



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309925**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/545, A 61 P 31/04

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19953192	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1995.08.14	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1995.08.14	(30) Prioritet	1994.12.13, ES, 9402530
(41) Alm. tilgj.	1996.06.14		
(45) Meddelt dato	2001.04.23		
(71) Patenthaver	Lilly SA, Avenida de la Industria, 30,, 28199 Alcobendas, Madrid, ES		
(72) Oppfinner	Flavia Arce Mendizabal, Alcobendas, Madrid, ES		
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo		

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av en dispergerbar tablett omfattende cefaclor

Anførte publikasjoner WO 9219227, WO 9116893

(57) **Sammendrag**

Farmasøytiske formuleringer av cefaclor, egnede for fremstilling ved direkte kompresjon av dispergerbare tabletter, inneholdende antibiotikumet cefaclor i en mengde mellom 35 og 50 vekt-% av den samlede vekten av formuleringen, sammen med egnede hjelpestoffer og koadjuvanter valgt fra sprengmidler, fortynningsmidler, smøremidler, anti-adhesjonsmidler, søtningsmidler, duftstoffer og, eventuelt, smaksstoffer, opakiseringsmidler og fargestoffer. Nevnte formuleringer er egnede for fremstillingen av dispergerbare tabletter som desintegrerer på mindre enn 3 minutter i vann ved 19-21°C, og er egnede for behandling av infeksjoner forårsaket av bakteriestammer som er følsomme for cefaclor.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en dispergerbar tablett omfattende cefaclor.

5 Cefaclor eller 3-klor-7-D-(fenylglycinamid)-3-cefem-4-karboksylsyre er et semisyntetisk cefalosporinisk antibiotikum beskrevet f.eks. i U.S. patent nr. 3,925,372 og tysk patent nr. DE 2,408,698 (Eli Lilly & Co.). Dets baktericide virkning er basert på evnen til å inhibere celleveggsyntese. Cefaclor er indikert for behandling av infeksjoner forårsaket
10 av følsomme stammer av forskjellige organismer, spesielt Streptococcus og Staphylococcus.

Fra WO 92/19227 kjennes farmasøytiske formuleringer som omfatter et beta-laktam antibiotikum som er fremstilt ved
15 kompresjon av granulater, og omfatter således en granuleringsprosess.

I WO 91/16893 angis farmasøytiske formuleringer som inneholder et syre/base-par som produserer karbondioksyd i
20 kontakt med vann. Den beskrevne formulering av en tablett foregår ved kompresjon av en granulerformulering.

Farmasøytiske former som i dag er tilgjengelige for administrering av cefaclor omfatter kapsler, retardtabletter og
25 suspensjoner, både i ampulle og poseform.

Det foreligger et antall begrensninger og ulemper ved anvendelsen av kapsler som påvirker følgende:

- 30 - administreringen til pasienten, som kan være begrenset fordi visse pasienter kan ha problemer med å svelge dem, spesielt barn og eldre som kan være ute av stand til å greie dette; og
- det faktum at de bare tillater en enkelt dose.

35

På den annen side er ulempen ved cefacloradministrering i suspensjon (poser) at på grunn av sakkaroseinnholdet er den

potensielle anvendelsen begrenset ved diabetiske pasienter som må ta egnede forholdsregler.

I tillegg til denne ulempen som forårsakes av sakkarose-innholdet har cefacloradministrering i suspensjon (ampulle) ytterligere ulemper som kan sammenfattes som følger:

- fare for utilsiktet overdose på grunn av ukontrollert inntak, spesielt ved barn; og

- problemer med håndtering og transport på grunn av volumet som er omfattet, hvilket fører til fare for at man ikke fullfører behandlingen, med derav følgende tap av virkeevne.

Retardtabletter har den ulempen at de ikke tillater dobbeltdoser av produktet; videre er de ikke egnede for pasienter med vanskeligheter med å fordøye faste former.

Eksisterende former for administrering av cefaclor oppfyller generelt ikke fullt ut visse av de kravene som anses ønskelige ved behandlingen av bakterielle infeksjoner, f.eks. deres anvendelse ved en hvilken som helst pasient i tilstander slik at det sikres at behandlingen fullføres, derved fremmede dens effektivitet.

Det foreligger følgelig et behov for nye farmasøytiske former for administrering av cefaclor som løser disse problemene, som gjør det enklere for pasienten å administrere dem, og slik at de kan anvendes av diabetiske pasienter uten å forårsake ytterligere vanskeligheter, slik at virkningsfullheten av behandlingen økes. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en løsning på disse problemene ved å tilveiebringe en ny fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske preparater inneholdende cefaclor som frembringer dispergerbare tabletter.

Dispergerbare tabletter er faste farmasøytiske former for oral administrering som må disintegre på mindre enn 3 minutter i vann ved 19°C-21°C og dispergere jevnt i vannet.

Forsøket innbefattende dispersjonsuniformitet omfatter plassering av to tabletter i 100 ml vann og risting av disse inntil det er fullstendig disintegrert; de må dispergere slik at de passerer gjennom en sikt med en nominel maskestørrelse på 710 mikrometer (British Pharmacopea bind II, 1988).

Dispergerbare tabletter er kjente inneholdende antibiotika tilhørende den syntetiske penicillingruppen (amoksysicillin) og antiinflammatoriske midler (pyroksycam), men det er ikke kjent noen som inneholder et antibiotikum tilhørende den syntetiske cefalosporingruppen, så som cefaclor.

Gjenstanden for foreliggende oppfinnelse er en fremgangsmåte for fremstilling av dispergerbare tabletter, kjennetegnet ved at en farmasøytisk formulering omfattende cefalon som aktiv ingrediens i en mengde mellom 35 og 50 vekt-% av den samlede formuleringsvekten, og egnede hjelpestoffer og koadjuvanser, inklusiv et sprengmiddel valgt fra glykolatnatriumstivelse, akrylderivater, blandinger av glukolatnatriumstivelse og karboksymetylcellulose, krospovidon, og også inklusiv et smøremiddel og et fortynningsmiddel valgt fra mikrokrySTALLinsk cellulose, tørr flytende stivelse og blandinger herav, formes til en tablett ved direkte kompressjon.

Fremstillingen av preparater egnede for fremstilling av dispergerbare tabletter krever både undersøkelse av de fysikalsk-kjemiske inkompatibilitetene for den aktive bestanddelen og en leting etter de riktige eksipienter som gjør det mulig å oppfylle kravene av de forskjellige Pharmacopeas. Det må også tas hensyn til fremgangsmåten som skal anvendes for fremstilling av slike dispergerbare tabletter, siden hjelpestoffene og koadjuvansene av preparatet i stor grad vil avhenge av fremgangsmåten som velges for fremstillingene av slike dispergerbare tabletter. Av årsaker som skal nevnes nedenfor, var direkte kompresjon den prosessen som ble valgt for fremstilling av tablettene.

Parameterene som definerer dispergerbare tabletter er som følger:

- i) Deres høye hastighet for desintegrasjon i vann, og
- ii) Den uniforme fordelingen av partiklene hvori de desintegrerer.

Desintegrasjonshastighet og dispersjonsuniformitet er også avhengig av både koadjuvansene og den aktive bestanddelen. Følgelig er desintegrasjon, som et mål for frigivelsen av den aktive bestanddelen i komprimerte farmasøytiske preparater, den kritiske parameteren for utviklingen av dispergerbare former. Følgelig er valget av koadjuvanser ved fremstillingen av dispergerbare tabletter den viktigste fasen for Galenisk forskning. Egenskapene og kvaliteten av den ferdige tabletten avhenger i stor grad av koadjuvansene den inkorporerer slik at det korrekte valget av koadjuvans er av største betydning, på samme måte som fremstillingsprosessen siden typen koadjuvans kan velges avhengig av den anvendte tekikken.

Farmasøytiske formuleringer av cefaclor, egnede for fremstilling av dispergerbare tabletter, som tilveiebringes ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse tar hensyn til disse forholdene og i tillegg til den aktive bestanddelen inneholder de egnede mengder av sprengmiddel, fortynningsmidler, smøremidler, antiklebemidler, søtningsmidler, duftstoffer og, eventuelt, smaksstoffer, mattingsmidler og fargestoffer. I tillegg fremstilles, i en spesiell utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, farmasøytiske preparater av cefaclor som omfatter et brusende par.

Cefaclor er den aktive bestanddelen av tablettene som fremstilles ifølge oppfinnelsen. Som betegnelsen anvendes i foreliggende beskrivelse er betegnelsen "cefaclor" ment å innbefatte ikke bare den frie syreformen, men også dens hydrater og farmasøytisk akseptable salter. Cefaclor er tilstede i preparatet i en mengde mellom 35 og 50 vekt-% av

den samlede preparatvekten. Cefacloret kan være preparert som beskrevet f.eks. i U.S. patent nr. 3,925,372 og tysk patent nr. DE 2,408,698 (Eli Lilly & Co.).

5 Fordi den kritiske parameteren ved dispergerbare tabletter er deres hastighet for desintegrering i vann, er valget av det riktige sprengmidlet et av de mest viktige trinnene. Slik den er anvendt i foreliggende beskrivelse refererer betegnelsen "sprengmiddel" til et middel som produserer en overflate-
10 økning slik at den aktive bestanddelen av tabletten frigis meget raskt. Glykolatnatriumstivelse, alene eller sammen med karboksymetylcellulose, polymere derivater av akrylsyre og, fortrinnsvis, krospovidon er egnede sprengmidler for tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen.

15 Glykolatnatriumstivelse kan anvendes i andeler på 5 vekt-% og mer av den samlede formuleringsvekten, fortrinnsvis ved konsentrasjoner mellom 10 og 21%. I tillegg kan blandinger av glykolatnatriumstivelse og natriumkarboksymetylcellulose
20 anvendes i mengder på ca. 14 vekt-% av glykolatnatriumstivelse og ca. 10% natriumkarboksymetylcellulose, i begge tilfeller relativt til den samlede vekten av preparatet.

25 Det polymere derivatet av akrylsyre kan være av middels eller høy viskositet, fortrinnsvis høy, og kan anvendes i en andel på ca. 10 vekt-% av den samlede formuleringsvekten.

Det foretrukne sprengmidlet er krospovidon (uoppløselig polyvinylpyrrolidon [PVP] oppnådd ved polymerisasjon av
30 vinylpyrrolidon). Denne polymeren kan innbefattes i formuleringen i en andel på ca. 10 vekt-% av den samlede formuleringsvekten. Det antas at den høye desintegrerende virkningen av det retikulerte og uoppløselige PVP skyldes dens hydratiseringskapasitet (vannabsorpsjon) hvilket betyr at den meget
35 raskt desintegreringshastigheten for tabletten oppnås med resulterende forbedret oppløsning av cefacloret i vann.

På den annen side, innbefatter valget av den direkte kompresjonsteknikken for fremstilling av dispergerbare tabletter en ytterligere fordel ved valget av hjelpestoffer. Muligheten for å anvende sprengmidlet i ekstragranulær form
5 øker dets svellende effekt siden desintegreringseffekten ikke endres verken ved fukting eller ved tørking.

I den betydningen som anvendes i foreliggende beskrivelse omfatter betegnelsen "fortynningsmidler" hjelpestoffer som
10 letter kompresjonen av pulveriserte materialer og gir tablettene styrke. Mikrokrystallinsk cellulose og tørr frittflytende stivelse og blandinger derav er egnede fortynningsmidler.

15 De følgende er eksempler på egnede fortynningsmidler for preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse:

1) Mikrokrystallinsk cellulose, som gir pulverblandingen meget hensiktsmessig fluiditet og gode kompresjonsegenskaper.
20 Fortynningsmidlet gjør det mulig å fremstille tabletter med et høyt renhetsnivå, ved anvendelse av den direkte kompresjonsteknikken. Det virker også som et bindemiddel og gir sterke tabletter av egnet hårdhet, mens absorpsjonskapasiteten bidrar til korte desintegreringstider. Av de forskjellige
25 typene mikrokrystallinsk cellulose som er tilgjengelig på markedet er "AVICEL PH102" (midler av partikkelstørrelse 90 mikrometer) foretrukket; selv om andre har tilsvarende egenskaper vedrørende evnen til å lette direkte kompresjon gjør "AVICEL PH102" direkte kompresjon enklere på grunn av
30 fluiditeten det gir til blandingen og, på grunn av partikkelstørrelsen, letter det direkte kompresjon av fine pulverblandinger (som i formuleringene som anvendes ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse). Den mikrokrystallinske cellulosen kan være tilstede i formuleringen ved mellom 24 og
35 46 vekt-% av den samlede formuleringsvekten, og
2) tørr flytende stivelse, på grunn av dets fortynnende og bindende evne ved direkte kompresjon. Det kan være tilstede i

formuleringen i en mengde på ca. 39 vekt-% av den samlede formuleringsvekten. Imidlertid er tabletter fremstilt med dette fortynningsmidlet ikke særlig hårde, og dette påvirker deres sprøhet i negativ retning; av denne grunnen er
5 tabletter inneholdende mikrokrystallinsk cellulose som fortynningsmidler foretrukket.

På grunn av den meget høye prosentandelen av mikrokrystallinsk cellulose (mellom 24 og 46 vekt-% av samlet formuleringsvekt) kan det oppnås tabletter med vekter på mellom
10 1140 og 1150 mg, med høye celluloseprosentandeler, av størrelsesorden 38 til 46%, selv om med noe lavere prosentandel - av størrelsesorden 35-36% - ble det oppnådd tabletter med en sluttvekt av størrelsesorden 1125 mg hver. Når endelig
15 prosentandelen av mikrokrystallinsk cellulose er ca. 28% kan det oppnås tabletter med endelige vekter av størrelsesorden 1130-1140 mg.

Betegnelsen "smøremiddel" slik den anvendes i foreliggende beskrivelse, omfatter hjelpestoffer som reduserer interpartikkelfriksjon inne i tabletten, som reduserer reaksjonskreftene som opptrer på veggene av matriksen. Stearyl-natrium-fumarat, et hydrofilt smøremiddel, kan anvendes som foretrukket som smøremiddel egnet for formuleringer som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse.
20 Denne koadjuvansen kan tilsettes til formuleringene i et omfang på mindre enn 2 vekt-% relativt til den samlede vekten av formuleringen og, fortrinnsvis, mellom 0,4 og 1,5 vekt-% av den samlede formuleringsvekten.
25

30 Innbefatning av dette hjelpestoffet forbedrer slippevnen av preparatet som skal komprimeres. Det sikrer også jevn fylling av rommet i matriksen slik at det forekommer svært liten variasjon i tablettvekt.

35 Standard stearinsyresalter er ikke egnede, idet f.eks. magnesiumstearat ikke adsorberer vann, hvilket gir en

oppløsning av svært ubehagelig utseende, med dannelsen av en "ring" på overflaten.

Betegnelsen "anti-adhesjonsmiddel" slik den benyttes i foreliggende beskrivelse omfatter hjelpestoffer som forhindrer partikkeladhesjon, derved unngås eller reduseres kompaktering og friksjon dem i mellom. Kolloidalt silisiumdioksyd kan anvendes som et egnet anti-adhesjonsmiddel for formuleringene: på grunn av dets store spesifikke overflate er dette råmaterialet et meget godt reguleringsmiddel for pulverflyteevne og virker også som adsorbsjonsmiddel, og oppfanger fuktigheten som ellers ville opptas av cefacloret, slik at den retarderer nedbrytningen av den aktive bestanddelen forårsaket av hydrolyse.

Denne koadjuvansen kan inkorporeres ved en prosentandel på mindre enn 5 vekt-% av den samlede formuleringsvekten og, fortrinnsvis, mellom 0,2 og 1,5%.

Tablettene som fremstilles ifølge fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan også inneholde søtningsstoffer, duftstoffer og smaksstoffer. Natriumsakkarin kan anvendes som kunstig søtningsmiddel ved mindre enn 1 vekt-% av samlet vekt av formuleringen og, fortrinnsvis, mellom 0,1 og 0,4 vekt-%, eller aspartam ved mindre enn 1 vekt-% av den samlede formuleringsvekten og, fortrinnsvis, mellom 0,2 og 0,75 vekt-% relativt til den samlede vekten av formuleringen.

Jordbærduft kan anvendes som foretrukket duft, f.eks. den identifisert som 52,312 AP05.15 Firmenich, ved mellom 3 og 6 vekt-% av den samlede formuleringsvekten.

Vannfri sitronsyre kan anvendes som foretrukket smaksmiddel, ved mellom 2 og 4 vekt-% av den samlede formuleringsvekten.

I tillegg og valgfritt kan tablettene som fremstilles ifølge fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen inneholde et mattings-

middel og et fargemiddel eller kombinasjoner av fargemidler for å forbedre det fysikalske utseende av oppløsningen som oppnås og gir den en uniform farge. Titandioksyd (E-171) kan anvendes som et opakiserende middel, i en mengde på mindre enn 2 vekt-% av den samlede formuleringsvekten, og fortrinnsvis ca. 1,5 vekt-% av den samlede formuleringsvekten. Dens anvendelse er imidlertid ikke vesentlig.

Individuelle fargemidler eller kombinasjoner kan anvendes, fortrinnsvis for å oppnå en rød-rosa oppløsning som kan forbindes med duften som anvendes i tablettene (jordbær) og som også gir den endelige suspensjonen et tiltalende utseende. Disse formålene kan oppnås ved å innbefatte mindre enn 1 vekt-% av Red F, D og C Nr. 3 - erytrosin (E-127) fargestoff [Merck Index, 11. utgave, 1989, Rahway, N.J., USA].

På den annen side tilveiebringes i en spesiell og alternativ utførelsesform av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse dispergerbare tabletter av cefaclor som også omfatter et par av forbindelser som frembringer en brusende effekt. Ved å anvende det brusende paret kan tablettens desintegreringshastighet økes. Generelt består et brusende par av en brusefremkallende basis, så som et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -bikarbonat og en syre som ved reaksjon med den brusende basisen produserer karbondioksyd. I fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan et hvilket som helst av de brusende parene som normalt anvendes for å fremstille brusende tabletter anvendes, fortrinnsvis det som består av sitronsyre og kalsiumkarbonat.

Cefaclorformuleringene som anvendes ved fremgangsmåten ifølgeforeliggende oppfinnelse kan fremstilles lett ved å sike egnede mengder av de forskjellige eksipiensene og koadjuvansene og plassere dem i en egnet blander. Den aktive bestanddelen tilsettes deretter og blandes inntil homogenitet, for å gi et fritt flytende pulver.

Disse formuleringene kan anvendes for å fremstille dispergerbare tabletter inneholdende cefaclor som aktiv bestanddel.

5

Som allerede angitt spiller fremstillingsfremgangsmåten for tabletten en meget viktig rolle ved utformingene av det farmasøytiske preparatet. Dannelsen av tablettomhyllingen kan ifølge kjent teknikk være basert på et granulat (et agglomerert materiale fremstilt av pulverpartikler hvortil et bindemiddel er tilsatt), eller ifølge oppfinnelsen på en på forhånd ubehandlet pulverblanding (direkte kompresjon). Koadjuvanter velges i henhold til den valgte teknikken. Fordi dispergerbare tabletter er meget følsomme for damp og deres stabilitet ødelegges ved granuleringsoperasjoner er direkte kompresjon, ifølge oppfinnelsen, den foretrukne teknikken, idet det er den som gir de fleste fordelene: på den ene siden er fremstillingen rask, idet den verken avhenger av granulering eller tørking og på den andre siden unngås mulig nedbrytning (på grunn av hydrolyse) av den aktive bestanddelen under granulering. Faren for forurensning er også redusert. Imidlertid er kanskje den mest viktige fordel at direkte komprimerte tabletter normalt desintegrerer raskere enn de som er fremstilt ved våtgranulering som krever tilsetning av bindemidler som retarderer desintegreringshastigheten.

20
25

Selv om direkte kompresjon kan forårsake noen ulemper, så som problemer med uniformitet av blanding og dosering, fluiditet og kompressibilitet, oppsto overraskende ingen av disse problemene med preparatene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Tablettene varierte derimot meget lite i vekt og innhold av aktiv bestanddel. Kompressibilitet var akseptabel og tablettthårdhet var innenfor de påkrevde grensene.

30
35

Dispergerbare tabletter inneholdende cefaclor kan fremstilles ved standard prosesser, f.eks. i en konvensjonell rotasjons- eller eksentrisk kompresjonsmaskin som komprimerer det fremstilt og siktede farmasøytiske preparatet tilført til maskinen.

Dispergerbare tabletter inneholdende cefaclor tilveiebragt ved fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse er faste, ment for oral anvendelse, av uniformt utseende, og med tilstrekkelig mekanisk styrke til å tåle mulig skade ved lagring og transport. Den aktive bestanddelen er fordelt jevnt i den farmasøytiske formen og desintegreringshastigheten i vann er høy (innenfor 3 minutter i vann ved 19°C-21°C). Tilsvarende er nivået for desintegrasjon (eller finhet av partiklene hvori produktet desintegrerer) egnet, og i tråd med kravene i forskjellige Pharmacopeas.

Anvendelsen av dispergerbare tabletter inneholdende cefaclor tilveiebringer en rekke fordeler sammenlignet med kjente og vanlige former for administrering av denne aktive bestanddelen, innbefattende følgende:

- De er egnede for behandling av pasienter med vanskeligheter ved å fordøye faste former.
- De kan anvendes av diabetiske pasienter siden de ikke inneholder sakkarose.
- Dosering er fleksibel og rimelig nøyaktig etter oppløsning i vannvolumet ønsket av pasienten.
- De resulterende oppløsningene er av egnede organoleptiske egenskaper, akseptable for pasienter.
- Deres form, størrelse og redusert volum gjør det mulig å fremlegge dem i blisterform, hvilket er en fordel for pasienten, idet det øker lettheten ved håndtering og baring, for å sikre at pasienten fullfører behandlingen, derved økes virkningsfullheten av behandlingen; og
- Det foreligger mindre fare for utilsiktet forgiftning på grunn av overdose, hvilket gjør dem mindre farlige, spesielt for barn.

De følgende, ikke-begrensede eksemplene, illustrerer spesifikke utførelsesformer av oppfinnelsen. Eksemplene anvender tørr flytende stivelse [GORMASO], krospovidon ("KOLLIDON CL") [BASF] og mikrokrySTALLINSK cellulose ("AVICEL PH102") [FMC FORET]. Akryliske derivater av både høy og middels viskositet består av en kopolymer av metakrylsyre og metylmetakrylat i et forhold på ca. 7:3, fremstilt ved ROHM PHARMA. Forskjellen mellom de to typene akryliske derivater skyldes den forskjellige viskositeten av gelen de danner.

EKSEMPEL 1

Dispergerbare tabletter ble fremstilt av følgende farmasøytiske formulering:

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	37,35
Glykolatnatriumstivelse	70,00	5,00
20 CMC*, "AVICEL PH102"	612,99	43,78
Stearyl-natriumfumarat	14,00	1,00
Kolloidalt silisiumdioksyd	70,00	5,00
Aspartam	10,00	0,71
Jordbærsmak	50,00	3,58
25 Vannfri sitronsyre	50,00	3,58

*CMC MikrokrySTALLINSK cellulose

Proessen begynner med veiing av alle råmaterialene separat og deretter sikting av disse som en sikkerhetsforanstaltning. Etter sikting, plasseres hjelpestoffene i en egnet blander, cefaclor tilsettes deretter og gjenblandes inntil homogenitet.

De blandede pulverne føres flere ganger gjennom en 0,7 mm mesh sikt. Kompresjon følger, med periodiske kontroller under prosessen idet resultatene som er oppnådd noteres på de medfølgende kontrollkortene. Pulveret flyter tilfredsstill-

lende og komprimeres uten vanskeligheter. Ved avslutningen av prosessen tas representative prøver for analyse (fra begynnelsen, midten og slutten av satsen) ved å anvende en statistisk prøvetakningsprosedyre.

5

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1400 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 14 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 7 Kgf

10

Høyde: ca. 5,6 mm

Diameter: 17,15 mm

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Utseende: hvitt med noen transparente overflateflekker

Smak: behagelig (relativt nøytral)

15

Suspensjon: etter desintegrering og risting, forblir i suspensjon ca. 2 minutter.

EKSEMPEL 2

20

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	41,84
25 Glykolatnatriumstivelse	62,50	5,00
CMC*, "AVICEL PH102"	544,49	43,56
Stearylatriumfumarat	12,50	1,00
Kolloidalt silisiumdioksyd	62,50	5,00
Aspartam	5,00	0,40
30 Jordbærsmak	40,00	3,20
*CMC Mikrokrystallinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1250 mg $\pm$ 5%

35

Vekt av 10 tabletter: 12,5 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 7,8 Kgf

Høyde: ca. 5,5 mm

Diameter: 17,15 mm

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Smak: behagelig (relativt nøytral)

5 Suspensjon: etter desintegrering og risting, forblir i suspensjon i ca. 2 minutter.

EKSEMPEL 3

10 Dispergerbare tabletter blir fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	41,84
Glykolatnatriumstivelse	62,50	5,00
15 CMC*, "AVICEL PH102"	574,49	45,96
Stearylatriumfumarat	12,50	1,00
Kolloidalt silisiumdioksyd	12,50	1,00
Natriumsakkarin	5,00	0,40
Jordbærlukt	60,00	4,80
20 *CMC Mikrokrystallinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1250 mg ± 5%

Vekt av 10 tabletter: 12,5 g ± 3%

25 Hårdhet: 8 Kgf

Høyde: ca. 5,2 mm

Diameter: 17,15 mm

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Utseende: hvitaktig

30 Smak: behagelig

Suspensjon: etter desintegrering og risting, forblir i suspensjon ca. 2 minutter.

EKSEMPEL 4

35 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,00	41,84
	Glykolatnatriumstivelse	62,50	5,00
5	CMC*, "AVICEL PH102"	562,00	44,96
	Stearyl natriumfumarat	12,50	1,00
	Kolloidalt silisiumdioksyd	12,50	1,00
	Natriumsakkarin	5,00	0,40
	Jordbærlukt	60,00	4,80
10	Titandioksyd	12,50	1,00
	*CMC Mikrokrystallinsk cellulose		
	Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:		
	Individuell tablettvekt: 1250 mg $\pm$ 5%		
	Vekt av 10 tabletter: 12,5 g $\pm$ 3%		
15	Hårdhet: 10 Kgf		
	Høyde: ca. 5,1 mm		
	Diameter: 17,15 mm		
	Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter		
	Utseende: hvitaktig		
20	Smak: behagelig		
	Suspensjon: etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).		

EKSEMPEL 5

- 25 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	45,49
Glykolatnatriumstivelse	115,00	10,00
Tørr flytende stivelse	445,00	38,70
5 Stearyl­natriumfumarat	6,25	0,54
Kolloidalt silisiumdioksyd	6,25	0,54
Natriumsakkarin	3,00	0,27
Jordbærduft	45,00	3,92
Titandioksyd	6,25	0,54

10 Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1149,76 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,5 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 8 Kp

15 Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): 0,9%

Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

Suspensjon: etter desintegrering og risting, synes å forbli
20 i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 6

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farma-
søytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet
25 i eksempel 1.

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	48,29
Glykolatnatriumstivelse	163,00	15,05
30 CMC*, "AVICEL PH102"	345,00	31,85
Stearyl­natriumfumarat	5,60	0,52
Kolloidalt silisiumdioksyd	2,20	0,20
Natriumsakkarin	3,00	0,28
Jordbærduft	38,00	3,51
35 Titandioksyd	3,30	0,30

*CMC MikrokrySTALLinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1083,11 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 10,8 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 8-9 Kgp

5 Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): 0,8%

Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

10 Suspensjon: etter desintegrering og risting, synes å forbli
i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 7

15 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet
i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,01	45,88
	Glykolatnatriumstivelse	163,00	14,30
20	Natriumkarboksymetylcellulose	120,00	10,53
	CMC*, "AVICEL PH102"	275,00	24,13
	Stearyl natriumfumarat	5,60	0,49
	Kolloidalt silisiumdioksyd	6,00	0,53
	Natriumsakkarin	2,00	0,17
25	Jordbærduft	42,00	3,68
	Titandioksyd	3,30	0,29

*CMC Mikrokrystallinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

30 Individuell tablettvekt: 1139,91 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,4 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 8-9 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): 0,8%

35 Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

Suspensjon: etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 8

- 5 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
10	Cefaclor	523,01	45,88
	Glykolatnatriumstivelse	110,01	9,65
	Kalsiumkarbonat	14,02	1,23
	Vannfri sitronsyre	40,01	3,51
	CMC*, "AVICEL PH102"	390,02	34,21
15	Stearyl­natriumfumarat	5,59	0,50
	Kolloidalt silisiumdioksyd	11,97	1,05
	Natriumsakkarin	2,05	0,18
	Jordbærduft	40,01	3,50
	Titandioksyd	3,31	0,29
20	*CMC Mikrokrystallinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1140 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,4 g $\pm$ 3%

- 25 Hårdhet: 9-10 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): 0,6%

Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

30

EKSEMPEL 9

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

35

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,01	46,10
	Glykolatnatriumstivelse	171,00	15,07
	CMC*, "AVICEL PH102"	345,00	31,35
5	Stearyl­natriumfumarat	17,10	1,50
	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,50
	Natriumsakkarin	2,28	0,21
	Jordbærduft	39,90	3,52
	Titandioksyd	8,55	0,75
10	*CMC Mikrokrystallinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1134,62 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,3 g $\pm$ 3%

15 Hårdhet: 12,8 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

20 Suspensjon: Etter integrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 10

25 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,01	46,10
30	Glykolatnatriumstivelse	171,00	15,07
	CMC*, "AVICEL PH102"	355,68	31,35
	Stearyl­natriumfumarat	17,10	1,50
	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,50
	Aspartam	2,28	0,21
35	Jordbærduft	39,90	3,52
	Titandioksyd	8,55	0,75
	*CMC Mikrokrystallinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1134,62 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,3 g $\pm$ 3%

5 Hårdhet: 12,8 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

10 Suspensjon: Etter integrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 11

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,01	45,96
20	Glykolatnatriumstivelse	205,20	18,03
	CMC*, "AVICEL PH102"	324,90	28,55
	Stearylatriumfumarat	17,10	1,50
	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,50
	Natriumsakkarin	2,28	0,20
25	Jordbærduft	39,90	3,51
	Titandioksyd	8,55	0,75

*CMC Mikrokrystallinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

30 Individuell tablettvekt: 1138,04 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,4 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 13,0 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

35 Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

Suspensjon: Etter integrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 12

- 5 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
10	Cefaclor	523,01	45,96
	Glykolatnatriumstivelse	228,00	20,03
	CMC*, "AVICEL PH102"	302,10	26,55
	Stearyl-natriumfumarat	17,10	1,50
	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,50
15	Natriumsakkarin	2,28	0,20
	Jordbærduft	39,90	3,51
	Titandioksyd	8,55	0,75

*CMC MikrokrySTALLINSK cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

- 20 Individuell tablettvekt: 1138,04 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,4 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 10,7 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

- 25 Utseende: hvitaktig

Smak: behagelig

Suspensjon: Etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

30 EKSEMPEL 13

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,01	46,66
	Akrylisk derivat (middels viskositet)	114,00	10,17
5	CMC*, "AVICEL PH102"	399,00	35,60
	Stearyl­natriumfumarat	17,10	1,50
	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,50
	Natriumsakkarin	2,28	0,21
	Jordbærduft	39,90	3,56
10	Titandioksyd	8,55	0,76

*CMC Mikrokrystallinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1120,94 mg $\pm$ 5%

15 Vekt av 10 tabletter: 11,2 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 12,27 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

Utseende: hvitaktig

20 Smak: behagelig

Suspensjon: Etter integrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 14

25 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
30	Cefaclor	523,01	46,26
	Akrylisk derivat (høy viskositet)	114,00	10,08
	CMC*, "AVICEL PH102"	399,00	35,30
	Stearyl­natriumfumarat	17,10	1,51
35	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,51
	Natriumsakkarin	3,42	0,30
	Jordbærduft	39,90	3,53

Titandioksyd 17,10 1,51
 *CMC Mikrokrystallinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

5 Individuell tablettvekt: 1130,63 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,3 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 13,65 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Utseende: hvitaktig

10 Smak: behagelig

Suspensjon: Etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 15

15 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
20	Cefaclor	523,01	46,11
	Akrylisk derivat (høy viskositet)	114,00	10,05
	CMC*, "AVICEL PH102"	399,00	35,17
	Stearylatriumfumarat	17,10	1,51
25	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,51
	Natriumsakkarin	4,10	0,36
	Jordbærduft	39,90	3,52
	Titandioksyd	17,10	1,51
	Erytrosin	3,00	0,26
30	*CMC Mikrokrystallinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1134,31 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,3 g $\pm$ 3%

35 Hårdhet: 13 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

Utseende: blek rosa farge

Smak: behagelig

Suspensjon: Etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

5

EKSEMPEL 16

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

10

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	46,24
Akrylisk derivat (høy viskositet)	114,00	10,08
15 CMC*, "AVICEL PH102"	400,00	35,07
Stearyl­natriumfumarat	17,10	1,51
Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,51
Natriumsakkarin	4,10	0,36
Jordbærduft	40,00	3,53
20 Gul F, D og C nr. 6	4,00	0,35
Erytrosin	4,00	0,35

*CMC Mikrokrystallinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

25

Individuell tablettvekt: 1131,31 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,3 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 15,74 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

30

Utseende: blek rosa farge

Smak: behagelig

Suspensjon: Etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

35

EKSEMPEL 17

Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

5

<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
Cefaclor	523,01	46,48
Akrylisk derivat (høy viskositet)	114,00	10,13
10 CMC*, "AVICEL PH102"	400,00	35,34
Stearylnatriumfumarat	17,10	1,52
Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,52
Natriumsakkarin	4,10	0,36
Jordbærduft	40,00	3,56
15 Erytrosin	10,00	0,89

*CMC Mikrokrystallinsk cellulose

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1125,31 mg $\pm$ 5%

20 Vekt av 10 tabletter: 11,2 g $\pm$ 3%

Hårdhet: 15 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

Utseende: blek rosa farge

25 Smak: behagelig

Suspensjon: Etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

EKSEMPEL 18

30 Dispergerbare tabletter ble fremstilt fra følgende farmasøytiske formulering, ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>Komponenter</u>	<u>Vekt (mg)</u>	<u>Vekt-%</u>
	Cefaclor	523,01	46,48
	Krospovidon	114,00	10,13
	CMC*, "AVICEL PH102"	400,00	35,34
5	Stearyl­natriumfumarat	17,10	1,52
	Kolloidalt silisiumdioksyd	17,10	1,52
	Natriumsakkarin	4,10	0,36
	Jordbærduft	40,00	3,56
	Erytrosin	10,00	0,89
10	*CMC MikrokrySTALLinsk cellulose		

Dispergerbare tabletter ble oppnådd med følgende egenskaper:

Individuell tablettvekt: 1125,31 mg $\pm$ 5%

Vekt av 10 tabletter: 11,2 g $\pm$ 3%

15 Hårdhet: 14,78 Kp

Desintegrering i vann ved 19°C-21°C: < 3 minutter

Sprøhet (10 tabletter): < 0,5%

Utseende: blek rosa farge

Smak: behagelig

20 Suspensjon: Etter desintegrering og risting, synes å forbli i suspensjon i et langt tidsrom (ca. 30 minutter).

25

30

35

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av en dispergerbar tablett, karakterisert ved at en farmasøytisk formulering omfattende cefaclor som aktiv ingrediens i en mengde mellom 35 og 50 vekt-% av den samlede formuleringsvekten, og egnede hjelpestoffer og koadjuvanter, inklusiv et sprengmiddel valgt fra glykolatnatriumstivelse, akrylderiva-
10 ter, blandinger av glukolatnatriumstivelse og karboksymetylcellulose, krosprovidon, og også inklusiv et smøremiddel og et fortynningsmiddel valgt fra mikrokrystallinsk cellulose, tørr flytende stivelse og blandinger herav, formes til en tablett ved direkte kompressjon.

2.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at de egnede hjelpestoffer og koadjuvanter ytterligere omfatter anti-adhesjonsmidler, søtningsstoffer, duftstoffer og, eventuelt, smaksstoffer, opakiseringsmidler og fargestoffer.

3.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at sprengmidlet er krosprovidon.

4.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at formuleringen omfatter glykolatnatriumstivelse i en mengde mellom 5 og 21 vekt-% av den samlede formuleringsvekten.

5.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at formuleringen omfatter akrylsyrederivater i en mengde på ca. 10 vekt-% av den samlede formuleringsvekten.

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter krosprovidon i en mengde på
ca. 10 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

5

7.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter en blanding av (i)
glykolatnatriumstivelse i en mengde på ca. 14 vekt-% av
10 samlet formuleringsvekt, og (ii) karboksymetylcellulose i en
mengde på ca. 10 vekt-% av samlet formuleringsvekt, som
sprengmiddel.

8.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter mikrokrystallinsk cellulose
i en mengde mellom 24 og 46 vekt-% av samlet formulerings-
vekt.

20 9.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den mikrokrystallinske cellulose har en gjennom-
snittlig partikkelstørrelse på ca. 90 mikrometer.

25 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter tørr flytende stivelse i en
mengde på ca. 39 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

30 11.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter stearylnatriumfumarat som
smøremiddel, i en mengde på mindre enn 2 vekt-% av samlet
formuleringsvekt.

35

12.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter kolloidalt silisiumdioksyd
som anti-adhesjonsmiddel, i en mengde på mindre enn 5 vekt-%
5 av den samlede formuleringsvekten.

13.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter aspartam, natriumsakkarin
10 eller deres blandinger som søtningsmiddel, i en mengde på
mindre enn 1 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

14.

Fremgangsmåte ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t
15 v e d at formuleringen omfatter natriumsakkarin i en mengde
mellom 0,1 og 0,4 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

15.

Fremgangsmåte ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t
20 v e d at formuleringen omfatter aspartam i en mengde mellom
0,2 og 0,7 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

16.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
25 v e d at formuleringen omfatter en jordbærduft, i en mengde
på mellom ca. 3 og 5 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

17.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
30 v e d at formuleringen omfatter vannfri sitronsyre som
smaksmiddel, i en mengde mellom 2 og 4 vekt-% av samlet
formuleringsvekt.

18.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter titandioksyd som opakise-

ringsmiddel, i en mengde på mindre enn 2 vekt-% av samlet formuleringsvekt.

19.

5 Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter Red F, D og C nr. 3-
erytrosin som fargestoff, i en mengde på mindre enn 1 vekt-%
av samlet formuleringsvekt.

10 20.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formuleringen omfatter et par av forbindelser som
frembringer en brusende effekt.

15 21.

Fremgangsmåte ifølge krav 20, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det brusende paret består av sitronsyre og
kalsiumkarbonat.

20

25

30

35