusj dannet med $0,35 \text{ kg/cm}^2$ trykk på belegningsoppløsningen ble anvendt med kontinuerlig tilførsel av varm tørreluft med hell til belegning av tablettene.

Eksempel 8

<u>Belegningsoppløsning</u>	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	4 g
Kloroform	100 ml
Ethanol, vannfri	100 ml
TiO ₂	0,5 g

En kontinuerlig dusj med kontinuerlig tilførsel av varm tørreluft ble med hell anvendt for å belegge tablettene.

Eksempel 9

<u>Belegningsoppløsning</u>	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	4 g
Ethanol, vannfri	100 ml
Kloroform	100 ml
TiO ₂	0,5 g
"FDC Yellow No. 5"	0,05 g

"FDC" Yellow No. 5"-farven ble først oppløst i vann og denne oppløsning ble inkorporert i titanpigmentet. Den dannede suspensjon ble tørret og det tørre produkt ble redusert til 100 mesh før det ble inkorporert i belegningsoppløsningen. Den endelige oppløsning ble dusjet, kontinuerlig, med kontinuerlig tilførsel av varm tørreluft for med hell å belegge tablettene.

De følgende eksempler 10 - 19 representerer charger av tabletter inneholdende aktive farmasøytiske bestanddeler som ble belagt ved fremgangsmåtene beskrevet i de foregående eksempler:

Eksempel 10

En 5000 g charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 25 mg amitriptylin-hydroklorid, ble med hell belagt ved kontinuerlig påsprøyting med tilførsel med mellomrom av varm tørreluft, av følgende oppløsninger:

	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	50 g
Ethanol, vannfri	1250 ml
Kloroform	1250 ml
"FDC Yellow No. 5"	250 mg
"DC Yellow No. 11"	1 g

Eksempel 11

Under anvendelse av fremgangsmåten og oppløsningen beskrevet i eksempel 10 ble en 5000 g charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 25 mg imipramin-hydroklorid, med hell belagt, idet der ble dannet 3 mg belegg på hver tablett.

Eksempel 12

Under anvendelse av fremgangsmåten og oppløsningen beskrevet i eksempel 10 (unntatt at "FDC Blue No. 1" i en mengde av 0,003 vekt% av hele oppløsningen ble anvendt istedenfor "FDC Yellow No. 5" og "DC Yellow No. 11") ble en 5000 g charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 1,25 mg methscopolamin-bromid, belagt med hell.

Eksempel 13

Under anvendelse av fremgangsmåten og oppløsningen beskrevet i eksempel 10, ble en 5000 g charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 25 mg nor-amitriptylin-hydroklorid, belagt med hell.

Eksempel 14

En 1650 g charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 10 mg nor-amitriptylinhydroklorid ble belagt med hell under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 10 med følgende oppløsning:

	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	40 g
Kloroform	640 ml
Ethanol, vannfri	640 ml
"FDC Blue No. 1"	40 mg

117494

12

Eksempel 15

Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 10, ble en 5000 g charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 25 mg amitriptylinpamoat med hell belagt med følgende oppløsning:

	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	20 g
TiO ₂	4 g
"DC Yellow No. 11"	20 mg
Ethanol, vannfri	500 ml
Kloroform	500 ml

Eksempel 16

Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 10, ble en 5000 g charge av 190 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 10 mg amitriptylinhydroklorid 0,02 mg ethinyl-estradiol med hell belagt med følgende oppløsning:

	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	140 g
"FDC Yellow No. 6"	0,5 g
Methanol	2,85 l
Kloroform	2,85 l

Eksempel 17

Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 10, ble en 1 kg charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 25 mg amitriptylinhydroklorid og 1 mg perfenazin med hell belagt med følgende oppløsning:

	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	31 g
"FDC Yellow No. 6"	0,125 g
Methanol	500 ml
Kloroform	500 ml

Eksempel 18

Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 10 ble en 13,5 kg charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 25 mg amitriptylinhydroklorid og 5 mg d-amfetamin-sulfat med hell belagt med følgende oppløsning:

	<u>Mengde</u>
Methylcellulose, 25 cp	343 g
"DC Yellow No. 11"	2,28 g
Kloroform	5,7 l
Ethanol, vannfri	5,7 l

Eksempel 19

Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 10 og oppløsningen beskrevet i eksempel 18 ble en 13,5 kg charge av 130 mg tabletter inneholdende som aktiv bestanddel 5 mg d-amfetamin-sulfat belagt med hell.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av et sammenhengende ikke-giftig filmbelegg av hydroxypropylmethyl-cellulose eller methyl-cellulose på formede kjerner inneholdende farmasøytiske bestanddeler, ved hvilken fremgangsmåte belegget påføres under kontinuerlig, tumlende rulling, idet de tumlende kjerner besprøytes med en atomisert oppløsning inneholdende hydroxypropyl-methylcellulose eller methylcellulose i en oppløsningsmiddelblanding bestående av ethanol-kloroform, metylenklorid-isopropanol, toluen-ethanol, carbontetraklorid-isopropanol eller methanol-kloroform, oppløsningsmidlet fordampes kontinuerlig, og rulling, besprøytingen og fordampningen fortsettes inntil en kontinuerlig film er dannet på de formede kjerner, og at de således belagte kjerner eventuelt tørres ytterligere i et i ro liggende lag,

k a r a k t e r i s e r t v e d at besprøytingen utføres kontinuerlig idet oppløsningen påføres i en mengde av 225-250 g/min ved

117494

14

en tablettmengde på 40,5 kg, under anvendelse av et atomiserende lufttrykk på ca. 3,2 kg/cm² slik at der fåes en gjennomsnittlig dråpestørrelse på ca. 18 μ , og at der rettes en varm luftblest nedad mot kjernene på en slik måte at kjernene holdes ved en temperatur på 28-33°C og har et i det vesentlige tørt utseende.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1.305.678, 1.290.661
U.S. patent nr. 2.887.440, 3.089.824