



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200210

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
B 65 B 9/04

(22) Přihlášeno 10 03 77
(21) (PV 1614-77)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 10 03 76 (7603157-4)
Švédsko

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72) Autor vynálezu ERIKSSON KARL GUNNAR M. pharm., UPPSALA, SURÉN GÖSTA M. pharm.,
UPPLANDS VÄSBY a WAHLGREN SVEN ERIK dr. phil., JÄRFÄLLA (ŠVÉDSKO)

(73) Majitel patentu ACO LÄKEMEDEL AB, SOLNA (ŠVÉDSKO)

(54) Způsob výroby a balení pevných farmaceutických dávkových jednotek

1

Vynález se týká způsobu kombinované výroby a balení pevných farmaceutických dávkových jednotek (v tabletové formě), který se provádí v jediném výrobním stupni.

Mezinárodně přijatá pravidla pro výrobu tablet, známá pod názvem GMP (Good Manufacturing Practice, tj. Dobrá výrobní praxe) vyžadují značné náklady na strojní zařízení a použité prostředky, aby se vyloučilo především vzájemné znečištění a zaprášení.

Obvyklý způsob výroby tablet zahrnuje několik stupňů vyjmenovaných níže (stupně a až g).

- a) Farmaceutická účinná látka se míchá s práškovitým zředovadlem.
- b) Práškováná směs se granuluje v suché formě nebo s přísadami.
- c) Práškováná směs se suší a třídí.
- d) Přidává se kluzná látka.
- e) Směs se lisuje v tabletovacím zařízení.
- f) Potažení.
- g) Hotové tablety se balí.

Tento složitý výrobní postup se značně zjednodušuje a zdokonaluje vynálezem jednostupňového způsobu výroby a balení dávkových jednotek v pevné formě, který spočívá v tom, že se míchá farmaceuticky účinná složka, obsahující jednu nebo několik účinných látek, s nosičem, který je pevný při teplotě místnosti, avšak při zahřátí tekutý, roztavená směs se na-

200210

nášší na pás vyrobený z umělé hmoty, kovu, celulózy, buď z jednoho z těchto materiálů samotného nebo z více než jednoho materiálu, kombinovaných jako lamináty, s předem vytvořenými dutinami odpovídajícími požadovaným dávkovým jednotkám a sloužícími jako obal tablet, načež následuje uzavření získaného obalu krycí fólií.

Způsob podle vynálezu se výhodně provádí tak, že se míchá účinná farmaceutická složka obsahující jednu nebo několik účinných látek s materiálem nosiče, který je pevný při teplotě do 37 °C, avšak tekutý po zahřátí, načež se roztavená směs nanese na pás.

Výhody a vyšší účinky způsobu podle vynálezu se stanou zřejmými z následujícího výkladu a z jeho srovnání se způsobem podle známého stavu techniky, uvedeného ve srovnávací tabulce, která následuje za všeobecným výkladem.

Dávkové jednotky v tabletové formě se vyrábějí podle vynálezu s plně zajištěnou homogenní strukturou, přičemž každá částice účinné farmaceutické látky je potažena nosičem, který, je-li to žádoucí, může být používán ve velkých množstvích (až téměř 100 %) bez komplikace výroby v průmyslovém měřítku. Způsob umožňuje konečnou úpravu, která je ekvivalentní úpravě u obvyklých cukrem potahovaných tablet.

Obvyklá výroba tablet a balení

Způsob podle vynálezu

1. Farmaceuticky účinná látka se míchá s práškovitým zředovadlem.

1. Farmaceutická účinná látka se přidává k roztavenému nosiči.

2. Prášková směs se granuluje v suché formě nebo s přísadami.

2. Rztavená směs se dávkuje do jednotlivého balení.

3. Prášková směs se suší a třídí.

-

4. Přidává se kluzná látka.

-

5. Směs se lisuje v tabletovacím zařízení.

-

6. Potažení.

-

7. Hotové tablety se balí.

-

Jednou z četných dalších výhod způsobu je skutečnost, že jej lze provádět prakticky nezávisle na kvantitativním zastoupení účinné látky a nosiče, což znamená, že bez ohledu na takové technické nesnáze, ke kterým může docházet během výroby dříve známými způsoby, účinnou látku lze inkorporovat v jednotlivém speciálním případě v přesné žádané koncentraci.

Protože to usnadňuje léčení, požaduje se často velká jednotlivá dávka se zpomaleným uvolňováním. Nosič a aktivní farmaceutická složka se míchají v požadovaných poměrech konečné dávkové formy. Velikost dávkových jednotek podle vynálezu lze stanovit předem bez použití odměrných zařízení a bez nevýhod spojených s obvyklou výrobou granulátu a tablet.

V jiných případech jsou zapotřebí velmi malá množství léčiva. U obvyklých způsobů to vzhledem k míchání představuje vážné problémy. Protože míchání způsobem podle vynálezu probíhá v tekutém stavu, lze takové problémy snadno překonat.

Vynález bude dále objasněn následujícím příkladem provedení, jímž se ovšem jeho rozsah nevyčerpává ani neomezuje.

Připraví se směs namícháním účinné farmaceutické složky, sestávající z jedné nebo několika účinných látek, do nosiče, který je při teplotě místnosti pevný, avšak při zahřátí tekutý. Tato směs se potom nanese na pás vyrobený z umělé hmoty, kovu, celulózy, buď z jednoho z těchto materiálů, nebo z laminátů více než jednoho z těchto materiálů. V pásu, který slouží rovněž jako obal tablet, jsou vytvořeny dutiny odpovídající žádané formě dávkových jednotek.

Materiál nosiče, například tuk, směs tuků, jiné lipoidní sloučeniny nebo složky lipidů, má mít teplotu tání vyšší než 37 °C, s výhodou vyšší než 43 °C. Směs se zahřívá s výhodou pouze do jejího tání. Namísto jedné nebo několika lipoidních látek nebo látek typu lipidů nebo v kombinaci s těmito látkami může materiál nosiče obsahovat jiné látky, například vosky nebo termoplasty nebo materiál typu polyethylenglykolu, rozpustný ve vodě. Příklady termoplastických materiálů jsou polyvinylchlorid, polyethylen, polypropen, polyamidy, polystyren, polyvinylidenchlorid.

Může být použito i jiných organických sloučenin fyziologicky neškodných, jako močoviny a parafinu; tuky, kterých lze používat při způsobu podle vynálezu, jsou ztužené rostlinné tuky, například ztužený řepkový olej. Jinými lipoidními látkami nebo složkami lipidů jsou například kyseliny stearová a palmitová, cetylalkohol, cetylacetát a stearylalkohol.

Účinná složka má být v jemně práškové formě, například o velikosti zrna od 15 do 100 mikrometrů, s výhodou od 20 do 50 mikrometrů, nebo v mikrokryсталické formě. Může být rovněž suspendována nebo emulgována v tekutině, která má být vpravena do materiálu nosiče.

Do směsi je možné inkorporovat rovněž netečný plnicí materiál. Při průmyslovém provedení se pás vyrábí z vhodné termoplastické svitkové fólie, ve které jsou vakuově tvarovány dutiny odpovídající objemu dávkové jednotky. Roztavená směs, obsahující nosičový materiál s inkorporovanou účinnou složkou, se napouští do těchto dutin pomocí nebo bez pomoci odměrného zařízení.

Odstraní se přídavný přebytek, pás se ochladí nebo nechá zchladnout a hotové balení obsahující dávkovou jednotku se uzavírá krycí fólií.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby a balení pevných farmaceutických dávkových jednotek prováděný v jednom stupni, vyznačující se tím, že se míchá farmaceuticky účinná složka, obsahující jednu nebo několik účinných látek, s nosičem, který je pevný při teplotě místnosti, avšak při zahřátí tekutý, roztavená směs se nanáší na pás vyrobený z umělé hmoty, kovu, celulózy, buď z jednoho z těchto materiálů samotného, nebo z více než jednoho materiálu, kombinovaných jako lamináty, s předem vytvořenými dutinami odpovídajícími požadovaným dávkovým jednotkám a sloužícími jako obal tablet, načež následuje uzavření získaného obalu krycí fólií.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se míchá účinná farmaceutická složka obsahující jednu nebo několik látek s materiálem nosiče, který je pevný při teplotě 37 °C, avšak tekutý po zahřátí, načež se roztavená směs nanese na pás.