

**GYÓGYÁSZATI DÓZISFORMA, TOVÁBBÁ ELJÁRÁS ÉS BERENDEZÉS ADOTT ESETBEN
GYÓGYÁSZATILAG AKTÍV ANYAGOT TARTALMAZÓ MAGGAL RENDELKEZŐ,
FOGYASZTÁSRA ALKALMAS DÓZISFORMÁN MIKRORELIEF FOLYAMATOS
LÉTREHOZÁSÁRA**

KIVONAT

A találmány tárgya olyan fogyasztható termék, előnyösen gyógyászatilag aktív anyagot tartalmazó egység dózisforma (10), amelynek információt tartalmazó nagy-felbontású mikroreliefet (16) fogadó és megtartó anyagrétege van. A mikrorelief (16) hőformázással állítható elő, és előnyösen HPMC és/vagy HPC, továbbá lágyító és színezőanyag vizes oldatából van kialakítva. Az alkalmazástól függően egyéb adalékokat, például szilárdítószereket, felületaktív anyagokat és tapadóanyagokat szintén használhatnak. Az anyagokat a mikrorelief (16) által generált látható kép vagy effektus kifakulásának vagy színváltozásának ellenőrzésére választják ki és keverik össze megfelelő arányban, hogy az elfogadhatatlanul magas hőmérsékletnek vagy páratartalomnak való kitétel jelezhető legyen. A dózisformát (10) a mikrorelieffel (16) ellátott, és térfogatában a gyógyszerkészítményt hordozó anyagréteg maga is képezheti. Egyik előnyös kiviteli alakjában az anyagréteg egy, a gyógyászatilag aktív anyagot tartalmazó magot (14) beborító külső bevonóréteget (12) képez. A drazsék az ikresedésnek ellenállón vannak kialakítva. A találmány szerinti dózisformák (10) előállítása céljából a bevonattal ellátott magokat (14) a mikroreliefnek (16) a dózisforma (10) külső bevonórétegében (12) történő replikálását melegítéssel megvalósító hajlékony présformával vagy átírólemezzel együtt továbbítják, amit hűtés, majd az átírólemez bevonórétegtől (12) való elválasztása követ (~~1. ábra~~).

Jelle. ábra: 1. ábra
Del



**GYÓGYÁSZATI DÓZISFORMA, TOVÁBBÁ ELJÁRÁS ÉS BERENDEZÉS ADOTT ESETBEN
GYÓGYÁSZATILAG AKTÍV ANYAGOT TARTALMAZÓ MAGGAL RENDELKEZŐ,
FOGYASZTÁSRA ALKALMAS DÓZISFORMÁN MIKRORELIEF FOLYAMATOS
LÉTREHOZÁSÁRA**

A találmány általánosságban tekintve információ hordozására, úgymint holografikus képek rekonstrukciójára képes nagyfelbontású diffrakciós reliefekkel ellátott szilárd halmazállapotú dózisformákhoz kapcsolódik. A találmány tárgya speciálisan gyógyászati dózisforma, továbbá gyógyászatilag aktív anyagot és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó maggal rendelkező, fogyasztásra alkalmas dózisformán mikrorelief létrehozására szolgáló eljárás. A találmány tárgya még az eljárás fogantatására szolgáló berendezés is.

Holografikus képek lézerefénnyel megvilágított kiváló minőségű diffrakciós mintázatok felhasználásával történő előállításuk jól ismert. A fehér fényű "hologramok" ugyancsak jól ismertek. A Benton-féle fehér fényű "hologramok" közismert példáját a hitelkártyákon lévő információ meghamisításának megelőzése és a szóban forgó kártyák esztétikai megjelenésének fokozása céljából a hitelkártyákon, továbbá az ezekhez hasonló eszközökön történő képlétrehozás szolgáltatja. Az ismert képek közé tartoznak a szivárványszerű színes mintázatok, képek, továbbá a képek vagy képrészletek helyének vagy színének a látószög változásával bekövetkező megváltozásai.

Miközben egy általában véve planáris műanyagból lévő, például egy hitelkártyát formázó lemeznek egy adott darabjára hevített fém alaknyomó szerszámmal megfelelő relief alaknyomással történő felvitele ugyancsak ismert, addig a nagyfelbontású diffrakciós reliefek fogyasztható termékeken történő előállításuk speciális problémákat vet fel. A diffrakciós reliefek fogyasztható termékeken való létrehozására és megtartására alkalmas anyagoknak nem csupán egy finom mintázatot, például milliméterenként 1000-5000 darab vonalat fogadónak kell alkalmasnak lenniük, és az így nyert finom mintázatot (stabilan) megtartónak kell lenniük, de emellett fogyaszthatónak és ízletesnek is kell lenniük. A mintázat megtartása a mindennapi kezelés folyamán bekövetkező mechanikai degradációval szembeni, valamint a víz, különö-



sen a levegő páratartalmának káros hatásaival szembeni és hővel szembeni ellenállóképességet kíván meg. A szervezetbe bejuttatott anyagok emészthetőek kell legyenek, ami jellemzően azt jelenti, hogy azok vízben oldhatóak kell legyenek. (Bevonat gyomorsav általi oldásán alapuló, vagy apró, valamilyen gyógyászatiilag aktív anyagot áteresztő lyukakkal ellátott, azonban lényegében emészthetetlen bevonattal ellátott gyógyászati hordozóeszközök Napjainkban ismeretesek.)

Élelmiszeripari termékre nagyfelbontású diffrakciós rácsoknak ehető hologramok készítése céljából megvalósított felvitelére alkalmas összeállítás első példáját az US-4,668,523 sz. amerikai szabadalom ismerteti.

Míg a présformákban dehidrállással készített ilyenfajta diffrakciós reliefek cukorkákon és egyéb élelmiszertermékeken képesnek bizonyultak a színt és egyéb vizuális effektusokat biztosítani, azokat dózisformákon, például gyógyszerkészítményeken nagyüzemi méretekben ezidáig nem alkalmazták. Valóban, a kisméretű, hologramot hordozó termékek nagyüzemi előállítása olyan problémák fellépéséhez vezet – ezeket az alábbiakban ismertetjük részletesen –, amelyek a hologrammal ellátott élelmiszerek, például bonbonok létrehozására irányuló ismert általános eljárások alkalmazásánál nem jelentkeztek.

A gyógyászati termékeket jellemzően számos alakban árusítják és használják, mindegyik forma gyógyászati hatóanyag ismert egységdózisát biztosítja. A jellemző alakok közé tartoznak a közönséges porból préselt tabletták, valamint a (bevonattal rendelkező) drazsék. Az "egységdózis" kifejezés a keményfalú kapszulákat, valamint a lágy zselékapszulákat is magában foglalja. A jelen találmány szempontjából az előzőekben ismertetett, valamint a további egységdózist bejuttató eszközöket "dózisformáknak" hívjuk. Ezen dózisformák jellemzően egy olyan maggal rendelkeznek, amely viszont gyógyászati hatóanyagot és gyógyászatiilag elfogadható inert hordozót foglal magában. A dózisforma számos esetben egy, a magot körülvevő, azt védő, és összetartó (például valamilyen granuláris, por alakú vagy sűrűn folyó mag anyagot befoglaló kapszula) és/vagy a dózisforma használatát lehetővé tevő anyagot hordozó vivőanyagot biztosító külső bevonóréteggel rendelkezik, mint amilyen például egy aszpirin tablettá "pufferelt" bevonata.

A gyógyászati készítmények esetében fontos, hogy az egyes termékeket megbízhatóan azonosítsák, és az egyik terméket a másiktól megkülönböztessék. A



fogyasztó biztos kell legyen abban, milyen gyógyszert vesz be. A gyártónak ugyanakkor érdeke a márkaazonosítás lehetővé tétele és a márkahűség elterjesztése. Emellett ugyancsak érdeke a hamisítások megakadályozása, továbbá a dózisformák álcázott megkülönböztetése, például dupla vaktesztekben történő alkalmazás céljából.

A gyógyhatású készítmények és az élelmiszertermékek az FDA ("Food & Drug Administration") által, valamint egyéb nemzetközileg jóváhagyott, vegyi úton festékekkel és színezékekkel létrehozott meghatározott színek használatára korlátozódnak. A szóban forgó vegyi anyagok alkalmazását meghatározó különféle előírások országról országra változnak, ami a nemzetközi határokon átvélő gyógyszergyártó cégek számára az egységes termékazonosítók létrehozása tekintetében nehézséget okoz. Emellett, kívánatos lenne még az engedélyezett néhány színváltozaton túlmenően nagyobb színváltozatosság alkalmazhatóságának a lehetősége is, különösképpen a több fokozatosan változó hullámhosszú szín egymás mellé rendezésével nyerhető szivárványhatások elérése.

A termék integritásának megőrzéséhez fontos a tárolási körülmények monitorozása.

A Fogyasztható holográfia: holografikus módszerek alkalmazása élelmiszerfeldolgozásra ("Edible Holography: The application of holographic techniques to food processing") c. SPIE kiadvány 1991-ben *Gyakorlati holográfia V* ("Practical Holography V") címmel megjelent 1461. kötetének 102-109. oldalain közölt tanulmány por tablettává préselésére beütő alakmás alkalmazását ismerteti, amelynek során a por tablettaprésben szilárd maggá válásával egyidejűleg mikrorelief rányomására fémből lévő nyomóformát alkalmaznak. A gyors szerszámkopás és a préselt mag beütő alakmásból való eltávolításának problémája a szóban forgó módszer használatát korlátozó problémák közül csupán néhányat jelent.

Általánosabban tekintve, egy gyógyhatású készítményeken holografikus információhordozásra nagyüzemileg alkalmazható összeállításnak az élelmiszertermékek kapcsán az előzőekben tárgyalt követelményeken túlmenő követelményeket kell kielégítenie. Döntő különbség, hogy a gyógyászati dózisformák "nem ömlesztettek", vagyis azokat alakozás céljából – a folyadéktól eltérően – nem töltik öntőformába, mint például a keménycukorkák esetén. Továbbmenve, a gyógyászati dózisformák a



napjainkban nagyüzemileg előállított ehető termékekhez, például bonbonokhoz képest kis méretekkkel rendelkeznek, továbbá az igények szerinti holografikus diffrakciós mintázat felvitele nem planáris külső felületekre kellene történjék. Emellett a hatékonyságának csökkenésének elkerülése érdekében azon anyag, amelyben a mikroreliefet kialakítják a gyógyászati hatóanyaggal/hatóanyagokkal károsan nem hathat kölcsön, továbbá elfogyasztása esetén egyéb szempontból sem lehet kifogásolható, vagyis nem lehet például allergén hatású. A dózisformán lévő képet rekonstruáló mikroreliefnek megbízhatóan tartósnak, továbbá a gyártás, a csomagolás, a szállítás alatt és megfelelő – azaz a dózisforma hatékonyságát vagy kívánt élettartamát károsan nem befolyásoló – tárolási körülmények között stabilnak kell lennie. A mikrorelief szavatossága hosszú kell legyen, ami a külső mechanikai feszültségek eredményeként és a hőmérsékletváltozások vagy a nedvességelnyelés következtében fellépő degradálódás következtében a mikrométeres skálán jelentkező alakbeli változásokkal szembeni nagyfokú ellenállóképességet igényli. Egy ilyen tulajdonsággal bíró mikroreliefet "stabilnak" nevezünk. Ha a mikroreliefet magra felvitt bevonóréteg formájában alkalmazzuk, akkor a reliefet tartalmazó réteg a magtól nem válhat el, vagy nem "hólyagosodhat fel". A felhólyagosodás elkerülése különösen fontos, ha a réteg felhordásánál vagy előállításánál melegítést használnak.

A gyógyszerkészítményeken használt alkalmas mikroreliefek kompatibilisek kell legyenek a modern dózisforma-gyártó berendezésekkel és módszerekkel, előállításuk pedig gazdaságos kell legyen. Egy mikrorelief ezzel egyidejűleg nem károsíthatja a gyógyszerkészítmény hatékonyságát. A gyártási folyamat részeként a mikrorelief létrehozása végett alkalmazott bármiféle melegítés a gyógyászati hatóanyag(ok) hatékonyságát nem gyengítheti. Míg a hologramok átvitele és rekonstrukciója legjobban planáris felületek esetében valósul meg, a sík lapokkal rendelkező drázsék a bevonóeljárás során hajlamosak egymáshoz tapadni vagy "ikresedni". A diffrakciós mikroreliefek drázsétermékeken való előállítása elfogadható termelékenységi mutatók fenntartása érdekében az ikresedéssel szemben ellenálló kell legyen. Az alkalmas mikroreliefeket ugyanakkor olyan anyagok alkalmazásával kell kialakítani, amelyek új jóváhagyást nem igényelnek.

Kívánatos lenne továbbá azt is tudni, hogy egy bejuttatható termék az előállítást és a tárolását követően megőrizte-e a hatékonyságát. Másként kifejezve, hasz-



nos lenne egy olyan egyszerű vizuális indikátorral rendelkezni, amely bármely tekintett dózisforma addigi előéletét jelezné. Egy ilyen indikátor például hasznosan jelezné, hogy egy dózisforma a tárolása alatt, eladását vagy felhasználását megelőzően hosszabb ideig ki volt-e téve magas, például kb. 38°C-nál magasabb hőmérsékletnek, továbbá magas, például legalább 80%-os relatív páratartalomnak (RH). Ezen nehézséget rendszerint úgy kezelik, hogy a termék dobozára egy lejáratú időpontot nyomtatnak rá. Jobb lenne azonban, ha magán a terméken lenne elhelyezve néhány vizuális hatékonyságjelző.

Ennek megfelelően a jelen találmánnyal döntő célunk egy olyan fogyasztásra alkalmas termék, ideértve a formát és a kialakítást tekintve széles tartományt befutó dózisformákat is, amely ellenőrizhető stabilitású és például vizuális holografikus képek és effektusok formájában információhordozó stabil mikrorelieffel van ellátva.

A találmánnyal emellett további központi célunk egy ilyen termék előállítására olyan speciális, kipróbált anyagok, eljárások és berendezés biztosítása, amelyek egyrészt költséghatékonyak, másrészt pedig kompatibilisek a modern nagysebességű gyártóberendezésekkel és -módszerekkel, mint amilyenek például a tablettabevonó berendezések.

A találmánnyal emellett további célunk még fogyasztható termékek széles skálájára különböző formákban holografikus márkanév-azonosítás bevezetésére szolgáló összeállítás kidolgozása is.

A találmánnyal további célunk még vizuális minőségellenőrző jel létrehozása minden egyes dózisformán olyan hologram formájában, amely szemmel láthatóan megváltozik, ha a dózisforma korábban erősen károsító hőmérsékleti vagy páratartalmi viszonyoknak volt kitéve.

A találmánnyal emellett további célunk még dózisformák ellenőrzésére és hamisításuk érzékelésére szolgáló összeállítás kifejlesztése is.

Emellett további célunk még, dupla vaktesztekben való felhasználásra alkalmas rejtett azonosítókkal ellátott dózisformák létrehozása is.

Újabb célunk még az előzőekben ismertetett előnyök nélküli biztosítása is, hogy ehhez a dózisformát új törzskönyvezési eljárásnak kelljen alávetni.

A találmánnyal végezetül további célunk még élelmiszertermékeknél és gyógyszerkészítményeknél (1) az FDA által szabályozott színek, színezékek, festé-



kek vagy fémek alkalmazása nélkül, vagy (2) az FDA által engedélyezett színektől eltérő színekkel, vagy (3) az FDA által jóváhagyott színezőanyagokat csupán kontraszt színeként használva a szín és a vizuális képek, továbbá effektusok biztosítása a holografikus hatások és képek könnyebb érzékelhetősége céljából.

Kitűzött céljainkat egyrészt olyan gyógyászati dózisforma megvalósításával értük el, amelynek információt tartalmazó mikroreliefet hordozó anyagrétege van, amely anyagréteg stabil és hőformázható tulajdonságú. A találmány szerinti gyógyászati dózisformának előnyösen gyógyászatilag aktív anyagot tartalmazó magja van, továbbá az anyagréteg a magot teljes egészében vagy részlegesen beborító szilárd bevonóréteget képez, és az információ holografikus kép vagy effektus. A találmány szerinti dózisforma előnyösen egy tablettá vagy egy kapszula, a mikroreliefet pedig célszerűen egy diffrakciós rács képezi.

Általánosan tekintve a találmány mikroreliefet, speciálisan nagyfelbontású diffrakciós reliefet hordozó gyógyászati dózisformákat és egyéb fogyasztásra alkalmas termékeket biztosít. A diffrakciós reliefet egy arra alkalmas anyag rétegében hőformázással alakítjuk ki, a mikrorelief kialakítását követően stabil. A jelen találmány segítségével valamilyen termékre, például egy dózisformára közvetlen módon fény diffraktálására képes mikroreliefet tudunk felvinni.

A találmány szerinti megoldás a termék integritásának megőrzése céljából lehetővé teszi a tárolás körülményeinek monitorozását. A fogyasztásra alkalmas diffrakciós rácsok a dózisforma szerkezeti összetevőjeként azon képességgel rendelkeznek, miszerint olyan hő és pára okozta mikroszkópikus változásokat tesznek szabad szemmel láthatóvá, amelyek megváltoztatják a rács mélységét és rácsállandóját, és ennél fogva módosítják mikrorelief fénnel való kölcsönhatási módját. Ennek eredményeként a bevonat eredő változásai, például akár a fény hullámhosszával összemérhető nagyságú kitágulás is a színrekonstrukciós szögekben, továbbá a diffrakció hatékonyságában bekövetkező változásokon keresztül szabad szemmel is érzékelhetővé válnak.

A találmány fogyasztható színek gazdaságos előállítását valósítja meg anélkül, hogy a termékhez megkérdőjelezhető eredetű anyagokat, például bizonyos színezőanyagokat, festékeket, alumínium pigmenteket, fémeket, úgymint arany vagy ezüst, vagy ásványi anyagokat, úgymint csillám kellene hozzáadni.



Kitűzött céljainkat másrészt egy olyan gyógyászati dózisforma létrehozásával értük el, amelynek gyógyászatilag aktív anyagot és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó magja, a magot borító, hőformázható szilárd külső bevonórétege, továbbá a bevonórétegben mikroreliefje van.

A mikroreliefet megtartó anyag rétegét az egyik előnyös kiviteli alaknál tálcás bevonóeljárás alkalmazásával visszük fel a magra, így a bevonóréteg a magot teljes egészében beborítja. Egy lehetséges másik kiviteli alakjánál a szóban forgó bevonóréteg a magot részlegesen borítja, a magra azt nyomtatással vagy kasírozással vihetjük fel. Egy lehetséges még további kiviteli alakjánál maga a bevonóréteg tartalmazza a gyógyászatilag aktív anyagot, és a teljes dózisformát a bevonóréteg képezi. A bevonóréteg azonban előnyösen a gyógyászati dózisforma 0,25-5,0 tömeg%-át teszi ki.

A bevonóréteg előnyösen egy, a módosított cellulóz, a módosított élelmiszerkeményítő, a zselatin, a viaszok vagy a növényi mézgák, valamint az ezek kombinációi alkotta csoportból választott hőformázható anyag vizes oldatából hozzuk létre. Továbbmenve, a módosított cellulózt a hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC), a hidroxipropilcellulóz (HPC), valamint az ezek keverékei alkotta csoportból választjuk.

A szóban forgó anyag előnyösen lágyítót és színezőanyagot is tartalmaz. A lágyító és/vagy a hőformázható anyag megválasztását és azok relatív mennyiségeit a mikroreliefnek az idő függvényében a páratartalomra adott válasza ellenőrizhetőségének megfelelően választjuk meg. A bevonóréteghez hozzákevert eltérő olvadáspontú olajok és viaszok biztosítják a mikroreliefnek az idő függvényében a hőmérsékletre adott válasza ellenőrizhetőségét. A mikrorelief által generált látható kép vagy effektus (rekonstrukció szögében bekövetkező változás hatására fellépő) fakulása vagy színváltozása biztosítja a dózisforma előéletének és a integritásának vizuális kijelzését. Az alkalmas viaszok közé tartozik az (alacsony olvadáspontú) paraffin és a (magas olvadáspontú) karnaubviasz. Az alkalmas higroszkópos lágyítók közé tartoznak a cukrok, például az (erősen higroszkópos) dextróz, valamint a propilén-glikol.

Ha a dózisformákat tálcás bevonóeljárással készítjük, a magok ikresedéssel szembeni ellenállását úgy érhetjük el, hogy a dózisforma legkülső felületén csökkentjük a síkbeli területek méretét, továbbá a legtávolabbi felületeket, különösen elő-



nyösen a tabletták lapjait domborúra görbítjük. Előnyösen, a mag legalább egy, legalább 0,6 radián ívszögű konvex íveltségű lappal rendelkezik. A síkbeli területek csökkentése magában foglalja annak lehetőséget is, hogy a dózisforma mindegyik lapján egy általában véve planáris, mikroreliefet fogadó és azt megtartó aljjal rendelkező bemélyedést alakítunk ki.

Előnyösen a bevonóréteget a maghoz hőre bekövetkező megolvadással létrehozott, vagy kémiai kapcsolódással tapasztjuk hozzá, ahol a kapcsolódást célszerűen HPMC vagy HPC érintkezőrétegből, viaszból, növényi mézgából, módosított élelmiszerkeményítőből vagy ezek keverékeiből készítjük. Egy lehetséges másik kiviteli alakjában a bevonóréteg egy, a magot befoglaló, fogyasztásra alkalmas kapszulát képez.

Általánosságban tekintve a dózisformán a mikrorelief létrehozására szolgáló eljárást illetően kitűzött célunkat a jelen találmány szerint egy olyan eljárással valósítottuk meg, amelynek keretében

- a) a magot holografikus diffrakciós mintázatot fogadó és megtartó hőformázható anyag bevonórétegével bevonjuk;
- b) holografikus diffrakciós mintázattal első felületének legalább egy részén ellátott átírólemezt készítünk;
- c) a bevonóréteggel borított magokat az első felülettel átellenes helyzetbe továbbítjuk;
- d) az átírólemez vagy a bevonóréteg legalább egyikét azok átellenes helyzetben tartózkodása alatt vagy azt megelőzően felmelegítjük;
- e) az első felületet a bevonórétegbe belenyomva a holografikus diffrakciós mintázatot a bevonórétegben replikáljuk;
- f) az így replikált bevonóréteget lehűtjük; és
- g) az átírólemez első felületét a bevonórétegtől elválasztjuk.

Előnyösen, a bevonóréteget tálcás bevonóeljárással alakítjuk ki, továbbá a bevonattal ellátott dózisformák ikresedését szabályozzuk. Az ikresedés szabályozását célszerűen a bevonóréteget és a belenyomást fogadó legalább egy ívelt lappal rendelkező mag létrehozásával valósítjuk meg, ahol a lap íveltségét előnyösen az ikresedésnek kellően ellenálló, a bevonórétegbe belenyomott holografikus képet azonban torzítatlanul hagyó formában alakítjuk ki. Speciálisan, a mag lapját általában kör



alakkal rendelkezőn hozzuk létre, továbbá a lap íveltségét egy, a lapon átmenő síkba eső szöggel mérve 0,6 radián és 0,9 radián közé esőnek választjuk.

Az eljárás egy lehetséges másik változatánál az ikresedés szabályozását célszerűen a bevonóréteg legalább egyik lapjában kiképzett, általában sík alijjal rendelkező és a bevonóréteget fogadó bemélyedéssel ellátott mag létrehozásával valósítjuk meg. A bemélyedést előnyösen a holografikus mintázat belenyomással történő megbízható átvételéhez kellően kis mélységgel alakítjuk ki. Célszerűen a bemélyedést legfeljebb 0,01 mm mélységgel alakítjuk ki.

Továbbmenve, az eljárás során alkalmazott átírólemezt a mintázatot legalább egyik felületén hordozó, félhajlékony anyagból lévő, a bevonóréteggel borított dóziformák előrehaladásával összhangban folyamatosan előrehaladó heveder formájában állítjuk elő. A félhajlékony anyagot célszerűen vékony fémlemez, gumi, továbbá vékony fémlemez és az első felülettel szemben lévő rugalmas hátlapréteg, valamint gumi és fémkompozit laminátuma alkotta csoportból választjuk. Előnyösen a vékony fémlemezt 25,4 μm és 127,0 μm közé eső nikkal kompozitból készítjük, továbbá a holografikus diffrakciós mintázatot az első felületen galvanoplasztikával alakítjuk ki.

A találmány szerinti eljárás egy lehetséges másik változatánál a bevonattal borított magokat a továbbítás során sorba rendezzük. A belenyomás alatt célszerűen az átírólemezsre néző bevonóréteggel borított mag nemplanáris, továbbá a kívánt belenyomás elvégzéséhez a heveder hajlékonyságát a hevedernek a nemplanáris bevonórétegre való felfekvését biztosítónak választjuk. Előnyösen, a továbbítás során a bevonóréteggel borított magok egyenes sorát a heveder egy darabjával párhuzamosan, ahhoz közeli helyzetben vezetjük, továbbá a hevedert ezzel összehangoltan mozdítjuk el.

Továbbmenve, a melegítést célszerűen a heveder belenyomás alatti gyors lokális melegítéseként valósítjuk meg. Előnyösen, a melegítéssel a hevederen a diffrakciós mintázat hőmérsékletét 90°C és 150°C közé növeljük. Célszerűen a belenyomás alatt a diffrakciós mintázatot a bevonórétegbe átvivő felmelegített hevedert rövid időre meghajlítva replikáljuk a diffrakciós mintázatot a bevonórétegben. Továbbmenve, a belenyomást előnyösen 0,3-3,0 s-ig végezzük.

A találmány szerinti eljárás egy lehetséges további változatánál a hűtést gyors lokális hűtésként valósítjuk meg, amit közvetlenül a diffrakciós mintázat



bevonórétegbeli létrehozását követően indítunk. Előnyösen, az elválasztást a hűtés megindítását követően a bevonóréteggel ellátott mag és a heveder folyamatos összehangolt elmozdulása mellett a bevonóréteg és a heveder egymástól távkozra lévő helyzetének ismételt elfoglalásaként hajtjuk végre.

Általánosságban tekintve, gyógyászatiilag aktív anyagot tartalmazó és vékony hőformázható réteggel bevont magon a mikrorelief folyamatos (azaz nem szakaszos) előállítására szolgáló berendezéssel kapcsolatosan kitűzött céljainkat egy olyan berendezés megvalósításával értük el, amely tartalmaz

vékony hőformázható bevonóréteggel borított magokat első irányban szállító kialakítású szállítoszalagot;

a szállítoszalagon elrendezett, bevonóréteggel borított magokra néző első felületén holografikus diffrakciós mintázatot hordozó, a szállítoszalag haladásával összehangoltan az első irányban elmozdítható átírólemezt, ahol az első felület a bevont magoktól távközzel van elválasztva;

az átírólemez vagy a bevonóréteg hőmérsékletét a bevonóréteg formázhatóvá válásához ugrásszerűen elegendően magas hőmérsékletre emelő hőközlő elemet;

a hőmérséklet megemelését követően az első felületet a bevonórétegbe belenyomó és ezzel a bevonórétegben a diffrakciós mintázatot replikáló kialakítású beütőszerkezetet;

a bevonóréteg hőmérsékletét ugrásszerűen csökkentő és ezzel a diffrakciós mintázatot a bevonórétegben stabilizáló kialakítású hűtőegységet; valamint

az első felületet a bevonórétegtől elválasztó kialakítású elválasztó szerkezetet.

Előnyösen az átírólemez félhajtékony anyagból lévő végtelenített hevederként van kialakítva, ahol az első felület kifelé néz. A diffrakciós mintázat célszerűen az első felületnek legalább egyes részein van kialakítva.

A találmány szerinti berendezés egy lehetséges másik példakénti kiviteli alakjánál a szállítoszalagnak a bevonóréteggel borított magokat előre kiválasztott elrendezésben megtartó eszköze van, továbbá a diffrakciós mintázat a hevedernek a belenyomás során a bevonóréteggel borított magokat fedő helyzetben lévő kiemelkedő vagy bemélyülő részein van kialakítva. Továbbmenve, előnyösen a heveder a



vékony fémlemez, a gumi, a rugalmas anyagból lévő hátlapréteggel ellátott vékony fémlemez vagy az ezek keverékei alkotta csoportból választott anyagból van.

Előnyösen, az leválasztószerkezet az elválasztást elősegítő, a heveder vagy a szállítószalag egyikét a másiktól elválasztón elrendezett legalább egy terelőelemmel rendelkezik.

Előnyösen, a hőközlő elemnek a beütőszerkezet előtt a heveder vagy az arra néző vékony bevonóréteg egyikére irányított elektromágneses sugárzást kibocsátó forrása van.

Előnyösen, a hűtőegységnek a beütőszerkezet után a hevederre irányított hűtött folyadékárama van.

Előnyösen, a beütőszerkezetnek a hőközlő elemén való áthaladást követően a heveder egy darabját a vékony bevonórétegbe behajlító vezetőelemei vannak.

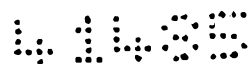
Végezetül a találmány szerinti berendezés egy lehetséges további példakénti kiviteli alakjánál a beütőszerkezetnek célszerűen egy, a hőközlő elem után elrendezett, fel-le mozgón a hevederrel az első felülettel szemben érintkezésbe kerülő és ezáltal a diffrakciós mintázatot a bevonórétegbe belenyomó működtető szerve van.

A fenti és még további jellemzők, valamint célkitűzések az előnyös példakénti kiviteli alakoknak a csatolt rajzra hivatkozással történő alábbi részletes ismertetéséből lesznek nyilvánvalóak, ahol az

- 1. ábra egy találmány szerinti, ívelt felületű drázsé oldalnézete; a
- 2. ábra egy találmány szerinti másik ívelt felületű, egyik lapján felirattal ellátott drázsé felülnézete; a
- 2A ábra a 2. ábrán szemléltetett drázsé oldalnézete; a
- 2B ábra a 2. és a 2B ábrákon szemléltetett drázsé egy másik oldalnézete; a
- 2C ábra a felirat függőleges irányú 2C-2C metszete; a
- 3. ábra a 2. ábrán szemléltetett találmány szerinti drázsé egy lehetséges másik, síkbeli lapokkal és rézsús szélekkel megvalósított kiviteli alakjának felülnézete; a
- 3A ábra a 3. ábrán vázolt drázsé egyik oldalnézete; a
- 3B ábra a 3. ábrán szemléltetett drázsé egy másik oldalnézete; a
- 3C ábra a 3. ábrán szemléltetett kiviteli alak feliratának függőleges irányú 3C-3C metszete; a



- 4. ábra a 3. ábrán vázolt találmány szerinti drázsé egy lehetséges további, síkbeli központi lapokkal és lekerekített szélekkel megvalósított kiviteli alakjának felülnézete; a
- 4A ábra a 4. ábrán szemléltetett drázsé egyik oldalnézete; a
- 4B ábra a 4. ábrán vázolt drázsé egy másik oldalnézete; a
- 4C ábra a 4. ábrán szemléltetett kiviteli alak függőleges irányú 4C-4C metszete; az
- 5. ábra a találmány szerinti drázsé egy lehetséges további, síkbeli lapokkal és központi bemélyedéssel, valamint lekerekített szélekkel rendelkező kiviteli alakjának felülnézete; az
- 5A ábra az 5. ábrán vázolt drázsé egyik oldalnézete; az
- 5B ábra az 5. ábrán szemléltetett drázsé egy másik oldalnézete; az
- 5C ábra az 5. ábrán szemléltetett kiviteli alak függőleges irányú 5C-5C metszete; a
- 6. ábra a találmány szerinti drázsé egy lehetséges még további, síkbeli lapokkal kialakított és dupla bemélyedéssel rendelkező kiviteli alakjának felülnézete; a
- 6A ábra a 6. ábrán szemléltetett drázsé egyik oldalnézete; a
- 6B ábra a 6. ábrán szemléltetett drázsé egy másik oldalnézete; a
- 6C ábra a 6. ábrán szemléltetett kiviteli alak függőleges irányú 6C-6C metszete; a
- 7. ábra a találmány szerinti dózisforma egy lehetséges további, maghoz hozzáerősített mikrorelief-mintázatot hordozó réteg egy tartományával ellátott kiviteli alakjának oldalnézete; a
- 8. ábra egy találmány szerinti kapszula egyik lehetséges példakénti kiviteli alakjának perspektivikus nézete, ahol a kapszula egy része az általa befoglalt tömörítetlen vagy viszkózus maganyag előtárása végett ki van törve, továbbá ahol magában a kapszula anyagában van a mikrorelief-mintázat kialakítva; a
- 9. ábra egy találmány szerinti lágy zselékapszula egyik lehetséges példakénti kiviteli alakjának perspektivikus nézete, ahol a kapszula egy része az általa befoglalt viszkózus maganyag előtárása végett ki van törve, továbbá ahol magában a kapszula anyagában van a mikrorelief-mintázat kialakítva; a
- 10. ábra egy találmány szerinti holografikus dózisforma egyik lehetséges példakénti kiviteli alakjának oldalnézete, ahol a gyógyászatiilag aktív anyago(ka)t maga a mikrorelief-mintázatot hordozó réteg tartalmazza; a



- 11. ábra egy, több különálló dózisformát tartalmazó levelet szemléltet perspektivikusan; a
- 12A-H ábrák draszték ikresedésének kézben tartására mutatnak példakénti kiviteli alakokat felülnézetben és oldalnézetben, a 12C ábra kivételével, amely csupán egy felülnézetet ábrázol; a
- 13. ábra a találmány szerinti holografikus gyógyszerkészítmények gyártására szolgáló, elmozduló átírólemezzel rendelkező hevederes berendezés egyik lehetséges példakénti kiviteli alakjának leegyszerűsített perspektivikus nézete; a
- 14. ábra a 13. ábrán vázolt berendezés oldalnézete; a
- 15. ábra a 13. és 14. ábrákon bemutatott elmozduló átírólemezes hőformázó egység részletes perspektivikus nézete; a
- 16. ábra a találmány szerinti holografikus gyógyszerkészítmények gyártására szolgáló találmány szerinti dupla elmozduló átírólemezes hevederes berendezés leegyszerűsített perspektivikus nézete; a
- 17. ábra a 16. ábrán vázolt berendezés oldalnézete; a
- 18. ábra a találmány szerinti holografikus gyógyszerkészítmények gyártására szolgáló dupla elmozduló átírólemezes hevederes berendezés egy lehetséges másik példakénti kiviteli alakjának leegyszerűsített perspektivikus nézete; a
- 19. ábra a 18. ábrán vázolt berendezés oldalnézete; a
- 20. ábra egy találmány szerinti, csapszegmenses szállítószalagot ábrázol felülnézetben; a
- 20A ábra a 20. ábrán vázolt szállítószalag 20A-20A keresztmetszete; a
- 21. ábra a találmány szerinti holografikus gyógyszerkészítmények gyártására szolgáló egyenesvonalú keretes átírólemezes berendezés leegyszerűsített perspektivikus nézete; a
- a 22. ábra a 21. ábrán bemutatott keretes átírólemezes berendezés egyetlen egységének részletes perspektivikus nézete; a
- 23. ábra egy, a 20. és 21. ábráknak megfelelő felépítésű és működési módú berendezést vázol felülnézetben; a
- 24A és 24B ábrák rendre a 23. ábrán szemléltetett berendezés 24A-24A és 24B-24B metszetei; a



- 25. ábra a találmány szerinti berendezés egy lehetséges további, a 22. ábrán szemléltetett keretes átírólemezes egységeket alkalmazó, elfordulásra képes kiviteli alakját ábrázolja perspektivikusan; a
- 26. ábra a találmány szerinti, elfordulásra képes keretes átírólemezes berendezés egy lehetséges másik kiviteli alakját mutatja perspektivikusan; a
- 27. ábra a 26. ábrán szemléltetett berendezés oldalnézete; a
- 28. ábra a 26. és 27. ábrákon vázolt replikáló összeállítás részletes perspektivikus nézete; a
- 29. ábra a találmány szerinti, elfordulásra képes beütő alakmással megvalósított berendezés perspektivikus nézete; a
- 30. ábra a 29. ábrán feltüntetett néhány beütő alakmás részletes perspektivikus nézete, amely beütő alakmások a tablettaurítás céljából csapozott központi nyelvvel rendelkeznek; a
- 31. ábra szilárd, bevonattal ellátott dózisformán mikrorelief-mintázat hőformázással történő kialakítására szolgáló találmány szerinti, erősen általánosított eljárás folyamatábrája; a
- 32. ábra egy találmány szerinti, dózisforma külső bevonórétegébe diffrakciós relief mintázatnak közvetlenül lézerrel végzett beütésére szolgáló berendezés sematikus perspektivikus nézete; míg a
- 33. ábra a találmány szerinti berendezés egy lehetséges másik, nagysebességű nyomtatógép elvén működő kiviteli alakját szemlélteti vázlatosan.

Miközben a találmány szerinti megoldást szervezetbe bejuttatható dózisformák különböző változatainak, beleértve a cukorkákat is, reliefekkel való ellátására használhatjuk, azt az alábbiakban elsődlegesen gyógyászati készítményeken történő alkalmazáshoz kapcsolódóan ismertetjük.

Itt és a továbbiakban "mikrorelief" alatt megfelelő sugárzási energiának való kitétel esetében optikai információt vagy valamilyen vizuális effektust mutató, barázdák és taréjok szabályszerű mintázatát vagy ahhoz hasonlót értünk. A "diffrakciós relief" vagy "rács" és "mikrorelief" megjelölések egyaránt magukban foglalják az (1) optikai rácskészítő géppel, lézerfény interferenciájával, vagy bármilyen egyéb ismert módszerrel előállított barázdák és taréjok olyan mintázatait, amelyek a dózisformára végeredményben valamilyen présszerszámmal vagy sugárzási energiával átvihető-



ek, továbbá (2) a barázdák és a taréjok alkotta ezen mintázatok megfelelő megvilágítás hatására generált vizuális információját, képeit és effektusait. Egy valódi hologram lézer (koherens) fényforrás kilépő megosztott nyalábjával létrehozott interferenciamentázatot rögzít, a képet vagy az effektust pedig ennek lézerefénnyel történő rekonstrukciója szolgáltatja. Itt és a továbbiakban a "hologram" és "holografikus" megjelölésekkel szándékaink szerint a dózisformán előállított optikai információra, képekre és effektusokra, továbbá azoknak lézerefény vagy fehér inkoherens fény alkalmazásával történő rekonstrukciójára utalunk.

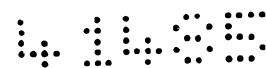
A diffrakciós relief egyik előnyös kiviteli alakjában egy nagyfelbontású diffrakciós relief. A "nagyfelbontású" megjelöléssel olyan diffrakciós reliefre utalunk, amely a látható fényt képes elhajlítani (diffraktálni) és milliméterenként legalább 400, jellemzően 1000-5000 vonallal rendelkezik (vagyis 0,5-1 μm -es fáziseltolást képes végrehajtani). A diffrakciós relief méretei arányosak a vele kölcsönhatásba lépő fény hullámhosszával. A mikrorelieffel rögzített és hordozott információt képezheti szín, mélység, kép, optikai adat és/vagy valamilyen kinetikai effektus.

Az 1-12. ábrák speciálisan gyógyszerkészítmények szájon át történő bejutására szolgáló különféle egység 10 dózisformákat ábrázolnak. A "gyógyászatilag aktív anyag" megjelölés alatt vényköteles gyógyszerkészítményeket, valamint egyéb orálisan beadott, elfogyasztott készítményeket, például szabad hozzáférésű gyógyhatású anyagokat értünk. Ennek megfelelően a szóban forgó megjelölést hagyományos értelemben valamilyen betegség vagy állapot kezelésére szolgáló gyógyászatilag aktív vegyületre vagy vegyületkeverékre használjuk. A megjelölés ugyancsak utalhat szilárd dózisformák alakját felvevő táplálkozási és diétás kiegészítőkre is. A jelen találmányhoz kapcsolódóan ismertetett 10 dózisformák közé tartozik azok napjainkban ismert valamennyi formája, például a porból préselt tabletták, a drázsék, kemény és lágy zselékapszulák, valamint az olyan új formák, mint például a fröccsöntött keményítőtáblétták és a vékonyréteges "profilok", amint azt a 10. ábra mutatja. A következőkben az igényelt oltalmi körön belül eső 10 dózisformákra néha összefoglalóan és egyszerűen "dózisformákként" fogunk utalni. Nyilvánvaló, hogy a dózisforma magja létrehozható gyógyászatilag aktív vegyületekkel vagy azok nélkül (mint például a placebók, a dupla vaktesztek, valamint a cukorkák esetében). A "gyógyászati dózisforma" kifejezés alatt gyógyászatilag aktív összetevőt/anyagot tartalmazó

dózisformát értünk. Ezen dózisformák az igényelt oltalmi körön belül esnek és az ismertett eljárásokkal és berendezésekkel gyárthatók. A gyógyászatiilag aktív tabletákban, a kemény vagy lágy zselékapszulákban, továbbá a fröccsöntéssel nyert keményítőtáblákban a gyógyászatiilag aktív összetevő(k) jellemzően velük reakcióba nem lépő segédanyagokból álló hordozóval van(nak) összekeverve. Egy mag az előzőekben ismertetett, valamint egyéb, a területen járatos szakember előtt ismert típusú szilárd dózisformák készítéséhez társított hagyományos gyógyászati segédanyagokat tartalmazhat. Ilyen segédanyagok lehetnek például – a tényleges összetételtől függően – a különféle kötőanyagok, ízesítőanyagok, pufferanyagok, töltőanyagok, színezékek, síkosítóanyagok, édesítőszer, sűrítőszer, továbbá csúszást elősegítő adalékok. Bizonyos segédanyagok több funkciót is betölthetnek, egyaránt lehetnek például kötőanyagok és szétesést elősegítő anyagok. A hordozókat és a segédanyagokat a szakirodalom részletesen tárgyalja, lásd például a Mack Publishing Company kiadó által 1990-ben *Remington-féle gyógyszer tudományok* ("Remington's Pharmaceutical Sciences") (18. kiadás) címmel kiadott munkát.

A találmány az emberi szem számára közönséges megvilágításban (például napfényben és/vagy izzólámpa-fényben) és/vagy speciális megvilágításban (például lézerefényben) látható és/vagy rejtett információt hordozó diffrakciós reliefekkel ellátott 10 dózisformákat valósít meg. Ezen reliefeket – legalábbis a dózisformák előnyös példakénti kiviteli alakjainál – a napjainkban alkalmazott nagytömegű és nagysebességű dózisforma-gyártó berendezésekkel és eljárásokkal számos módon kompatibilis hőformázással hozzuk létre.

A jelen találmány szerinti egyik lehetőség nagyfelbontású diffrakciós 16 mikroreliefet fogadó és azt a termék megcélzott élettartama során a gyártás, a kezelés, a tárolás és a felhasználás várható körülményei között megbízhatóan megtartó anyag 12 bevonórétegének alkalmazása. Speciálisan azt találtuk, hogy bizonyos anyagok (1) magot körülvevő szilárd külső rétegekké vagy bevonatokká alakíthatók, (2) ezt követően a rétegek lágyítása céljából (beleértve a megfolyósítást is) felmelegíthetők, (3) nagyfelbontású diffrakciós relief létrehozása céljából préselhetők, továbbá ezt követően (4) a reliefminta szilárd állapotban történő megtartása céljából hűthetők (5) eleresztésük vagy formából történő eltávolításuk során. Az ilyen anyagok általános jellemzői, hogy szabályozható vízálló képességgel rendelkeznek,

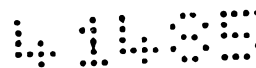


hőformázhatóak, továbbá a dózisformák kapcsán ismeretes tálcás bevonó, belenyomó vagy kasirozó technikákkal való felhordásra alkalmasak. Az ilyen anyagok továbbá előnyösen olyan bevonatokat képeznek, amelyek a töréssel, a ráncosodással és/vagy a kristályosodással szemben ellenállóak, a magot károsan befolyásoló hőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten folyósíthatók vagy tehetők kötővé, a fény hullámhosszával összemérhető fázistolást biztosító rács megtartására képesek, kellemes ízük van, nem zavarják a magok tartalmának kibocsátását, továbbá a tárolásnál ellenőrizhető hőálló és vízálló képességgel rendelkeznek, hogy a megfakulás vagy az elszíneződés pontosan nyomon követhető legyen. Ezek a megfakulásként vagy elszíneződésként érzékelhető ellenőrizhető változások a dózisforma előéletének, valamint a dózisforma minőségének könnyedén észlelhető kijelzését szolgáltatják.

A hőformázható 12 "bevonóréteg" megjelölés alatt több, egymással szomszédosan felhordott és/vagy leválasztott hőformázható réteget értünk, például egy, a háttér biztosítása céljából színezett hőformázható alapbevonatot, amely egy átlátszó, mikroreliefet befogadó hőformázható réteggel van borítva.

Közelebbről tekintve, a bizonyos mértékig, bár változó stabilitással diffrakciós relief befogadására és megtartására alkalmas hőformázható bevonóréteggént funkcionáló élelmiszertisztaságú anyagok közé tartoznak például az élelmiszertisztaságú cukrok (például a glükóz, a fruktóz, a szacharóz, a dextróz, a maltóz és ezek keverékei); a proteinek és/vagy polipeptidek, például az albumin, a kazein, a fibrin, továbbá a kollagének és a zselatinok, speciálisan a 150-250 Bloom-szilárdságú ("Bloom-strength") zselatinok; a lipidek, például az olajok, a trigliceridek, valamint a zsíradékok; a szabályozható olvadásponttal rendelkező viaszok, például a paraffin, a karnaubaviasz és méhviasz; továbbá a különféle poliszacharidok, nevezetesen a karbohidrátok, például a cellulóz és a keményítők, a komplex zselék, a módosított cellulóz, valamint a hidrokolloidok. A találmány szempontjából alkalmas és előnyös módosított cellulózok közé tartozik a HPC és a HPMC.

A találmány szerinti 10 dózisformák esetén a diffrakciós 16 mikroreliefet tartalmazó 12 bevonóréteget előnyösen két bevonat formájában alakítjuk ki, (1) a módosított cellulóz HPC és/vagy HPMC, valamilyen lágyítószer, továbbá a hologram könnyebb észrevehetőségét biztosító kontraszt színezőanyag vizes oldatából nyert



színes bevonat vagy réteg, valamint (2) a színes bevonatot körülvevő és azt beborító második átlátszó HPMC bevonat formájában. Ha a 14 magban vagy a hőformázható 12 bevonórétegben színezőanyagot nem alkalmazunk, akkor a 12 bevonórétegben lévő 16 mikrorelief nem vehető könnyedén észre, ami jellegét tekintve a biztonsági papírokon alkalmazott vízjelhez hasonlít. Az ilyen, a 14 magban és az átlátszó 12 bevonórétegben színezőanyagot nem tartalmazó hologramok hamisításuk ellenőrzésére szolgálhatnak, továbbá a rejtett információ előnyeit nyújtják.

A találmány szerinti hologrammal ellátott gyógyszerkészítmény esetén bizonyos készítményeknél, különösen azokban, ahol a 12 bevonórétegnek a 14 maghoz tapadására, vagy a 12 bevonórétegből lévő címkének a 14 magra tapadására, vagy valamilyen külső bevonatnak a 10 dózisformára való tapadására van szükség, kötőanyagokat, például víz alapú sellakot és gumi keményítőket, például arab mézgat használunk.

Az alábbi I. táblázatban vizes oldatba kevert és a találmány szerinti gyógyászati 10 dózisformák nagyfelbontású relieffel ellátott rétegeiként kipróbált anyagokra sorolunk fel példákat.

Az I. táblázatban szereplő HPMC minőségek (például a "P5/6") azok gyártójától, a Dow Chemical Co. cégtől származnak. A "SpectrasprayTM" egy, a Warner-Jenkins, Inc. cég folyadékfázisú színezékére vonatkozó védjegy. A "MarcoatTM" egy, az Emerson, Inc. cég vizes sellak oldatához tartozó védjegy, a "DE 40" megjelölés 40%-os dextróz egyenértéket jelent.



I. TÁBLÁZAT.

módosított cellulóz	lágysítószer	színezék	egyéb összetevő
1. HPMC P5/6	maltodextrin DE40		
2. HPMC P5/6 HPC LF			
3. HPMC 606			
4. HPMC E-15			Sellak (tapadóanyag)
5. HPMC	triacetin	Spectraspray™ bíbor (0-340)	
6. HPMC			mono-diglicerid (felületaktív anyag) Sellak (tapadóanyag)
7. 100 g HPMC 606		8 g Spectraspray™ vörös D360a	14,8 g Peg 400 (felületaktív anyag) 51,8 g víz
8. 100 g HPMC 606		8 g Spectraspray™ 1072	2 g Peg 400 (felületaktív anyag) 16 g víz
9. 100 g HPMC 600	2 g triacetin	8 g Spectraspray™ 1072	14 g víz
10. 50 g HPMC 606	miracet, 2 g mono-diglicerid	8 g Spectraspray™ 1072	Marcoat™ 125 20 g Sellak (felületaktív anyag) 0,015 g aszpartam (édesítőszer)
11. a. <u>alapréteg</u> HPMC laktóz b. <u>fedőréteg</u> HPMC	triacetin	titán-dioxid DF&C kék #2, alumínium színezék	laktóz (ízesítőszer)
12. HPMC 2910	polietilén-glikol 3350	titán-dioxid	
13. a. <u>alapréteg</u> HPMC e-5 b. <u>fedőréteg</u> HPMC e-5	polietilén-glikol 3350 polietilén-glikol 3350	titán-dioxid DF&C kék #2, alumínium színezék	
14. 250-es Bloom- szilárdságú zselatin		igen	keményítősörp (szilárdítóanyag) glicerín

A 11. és 13. sz. példákban két teljes bevonatot alkalmazunk; tablettákra mindkettőt felhordhatjuk hagyományos forgódobos "tálcás" bevonógépekkel. Az alapréteg



előnyösen színezéket tartalmaz, a fedőréteg átlátszó és fényes, továbbá a mikrorelief-mintázat hordozása és megtartása tekintetében rendkívül stabil. A mintázatnak egyrészt hőformázó prészerszámból történő eltávolítása, másrészt az ezt követő kezelés, tárolás és felhasználás során való megtartása céljából a réteg keményítése érdekében a réteg anyagához szilárdítószereket, például sellakot, kis-mértékben átalakuló glükóz szirupot, valamint további nagy molekulatömegű, erősen térhálósodott anyagokat adhatunk hozzá. Általában véve a hosszú láncú, nagy molekulatömegű, erősen térhálósodott anyagok a 16 mikroreliefet hordozó 12 bevonóréteget szilárdabbá és stabilabbá teszik. A felületaktív anyagok ugyanakkor csökkentik a 12 bevonóréteg felületi feszültségét; azok a "cseppesedést" szabályozzák.

A színezékek a 10 dózisformának és a holografikus kép vagy a 16 mikrorelief által generált effektus számára kívánt háttérrel vagy kontrasztszintet biztosítanak. A színezékek a reliefet könnyebben észrevehetővé tehetik.

Mivel a 12 bevonóréteget elfogyasztjuk és az a szájba kerül, a 12 bevonóréteg a 10 dózisforma vagy élelmiszertermék elszopogatását és/vagy lenyelését elősegítő édesítőszereket szintén tartalmazhat.

1. PÉLDA

Ezen példa a találmány szerinti 10 dózisforma egyik előnyös példakénti kiviteli alakjának előállítását mutatja be hagyományos anyagok és bevonóberendezés alkalmazásával.

Egy első (színes) réteg hagyományos, oldalszellőzésű forgótálcás bevonóberendezéssel (melyet a Thomas Engineering cég [Chicago, Illinois, USA] ACCELACOTA® védjegy alatt forgalmaz) történő felhordására a következő összetevők elegyítésével első oldatot készítettünk:

<u>összetevő</u>	<u>mennyisége (tömeg%)</u>
10 tömeg% HPMC-t tartalmazó vizes oldat	78
triacetin (lágyítószer)	1,6
fekete FD&C szín, FD&C kék 2 színezéklakk, vörös 40 színezéklakk, FD&C sárga 6 színezéklakk	6,4
víz	14



A végeredményül kapott bevonóoldat szilárdanyag-tartalma körülbelül 12 tömeg% volt.

A 3. ábrán szemléltetett típusú (lekerekített rombusz alakú, 10,21 mm széles, 17,07 mm hosszú, közepénél körülbelül 6,17 mm vastag) és a következőkben részletesen ismertetésre kerülő préselt tablettá magokból egy 38,1 cm-es forgótálcával rendelkező és az alábbi 1. táblázatban összefoglalt, a területen járatos szakember előtt ismert üzemi feltételek mellett működtetett fent említett ACCELACOTA® forgótálcás bevonóberendezéssel 2 kg-nyit bevonattal láttunk el.

1. TÁBLÁZAT

idő-tartam (perc)	Wt/ml	bemeneti hőmérséklet (°C)	kimeneti hőmérséklet (°C)	fordulat-szám (1/s)	átömlési sebesség (m ³ /s)	légnyo-más (kPa)	befecs-kendézési sebesség (g/perc)
0	0	70	52,5	12	0,113	316,47	0
5	89	70	51	12	0,113	316,47	17,8
10	185	70	50,5	13	0,113	318,54	19,2
15	280	70	50,9	14	0,113	315,09	19
20	381	69	51	15	0,113	313,71	20,2
25	481	68	50,5	15	0,113	314,40	20
30	640	70	50,2	15	0,113	315,78	17,7

Az 1., valamint a következő 2. példában a "Wt/ml" a bevonás tárgyát képező dózisformák teljes tömegnövekedését jelenti a tálcás bevonóeljárásban, az "ml" grammokban kifejezett körülbelüli tömeget jelenti, feltéve, hogy 1 ml víz tömege éppen 1 g. A "bemeneti és a kimeneti hőmérséklet" a bevonóberendezésbe beömlő, illetve onnan távozó levegő hőmérsékletét jelenti. Az "átömlési sebesség" ezen légáramnak a bevonóberendezésen keresztüli térfogatáramát, míg a "légnomás" a bevonóberendezésben fennálló nyomását jelenti. A "forgási sebesség" a bevonóberendezés dobjának forgási sebességét jelenti. A gramm/perc egységekben megadott "befecskendezési sebesség" a bevonásra használt anyag vizes oldata bevonóberendezés dobjába történő befecskendezésének sebességét jelenti. Az "időtartam" azt az időt jelenti, amit egy adott bevonat kialakulásáig a bevonóeljárásban eltöltött.



Az első bevonat felhordását követően a bevonóberendezéssel a következő összetevőket tartalmazó oldatból a 2. táblázatban összefoglalt üzemi körülmények mellett egy második (átlátszó) réteget hordtunk fel:

<u>összetevő</u>	<u>mennyiség</u>
10 tömeg%HPMC-t tartalmazó vizes oldat	45 tömeg%
triacetin	0,5 tömeg%
víz	54,5 tömeg%

A végeredményül kapott oldat szárazanyag-tartalma körülbelül 5 tömeg% volt.

2. TÁBLÁZAT

időtartam (perc)	Wt/ml	bemeneti hőmérséklet (°C)	kimeneti hőmérséklet (°C)	fordulatszám (1/s)	átömlési sebesség (m ³ /s)	légnyomás (kPa)	befecskendezési sebesség (g/perc)
4	53	68	50,5	15	0,113	315,78	13,3
8,5	117	68	51	16	0,113	316,47	15,5

A színes réteg végső tömege a végeredményül kapott tabletta (azaz a két réteggel bevont mag) tömegének 3%-át tette ki. Az átlátszó réteg eredményezte tömegnövekedés a végeredményül kapott tabletta tömegének 0,25%-át tette ki.

A 21-24. ábrákon szemléltetett és azokhoz kapcsolódóan ismertetett 69 berendezés és 76 átírólemez alkalmazásával a tablettákra melegítéssel mikroreliefet vittünk rá, a hóformázott 16 mikroreliefet körülbelül 125°C hőmérsékleten, tablettánként kb. 10 kg-nak megfelelő, mintegy 2 s-ig alkalmazott nyomóerővel alakítottuk ki.

Az ily módon nyert drazsákat 3 hétig 30°C hőmérsékleten és 65% relatív páratartalom mellett tároltuk. A 3 hét elteltét követően a tabletták még 80-90%-os diffrakciós hatékonyságot mutattak. A drazsákat hasonló hőmérsékleten, de 80%-os relatív páratartalom mellett tárolva értük el azt az állapotot, amelynél a mikrorelief kialakulni kezdett, vagyis azt a pontot, amelynél a mikrorelief által generált kép vagy effektus változásai már láthatóvá és/vagy érzékelhetővé váltak.

2. PÉLDA

Az 1. példában bemutatott típusú tablettákon az 1. példában ismertetett módon a következő összetevőket tartalmazó oldattal végzett tálcás bevonással első színes réteget alakítottunk ki:



<u>összetevő</u>	<u>mennyiség</u>
10 tömeg% HPMC-t tartalmazó vizes oldat	68 tömeg%
triacetin	0,5 tömeg%
FDA szín (kék 2 alumínium színezék)	5 tömeg%
laktóz	1 tömeg%
titán-dioxid	0,6 tömeg%
víz	24,9 tömeg%

A végeredményül kapott oldat szárazanyag-tartalma körülbelül 12 tömeg%.

Az 1. ábrán szemléltetett típusú (lekerekített rombusz alakú, 10,21 mm széles, 17,07 mm hosszú, legvastagabb részén kb. 5,03 mm vastag) préselt tablettából az 1. példában ismertetett 38,1 cm-es tálcás berendezést a 3. táblázatban összefoglalt feltételek mellett üzemeltetve 2,2 kg-nyit bevonattal láttunk el.

3. TÁBLÁZAT

idő-tartam (perc)	Wt/ml	bemeneti hőmérséklet (°C)	kimeneti hőmérséklet (°C)	fordulat-szám (1/s)	átömlési sebesség (m ³ /s)	légn-yomás (kPa)	befecs-kendezési sebesség (g/perc)
0	0	70	53,2	11	0,113	305,44	0
5	102	70	50,7	11	0,113	305,44	20,4
10	201	70	50,8	12	0,113	306,82	19,8
17	335	69	50,7	12	0,113	308,89	20
25	494	69	51	13	0,113	297,16	19,5
33	650	68	52	13	0,113	306,82	19,8

Az első bevonat felhordását követően a tálcás bevonóberendezést a 4. táblázatban összefoglalt üzemi feltételek mellett működtetve az alábbi összetevőket tartalmazó oldatból egy második (átlátszó) réteget hordtunk fel:

<u>összetevő</u>	<u>mennyiség</u>
vizes HPMC (10 tömeg%-os oldat)	42 tömeg%
triacetin	0,5 tömeg%
víz	57,5 tömeg%



4. TÁBLÁZAT

idő- tartam (perc)	Wt/ml	bemeneti hőmér- séglet (°C)	kimeneti hőmér- séglet (°C)	fordulat- szám (1/s)	átömlési sebesség (m ³ /s)	lég- nyomás (kPa)	befecs- kendezési sebesség (g/perc)
0	0	69	53,6	13	0,113	305,44	0
10	159	69	52,5	13	0,113	301,99	15,9
20	324	69	51,2	14	0,113	299,92	16,5
35	618	70	51	14	0,113	304,75	19,6

Az első réteg teljes tömegnövekedése a végeredményül kapott tablettá tömegére számítva kb. 2 tömeg% volt. Az átlátszó réteg teljes tömegnövekedése a végeredményül kapott tablettá tömegére számítva 1,25 tömeg% volt.

A tablettákon a 21-24. ábrákon látható 69 berendezés és a 76 átírólemez alkalmazásával a későbbiekben részletesen ismertetésre kerülő legelőnyösebb értékek mellett hőformázással az 1. példában ismertetett módon 16 mikroreliefet hoztunk létre.

A bevonattal ellátott tablettákat 3 hétig 30°C hőmérsékleten és 50%-os relatív páratartalom mellett tároltuk. A 3 hét elteltét követően a tabletták még 80-90%-os diffrakciós hatékonysággal rendelkeztek. A kb. 38°C-nál magasabb hőmérsékleten tárolt tabletták azonban kifakultak.

Az előző, előnyös kiviteli alakokat bemutató példákban a külső 12 bevonóréteg két teljes bevonatból állt, amelyek mindegyikét hagyományos forgódobos "tálcás" bevonóberendezések alkalmazásával hordtuk fel a tabletták képezte 10 dózisformákra. Az első bevonatban lévő színezékek a 10 dózisforma kívánt háttérszínét adják, továbbá a mikrorelief által előállított holografikus kép vagy effektus számára biztosítanak kontrasztot. A préselést megelőzően a 14 maghoz ugyancsak adhatunk színezőanyagot. Az első bevonatban alkalmazott alumínium pigmentek és a titán-dioxid szemcsemérete – ha nem eléggé finom – az átírási folyamatot gyakran megzavarhatja, mivel a szemcsék hozzáragadhatnak a présformához. Ennek eredményeként egyenetlen, hatástalan mintázatok jönnek létre. Ennek megfelelően előnyösen csupán az alaprétegben vagy a magban van színezék; a fedőréteg átlátszó és lényegesen stabilabb.

A fedőrétegben lévő lágyítószer a repedésképződés közben tartása szempontjából különösen előnyösnek találtuk. Általánosságban tekintve a lágyítószer a 12



bevonóréteg számára rugalmasságot biztosít. A lágyítószer lehetőséget biztosítanak továbbá az idő előrehaladtával a 12 bevonóréteg levegőbeli nedvességre (páratartalomra) adott válaszában ellenőrzésére is. A lágyítószer, például a propilén-glikol, továbbá az édesítőszer, például a laktóz fokozzák a nedvességnek a 12 bevonórétegre, valamint az azon lévő diffrakciós reliefre kifejtett hatásait. Az ilyen higroszkópos anyagok mennyiségének és fajtájának változtatásával egyszerűen módosíthatjuk a bevonat higroszkópos természetét, ezáltal téve valószínűbbé, hogy az nyirkos időjárásban megduzzad. Amint arról már szó volt, a bevonatnak a fény hullámhosszával összemérhető mértékű eredő higroszkópos megduzzadása a relief mintázatát elegendő mértékben módosítja ahhoz, hogy az a diffrakciós relief által generált effektusokban megfigyelhető változásokon keresztül látható legyen. A 12 bevonóréteg páratartalomra adott válaszában ellenőrzése ugyancsak meghatározhatja a hőformázható anyagok minőségét és mennyiségét. További alkalmas higroszkópos lágyítószer közé tartoznak a polietilén-glikolok. Kevésbé higroszkópos lágyítószernek találtuk például a kettőnél több hidroxil-csoportot tartalmazó alkoholoikat, a glicerint és a triacetint.

A HPC a HPMC-nél jóval higroszkóposabb, a két anyagot különböző arányokban elegyítve a rácsszerkezet stabilitása páratartalomra adott válaszában megfelelő módon történő változását érhetjük el.

Az olajokat és viaszokat hasonlóan alkalmazhatjuk, azonban a nedvesség helyett a hőnek a 12 bevonórétegre és az abban lévő 16 mikroreliefre kifejtett hatásai szemléltetésére. Az alkalmas viaszok közé tartoznak például az alacsony olvadáspontú paraffin és a magas olvadáspontú karnaubaviaszok keverékei, amelyeket a diffrakciós rács olvadáspontjának befolyásolása céljából a tálcás bevonóeljárás során adhatunk a 10 dózisformákhoz. A területen járatos szakember a keverékeket könnyedén beállíthatja, és ezáltal ellenőrizheti a holografikus 16 mikrorelief hőmérséklet hatására fellépő időbeli kifakulását.

Ha a 12 bevonóréteget nem a 14 magra vagy a tárolóeszközre (például a kapszulára) hordjuk fel, akkor azt egy nyomtatott vagy egy kasírozott szelet formájában külön is előállíthatjuk. A 12 bevonóréteget létrehozó oldatban lévő anyagok – külön tapadóréteg nélkül is – felhasználhatók a rétegnek egy maghoz vagy egy kapszulára, vagy egy, a magon lévő további bevonatra való tapadóképességének foko-



zására. Melegítés hatására a HPMC befolyik a HPMC-be és azzal összetapad. Ugyanez igaz a HPC-re is. A 12 bevonóréteg a 10 dózisforma teljes bevonására történő alkalmazáskor a 10 dózisforma össztömegének kb. 0,25-7,5%-át teszi ki.

Az előzőekben ismertetett kiszereléseket (1) magot körülvevő szilárd külső rétegekké vagy bevonatokká alakíthatjuk, (2) ezt követően a rétegek lágyítása (beleértve azok folyósítását is) céljából melegíthetjük, (3) nagyfelbontású diffrakciós relief kialakítása céljából préselhetjük, és ezután (4) a relief mintázatának szilárd alakban való megőrzése céljából hűthetjük (5) kivételekor vagy formából történő eltávolításakor. A szóban forgó anyagok közös jellemzője, hogy azok egy, a magot károsan befolyásoló hőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten folyósíthatók vagy tehetők kötővé, a fény hullámhosszával összemérhető mértékű fázistolást produkáló rácsok megtartására képesek, ízletesek, nem befolyásolják a mag tartalmának kibocsátását, továbbá a tárolás alatt ellenőrizhető hővel és vízzel szembeni stabilitással rendelkeznek.

A szóban forgó anyagok emellett képesek finom, a kiemelkedő darabok között például 0,5-1 μm méretű távolságokkal rendelkező mintázatok megtartására a szállítás, a tárolás és a világméretű felhasználás során rendszerint bekövetkező hőmérséklet- és páratartalom változásnak való kitétel mellett. A felsorolt tulajdonságokkal rendelkező anyagokat itt és a továbbiakban a "stabil" jelzővel illetjük. Ugyancsak lényeges, hogy az anyagokat egy présformából könnyedén, tisztán, és a 16 mikroreliefek hűtése során azok károsítása nélkül távolíthatjuk el. Ezen anyagok továbbá olyan anyagok, amelyeket a felelős amerikai és nemzetközi törzskönyvező hivatal élelmiszerekben és gyógyszerkészítményekben történő felhasználásra korábban már engedélyezett.

Az említett anyagokból készített 12 bevonóréteget például tálcás bevonóeljárással a 14 magok teljes bevonására, vagy ismert belenyomó vagy kasírozó módszerek alkalmazásával történő felvitelkor a 14 mag egy darabjának részleges bevonására használjuk. Ha magukat a réteget szeletek formájában állítjuk elő, a gyógyászati aktív anyag összetevőinek velük történő elnyeletését követően magukat a szeleteket használhatjuk fel a 10 dózisformákként, amint azt részletesebben a 10. ábrához kapcsolódóan ismertetjük majd.



Az 1. ábra a találmány szerint előállított 10 dózisformának egy tablettá formájú, a 14 magot teljesen beborító 12 bevonóréteggel megvalósított kiviteli alakját mutatja. A 14 magot jellemzően hagyományos porpréselési módszerekkel készítjük. A 12 bevonóréteget előnyösen az előzőekben ismertetett anyagokból alakítjuk ki, speciálisan olyan anyagokból, amelyek fő összetevőként HPMC-t, HPC-t vagy egy, ezek kombinációját tartalmazó módosított cellulózt tartalmaznak. Az alkalmas sugárzási energiának való kitével hatására információ hordozására képes 16 mikroreliefet, jellemzően napfénynek és/vagy hagyományos mesterséges fénynek kitett diffrakciós reliefet hőformázással, közvetlen és közvetett módszerekkel a továbbiakban a 13-33. ábrákhoz kapcsolódóan részletezésre kerülő berendezésekkel és technikákkal hozzuk létre. A 16 mikroreliefet a 10 dózisforma ívelt és planáris 18 lapjain egyaránt létrehozott formában mutatjuk be. A 10 dózisforma 20 palástja "függőleges metszetben vagy oldalnézetben" általában egyenes és alulról vagy felülről nézve a 10 dózisforma teljes körvonalán végighúzódik. Az említett körvonal természetesen különféle alakzatokat követhet, lehet például kör alakú, ovális, rombusz alakú, lekerekített sarkú ívelt rombusz alakú, poligonális vagy számos egyéb alakzatot követő.

A találmány szerinti 10 dózisformák előnyös kiviteli alakjának egyik speciális jellemzője, hogy az 1-12. ábrákon szemléltetett 18 lapok jellemzően – amint azt a rajz mutatja – (1) általában egy körív mentén kis hajlással és konvex görbülettel, vagy (2) apró sík bemélyedéssel rendelkeznek. Általánosságban tekintve a 16 mikroreliefet egy görbült felületre rávinni, majd ezt követően arról rekonstruálni egy planáris felülethez képest lényegesen nehezebb. Funkcionálisan tekintve, a 10 dózisforma külső felületén a görbület mértékének és a planáris terület nagyságának olyannak kell lennie, hogy azok a bevonóeljárás során a tabletták ikresedését megakadályozzák, továbbá jó minőségű diffrakciós 16 mikrorelief (azaz a 12 bevonórétegbeli taréjok és barázdák mintázata) létrehozását és rekonstrukcióját (vagyis a megfigyelt hologram) tegyék lehetővé. Az ikresedés megfelelő mértékének gyakorlatban elvégzett vizsgálatánál az ikresedést előnyösen a teljes termelés legfeljebb 0,5%-át kitevő számú ikresedett selejt tablettá elérésére kell korlátozni. A mintázat-rekonstrukció megfelelő mértékének gyakorlati vizsgálatánál a diffrakciós hatékonyság előnyösen legalább 80%-os kell legyen. A tálcás bevonóeljárás forgási sebességének, befecskendezési sebességének, időtartamának, továbbá bemeneti



és kimeneti hőmérsékletének, valamint a bevonóberendezésben fennálló légnyomásnak a megnövelése a síkbeli terület nagyságát és/vagy a görbület lenyelhetőségének mértékét befolyásolja, amely paramétereket az ikresedésnek a termelékenységi korlát elérését megelőzően változtathatjuk. A forgási sebességek és a hőmérsékletek előnyös értékeit az 1. és a 2. példa kapcsán ismertettük.

A 2-2C ábrák a találmány szerinti 10 dózisforma (draszé) egy lehetséges másik ívelt felületű kiviteli alakját szemléltetik, ahol az ikresedés megakadályozása érdekében mindkét 18 lap ívelt, azonban az 1. ábrán szemléltetett 10 dózisforma kis görbületéhez képest erőteljesebben. A hőformázható külső 12 bevonóréteggel ezen 10 dózisforma is teljesen be van borítva. Mindkét ívelt 18 lap az egyenes 20 palástnál végződik. A 10 dózisforma 2. ábrán szemléltetett kiviteli alakjának egyik 18 lapja a 10 dózisforma felületén kialakított 22 feliratot hordoz. A 22 felirat a 10 dózisforma felső 18 lapjába van bevágva, amint azt legjobban a 2C ábra mutatja, miáltal csökken az ikresedésnek kitett 18 lap területe. A 16 mikrorelief például egy szivárványszerű diffraktált színsorozatot állíthat elő a 18 lapon és a 22 felirat körül. A felső 18 lapon ezen effektus fokozza és kiemeli a relief képezte 22 feliratot, és ezzel egyidejűleg egy esztétikai szempontból jellegzetes és látványos külső megjelenést biztosít.

A 3-3C ábrák a találmány szerinti 10 dózisforma tablettá formájú kiviteli alakjának egy lehetséges újabb változatát szemlélteti, amely a 12 bevonóréteggel szintén teljesen be van vonva és 22 feliratot hordoz. A szóban forgó kiviteli alaknál a holografikus mintázatot a hőformázás folyamán az alsó és a felső 18 lapoknak (az ábrák szerinti) csupán egy általában lapos, központi 18a tartományában alkalmazzuk. A 22 feliratot annak védelme és egy holografikus effektussal való körülvétele céljából előnyösen megint csak a felső felületről nyomjuk bele a 12 bevonórétegbe. A központi 18a tartomány egy azt körülvevő, rézsútós 18b válltartományban végződik. A bemutatott kiviteli alaknál a 18b válltartomány keresztmetszetben általában lapos és a függőleges 20 palástban végződik. A planáris központi 18a tartomány biztosítása megkönnyíti a 12 bevonórétegben a 16 mikrorelief replikálását, mivel a replikálás egy sík felületre történik. A 22 felirat belenyomása egyben az ikresedés szabályozásának megsegítésére is szolgál. A 16 mikrorelief rendszerint színt, előnyösen szivárványszerű hatást hoz létre, amely a 22 feliratot veszi körül és emeli ki.



Csupán az illusztráció kedvéért, a 3-3C ábrákon szemléltetett rombusz alapú tablettá esetén a 10 dózisforma hosszabbik tengelye mintegy 1,397 cm, rövidebbik tengelye körülbelül 1,016 cm hosszúságú, a 18b válltartomány oldalirányban körülbelül 0,330 cm kiterjedésű és körülbelül 0,051 cm magasságú. A 22 felirat a 18 lapba közel 0,020 cm mélységig van bevágva és előnyösen rézsútós oldallal rendelkezik, amelynek meredekség a 3C ábra szerint előnyösen mintegy 37,5°.

A 4-4C ábrák a találmány szerinti 10 dózisforma tablettá formájú kiviteli alakjának egy lehetséges újabb változatát szemléltetik, amelynek 14 magja a 12 bevonóréteggel teljesen be van borítva. A 4. és a 3. ábrákon szemléltetett kiviteli alakok közötti egyik lényeges különbség az, hogy a 4. ábrán szemléltetett kiviteli alaknál a planáris központi 18a tartományt körülvevő 18b válltartományok íveltek, hossz- vagy keresztmetszetben előnyösen körívet formáznak. A 3-3C ábrákhoz kapcsolódóan csupán illusztrációs célzattal megadott alakokkal és méretekkel rendelkező 10 dózisforma esetében a 18b válltartományok mélysége 0,152 cm. A szóban forgó egyes 18b válltartományok oldalirányban közel 0,254 cm távolságig terjednek. Az ilyen mértékű lekerekített 18b válltartományokkal rendelkező kiviteli alak planáris 18a tartományai ellenére ugyancsak hatékonyan bizonyult az ikresedés szabályozásánál. A 4-4C ábrák a holografikus szempontból továbbfejlesztett 10 dózisforma pillanatnyilag legelőnyösebb kiviteli alakját ábrázolják olyan esetben, amikor a 10 dózisformát fogyasztásra alkalmas, nagyfelbontású diffrakciós 16 mikrorelief kialakítására és megtartására alkalmas hőformázható anyagból lévő 12 bevonóréteggel körülvett, gyógyászatiilag aktív anyagot tartalmazó vagy cukorból lévő préselt 14 mag formájában alakítjuk ki.

Az 5-5C ábrák a találmány szerinti 10 dózisforma tablettá formájú kiviteli alakjának egy lehetséges olyan további változatát szemléltetik, amely a 12 bevonóréteggel megint csak teljesen be van borítva. A szóban forgó kiviteli alak – a 4-4C ábrákon szemléltetett kiviteli alakhoz hasonlóan – planáris központi 18a tartományokkal és lekerekített 18b válltartományokkal rendelkezik, azonban mindkét planáris 18a tartományában egy-egy központi 24 bemélyedéssel van ellátva. A 24 bemélyedések mélysége lényegében megegyezik a 24 bemélyedésekbe belenyomott 22 felirat mélységével. Az előzőekben bemutatott kiviteli alakokhoz hasonlóan a szóban forgó kiviteli alak kialakítása és méretei is változhatnak függően olyan ténye-



zöktől, mint az egész 10 dózisforma kialakítása és mérete, a 12 bevonóréteg természete és kiterjedése, továbbá az ikresedést szabályozó egyéb elemek megléte. A 16 mikroreliefet befogadó 24 bemélyedés mélysége ugyancsak elősegíti a 16 mikrorelief ledörzsölődésének megakadályozását. Egy összességében lekerekített rombusz alakú, például az 5. ábrán szemléltetett tablettá esetén körülbelül 1,397 cm hosszúságú hosszabb tengellyel és körülbelül 1,016 cm hosszúságú rövidebb tengellyel rendelkező 10 dózisformát alapul véve a lekerekített 18b válltartományok legalább 0,071 cm mélységig, oldalirányban pedig legalább 0,178 cm hosszúságban terjednek körülbelül 0,1 radiános szöveget bezáró görbülettel, továbbá a központi 24 bemélyedés mélysége körülbelül 0,016 cm. A 22 felirat felső felülete rendszerint egy síkba esik az öt körülvevő 18a tartomány sík felületével. Amint az 5-5C ábrák mutatják, a 22 felirat mindössze a felső 24 bemélyedésben van jelen. A 16 mikroreliefet a 22 felirat és a planáris 18a tartomány azt körülfogó darabjainak általában sík és ugyanazon síkban elhelyezkedő részeibe nyomjuk bele.

A 6-6C ábrák a találmány szerinti 10 dózisforma tablettá formájú kiviteli alakjának egy lehetséges még további változatát szemléltetik, amelynek 12 bevonóréteggel bevont 14 magja, lekerekített 18b válltartományai, továbbá az ikresedés szabályozása céljából központi 24 bemélyedése van a találmány szerint kialakítva. A 6-6C ábrákon szemléltetett kiviteli alak az 5-5C ábrán szemléltetett kiviteli alaktól alapjában abban különbözik, hogy a 22 felirat egy központi 26 bemélyedésben felfelé helyett lefelé terjed. A 6C ábra a 6. ábrán bemutatott kiviteli alak C-C metszete, amely jól mutatja a 24 és 26 bemélyedések térbeli szerkezetét és azok egymáshoz viszonyított magasságait. A 16 mikroreliefet jellemzően a 24 bemélyedést fedő 12 bevonórétegben hozzuk létre. A 16 mikroreliefet hőformázással ugyanakkor a körülvevő alsó felületben, valamint a 24 és 26 bemélyedéseket egyaránt körülvevő planáris 18a tartományban is kialakíthatjuk. Miközben a dupla bemélyedéssel rendelkező dózisforma-szerkezet lényegesen bonyolultabb, azon előnnyel bír, hogy a diffrakciós 16 mikrorelief befogadására a 26 bemélyedés sík felületet biztosít, miközben ezzel egyidejűleg a 22 feliratot körülvevő területet kiemeli. Csupán az illusztráció kedvéért, a 6-6C ábrákon bemutatott 10 dózisforma a 4. és 5. ábrákon szemléltetett 10 dózisformák általános térbeli szerkezete és méretei mellett az első 24 bemélyedés kb. 0,014 cm legnagyobb mélységű, a második 26 bemélyedés pedig kb. 0,016



cm legnagyobb mélységű. Akárcsak a megelőző kiviteli alakok esetén, a 16 mikroreliefet befogadó 24 bemélyedés mélysége jelen esetben is elősegíti a 16 mikrorelief ledörzsölődésének megakadályozását. Továbbmelve, az említett numerikus értékek pusztán az illusztráció célját szolgálják, azok semmiképpen nem tekintendők a találmány szerinti megoldás megfelelő méretének az adott értékre vagy egy, az adott értékre centrált kicsiny tartományba eső értékre való korlátozásaként.

A 7. ábra egy olyan tablettát szemléltet, amelynek egyik tartományát kasírozással vittük fel. A szóban forgó tabletta külső felületén nagyfelbontású diffrakciós 16 mikrorelieffel ellátott, például 1-2 μm vastag 12 bevonóréteg 28 darabját hordozó préselt 14 maggal rendelkezik. A 14 mag külső felületéhez a 28 darab egy 13 tapadóréteg alkalmazásával van hozzáerősítve. A 7. ábrán a világosság kedvéért a 12 bevonóréteg és a 13 tapadóréteg vastagságát nagymértékben eltűzoltuk. A célnak megfelelő 13 tapadóréteget vízzel és/vagy alkohollal oldható, továbbá a 14 magot vagy a 12 bevonóréteget alkotó anyagokkal reakcióba nem lépő anyagok képezik. Ezek előnyösen hőre aktiválódnak és a 28 darabot szilárdan a 14 maghoz erősítik. Alkalmos tapadóanyag például a viasz vagy a növényi mézga. A gyakorlatban azonban azt találtuk, hogy a tapadóanyag a 28 darabnak a 10 dózisformához erősítése során a 28 darab szélei mentén kitüremkedik vagy "kipréselődik". Ezen probléma elkerülése céljából a 10 dózisforma szempontjából egy reliefet hordozó rátapadó 28' darab pillanatnyilag legelőnyösebb kiviteli alakjának (lásd a 7. ábra egy másik elrendezését) megfelelően a 10 dózisforma 12 bevonórétegét és a 28' darabot önmelegítés hatására összeolvadó anyagból alakítjuk ki. Előnyös ugyanazzal az anyaggal, például HPMC-vel kialakítani a 28' darabot és bevonnni a 10 dózisforma 14 magját vagy körülvenni a 14 magot. Egy lehetséges másik kiviteli alaknál nem szükséges, hogy a felvitt 28' darabot a 16 mikrorelieffel előzetesen ellássuk, így a 16 mikrorelief létrehozására használt melegítés a 28' darab és az említett bevonat vagy a kapszula anyagainak egymásba folyását és összetapadását eredményezi. Ez a tálcás bevonóeljárás során kevesebb bevonóanyag alkalmazását teszi lehetővé, és hatására tovább csökken az ikresedés valószínűsége. Melegítés melletti préselés következtében a HPMC egy fényes felületet képez, amely diffrakciós relief alkalmazásától függetlenül vonzó megjelenítést biztosít.



A 28 darabot a 12 bevonóréteg szalag formájában történő alkalmazása mellett egy folytonos nagysebességű műveletben vihetjük fel. Ekkor a 12 bevonóréteget a 14 magok elmozdulásával összhangban toljuk előre, minek eredményeként az egyes 28 darabok 13 tapadórétege a hozzá tartozó 14 maggal kerül érintkezésbe. A 28 darabokat a 14 mag és a 28 darabok egymással szemközti helyzetében és egymással érintkezve melegítjük. A melegítés elősegíti a 28 darabnak a 14 maghoz való hozzátapadását, továbbá a 12 bevonórétegben hőformázással kialakíthatja a 16 mikrorelief mintázatát, ha ez a replikálás korábban még nem történt meg. A hozzátapasztott 28 darabokat ezt követően hűtjük, és a 28 darabot továbbítjuk. A fogyasztható 12 bevonóréteget HPMC, HPC és módosított keményítő keveréke alkothatja. A fogyasztható 13 tapadóréteget (amennyiben nem közvetlen hő általi kapcsolódást alkalmazunk) viaszok és növényi mézga, valamint trigliceridek és valamilyen oldószer keveréke képezheti. A továbbítást a 28 darab előre meghatározott betűvel vagy formával történő nyomtatása céljából nyomólemezek vagy hőnyomtatónak a 10 dózisformához nyomásával szabályozhatjuk és lokalizálhatjuk.

A korábbiak értelmében a planáris felületekkel rendelkező tabletták ikresedési problémájának megoldása céljából kasírozással vagy rányomtatással külső 12 bevonóréteg egy darabját vihetjük fel. Nyomtatás során a 12 bevonóréteget valamilyen hagyományos tablettakijelölő eszközzel visszük fel. A 12 bevonóréteget felvihetjük egy folytonos tartományként vagy – az előzőekben elmondottak értelmében – a 12 bevonóréteget képező anyag megőrölt szilárd szemcséinek formájában. Az ilyen típusú eszközöket a 12 bevonóréteg darabjainak a 14 magra történő rányomtatása mellett ugyancsak felhasználhatjuk a diffrakciós képekkel ellátni szándékozott területek és nyomtatott betűk kiemelése céljából a 12 bevonórétegnek a diffrakciós 16 mikroreliefek átvitelét megelőző és/vagy után végrehajtott megnövelésére. Bonyolult másolatok rányomtatásakor az egyes rányomtatott rétegeket – a jelen bejelentésben ismertetett egyéb módszereknek megfelelően – különböző összetételű 12 bevonórétegekből készíthetjük, miáltal az azokban kialakított optikai rácsok által eltérő hőmérsékleten és nedvességtartalom mellett generált képeket és effektusokat tudunk megtartani. Ennélfogva olyan bonyolult mintázatokat hozhatunk létre, amelyek környezeti tényezők egész tartományában (például hőmérséklet- és páratartalom-tartományok) "jegyzik fel" a szélsőséges tárolási feltételek hatásait. Példának okáért,

a találmány szerinti 10 dózisformára (a fentiekben ismertetett 28' darabok formájában) a 12 bevonóréteg két csíkját vihetjük fel, amelyek mindegyike különböző relatív páratartalom mellett változtatja meg a saját képét. A csíkokat a 10 dózisformára nyomtatjuk rá. Az egyik csíkot az első példában szereplő anyagok felhasználásával előállított 12 bevonóréteg, míg a másik csíkot a korábbi második példa kapcsán ismertetett anyagok felhasználásával nyert 12 bevonóréteg formájában valósítjuk meg.

A 8. ábra a találmány szerinti 10 dózisforma egy olyan, kemény kapszula formájában megvalósított kiviteli alakját szemlélteti, amely a 14 magot a kapszula belsőjében valamilyen por alakú, granuláris vagy sűrűn folyó massa formájában tartalmazza. A kapszulahéj tartalmazza és védelmezi a 14 mag anyagát, de a jelen találmány értelmében azt egy olyan hőformázható 12 bevonóréteg formájában alakítjuk ki, amely hőformázás útján közvetlenül a kapszula belső vagy külső felületén a mikrorelief-mintázattal látható el. A kapszula létrehozására alkalmas anyagok közé tartozik a zselatin, a keményítő és a HPMC, vagy ezek keverékei.

A 9. ábra a találmány szerinti 10 dózisformának egy lágy zselékapszula formájában megvalósított kiviteli alakját szemlélteti, amely rendeltetése tekintetében hasonlít a 8. ábra kapcsán ismertetett kemény kapszulához. A kemény és a lágy kapszulákat a találmány szerinti megoldás értelmében célszerűen olyan zselatin anyagból készítjük, amelyek Bloom-féle szilárdsága előnyösen 200 és 250 közé esik.

A 10. ábra egy olyan, találmány szerinti egység 10 dózisformát mutat, amelynél maguk a rétegek tartományokra vannak felosztva, és abszorbeálóvá tételüket követően, vagy azokat a gyógyászatilag aktív anyagtartalommal létrehozva magukat a rétegeket használjuk dózisformákként. Jellemző módon a 12 bevonóréteg az abszorbeált tintát tartalmazó itatóspapírhoz hasonlóan abszorbeálja a gyógyszerkészítményt vagy közös vizes oldatból azzal együtt hozzuk létre. Esetünkben az abszorpció, például a gyógyszerkészítménynek az előre elkészített 12 bevonórétegre történő porlasztásával előnyösnek tekinthető. A szóban forgó, szakaszolt típusú dózisforma létrehozása szempontjából előnyös anyagok a HPMC, a zselatinok, a dextrinek, továbbá a növényi mézgák, például az arab mézga, a pollulan mézga, valamint ezek keverékei.

A 11. ábra több találmány szerinti 10 dózisforma hőmérséklet- és páratartalom-ellenőrzött tárolóeszközét szemlélteti, amelynek 29 tárolóhelyei és a 10 dózis-

formákkal kölcsönhatásra lépő nedvesség és hőmérséklet további ellenőrzése céljából valamilyen termikus és higroszkópos nedvességátat tartalmazó 27 hátlaprétege van.

A 12A-H ábrák a 16 mikroreliefet hordozó külső 12 bevonóréteggel bevont 10 dózisforma tabletta formájú különböző kiviteli alakjait ábrázolják felülnézetben és oldalnézetben. Felülnézetben a tabletták mindegyike összességében ívelt rombusz alakkal, valamint két, általában sík 18 lappal rendelkezik. Az egyes tablettatípusok a 12 bevonóréteg alkalmazása során fellépő ikresedés szabályozása céljából a 18 lapok felületének csökkentésére alkalmazott elemekben különböznek egymástól.

A 12A ábra a tabletta 14 magjában kialakított, keresztirányban futó 19 barázdák sorozatát szemlélteti. A 18 lapok felületét a 19 barázdák területe csökkenti. A 19 barázdák szélessége változtatható, különösen a tabletta adott térbeli szerkezetétől és a bevonóeljárástól függően. Az ikresedésnek köszönhető selejthányad jelenti annak próbáját, vajon a 19 barázda megfelelően van-e kialakítva.

A 12B ábra egy, a 12A ábrán szemléltetett tablettához hasonló tablettát mutat, amely azonban koncentrikus 19' barázdák sorozatával van ellátva.

A 12C ábra egy olyan tablettát ábrázol, amely a 19 és 19' barázdák kombinációjával van ellátva.

A 12D ábra egy olyan, 12 bevonóréteggel ellátott tablettát szemléltet, amelynek két központi, általában véve sík felületű, rézsútós 18b' válltartományok nyolcoldalú, rombuszszerű sorozatával körülvett 18 lapjai vannak.

A 12E ábra egy olyan, 12 bevonóréteggel ellátott tabletta alakú 10 dózisformát szemléltet, amely legalább az egyik 18 lapjába bemetszett 22 feliratot hordoz az egyébként általában sík 18 lapokon kialakított 21 bemélyedések sokaságával együtt. Az ikresedés mértéke a 22 felirat és a 21 bemélyedések együttesen tekintett (18 lapon vett) területével arányosan csökken.

A 12F ábra egy olyan, 12 bevonóréteggel ellátott tabletta alakú 10 dózisformát ábrázol, amelynek mindkét szélén egy-egy kiemelkedő 23 megvastagított rész van kiképezve. A 23 megvastagított részek a 10 dózisformák 18 lapjai között fellépő fizikai érintkezésen keresztül szabályozzák az ikresedést.



A 12G ábra a 12F ábrán szemléltetett kiviteli alak egy lehetséges másik változatát mutatja, amelynél a kiemelkedő 23 megvastagított részek megerősítésük céljából egyenletesen beleolvadnak a 10 dózisforma testébe annak mindkét szélén.

A 12H ábra a találmány szerinti, tablettá alakú 10 dózisforma egy olyan lehetséges újabb kiviteli alakját ábrázolja, amelynek általában véve sík 18 lapjai, valamint általában az egyes 18 lapok közepén egy-egy központi, általában félgömb formájú 25 dudora van. A 25 dudor alakja természetesen tetszőleges formát felvehet és kialakítható a 18 lapoknak csupán az egyikén is.

A találmány szerinti 10 dózisformák gyártására alkalmas berendezésre, eljárásokra, valamint gyártási módokra rátérve, a 13-15. ábrák egy olyan 30 berendezést szemléltetnek, amelynek egy félhajtékony, heveder formájában kialakított és 34 futószalag célnak megfelelő, egyenes mentén sorakozó 33 mélyedéseiben elrendezett 10 dózisformák mátrixával összehangolt elmozdulásra kialakított présformája vagy 32 "átírólemeze" van.

Amint a 13. ábra mutatja, a 12 bevonórétanggal legalább részlegesen bevont 10 dózisformák a 34 szállítószalagon egymástól egyenletes távolságra lévő, keresztben húzódó egyenesek sorozata mentén vannak elrendezve. A szóban forgó elrendezés megvalósítása érdekében a 33 bemélyedések hasonló mintázata minden egyes 33 bemélyedésében egy-egy tablettá vagy kapszula típusú 10 dózisformát fogad be. A 34 szállítószalagot továbbító 36a, 36b hengerek egyike a 10 dózisformának az ábra szerint jobbról balra történő, 38a kerettel és szám szerint három darab, a 38a keretben csapozott 38b, 38c, 38d hengerrel rendelkező első 38 reliefszabványú egységhez irányuló előtolás céljából hajtással van ellátva. A 38b, 38c, 38d hengerek továbbítják a folytonos hevederként kialakított 32 átírólemezt. A 32 átírólemezek a 34 szállítószalag haladásával összehangoltan történő elmozdítása céljából a szóban forgó 38b, 38c, 38d hengerek legalább egyike szintén hajtással van ellátva.

A 32 átírólemez előnyösen egy vékony, hőmérsékletálló, külső felületén valamilyen nagyfelbontású mikroreliefet, például egy diffrakciós mintázatot megtartani képes anyagból lévő lemez formájában van kialakítva, amely lemez előnyösen hővezető tulajdonságú és a reliefnek a 10 dózisforma egyik 18 lapján (lásd az 1-12H ábrákat) lévő hőlágyított és/vagy megömlesztett 12 bevonóréttegbe való átírása céljából a 10 dózisforma felületére való felfekvése során elegendően hajlékony. Az előnyös



anyagot egy galvanoplasztikával kialakított fém, vagy hőálló műanyag képezte diffrakciós felület alkotja, ahol a fém vagy a műanyag vastagsága egyaránt $25,4 \mu\text{m}$ és $127 \mu\text{m}$ közé esik. A 32 átírólemezben fellépő húzófeszültség olyan lefelé irányuló nyomást kelt, amely a 32 átírólemezen lévő mikrorelief-mintázatnak a 10 dózisformák 12 bevonórétegeiben való replikálását segíti elő aközben, amíg a szóban forgó 10 dózisformák a (36a hengernél lévő) 34 szállítószalag és a 32 átírólemez szemben lévő darabja által kijelölt hengerrésen áthaladnak.

A 12 bevonóréteget – előnyösen a szóban forgó replikálási folyamatot éppen csak megelőzően és/vagy az alatt – olyan hőmérsékletre melegítjük, hogy a mikrorelief befogadásához elegendő mértékben meglágyuljon. A 12 bevonóréteg ilyen melegítéssel elért jellemző hőmérséklete 90°C és 150°C közé esik, előnyösen közel 125°C . Ezt a 32 átírólemez, a 10 dózisforma 12 bevonórétege, vagy mindkettő melegítésével érjük el. A hőközlő elemet képezheti egy forró légáram, valamilyen villamos fűtőellenállás, lézerimpulzus, infravörösben sugárzó energiaforrás, folyadékkal fűtött nyomóhenger, vagy tetszőleges, arra alkalmas ismert eszköz. A 13-15. ábrákon szemléltetett 30 berendezés esetében előnyösen a 38b hengert melegítjük, amely ennek következtében felmelegíti a 32 átírólemezt. Ha a 10 dózisformát melegítjük, melegíthetjük mint egészet, vagy melegíthetjük vezérelt sugárzóenergia-impulzussal (például lézerfény-impulzussal), amely csupán a külső 12 bevonóréteget melegíti, azonban a 14 mag hőmérsékletét lényegesen nem növeli. A mikrorelief átírása a másodperc töredéke alatt, jellemzően $0,3\text{-}3 \text{ s}$ alatt és dózisformánként $5\text{-}10 \text{ kg}$ -nak megfelelő nyomóerő alkalmazásával történik. A mikrorelief 12 bevonórétegre történő átvitelét követően a 12 bevonóréteget a mikrorelief rögzítése céljából hirtelen lehűtjük. Ha a 10 dózisformák ürítésére nagy hangsúly helyeződik, az ürítés végrehajtása céljából a 10 dózisformák mátrixát továbbító 34 szállítószalag oldalirányú elmozdításához csúsztatószerkezetet alkalmazunk. Továbbmelve, a hűtési eljárások széles skáláját alkalmazhatjuk, például hűtött légáramokat, hideg hengereket, környezeti levegővel és sugárzással megvalósított hűtést, vagy hőnyelőként a hideg 14 magot (lásd az 1-12H ábrákat). A 13-15. ábrákon szemléltetett 30 berendezés esetén előnyösen a 38d és a 36a hengereket hűtjük, amelyek ily módon hűtik a 32 átírólemezt és a 34 szállítószalagon továbbított 10 dózisformákat. A hűtés szintén megkönnyíti a külső 12 bevonórétegnek a 32 átírólemezről való kiválását is.



A 34 szállítószalag és a 32 átírólemez egymással összehangolt mozgást végez a 16 mikrorelief hűtéssel megvalósított rögzítéséig. A 10 dózisformák vastagságbeli eltéréseinek, továbbá az alaknyomással éppen ellátott 10 dózisformák felfordításának lehetővé tétele céljából a 10 dózisformákat a 34 szállítószalag rugózott 36a henger körüli elfordulása közben 40 terelőelemmel tartjuk a 34 szállítószalagon. Azzal együtt, hogy a 13-15. ábrákon egy folytonos szalagot szemléltetünk, egyéb szállítóelrendezések ugyancsak alkalmazhatók, például egymástól egyenlő távolságra elrendezett, a 10 dózisformákat és a 32 átírólemezt hordozó lapkaszerű 35 betétek (lásd a 20. és 20A ábrákat) sorozatát továbbító lánchajtás. Ilyen esetben az egyes lapkaszerű 35 betéteket a 10 dózisformák 32 átírólemezből történő eltávolításának megkönnyítése céljából hosszirányukban rázhatjuk függetlenül a többi 35 betét elmozdulásától. A 35 betétek előnyösen a rázó mozgásokat behatároló, elnyúlt 35a nyílásokba beültetett csavarokhoz vagy 37 csapokhoz vannak hozzáerősítve. A 35 betéteket 39 rugók tartják szokásos helyzetükben. A 35 betétekhez azok előrehaladása során a 34 szállítószalag egyik oldalánál lévő rögzített 41 bütykös lemez kapcsolódik hozzá és a rugóerő ellenében kiváltja a rázó mozgást.

A 10 dózisformák 34' szállítószalagban kialakított 33' bemélyedések mátrixába továbbbitódnak. A 34' szállítószalag a 10 dózisformákat egy olyan második 38' reliefreplikáló egységhez szállítja, amely az egyes 10 dózisformák másik 18 lapján alakít ki diffrakciós 16 mikroreliefet. A 38' reliefreplikáló egység felépítése megegyezik a 38 reliefreplikáló egység felépítésével. A mikrorelief-mintázat természetesen eltérő is lehet. A jelen lévő, 12 bevonóréteggel ellátott 10 dózisforma 18 lapját vagy felületeit felmelegítjük, a mikrorelief-mintázatot arra hőformázás útján átvisszük, majd a 10 dózisformát lehűtjük és – akárcsak a 38 reliefreplikáló egység esetén – a 38' reliefreplikáló egységen történő folyamatos keresztülhaladás közben leválasztjuk. A 38' reliefreplikáló egység elhagyását követően a 10 dózisformák a 34' szállítószalagon utaznak tovább, majd elszállító 44 szállítószalagra hullanak alá.

A 16. és 17. ábra egy találmány szerinti újabb 45 berendezést szemléltet, amely – a 13-15. ábrákon bemutatott 30 berendezéshez hasonlóan – elmozdulásra képes 50 szállítószalag nyílások formájában kialakított 48 rekeszeiben továbbított 10 dózisformák átellenes 18 lapjaira történő nagyfelbontású diffrakciós relief replikálása céljából két 46, 46' átírólemezzel rendelkezik. Az 50 szállítószalag felső darabja a 10



dózisformák 48 rekeszekbe táplálása közben – a rajz szerint – jobbról balra halad, a 10 dózisformákat a 48 rekeszek helyükre igazítják és továbbítják. A 48 rekeszek az 50 szállítószalag teljes vastagságában terjednek. A 10 dózisformákat a 46, 46' átírólemezek előtt és után a 48 rekeszekben való megtartás céljából alulról 52 panel-elem – vagy valamilyen heveder, vagy egyéb, ezzel ekvivalens elem – támasztja alá. A 46, 46' átírólemezek mindegyike 54a, 54b hengereken van csapozva, amely 54a, 54b hengerek a 46, 46' átírólemezeket az 50 szállítószalag elmozdulásával összehangoltan mozgatják. A 46, 46' átírólemezek a 10 dózisformákat közrefogják. Az egyes 46, 46' átírólemezek mögött a 10 dózisformákkal átellenesen elhelyezett 55 hengereket melegítjük, hogy ezáltal a 10 dózisformákat a 46, 46' átírólemezeken keresztül megfelelő hőmérsékletre, előnyösen 90°C és 150°C közé eső hőmérsékletre melegítsük. Ezt követően a 46, 46' átírólemezekről való elválasztást 56 hűtőhengerekkel segítjük elő. Itt kívánjuk megjegyezni, hogy a 46, 46' átírólemezek vékonysága nem csupán a gyors hőátadást segíti elő, de ugyancsak elősegíti a 16 mikroreliefet fogadó dózisforma-felületen az általában egyenletes nyomás kifejtését is, annak ellenére, hogy a szóban forgó felület nem feltétlenül planáris, például az 1. és a 2. ábrán bemutatott 10 dózisformák ívelt 18 lapjai esetén. A nyomás egyenletes eloszlását rugalmas nyomásátadó elem, például a váltakozón elrendezett 54 és 54' hengerekre, valamint a 10 dózisforma alatt elrendezett 56 és 56' hengerekre ráhúzott habhüvely alkalmazásával segíthetjük elő oly módon, hogy az egyes melegítő vagy hűtő hengerek a 10 dózisformák alját vagy tetejét velük szemben elrendezett rugalmas nyomásátadó elemnek nyomják.

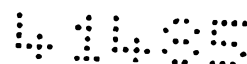
A 46, 46' átírólemezek a 10 dózisformákkal való érintkezési pontban a szabálytalan alakú tartományokra történő relifátvitel megkönnyítése céljából elő lehetnek hajlítva. A 46, 46' átírólemezekben lévő mikrorelief-mintázatot a szabálytalan alakú ívelt darabokkal rendelkező 10 dózisformákon történő képhelyreállítás megvalósítása céljából optikai előtorzításnak vethetjük alá. Ily módon a 10 dózisformákat bonyolult alakú felületeik mindkét 18 lapján egyidejűleg és folyamatosan látjuk el a mikrorelief-mintázattal, továbbítjuk az 58a henger körül és tartjuk meg azokat a 48 rekeszekben egy illeszkedő 40a terelőelemmel. Amint a 10 dózisformák a 40a terelőelemet elhagyják, azonnal elszállító 44a szállítószalagra hullanak alá.



A 18. és 19. ábra egy találmány szerinti, dupla elmozduló átírólemezes hevederes 59 berendezést szemléltet, amely egy további, a 13-15. ábrákon szemléltetett 30 berendezés és a 16-17. ábrákon szemléltetett 45 berendezés jellemzőit magában ötvöző, azonban a 13-15. ábrákon vázolt kiviteli alak szerves részét képező szállítószalagok közötti dózisformaátadást elkerülő példakénti kiviteli alak. Végtelenített 60 szállítószalagban nyílások formájában kiképzett 61 rekeszekben a 12 bevonóréteggel felső és alsó 18 lapjuk legalább bizonyos részein ellátott 10 dózisformák mátrixa kerül továbbításra. A 61 rekeszek a 60 szállítószalag teljes vastagságában terjednek és egyrészt szállítóeszközként, másrészt pedig rendezőrácsként funkcionálnak. A 60 szállítószalag felső szakasza – a 18. ábra szerint – első 62 hengeren keresztül, majd ezt követően a 38 reliefreplikáló egység és egy 64 támasztóhenger között jobbról balra halad. A 38 reliefreplikáló egység első 38a hengere az átvinni szándékozott mikrorelief-mintázatot, jelen esetben a holografikus megjelenéssel rendelkező diffrakciós reliefet hordozó 32 átírólemezt felmelegíti, amit ezt követően a mintázat replikálása céljából a 12 bevonórétegbe nyomunk bele. A nyomóerő nagyságát a 60 szállítószalagban ébredő húzófeszültség, valamint a hengerrés méretei határozzák meg. A 64 támasztóhenger és/vagy a 32 átírólemez előnyösen olyan rugalmas réteggel rendelkezik, amely a kifejtett erőt általában egyenletesen osztja el, és a vékony 32 átírólemezt még akkor is belekényszeríti a 12 bevonórétegbe, ha a 12 bevonóréteg a 10 dózisforma bemélyedésekkel ellátott vagy ívelt darabján helyezkedik el. A 38 reliefreplikáló egység 38b hengerét a létrehozott 16 mikrorelief rögzítése érdekében hűtjük. A 32 átírólemezről történő leválasztás az előzőekben ismertetett kiviteli alakoknál részletezett módon történik.

Ezt követően a végtelenített szállítás a 10 dózisformákat a 38' reliefreplikáló egység képezte tükörkép-nyomtatón és az ezzel együttműködő 64 támasztóhengeren szállítja keresztül, ami a 10 dózisformák szemközti 18 lapján reliefet replikál. A 10 dózisformákat 66 vezetőelem szállítja körül egy elszállító 68 szállítószalaghoz.

A 21-24. ábrák a találmány szerinti, mikrorelief-mintázatnak 10 dózisforma 12 bevonórétegébe való átvitelére szolgáló 69 berendezés egy lehetséges újabb kiviteli alakját ábrázolják. Ezen kiviteli alaknak ültetőtáblát vagy 72 ültetőrácst tartó téglalap alakú 70 kerettel rendelkező 71 szállítótálcája van, ahol a 72 ültetőrács az annak teljes vastagságában terjedő 74 nyílásokban a 10 dózisformák mátrixát tartja. A 70



keretben vékony, téglalap alakú, előnyösen fémből készített és felületén maratással vagy másként létrehozott mikrorelief-mintázatot hordozó 76 átírólemez van elrendezve. A 76 átírólemez csapokon vagy (például a 70 keret oldalfalaihoz tartozó belső) felületeken fekszik fel, ha a relief-mintázat és a 10 dózisformák között pontos illeszkedés szükségeltetik. A 10 dózisformákat alulról egy, ugyancsak a 70 keretben megtartott rugalmas 77 alaplemez támasztja alá. A 77 alaplemezt az ívelt vagy vas-tag 10 dózisformák befogadása, valamint a megtámasztott felület mechanikai kopással szembeni védelme céljából a 74 nyílásokkal egybeeső bemélyedésekkel láthatjuk el. A 69 berendezés a 71 szállítóalcat egy általában egyenes vonalú, különböző helyeken megállási pontokat magában foglaló feldolgozási út mentén továbbítja.

A 70 kereteket egy végtelenített szállítószalag továbbítja – amint az legjobban a 23. ábrán látható – két fokozatban, ahol a fokozatok mindegyikében az összes 10 dózisforma egyik 18 lapjára visszük rá a mikrorelief-mintázatot. Egy második 82 pozícióban a 76 átírólemezt egy 84 felvevő és lehelyező mechanizmus egy párhuzamos átírólemez-visszavívó 86 szállítószalagra helyezi át és a 72 ültetőrácsba betöltött 10 dózisformák mátrixa fölé, valamelyik 70 keretre mozgatja el. A 24A ábrán feltüntetett 88 pozícióban a 76 átírólemezre 90 hőközlő elem ereszkedik le, amely a 12 bevonórétegeknek legalább a 76 átírólemezrel szomszédos tartományait a kívánt hőmérsékletre (azaz 90-150°C-ra, előnyösen közel 125°C-ra) melegíti, és a mikrorelief-mintázat replikálása céljából a 76 átírólemezt a felmelegített 12 bevonórétegbe nyomja bele. Ez jellemzően mintegy 0,5 s-t igényel, azonban a művelet időtartama a 0,3-3,0 s tartományba is eshet. A 90 hőközlő elemnek – amint azt a 21. ábra mutatja – előnyösen egy felmelegített 91 nyomólemeze van, amely a 76 átírólemez melegítése és az arra való egyenletes nyomáskifejtés céljából a 76 átírólemezrel általában megegyező kiterjedésű. A fentiek értelmében a nyomóerő egyenletes eloszlásának elősegítésében valamilyen rugalmas réteg, jelen esetben a habzivacsból lévő 77 alaplemez segít. A jellemző nyomóerő tablettánként 5-30 kg-nak, előnyösen tablettánként közel 10 kg-nak felel meg. A rányomtatást követően a 90 hőközlő elem elmozdul és a 76 átírólemeze felemelkedik, a 71 szállítóalca pedig néhány léghűtő 92 pozícióban (például a hideglevegő kivezetések alatti tartományokon) halad keresztül, aminek eredményeként a mikroreliefek rögzülnek. A 23. ábrán feltüntetett 94 pozícióban a 76 átírólemezt a 10 dózisformáktól való elválasztás céljából



a 71 szállítótálcáról felemeljük és a 82 pozícióba való visszajuttatás érdekében a 86 szállítószalagra helyezük át.

A két keretszerkezet által közrefogott dózisforma-mátrixot 98 átfordító szerkezet 180° -ban a második fokozat második egyenes vonalú 100 szállítószalagjára fordítja át. Ezen második fokozat az egyes 10 dózisformák átellenes 18 lapjára való mikrorelief-felvitel céljából megismétli az első fokozat mikrorelief-replikálási folyamatát. A 32 átírólemez 94 pozícióban végrehajtott eltávolítását követően a 72 ültetőrácsot és a 70 keretet a 10 dózisformák egy 106 gyűjtőtartályba torkolló elszállító 104 szállítószalagra ürítése céljából 102 henger körül vezetjük tovább.

A 25. ábra 71 szállítótálcán továbbított dózisforma-mátrix 12 bevonórétegre történő nagyfelbontású diffrakciós relief hőformázással történő felvitelére szolgáló 108 rotációs berendezést szemléltet. A 25. ábrán feltüntetett 110 pozícióban minden egyes beérkező 71 szállítótálcára ráhelyezzük a diffrakciós mintázattal ellátott 76 átírólemezt. A 71 szállítótálcát ezt követően 112 pozícióba továbbítjuk, ahol azt egy 120 kerékaggyal forgatott 118 kar egyik végén elrendezett 114, 116 elemek párja közé fogjuk be. Az egyes párok legalább egyik 118 karja a szétnyitás, az összezáras, továbbá a 76 átírólemeznek a 10 dózisformákra való rányomása céljából csap körül elfordulón van kialakítva. A 120 kerékagy forgása közben a befogott 71 szállítótálcát 119 szögpozícióban felmelegítjük és nyomásnak vetjük alá, 120 pozícióban lehűtjük, a 114, 116 elemek 122 pozícióban végrehajtott szétnyitásával meglazítjuk, majd a 25. ábrán feltüntetett elválasztó és átírólemez-eltávolító 124 pozícióba továbbítjuk.

A 26. és 27. ábra egy találmány szerinti olyan 126 rotációs berendezést szemléltet, amely függőlegesen 128 ültetőkeretbe táplált 10 dózisformákat fogad. A 26. ábrán feltüntetett felső mikroszerkezet (relief) átírására szolgáló 132 átírólemeznek (MTE) és az alsó 134 átírólemeznek a 128 ültetőkeretet fedő helyzetbe és nem-fedő helyzetbe mozgatását egy kiegészítő 130 csúsztatószerelvégzi. A felső 132 átírólemez 127 belépési pozícióban "nyitott", azaz oldalra van csúsztatva, míg az alsó 134 átírólemez "zárt", azaz a 128 ültetőkeret nyílásában lévő 10 dózisforma alátámasztása végett a 128 ültetőkeret alatti helyzetben van. A felső 132 átírólemez ezt követően záródik – miközben a 126 rotációs berendezés a dózisformá(ka)t és a 132, 134 átírólemezeket rendre 138 hőformázó és 140 hűtő pozíciókon keresztül elforgatja. Az alsó 134 átírólemez 142 pozíció felvételekor nyitott helyzetbe csúszik,



hogy ezáltal tegye lehetővé a 10 dózisformáknak a 128 ültetőkeretből egy ejtőcsőbe, hevederre vagy egyéb elszállító elrendezésre való aláhullását.

A területen járatos szakember számára nyilvánvaló, hogy a 130 csúsztatószerű a 132, 134 átírólemezeknek a felmelegített 10 dózisformák 12 bevonórétegébe történő belenyomáshoz szükséges erő kifejtésére valamilyen bütykös működtetőelemet vagy egyéb, ezzel ekvivalens mechanikai szerkezetet tartalmaz, és/vagy elősegíti a 10 dózisformáknak a 132, 134 átírólemezekből való kiválását. Továbbmenve, a rányomtatás a 90 hőközlő elemhez hasonló működésű, attól azonban elkülönülő nyomás- és/vagy hőközlő elem alkalmazásával történhet.

A 29. és 30. ábrák egy találmány szerinti olyan további 143 berendezést szemléltetnek, amely 140 tablettaalakozó szerszámokból álló sorozatot forgat, ahol az egyes 140 tablettaalakozó szerszámok a 10 dózisforma körvonalát kijelölő központi furattal ellátott 142 törzssel, továbbá annak átellenes végein koordinált, fel-le járó, egytengelyű mozgás végzésére ráerősített felső 144 és alsó 146 tűskével rendelkeznek. A 140 tablettaalakozó szerszámok a porból préselt tabletták gyártásához általában szabványos kialakítással rendelkeznek, eltekintve attól, hogy (1) az egyes 144, 146 tűskék végfelületén nagyfelbontású mikrorelief-mintázattal ellátott cserélhető présforma található, továbbá (2) a 142 törzs falában 150 nyílásba beszerelt sarló alakú 148 fül helyezkedik el, amely a 10 dózisforma 30. ábrán szemléltetett bal szélső 140 tablettaalakozó szerszámának összezárt 148a pozíciója és a 10 dózisforma 30. ábrán szemléltetett jobb szélső 140 tablettaalakozó szerszámának szétnyitott 148b pozíciója között csapozott elfordulást tud végrehajtani. A 143 berendezés egy lehetséges másik kiviteli alakjánál a dózisformát (rajzon nem ábrázolt) kicsiny mozgatható fogószerv ragadhatja meg és mozgathatja a 140 tablettaalakozó szerszámba, illetve tarthatja meg abban a helyén, majd ezután távolíthatja el a 140 tablettaalakozó szerszámból.

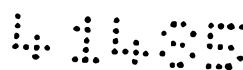
A 143 berendezés esetében a 12 bevonóréteg meglágyítása céljából a 10 dózisforma 143 berendezésbe juttatását megelőzően magát a 10 dózisformát, nem pedig a 144, 146 tűskéket vagy a présformákat melegítjük. A felmelegített 10 dózisformát a 140 tablettaalakozó szerszámba a 150 nyíláson keresztül a 148 fül 148b pozíciója mellett tápláljuk be. A 10 dózisformának a 140 tablettaalakozó szerszámba való teljes behatolását a 148 fül 148a pozícióba forgatásával hajtjuk végre. A 143 beren-



dezés ezt követően a 140 tablettaalakozó szerszámot a benne elhelyezett felmelegített 10 dózisformával együtt egy olyan pozíció felvételéig forgatja el, amelyben a hideg 144, 146 tűskék a mikrorelief-mintázatnak a 12 bevonórétegbe való átvitele céljából tengelyirányú meghajtást kapnak. Mivel a 144, 146 tűskék viszonylag hidegek és a felmelegített 10 dózisformához képest nagy tömeggel rendelkeznek, a 12 bevonóréteget gyorsan lehűtik. Ezt követően a 144, 146 tűskéket a most létrehozott 16 mikrorelief leválasztása céljából visszahúzzuk. A 143 berendezés egy újabb lépésszerű elfordulása a 16 mikrorelieffel/mikroreliefekkel ellátott bevonattal rendelkező 10 dózisformát ürítési pozícióba továbbítja. A 148 fül 148b pozícióba kerülése a 10 dózisformát a 140 tablettaalakozó szerszámból kilöki, és ily módon a 140 tablettaalakozó szerszám egy felmelegített következő 10 dózisforma fogadására készen áll. Egy lehetséges másik kiviteli alaknál természetesen a 144, 146 tűskéket melegíthetjük, és a 10 dózisformákat betáplálhatjuk szobahőmérsékletű formában.

A 31. ábra a találmány szerinti hőformázást végrehajtó gyártási eljárás legáltalánosabb változatának a folyamatábrája. A 152 lépésben a 12 bevonóréteget szilárd halmazállapotban biztosítjuk, a 14 magot teljes egészében vagy részlegesen bevonón, kemény vagy lágy kapszulahéj formájában, a 14 magra vagy a kapszulára ráerősített címkével, vagy valamilyen benne elosztatott gyógyszerhatóanyag hordozójaként. A 154 lépésben a 12 bevonóréteget présformával vagy sajtolószerszámmal vagy közvetlenül a 16 mikrorelief fogadásához elegendően magas hőmérsékletre melegítjük. A 156 lépésben a mikrorelief-mintázatot a felmelegített 12 bevonórétegbe átvisszük. A 158 lépésben a 12 bevonórétegben ily módon létrehozott 16 mikroreliefet annak megfelelő rögzítése céljából lehűtjük, hogy a leválasztás során ne sérüljön. A 160 lépésben a 12 bevonóréteget a prészszerzámról (az átírólemezeről, vagy az ehhez hasonló elemekről) leválasztjuk.

A 32. ábra egy holografikus mikrorelief-mintázatnak közvetlenül a 10 dózisforma külső 12 bevonórétegében történő kialakítására szolgáló újabb összeállítást szemléltet. Egy nagyenergiájú 161 lézertényforrással (amit a 32. ábrán két forrásként tüntettünk fel, de amely jellemzően egyetlen olyan forrás, amelynek kibocsátott nyalábja ketté van osztva) két olyan 162 lézernyalábot állítunk elő, amelyek a kívánt, fényintenzitás-maximumok és -minimumok interferencia mintázataként jelentkező 16 mikrorelief kialakítása érdekében egymással 164 tartományban interferálnak. Egy 10



dózisformát annak 12 bevonórétegével a 164 tartományba helyezünk. A maximális intenzitású vonalak a 12 bevonórétegben megfelelő barázdákat (mikroreliefet) hoznak létre. A minimális intenzitású vonalak a 12 bevonórétegben megfelelő taréjakat alakítanak ki. Ennélfogva a mikrorelief-mintázat közvetlenül a 12 bevonórétegbe "beégetett" fényenergia-mintázattal kerül kialakításra. Itt kívánjuk megjegyezni, hogy mivel az interferenciamintázat egy tartományban jelentkezik, a 12 bevonóréteg tökéletesen sík felülettől való eltéréseihez automatikusan hozzáigazodik.

A 33. ábra egy jelen találmány szerinti olyan lehetséges további 170 berendezést mutat be, amely a 10 dózisformák, különösen tabletták külső 12 bevonórétegébe nagyfelbontású mikroreliefet visz át. Ezen kiviteli alak felépítését és működési módját tekintve az ismert nagysebességű nyomtatógépekhez hasonló. A 10 dózisformákat 172 beömlőgaratba tápláljuk. A 172 beömlőgaratból a 10 dózisformákat egy 174 betápláló szerv felveszi, orientálja és egy egyenesbe rendezi, továbbá felkínálja azokat első 176 szállítókerékbe történő továbbításra. A 176 szállítókerék külső felületében kiképzett bemélyedés-sorozat, vagy egyéb ismert elrendezés, a 176 szállítókerék külső felületén a 10 dózisformák sorozatát szállítja. A 176 szállítókeréken a 10 dózisformákat 178 vezetősín tartja a helyükön, miközben azokat a 176 vezetőkerék a 174 adagolóegységtől egy második 180 szállítókerékhez fordítja el. A 176 és 180 szállítókerékek forgása összehangolt, így a 176 szállítókerék külső felületéről a 10 dózisformák a 180 szállítókerék külső felületére 182 hengerrésnél kerülnek át.

A 180 szállítókerék a 10 dózisformákat ezt követően 184 hengerréshez forgatja, ahol egy, külső felületén mikrorelieffel ellátott 32' átírólemezt hordozó felmelegített 186 nyomóhenger helyezkedik el. A 10 dózisformák 184 hengerrésen való áthaladása közben a 10 dózisformák első felületén lévő 12 bevonóréteggel érintkező helyzetben elhelyezzük a 32' átírólemez külső felületén galvanoplasztikával vagy egyéb ismert módszer alkalmazásával kialakított mikrorelief-mintázatot, előnyösen nagyfelbontású diffrakciós reliefet. A 186 nyomóhengerből áradó meleg a 12 bevonóréteget a mikrorelief-mintázat benne történő replikálása céljából meglágyítja. A 184 hengerrés mérete az adott dózisformákkal, átírólemezekkel és szállítókerék-szerkezetekkel együtt (például a dózisformák alatti, a 21-24. ábrákon szemléltetett kiviteli alaknál alkalmazott 77 alaplemezhöz hasonló hajlékony hátlap jelenléte vagy



hiánya mellett) adott 12 bevonórétegre, adott mértékű felmelegítés mellett történő replikálás végrehajtásához épp a kívánt mértékű nyomóerőt biztosítja. Az előző kiviteli alakok esetén a nyomóerő nagysága tablettánként 5-15 kg-nak, ennél előnyösebben pedig közel 10 kg-nak felel meg. A 184 hengerréshez vezető pálya felett és a többi szállítókerék-pálya esetén egy, a 178 vezetősínhez hasonló (rajzon nem ábrázolt) vezetősínt alkalmazhatunk, például abból a célból, hogy a 10 dózisformákat a 184 hengerrésből való távozásukat követően a 180 szállítókeréken tartsuk, továbbá egy következő 188 hengerréshez továbbítsuk, ahol a 10 dózisformák 190 szállítókerékre kerülnek.

A 176 és 180 szállítókerékekhez hasonlóan megszerkesztett 190 szállítókerék felveszi a külső 12 bevonórétegükben mikrorelieffel rendelkező 10 dózisformák sorozatát, és azokat egy második felmelegített 192 nyomóhengerhez szállítja, amely 192 nyomóhenger a 10 dózisformák második felületén a melegített 186 nyomóhenger kapcsán már ismertetett módon 194 hengerrésnél történő replikálás céljából a 190 szállítókerékkel illeszkedésben forog. A mikrorelief 184 és 194 hengerréseknél végrehajtott replikálását követően a 12 bevonóréteget a mikrorelief megtartása, valamint a 32' átírólemezekről való leválasztás céljából az előzőekben már ismertetett módszerek egyikével hűtésnek vetjük alá.

A két átellenes lapján 16 mikrorelieffel ellátott, 194 hengerrést elhagyó 10 dózisformákat a 190 szállítókeréken 196 ürítőcsúszdához szállítjuk, ahol a gravitációs erő hatására a leválasztott 10 dózisformák a 190 szállítókerékről leesnek és a 196 ürítőcsúszdán lecsúsznak.

Összefoglalva: a jelen találmánnyal olyan dózisformát valósítottunk meg, amely optikai információ szelektív megtartására és rekonstruálására képes, miközben a modern nagysebességű gyártástechnológiákkal kompatibilis. A dózisformának számos kiviteli alakja lehet, beleértve a dragsét és a kapszulát, továbbá, ha maguk a rétegek szeletek formájában vannak kialakítva, a bennük lévő magok gyógyászati lag aktív anyagtartalmának abszorbeáztatását követően azok maguk is felhasználhatók dózisformákként. A holografikus képek vagy effektusok a gyártó azonosítását biztosíthatják, a hamisítást szabályozhatják, valamint minőségbiztosítóként funkcionálhatnak. A dózisformákat étkezési vagy gyógyászati alkalmazásra hivatalosan engedélyezett anyagok felhasználásával készítjük.

A találmány szerinti dózisformák mellett azok gyártására szolgáló berendezések és eljárások különféle kiviteli alakjait is kidolgoztuk. A szóban forgó berendezések és eljárások a modern gyártási sebességekkel és technológiákkal kompatibilisek. Tabletta alakú egység dózisformák előállításánál a szóban forgó berendezések és eljárások az ikresedéssel szemben is ellenállóak.

Annak ellenére, hogy a találmány szerinti megoldásokat az előzőekben min-dössze előnyös kiviteli alakokhoz kapcsolódóan ismertettük, a területen járatos szak-ember számára nyilvánvaló, hogy azoknak egyéb módosításai és változtatásai is lesznek. A területen járatos szakember számára például nyilvánvaló, hogy az előző-ekben ismertett termékek, berendezések és gyártási eljárások gyógyszermagoktól különböző, például placebók és cukorból, gyantából, kemény zselékből vagy cukor-kák széles választékából készített magok gyártására ugyancsak adaptálhatók. Ezen módosítások és változtatások mindazonáltal szándékaink szerint az igényelt oltalmi körön belül esnek.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy információt tartalmazó mikroreliefet (16) hordozó anyagrétege van, amely stabil és hőformázható tulajdonságú.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy gyógyászatilag aktív anyagot tartalmazó magja (14) van, továbbá az anyagréteg a magot (14) teljes egészében vagy részlegesen beborító szilárd bevonóréteget (12) képez, és az információ holografikus kép vagy effektus.
3. A 2. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a bevonórétegbeli (12) mikrorelief (16) a bevonórétegre (12) ható hőmérsékletre és páratartalomra ellenőrizhetően válaszoló tulajdonságú, ahol a holografikus képben vagy effektusban jelentkező látható változás túlzott mértékű hőhatásnak és/vagy páratartalomnak való kitettségre utal.
4. A 2. vagy a 3. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy tablettá alakja van.
5. A 2. vagy a 3. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy kapszula alakja van.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a mikroreliefet (16) diffrakciós rács képezi.
7. Gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy gyógyászatilag aktív anyagot és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó magja (14), a magot (14) borító, hőformázható szilárd külső bevonórétege (12), továbbá a bevonórétegben (12) mikroreliefje (16) van.
8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a mikroreliefet (16) diffrakciós rács képezi.
9. A 7. vagy a 8. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a külső bevonóréteg (12) a magot (14) teljesen beborítja.
10. A 7. vagy a 8. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a külső bevonóréteg (12) a magot (14) részlegesen borítja.
11. A 7-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóréteg (12) egy, a módosított cellulóz, a módosított ételmisszerkeményítő, a zselatin, a viaszok vagy a növényi mézgak, valamint az ezek kom-



binációi alkotta csoportból választott hőformázható anyag vizes oldatából van létrehozva.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a módosított cellulóz a hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC), a hidroxipropilcellulóz (HPC), valamint az ezek keverékei alkotta csoportból van választva.

13. A 7-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóréteg (12) a gyógyászati dózisforma (10) 0,25-5,0 tömeg%-át teszi ki.

14. A 8. vagy a 9. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a külső bevonóréteg (12) rányomtatással vagy kasírozással van létrehozva.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a külső bevonóréteg (12) a maghoz (14) hőre bekövetkező megolvadással létrehozott kapcsolódással vagy kémiai kapcsolódással van hozzátapasztva.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a kapcsolódás HPMC vagy HPC érintkezőrétegből, viaszból, növényi mézgyából, módosított élelmiszerkeményítőből, vagy ezek keverékeiből van kialakítva.

17. A 7-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóréteg (12) egy, a magot (14) körülvevő fogyasztásra alkalmas kapszulát képez.

18. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy lényegében az anyagrétegből, valamint az abban abszorbeált gyógyászatiilag aktív anyagból van.

19. A 9. vagy a 10. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a külső bevonóréteg (12) a hő és/vagy a páratartalom mikroreliefre (16) kifejtett hatásait ellenőrizhetően eltérő legalább egy élelmiszer minőségű anyagot tartalmaz.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy az anyagok legalább egyike alacsony olvadáspontú viasz.

21. A 19. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a hőnek a mikrorelief (16) által generált holografikus képre vagy effektusra kifejtett hatásait késleltető legalább egy élelmiszer minőségű anyag magas olvadáspontú viasz.



22. A 8. vagy a 9. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a szilárd külső bevonóréteg (12) a páratartalomnak a mikroreliefre (16) kifejtt hatásait ellenőrizhetően előtáró élelmiszer minőségű anyagokból van.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a páratartalomnak a mikrorelief (16) által generált holografikus képre vagy effektusra kifejtt hatásait előtárón válaszoló legalább egy élelmiszer minőségű anyag egy erősen higroszkópos cukor, például a dextróz, továbbá egy lágyító, például a propilén-glikol alkotta csoportból van választva.

24. A 22. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy az élelmiszer minőségű anyag a páratartalom hatásait késleltető tulajdonságú, továbbá kismértékben higroszkópos módosított cellulózt tartalmaz.

25. A 4. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a mag (14) felszíne tálcás bevonás során az ikresedést mérséklően van kiképezve.

26. A 25. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a mag (14) felszínén a sík területek mennyisége csökkentve van.

27. A 25. vagy a 26. igénypont szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a mag (14) legalább egy, legalább 0,6 radián ívszögű konvex íveltségű lappal (18) rendelkezik.

28. A 25-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati dózisforma, *azzal jellemezve*, hogy a magon (14) bemélyedés (24) van kialakítva, amely bemélyedés (24) általában planáris alsó felülettel rendelkezik.

29. Eljárás gyógyászatilag aktív anyagot és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó maggal rendelkező, fogyasztásra alkalmas dózisformán mikrorelief létrehozására, *azzal jellemezve*, hogy

- a) a magot (14) holografikus diffrakciós mintázatot fogadó és megtartó hőformázható anyag bevonórétegével (12) bevonjuk;
- b) holografikus diffrakciós mintázattal első felületének legalább egy részén ellátott átírólemezt (32) készítünk;
- c) a bevonóréteggel (12) borított magokat az első felülettel átellenes helyzetbe továbbítjuk;
- d) az átírólemez (32) vagy a bevonóréteg (12) legalább egyikét azok átellenes helyzetben tartózkodása alatt vagy azt megelőzően felmelegítjük;



e) az első felületet a bevonórétegbe (12) belenyomva a holografikus diffrakciós mintázatot a bevonórétegben (12) replikáljuk;

f) az így replikált bevonóréteget (12) lehütjük; és

g) az átírólemez (32) első felületét a bevonórétegtől (12) elválasztjuk.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóréteget (12) tálcás bevonóeljárással alakítjuk ki, továbbá a bevonattal ellátott dózisformák (10) ikresedését szabályozzuk.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ikresedés szabályozását a bevonóréteget (12) és a belenyomást fogadó legalább egy ívelt lappal (18) rendelkező mag (14) létrehozásával valósítjuk meg.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a lap (18) íveltségét az ikresedésnek kellően ellenálló, a bevonórétegbe (12) belenyomott holografikus képet azonban torzítatlanul hagyó formában alakítjuk ki.

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a mag (14) lapját (18) általában kör alakkal rendelkezőn hozzuk létre, továbbá a lap (18) íveltségét egy, a lapon (18) átmenő síkba eső szöggel mérve 0,6 radián és 0,9 radián közé esőnek választjuk.

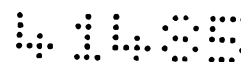
34. A 30. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ikresedés szabályozását a bevonóréteg (12) legalább egyik lapjában (18) kiképzett, általában sík aljjal rendelkező és a bevonóréteget (12) fogadó bemélyedéssel (24) ellátott mag (14) létrehozásával valósítjuk meg.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bemélyedést (24) a holografikus mintázat belenyomással történő megbízható átvételéhez kellően kis mélységgel alakítjuk ki.

36. A 35. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bemélyedést (24) legfeljebb 0,01 mm mélységgel alakítjuk ki.

37. A 29-36. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóréteg (12) a hőformázható anyagot a maggal (14) megbízhatóan kapcsolódó formában tartalmazza.

38. A 29-37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hőformázható anyagot a zselatin, a hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC), a hidroxipropilmetilcellulóz (HPC) vagy a polivinilpirrolidon (PVP) tartalmazza.



propil-cellulóz (HPC), a módosított élelmiszerkeményítők, a viaszok, növényi mézgák, valamint az ezek kombinációi alkotta csoportból választjuk.

39. A 29-38. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hőformázható anyag módosított cellulóz, lágyítószer és színezőanyag szárazanyagát tartalmazza.

40. A 29-39. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóréteget (12) a dózisforma (10) 0,25-7,25 tömeg%-át kitevő rétegben alkalmazzuk.

41. A 29. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az átírólemezt (32) a mintázatot legalább egyik felületén hordozó, félhajlékony anyagból lévő, a bevonóréteggel (12) borított dózisformák (10) előrehaladásával összhangban folyamatosan előrehaladó heveder formájában állítjuk elő.

42. A 41. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a félhajlékony anyagot vékony fémlemez, gumi, továbbá vékony fémlemez és az első felülettel szemben lévő rugalmas hátlapréteg, valamint gumi és fémkompozit laminátuma alkotta csoportból választjuk.

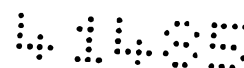
43. A 42. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vékony fémlemezt 25,4 μm és 127,0 μm közé eső nikkel kompozitból készítjük, továbbá a holografikus diffrakciós mintázatot az első felületen galvanoplasztikával alakítjuk ki.

44. A 29-43. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonattal borított magokat (14) a továbbítás során sorba rendezzük.

45. A 29-44. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a belenyomás alatt az átírólemeze (32) néző bevonóréteggel (12) borított mag (14) nemplanáris, továbbá a kívánt belenyomás elvégzéséhez a heveder hajlékonyságát a hevedernek a nemplanáris bevonórétegre (12) való felfekvését biztosítónak választjuk.

46. A 29-45. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a továbbítás során a bevonóréteggel (12) borított magok (14) egyenes sorát a heveder egy darabjával párhuzamosan, ahhoz közeli helyzetben vezetjük, továbbá a hevedert ezzel összehangoltan mozdítjuk el.

47. A 29-46. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a melegítést a heveder belenyomás alatti gyors lokális melegítéseként valósítjuk meg.



48. A 29-47. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a melegítéssel a hevederen a diffrakciós mintázat hőmérsékletét 90°C és 150°C közé növeljük.
49. A 29-47. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonórétegben (12) a diffrakciós mintázatot a belenyomás alatt a diffrakciós mintázatot a bevonórétegbe (12) átvivő felmelegített heveder rövid ideig tartó meghajlításával replikáljuk.
50. A 29-49. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a belenyomást 0,3-3,0 s-ig végezzük.
51. A 29-50. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hűtést gyors lokális hűtésként valósítjuk meg, amit közvetlenül a diffrakciós mintázat bevonórétegbeli (12) létrehozását követően indítunk.
52. Az 29-51. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az elválasztást a hűtés megindítását követően a bevonóréteggel (12) ellátott mag (14) és a heveder folyamatos összehangolt elmozdulása mellett a bevonóréteg (12) és a heveder egymástól távkozra lévő helyzetének ismételt elfoglalásával valósítjuk meg.
53. Berendezés adott esetben gyógyászatilag aktív anyagot tartalmazó maggal rendelkező, fogyasztásra alkalmas dózisformán mikrorelief folyamatos létrehozására, *azzal jellemezve*, hogy tartalmaz
- vékony hőformázható bevonóréteggel (12) borított magokat (14) első irányban szállító kialakítású szállítószalagot (34);
- a szállítószalagon (34) elrendezett, bevonóréteggel (12) borított magokra (14) néző első felületén holografikus diffrakciós mintázatot hordozó, a szállítószalag (34) haladásával összehangoltan az első irányban elmozdítható átírólemezt (32), ahol az első felület a bevont magoktól (14) távközzel van elválasztva;
- az átírólemez (32) vagy a bevonóréteg (12) hőmérsékletét a bevonóréteg (12) formázhatóvá válásához ugrásszerűen elegendően magas hőmérsékletre emelő hőközlő elemet;
- a hőmérséklet megemelését követően az első felületet a bevonórétegbe (12) belenyomó és ezzel a bevonórétegben (12) a diffrakciós mintázatot replikáló kialakítású beütőszerkezetet;



a bevonóréteg (12) hőmérsékletét ugrásszerűen csökkentő és ezzel a diffrakciós mintázatot a bevonórétegben (12) stabilizáló kialakítású hűtőegységet; valamint az első felületet a bevonórétegtől (12) elválasztó kialakítású leválasztószerkezetet.

54. Az 53. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy az átírólemez (32) félhajtékony anyagból lévő végtelenített hevederként van kialakítva, ahol az első felület kifelé néz.

55. Az 54. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a diffrakciós mintázat az első felületnek legalább egyes részein van kialakítva.

56. Az 54. vagy az 55. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a szállítószalagnak (34) a bevonóréteggel (12) borított magokat (14) előre kiválasztott elrendezésben megtartó eszköze van, továbbá a diffrakciós mintázat a hevedernek a belenyomás során a bevonóréteggel (12) borított magokat (14) fedő helyzetben lévő kiemelkedő vagy bemélyülő részein van kialakítva.

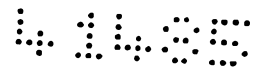
57. Az 54-56. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a heveder a vékony fémlemez, a gumi, a rugalmas anyagból lévő hátlapréteggel ellátott vékony fémlemez vagy az ezek keverékei alkotta csoportból választott anyagból van.

58. Az 54-57. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy az leválasztószerkezet az elválasztást elősegítő, a heveder vagy a szállítószalag (34) egyikét a másiktól elválasztón elrendezett legalább egy terelőelemmel (40, 40a) rendelkezik.

59. Az 54-58. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a hőközlő elemnek a beütőszerkezet előtt a heveder vagy az arra néző vékony bevonóréteg (12) egyikére irányított elektromágneses sugárzást kibocsátó forrása van.

60. Az 54-59. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a hűtőegységnek a beütőszerkezet után a hevederre irányított hűtött folyadékárama van.

61. Az 54-60. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a beütőszerkezetnek a hőközlő elemen való áthaladást követően a heveder egy darabját a vékony bevonórétegbe (12) behajlító vezetőelemei (66) vannak.



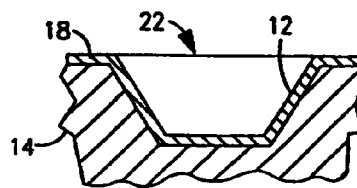
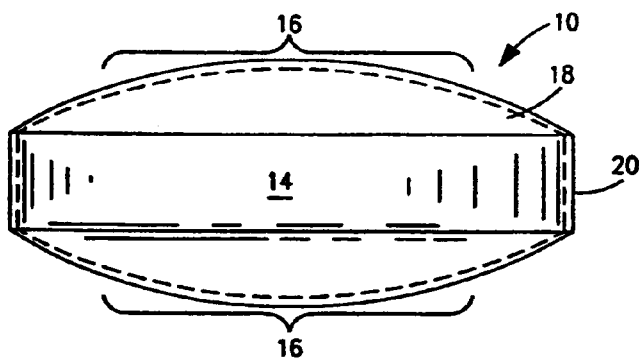
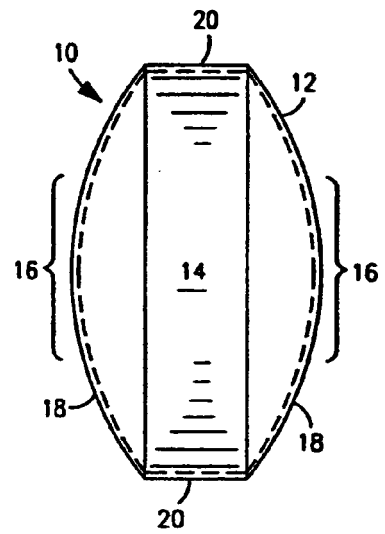
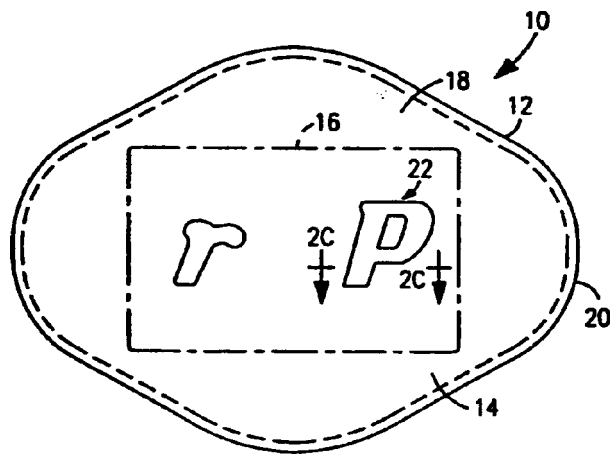
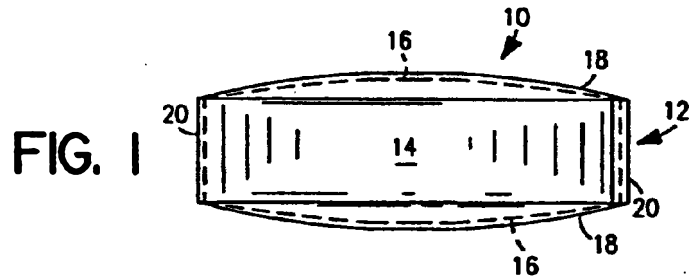
62. Az 54-60. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a beütőszerkezetnek egy, a hőközlő elem után elrendezett, fel-le mozgón a hevederrel az első felülettel szemben érintkezésbe kerülő és ezáltal a diffrakciós mintázatot a bevonórétegbe (12) belenyomó működtető szerve van.

Mell.: 20 rajz (5 db-ra)
Ld

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



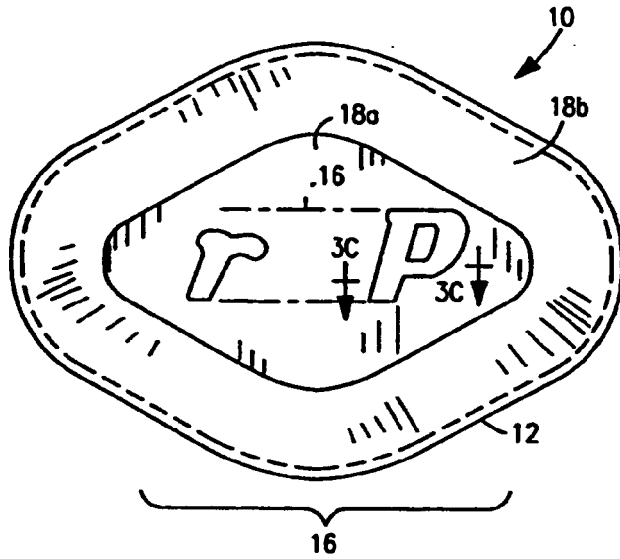


FIG. 3

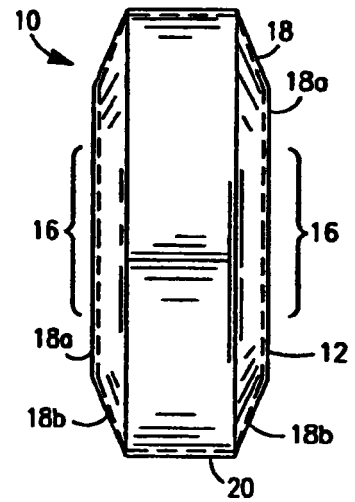


FIG. 3A

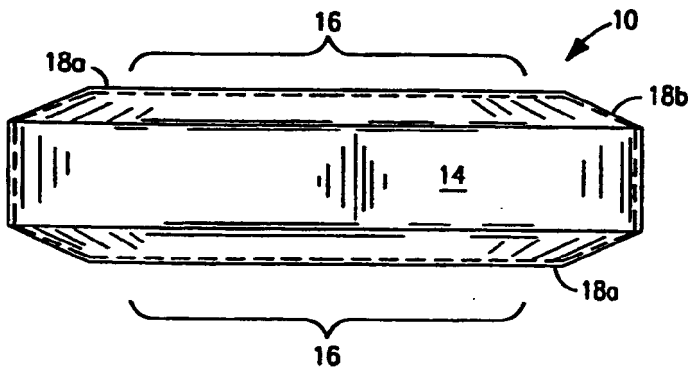


FIG. 3B

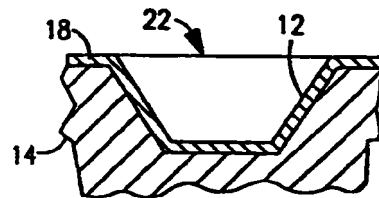


FIG. 3C

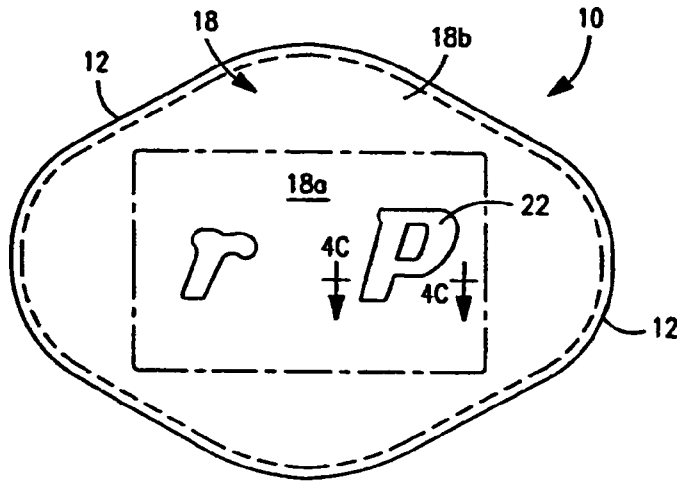


FIG. 4

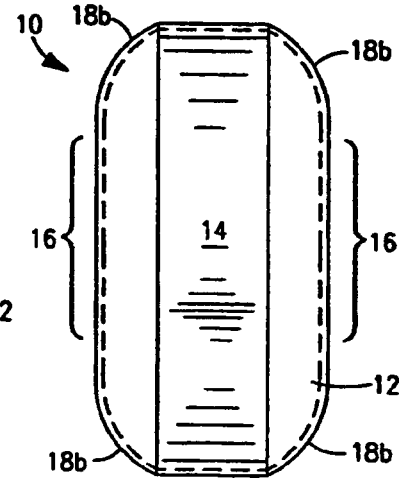


FIG. 4A

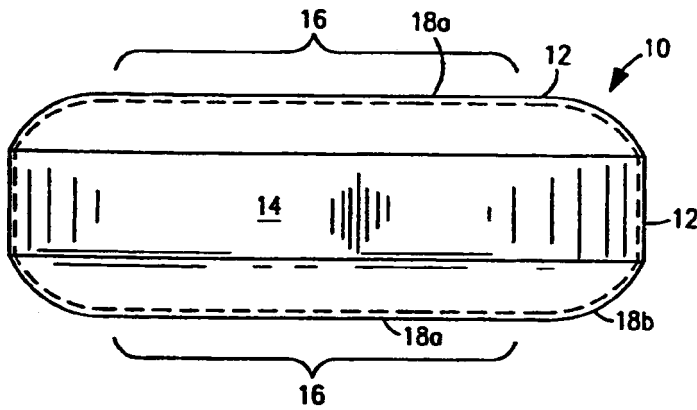


FIG. 4B

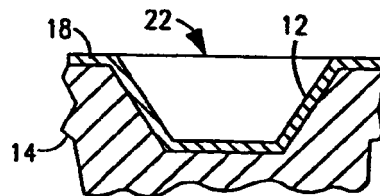


FIG. 4C

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3796/02

4/20

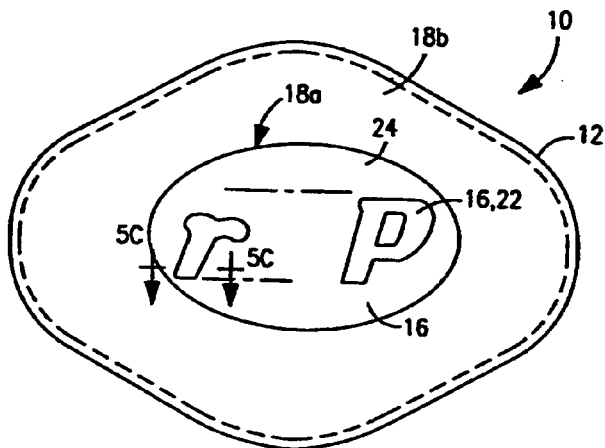


FIG. 5

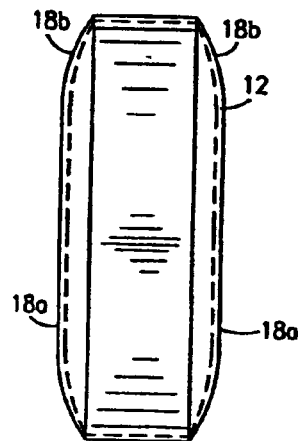


FIG. 5A

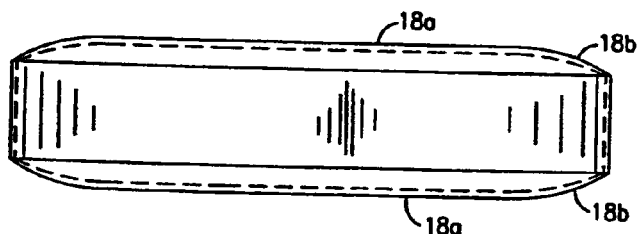


FIG. 5B

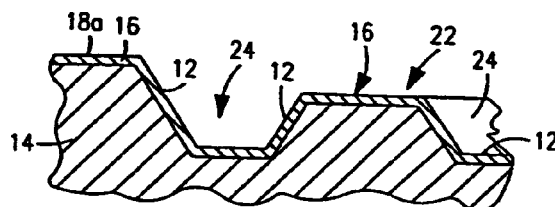


FIG. 5C

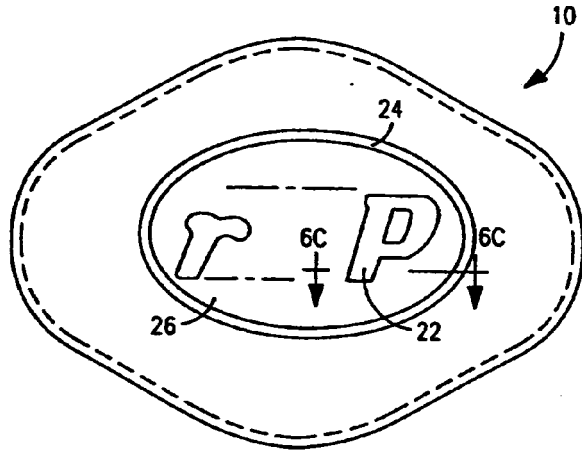


FIG. 6

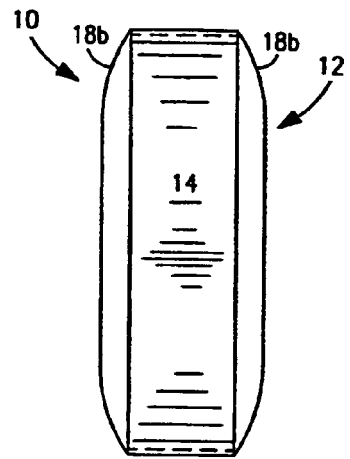


FIG. 6A

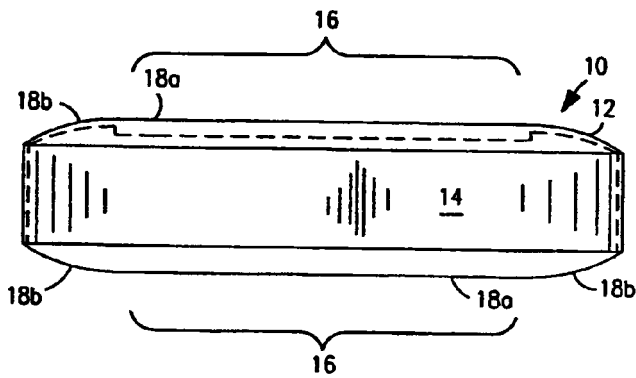


FIG. 6B

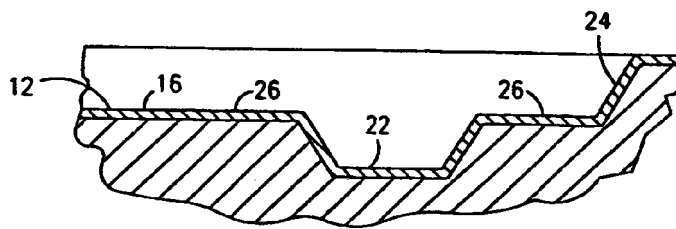


FIG. 6C

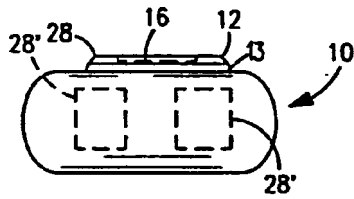


FIG. 7

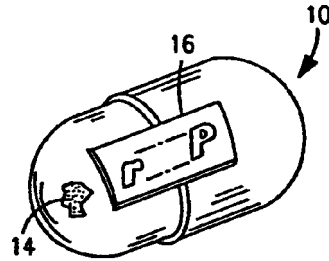


FIG. 8

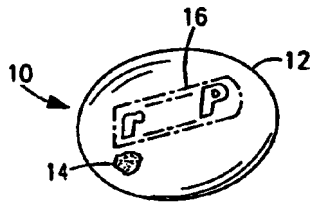


FIG. 9

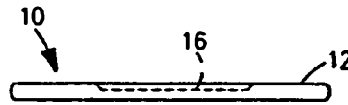


FIG. 10

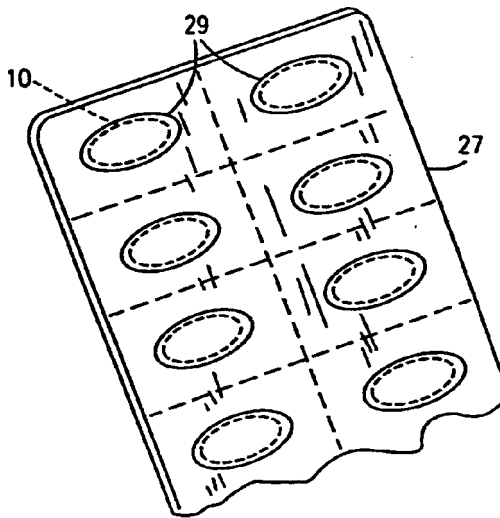


FIG. 11

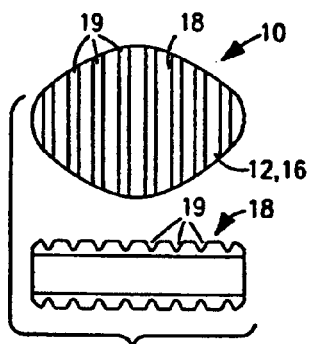


FIG. 12A

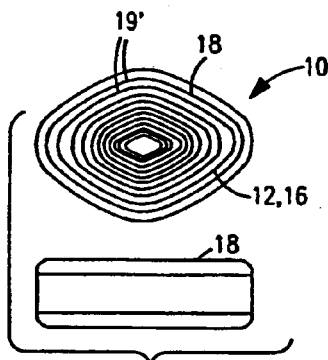


FIG. 12B

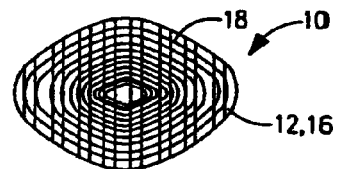


FIG. 12C

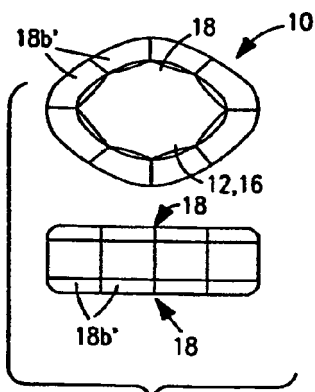


FIG. 12D

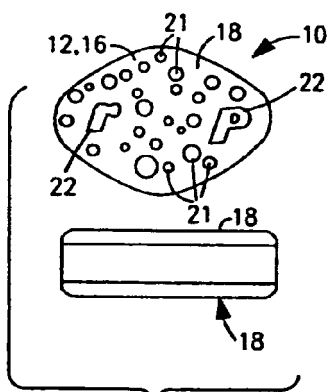


FIG. 12E

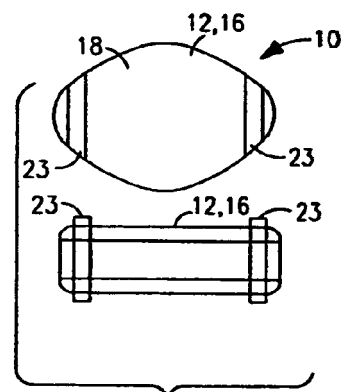


FIG. 12F

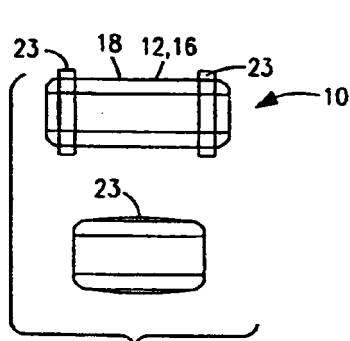


FIG. 12G

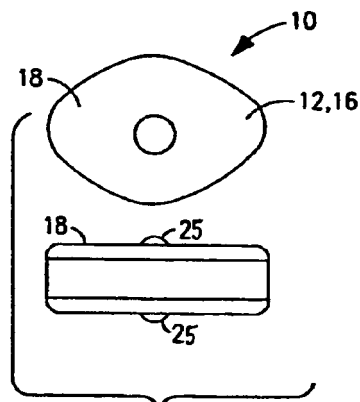


FIG. 12H

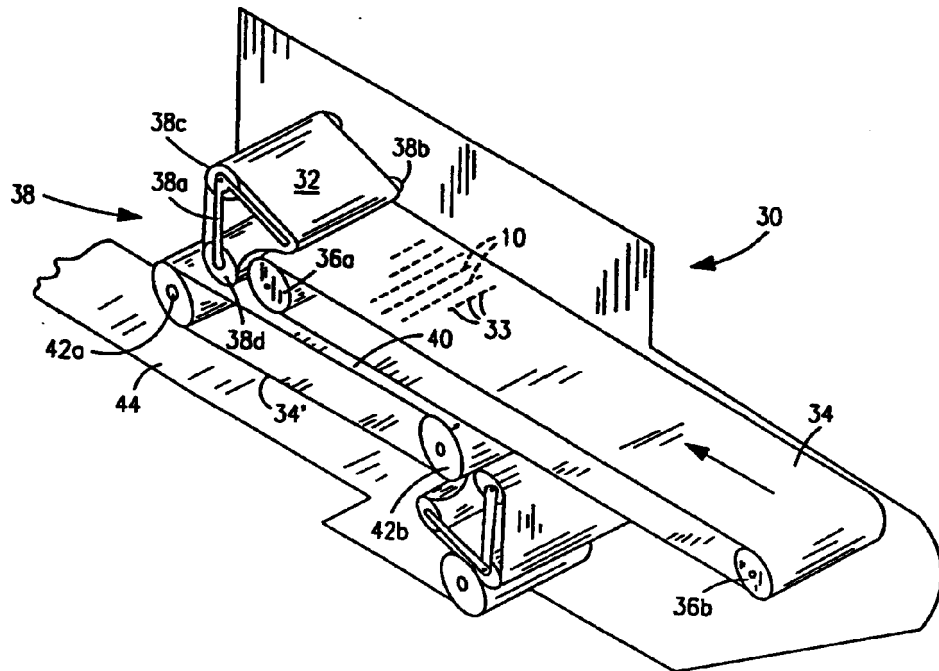


FIG. 13

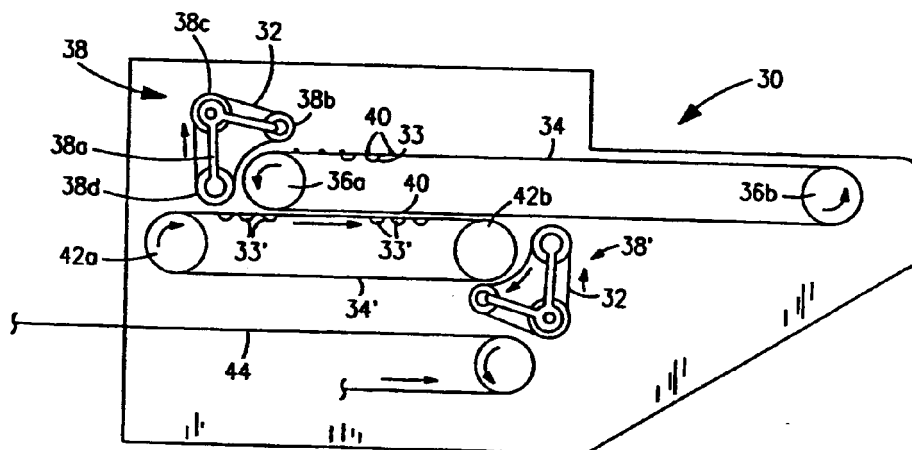


FIG. 14

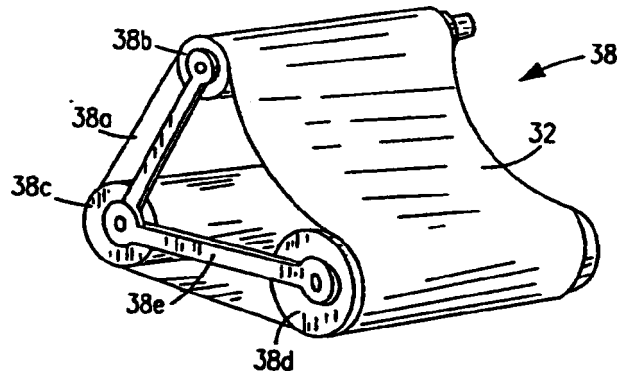


FIG. 15

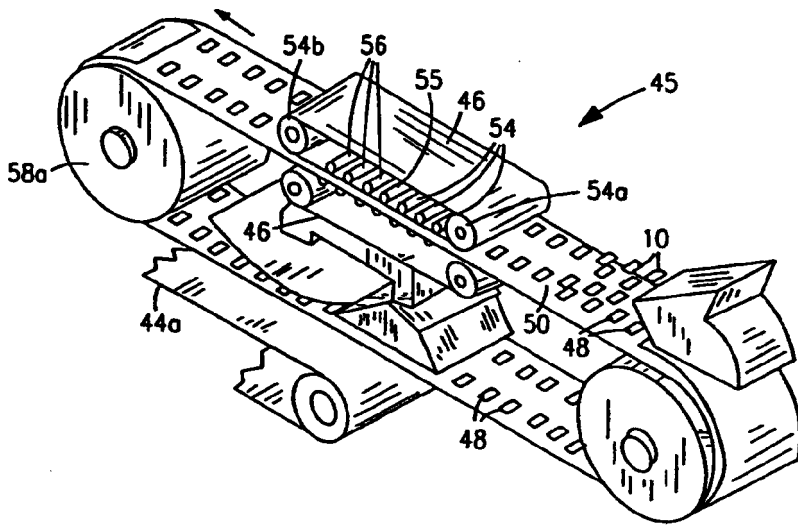


FIG. 16

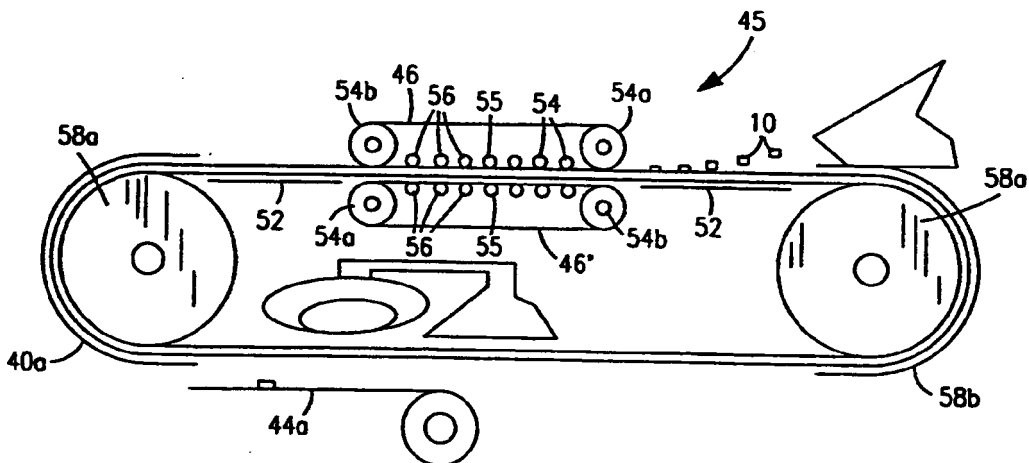


FIG. 17

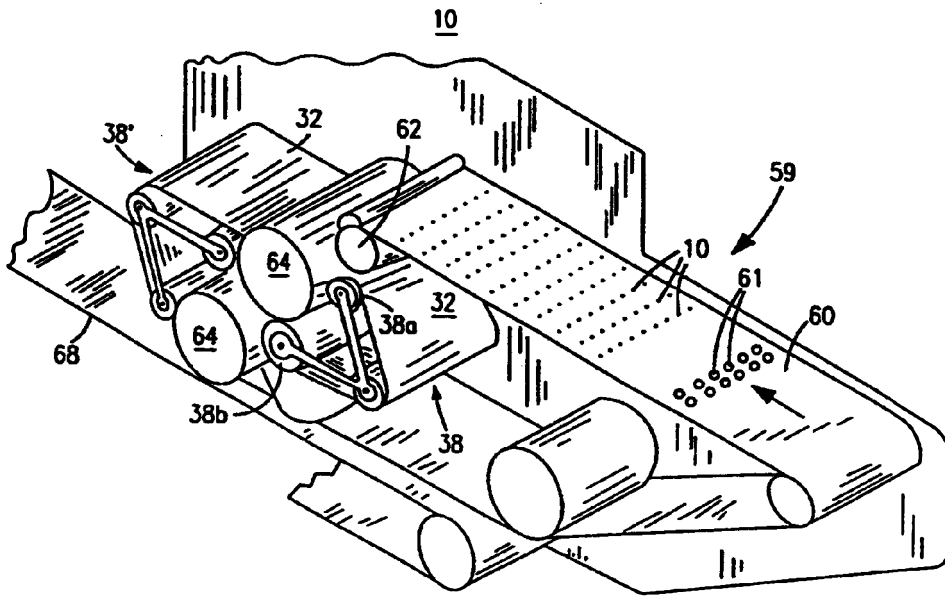


FIG. 18

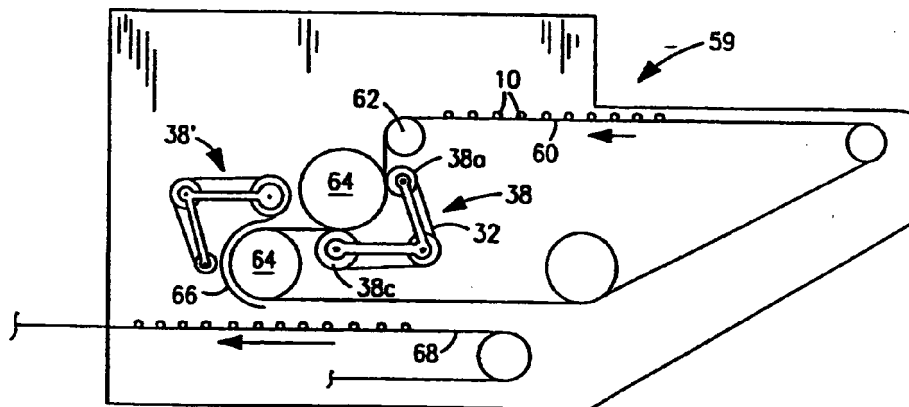


FIG. 19

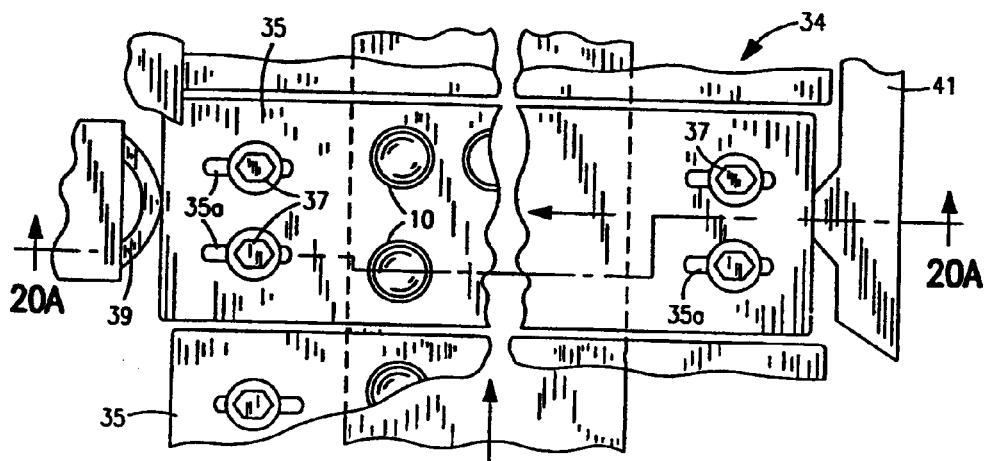


FIG. 20

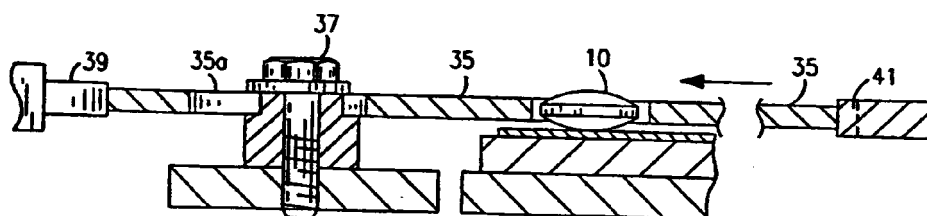


FIG. 20A

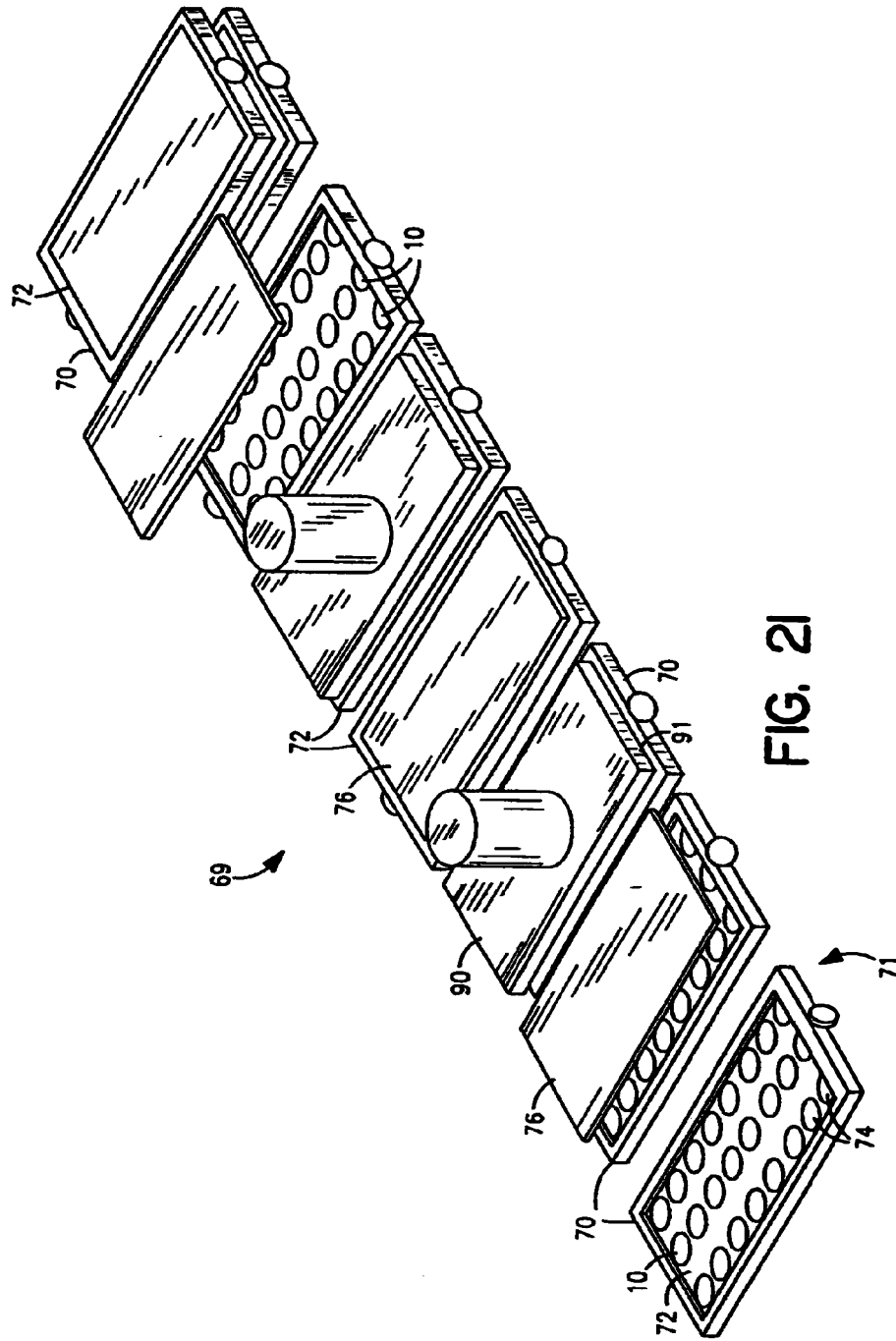


FIG. 21

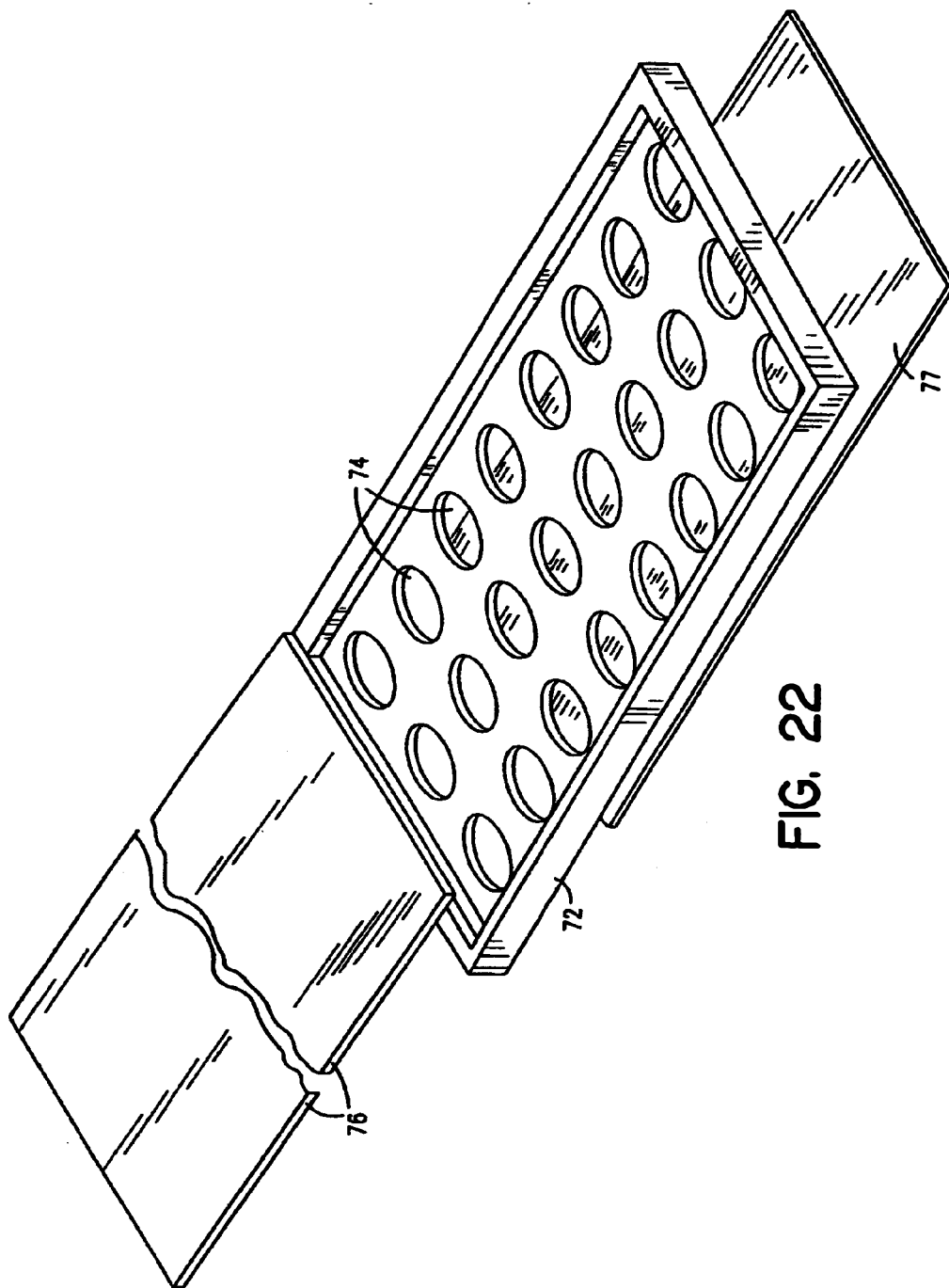


FIG. 22

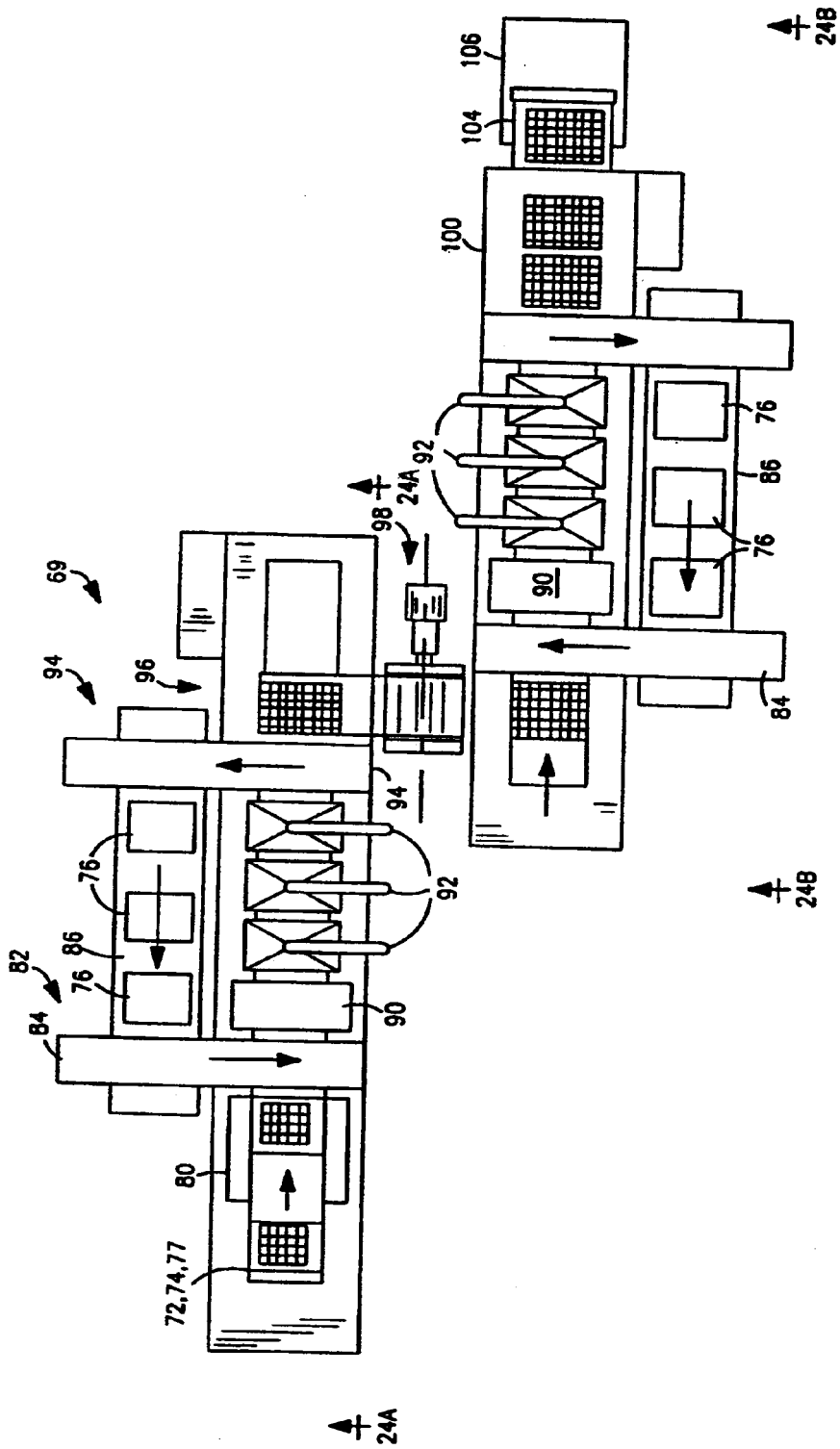


FIG. 23

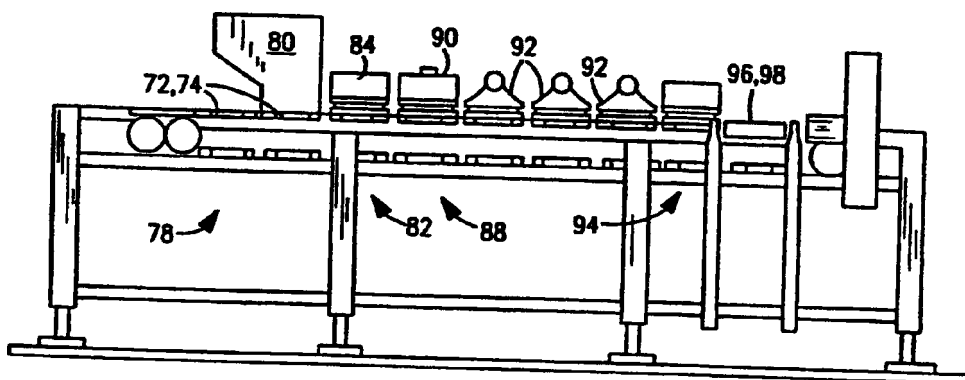


FIG. 24A

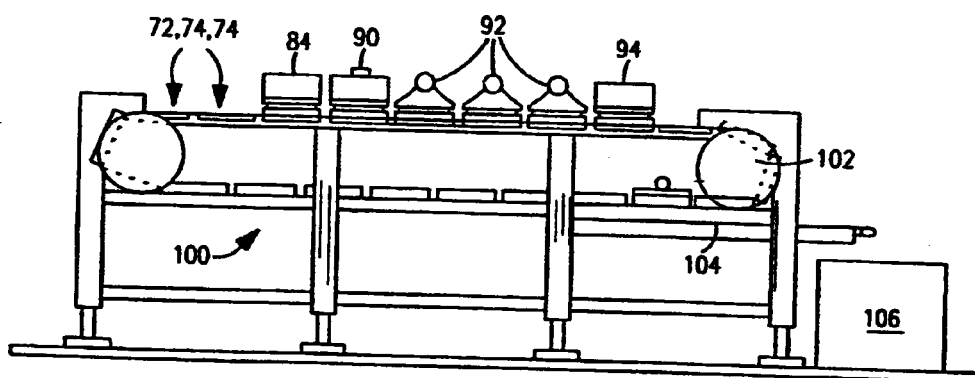
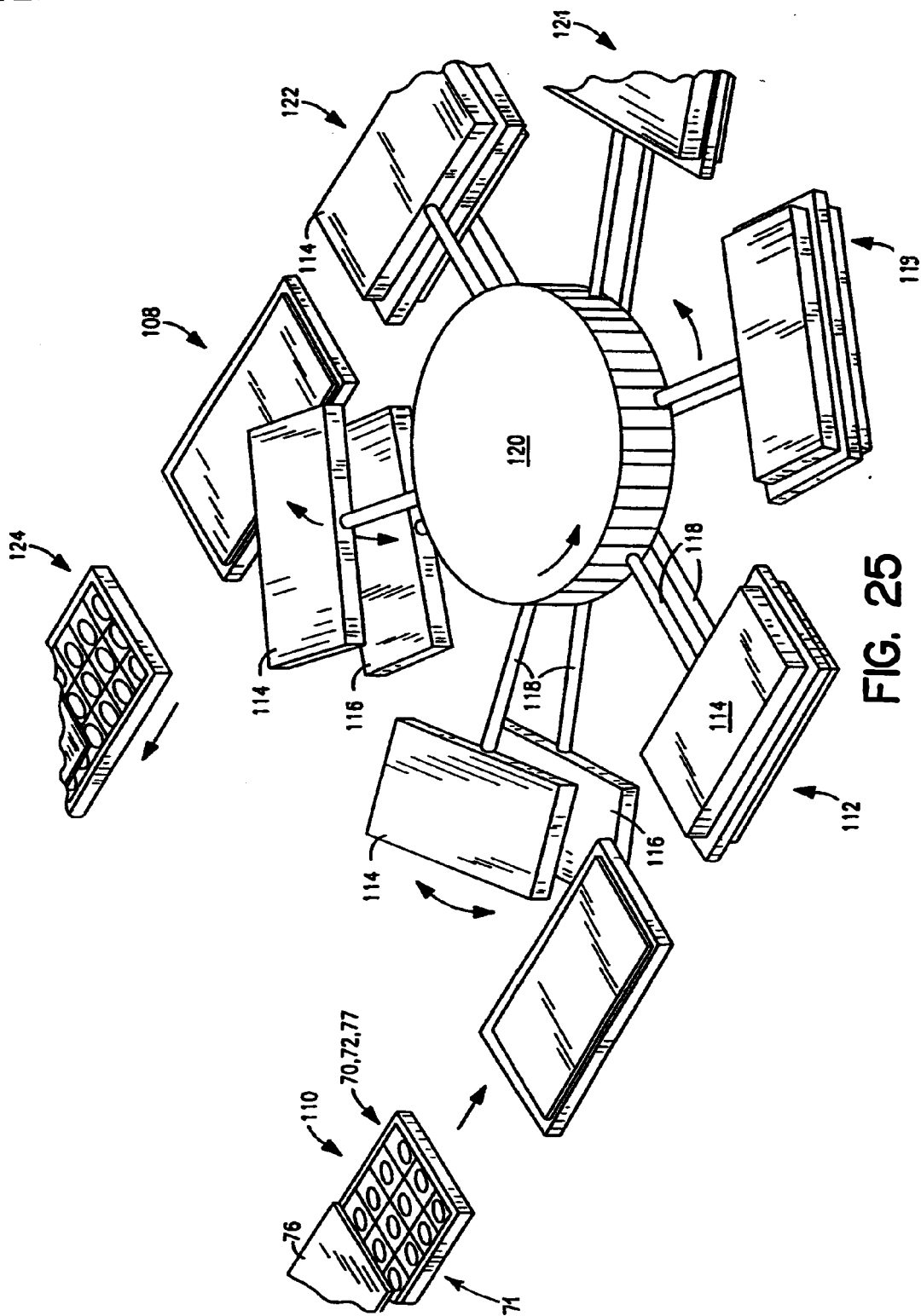


FIG. 24B

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



17/20

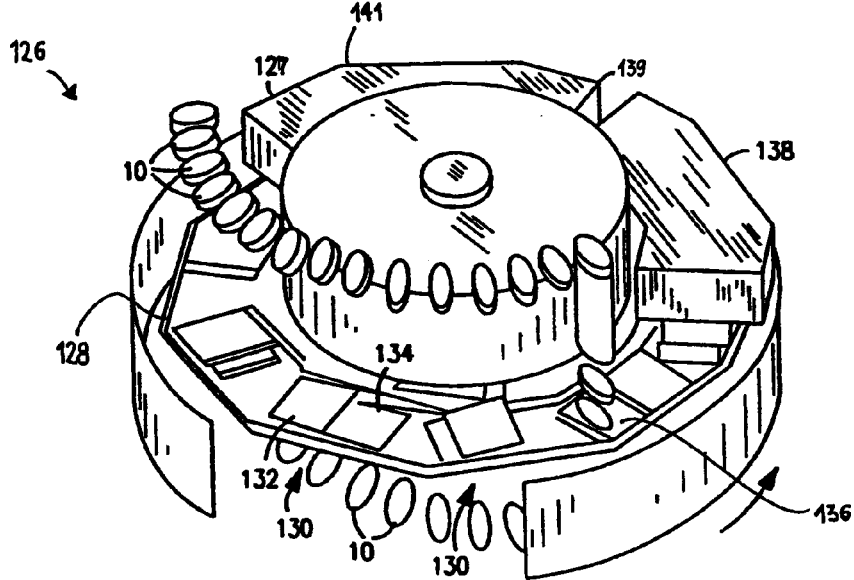


FIG. 26

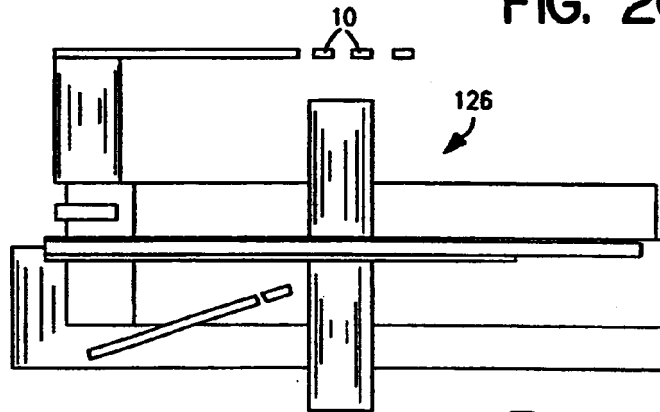


FIG. 27

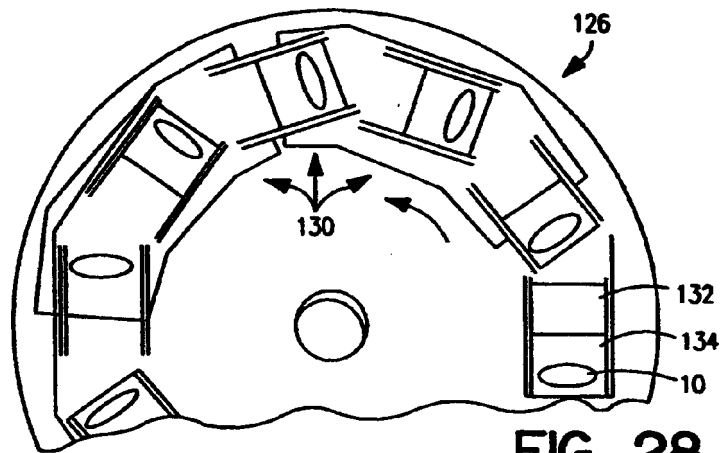


FIG. 28

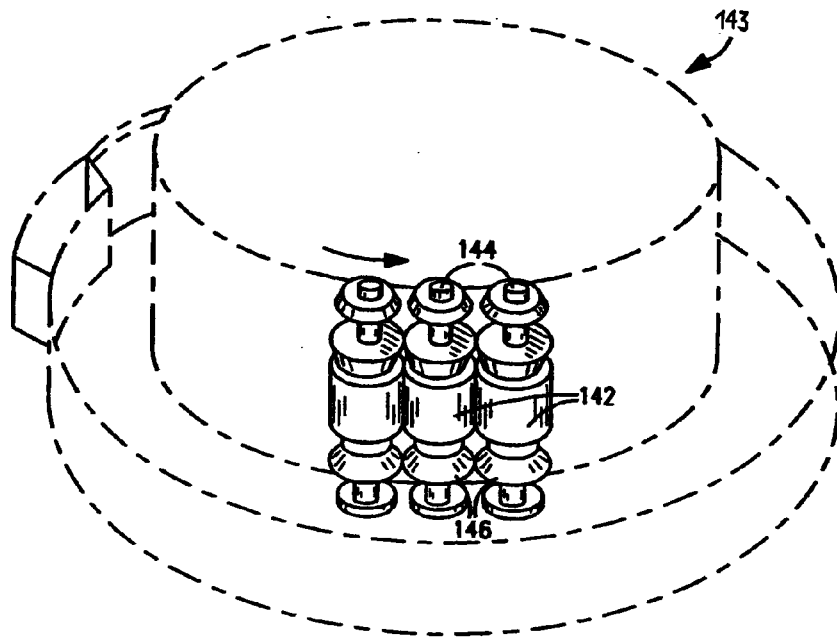


FIG. 29

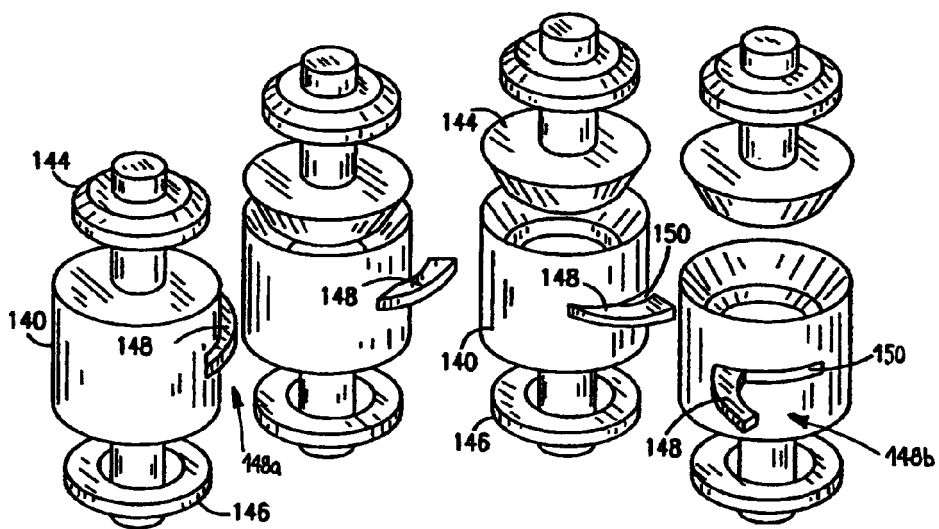


FIG. 30

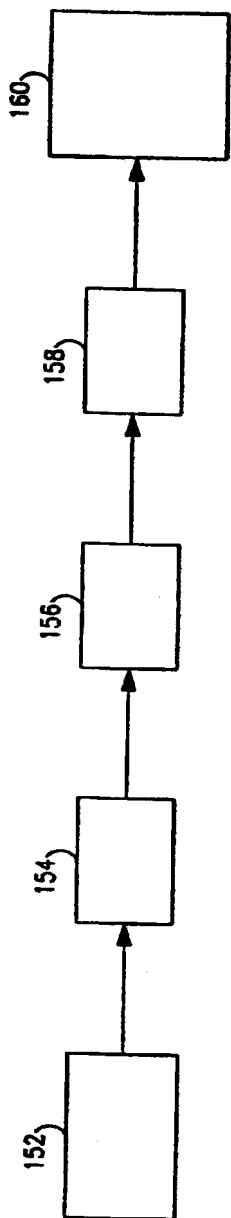


FIG. 31

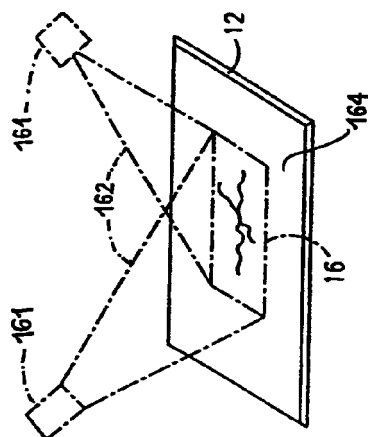


FIG. 32

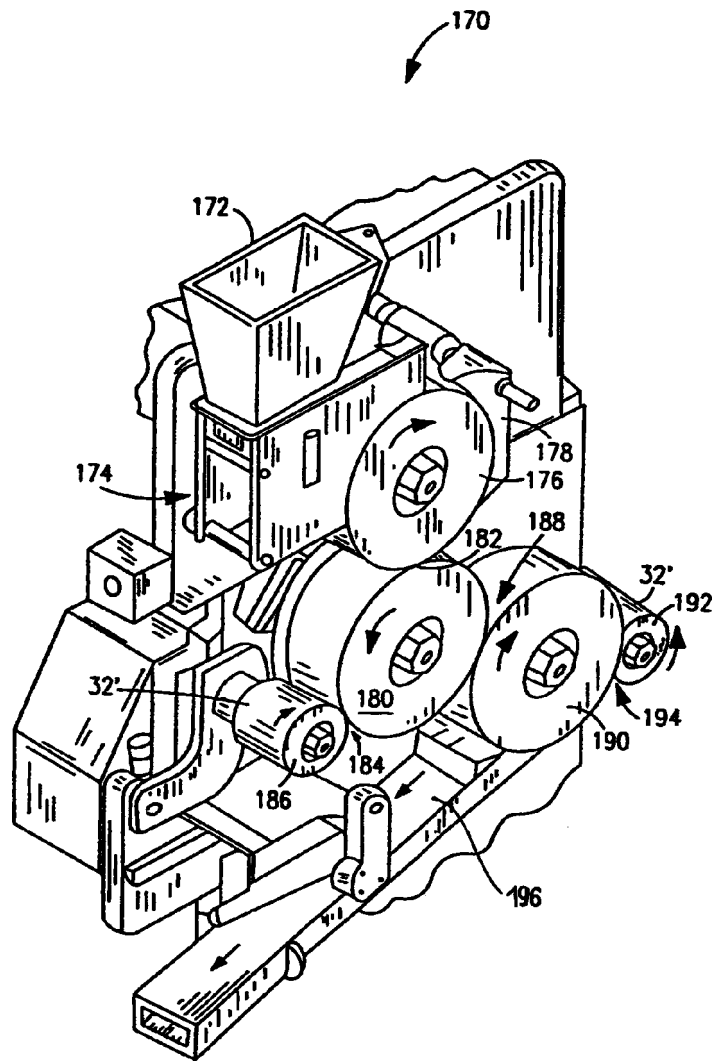


FIG. 33