



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320908

(13) B1

(51) Int Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20021394	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.09.18 PCT/GB00/03598
(22)	Inng.dag	2002.03.20	(85)	Videreføringsdag	2002.03.20
(24)	Løpedag	2000.09.18	(30)	Prioritet	1999.09.21, GB, 9922271
(41)	Alm.tilgj	2002.03.20			
(45)	Meddelt	2006.02.13			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB , 15185 SÖDERTÄLJE, SE			
(72)	Oppfinner	Daniel Boyd Brown, Wilmington, DE, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Granulformulering, fremgangsmåte til fremstilling derav, anvendelse derav for behandling av sykdommer, samt pose som inneholder formuleringen.		
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen		
(57)	Sammendrag			

Granulformulering av quetiapin og farmasøytisk akseptabel salt derav, fremstilling derav og anvendelse derav ved behandling av sykdommer i sentralnervesystemet slik som psykotiske sykdomstilstander inkludert schizofreni.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny granulformulering innbefattende 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (i det følgende referert til som "midlet"), fremgangsmåte for fremstilling derav, og anvendelse derav, samt en pose som inneholder formuleringen.

5 Oppfinnelsen angår spesielt en formulering som lett lar seg suspendere eller oppløse i vandige media.

"Midlet" kan benyttes til å behandle sykdommer i sentralnervesystemet slik som psykose. Et spesielt eksempel på "midlet" er quetiapinfumarat (solgt under
10 varebetegnelsen Seroquel®). Quetiapinfumarat har blitt markedsført i en rekke år for behandling av schizofreni og beslektede sykdomstilstander. Betydelig mengde litteratur beskriver hvordan quetiapinfumarat skal benyttes. Spesifikke referanser for fremstillingen og anvendelsen av "midlet" er europeisk patentsøknad EP 240.228 og 282.236, US-patent 4.879.288 og international patentsøknad WO 97/45124.

15

Quetiapinfumarat markedsføres som en tablett. Selv om leger, sykepleiere og andre omsorgspersoner forsøker å forsikre seg om at pasienten tar tablett(e), så er det når det gjelder psykotiske pasienter ofte et problem at pasienter vegrer seg for å ta dem. Pasienten kan for eksempel gjemme tablett(e) i munnen hvilket resulterer i at en
20 dosering utelates. Unnfallenhetsproblemer ville kunne reduseres dersom "midlet" kunne administreres i form av en oral oppløsning eller suspensjon. En oral oppløsning eller suspensjon har den ytterligere fordel at den er lettere å svelge og således en bedre administrasjons-metode for de pasienter som har problemer med å svelge tabletter.

25

For å unngå problemer med at "midlet" forringes, tilveiebringes formuleringen ifølge oppfinnelsen som granuler med lavt fuktighetsinnhold som lett lar seg oppløse eller suspendere i vandige media før administrering. Granulene er også frittstrømmende hvilket muliggjør ensartet fylling og tømning av poser ("sachets") slik at en nøyaktig dose av det terapeutiske produktet kan administreres.

30

Forskjellige formuleringer av "midlet" med lavt fuktighetsinnhold ble fremstilt, men funnet å være uegnet fordi granulene enten var for harde og derfor ikke lett lot seg dispergere, eller ikke var frittstrømmende og ble kompaktert ved henstand eller vibrering.

35

Det ble i foreliggende sammenheng funnet en granulformulering av "midlet" som var frittstrømmende og likevel også overraskende lett lot seg oppløse eller suspendere i

vandige media. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en granulformulering av "midlet" som er frittstrømmende og lett lar seg oppløse eller suspendere i vandige media. Det bør for eksempel være egnet for administrering innenfor tidsskalaen for personen som administrerer dosen. Den bør typisk være egnet for administrering i løpet av mindre enn 15 minutter, fortrinnsvis mindre enn 5 minutter og mer foretrukket i løpet av mindre enn 2 minutter.

Spesielt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en granulformulering innbefattende 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperaziny]dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et bindemiddelsom er oppløselig i mindre enn 10 deler vann pr 1 del bindemiddel, hvor granulene har et bulkdensitetsområde på 0,15g/ml til 0,60 g/ml og et tapdensitets-område på 0,20g/ml til 0,70g/ml og hvor 80% av granulene er i størrelsesområdet 75 til 850 µm.

Preparatet, de fysikalske egenskapene og de nyttige farmakologiske egenskapene til "midlet" er beskrevet i publiserte europeiske patenter EP 240.228 og 282.236, samt i US-patent 4.879.288, og det vises til disse publikasjonene med henblikk på detaljer.

"Midlet" er fortrinnsvis 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperaziny]dibenzo [b,f][1,4]tiazepin eller et meget vannoppløselig farmasøytisk akseptabelt salt derav. Mer foretrukket er "midlet" 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperaziny]dibenzo [b,f][1,4]tiazepin eller et dihydroklorid-, maleat-, sitrat- eller et fumaratsalt derav. Mest foretrukket er "midlet" quetiapinfumarat (Seroquel).

Et bindemiddel som er fritt eller meget vannoppløselig er et bindemiddel som oppløses i mindre enn 10 deler vann pr. 1 del bindemiddel beregnet på vekt og innbefatter maltodekstrin, mannitol, xylitol, pregelatonstivelse, sukrose eller poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)etylen] (povidone). Bindemidlet oppløses fortrinnsvis i mindre enn 1 del vann pr. 1 del bindemiddel.

Det meget vannoppløselige bindemidlet er fortrinnsvis maltodekstrin.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fortrinnsvis en granulformulering innbefattende Seroquel® og maltodekstrin, hvor granulene har et bulkdensitetsområde på 0,15g/cm³ til 0,60g/cm³ og et tapdensitetsområde på 0,20 g/cm³ til 0,7g/cm³ og hvor 80% av granulene er i størrelsesområdet 75 til 850µm.

Bulkdensitet er desiteten til et frittstrømmende pulver. Tapdensitet er densiteten til pulveret etter at det har blitt vibrert eller banket lett på en overflate flere ganger.

Bulkdensitet bestemmes ved helling av et volum på 100ml pulver i en gradert sylinder og måling av pulverets vekt. Tapdensitet bestemmes ved anbringelse av den samme
 5 sylinderen, inneholdende nevnte 100ml pulver som benyttet for måling av bulkdensiteten, på en apparatur som hever og sender sylinderen 200 ganger (heve- og senkeamplituden i denne standardtesten er 1,3cm (0,5 tommer)). Pulverets nye volum måles og siden vekten av pulveret allerede er kjent, kan tapdensiteten beregnes.

10 Granulene har fortrinnsvis et bulkdensitetsområde på 0,261g/ml til 0,400g/ml; spesielt 0,261g/ml til 0,368g/ml.

Granulene har fortrinnsvis et tapdensitetsområde på 0,342g/ml til 0,500g/ml; spesielt 0,342g/ml til 0,464g/ml.

15

Granulene med de ønskede bulkdensitets-, tapdensitets- og størrelsesområde-egenskapene kan dannes ved bruk av en fluidisertsjiktprosess. Fluidisertsjiktprosessen involverer fluidisering av komponentene i formuleringen på et luftsjikt, tilsetning av vann og deretter tørking. Komponenter i formuleringen kan alternativt tilsettes som en
 20 oppløsning eller suspensjon med vannet.

Ifølge et annet aspekt, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse følgelig en fremgangsmåte for fremstilling av en formulering som definert ovenfor som innbefatter:

- 25
- i) fludisering av én eller flere komponenter i et sjikt av luft i et fluidisert sjikt;
 - ii) tilsetning, til det fluidiserte sjiktet, av vann eventuelt inneholdende én eller flere komponenter;
 - iii) tørking.

30

"Midlet" og bindemidlet som er fritt eller meget vannoppløselig og andre komponenter fluidiseres på luftsjiktet.

35 Fluidisertsjiktprosessen er velkjent innen teknikken, se for eksempel Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation I. Effect of sprau angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, Arc. Pharm. Chemi Sci. Ed. 5, 1977, 51-60; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Branulation II.

Estimation of Drople Size of Atomized Binder Solution, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 5, 1977, 178-193; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation III. Effect of Inlet Air Temperature and Liquid Flow Rate on Granule Size and Size Distribution. Control of Moisture Content on Granules in the Drying Phase, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 6, 1978, 1-13; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation IV. Effects of Binder Solution and Atomization on Granule size distribution, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 6, 1978, 14-25; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation V. Factors Affecting Granule Growth, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 6, 1978, 69-82; Kawai S., Granulation and Drying of Powdery or Liquid Materials by Fluidized Bed Technology, Drying technology, 11(4), 1993, 719-731; and Kokubo H., Sunada H., Effect of Process Variable on the Properties and Binder Distribution of Granules Prepared in a Fluidized Bed, Chem. Pharm. Bull. 45(6), 1997, 1069-1072.

Granulers størrelse og densitet kan påvirkes ved endring av betingelser slik som temperatur, forstøvningslufttrykk, prosessluftvolum og vanntilsetningspray-hastighet benyttet i fluidisertsjiktprosessen. En nøkkelparameter som påvirker granulenes egenskaper er dette fuktighetsnivået resulterer fra det fuktighetsnivået som bygges opp i det fluidiserte sjiktet. Granuler med de ønskede egenskapene kan oppnås ved endring av fuktighetsnivået som bygges opp i det fluidiserte sjiktet ved bruk av standardmetoden som er kjent innen teknikken inntil granuler med det passende størrelsesområdet og densitet er oppnådd. På en 15kg skala er for eksempel fuktighetsnivået i granulene normalt mellom 4 og 10%. Typiske betingelser på 15kg skalaen er en innløpslufttemperatur på 55-70°C, et forstøvningslufttrykk på 0,5 til 3,5 bar, et prosessluftvolum på 4248 til 6372 dm³/min (150 til 225 kubikkfot pr. minutt) og en vanntilsetningsprayhastighet på 100 til 150ml/min. Granuler med de ønskede fysikalske egenskapene kan også dannes ved bruk av betingelser utenfor disse områdene. På en større skala (225kg) ble for eksempel granuler ifølge oppfinnelsen fremstilt ved anvendelse av en innløpstemperatur på 55-80°C, et forstøvningslufttrykk på 1,0 til 3,0 bar, et prosessluftvolum på 45312 til 62304dm³/min (1600 til 2200 cfm) og en vanantilsetningsprayhastighet på 600 til 900ml/min.

I et foretrukket aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fluidisertsjiktprosess hvor fuktighetsinnholdet reguleres til oppnåelse av granuler med fuktighetsnivå i området 1,5 til 15%.

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse granuler med et fuktighetsnivå i området 1,5 til 15%, fortrinnsvis 3 til 10%, mer foretrukket 4 til 8%.

5 Fuktighetsnivået i det fluidiserte sjiktet leder fortrinnsvis til granuler som har et fuktighetsnivå i området 3 til 10%. Mer foretrukket leder fuktighetsnivået i det fluidiserte sjiktet til granuler som har et fuktighetsnivå i området 4 til 8%.

I et foretrukket aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fluidisertsjiktprosess hvor forstøvningslufttrykket er i området 0,5 til 3,5 bar, for eksempel 1,0 til 3,0 bar.

10

I et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en granulformulering innbefattende "midlet" og et bindemiddel som er fritt eller meget oppløselig i vann fremstilt ved en fluidisertsjiktprosess hvor fuktighetsnivået i granulene før tørking er i området 1,5 til 15%.

15

I et foretrukket aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en granulformulering innbefattende "midlet" og et bindemiddel som er fritt eller meget oppløselig i vann fremstilt ved en fluidisertsjiktprosess hvor forstøvningslufttrykket er i området 0,5 til 3,5 bar, for eksempel 1,0 til 3,0 bar.

20

I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en granulformulering innbefattende "midlet" og et bindemiddel som er fritt eller meget oppløselig i vann, hvor granulene har et bulkdensitetsområde på 0,15g/ml til 0,60g/ml og et tapdensitetsområde på 0,20g/ml til 0,70g/ml og hvor 80% av granulene er i størrelses-
25 området 75 til 850µm; fremstilt ved en fluidisertsjiktprosess.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fortrinnsvis en granulformulering innbefattende Seroquel® og maltodekstrin hvor granulene har et bulkdensitetsområde på 0,15g/ml til 0,60g/ml og et tapdensitetsområde på 0,20g/ml til 0,70g/ml og hvor 80% av granulene
30 er i størrelsesområdet 75 til 850µm, fremstilt ved en fluidisertsjiktprosess.

Formuleringen inneholder fortrinnsvis et søtningsstoff eller søtningsstoffer for å forbedre dens smak. Egnede søtningsstoffer inkluderer aspartan, MagnaSweet®, sukrose, sakkarin, natriumsyklamat og asesultamkalium. Foretrukne søtningsstoffer er
35 aspartam og MagnaSweet®.

Andre eksipienter slik som suspenderingsmidler som er kompatible med "midlet" kan tilsettes til formuleringen for å øke den tidslengde som formuleringen forblir som en suspensjon i det vandige mediet. Eksempler på suspenderingsmidler inkluderer natriumstivelseglykolat, stivelse, guargummi og povidone. Det er i foreliggende sammenheng imidlertid funnet at formuleringen oppløses og forblir bemerkelsesverdig godt suspendert uten behov for suspenderings- eller fortykningsmidler og dette utgjør et annet aspekt ved oppfinnelsen. Eksempelvis danner 25 mg-granulformuleringen som beskrevet i eksemplene nedenfor overraskende en oppløsning i 30ml vann i løpet av ca. 15-20 sekunder. 150mg granulformuleringen som beskrevet i eksemplene nedenfor danner en suspensjon i 30ml vann i løpet av ca. 10 sekunder under forsiktig omrøring og forblir som en suspensjon i ca. 10 minutter. Den kan lett resuspenderes med forsiktig virvling i løpet av sekunder.

Overraskende nok er det ikke bare et suspenderingsmiddel generelt som ikke er nødvendig, men det har i foreliggende sammenheng også blitt oppdaget at det typiske suspenderingsmidlet, xantangummi, generelt ikke er egnet som suspenderingsmiddel i formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Formuleringen inkluderer fortrinnsvis ikke et suspenderingsmiddel.

Likeledes kan overflateaktive midler som er kompatible med "midlet", slik som polysorbater, glycerolmonooleat og sorbitanestere, tilsettes til formuleringen, men det er i foreliggende sammenheng blitt funnet at granulformuleringen virker godt uten at det er behov for slike.

Formuleringen inkluderer fortrinnsvis ikke et overflateaktivt middel.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fortrinnsvis en granulformulering bestående av 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, et bindemiddel som er fritt eller meget oppløselig i vann, og et søtningsstoff, hvor granulene har et bulkdensitetsområde på 0,15g/ml til 0,60g/ml og et tapdensitetsområde på 0,20g/ml til 0,70g/ml og hvor 80% av granulene er i størrelsesområdet 75 til 850µm. I et foretrukket aspekt er 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]tiazepin i form av et fumaratsalt.

Granulene ifølge foreliggende oppfinnelse lar seg lett oppløse eller suspendere i vandige media. Nevnte vandige media er nødvendigvis ikke vann, men inkluderer stoffer med et

tilstrekkelig vanninnhold, for eksempel frukt-/vegetabiliske safter, sauser eller puréer slik som desserter.

- PH-verdien til resulterende oppløsning/suspensjon er fortrinnsvis mellom pH4 og pH9.
5 Mer foretrukket er pH-verdien til resulterende oppløsning/suspensjon mellom pH5 og pH6.

Ifølge et annet aspekt angår oppfinnelsen en granulformulering som definert ovenfor enten oppløst eller suspendert i vandige media.

10

- Dosen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen som administrerer vil nødvendigvis bli variert ifølge prinsipper som er velkjent innen teknikken under hensyntagen til administrasjonsveien, behandlingsvarigheten, alvorligheten av den psykotiske tilstanden, pasientens størrelse og alder, virkningsgraden til den aktive komponenten og
15 pasientens respons til denne. En effektiv doseringsmengde av den aktive komponenten kan således lett bestemmes av legen etter en betraktning av alle kriterier og under anvendelse av den beste bedømmelse på pasientens vegne. Generelt vil forbindelsen bli administrert til et varmblodig dyr (slik som menneske) slik at det mottas en effektiv dose, generelt en daglig dose i området ca. 0,01 til ca. 40mg/kg kroppsvekt, ved oral
20 administrasjon blir den for eksempel generelt administrert i området ca. 0,1 til ca. 40mg/kg kroppsvekt.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen administreres fortrinnsvis i en styrke på ca. 25, 50, 100, 125 eller 150mg.

25

- Det vil forstås av fagfolk innen teknikken at formuleringen kan koadministreres med andre terapeutiske eller profilaktiske midler og/eller legemidler som ikke er medisinsk inkompatible dermed. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen viser generelt ikke noen indikasjon på åpenbar toksisitet i laboratorietestdyr ved tallrike multipler av den aktive
30 bestanddelens minimum effektive dose.

Ifølge et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes en granulformulering som definert ovenfor, for terapeutisk bruk.

- 35 Ifølge et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en anvendelse av en granulformulering som definert ovenfor til fremstilling av et medikament for

behandling av sykdommer i sentralnervesystemet slik som psykoser, spesielt schizofreni.

Oppfinnelsen omfatter også en pose som inneholder en granulformulering som definert
5 ovenfor.

Oppfinnelsen illustreres ytterligere ved de følgende ikke-begrensede eksemplene hvor temperaturer er uttrykt som grader Celsius. "Middel" fremstilles som beskrevet i publiserte europeiske patenter EP 240.228 eller 282.236, samt i US-patent 4.879.288.

10

Eksempler

Eksempel 1

Det ble fremstilt to formuleringer av forskjellig styrke. Den første inneholdt 25mg av
15 fri quetiapinbase (25mg-formuleringen) og den andre 150mg av fri quetiapinbase (150mg-formuleringen).

Formuleringssammensetningen er vist nedenfor:

Bestanddel	25mg (mg/dose)	150mg (mg/dose)
Quetiapin fumarat	28,8	172,7
Maltodextrin, NF	950,0	767,3
Aspartam, NF	21,2	30,0
MagnaSweet 135®		30,0
Renset vann, USP	q.s. (~186,0)	q.s. (~186,0)

20

Quetiapinfumarat er ekvivalent med 86,8% fri quetiapinbase. Renset vann ble sprayet i en tilstrekkelig mengde på en måte for tilveiebringelse av granuler med et fuktighetsinnhold på 5,6%.

25 Maltodextrin ble innkjøpt som Maltrin M-100 fra for eksempel Grain Processing Corporation. MagnaSweet 135® ble innkjøpt fra MAFCO Worldwide Corporation.

Formuleringene ble fremstilt ved bruk av fluidisert teknologi. En glatt GPCG-60-fluidisjiktprosessor benyttes på 15 kg- og 50 kg-skalaen. En glatt GBCG-300 fluidisertsjiktprosessor benyttes på 225 kg-skalaen. Fluidisertsjiktprosessen ble konfigurert for
30 toppspray-fluidisertsjiktgranulering og som vist nedenfor:

Apparat	Glatt GBCG-60	Glatt GPCG-300
Vannpumpe	Peristaltisk	Peristaltisk
Innløpsluft-duggpunkt	10°C	10°C
Åpningsstørrelse	1,2mm	1,5mm
Antall åpninger i dysehodet	3	6
Dysehøyde	#4	#4
Bunnsikt	100 mesh	100 mesh
Rystemodus	GBCG	GPCG
Rysteintervall	30 sek.	60 sek.
Rystevarighet	3 sek.	5 sek.

Følgende prosesseringsbetingelser ble benyttet:

Glatt GPCG-60

5

Prosesseringsparametere

Batch	Styrke	Innløps- Temp. (°C)	Prosessluft- Volum, dm ³ (cfm)	Forstøvningsluft- trykk (bar)	Pumperate(g/min) Vanntilsetnings- Sprayhastighet
a	25mg	65	24072 (850)	2,0	360
b	150mg	65	24072 (850)	2,0	360
c	150mg	65	24072 (850)	1,7	360
d	150mg	65	24072-21240 (850-750)	1,5	360

* cfm = kubikkfot per minutt

Glatt GPCG-300**Prosesseringsparametere**

Batch	Styrke	Innløps- Temp. (°C)	Prosessluft- Volum, dm³(cfm)	Forstøvningsluft- trykk (bar)	Pumperate(g/min) Vanntilsetnings- Sprayhastighet
a	25mg	~70	52392 (1850)	2,0	800
b	25mg	~70	52392 (1850)	2,0	800
c	150mg	~70	50976 (1800)	1,5	800
d	150mg	~70	50976 (1800)	1,5	800

- 5 Alle bestanddelene ble tilsatt til fluidiseringsjikt-granulatorbollen. Materialet ble deretter fluidisert. Etter ca. 2 til 3 minutter ble vann (186 ml per 1 gram av komponenter) sprayet inn i ekspansjonskammeret. Den totale prosesseringstiden for hver batch var mindre enn én time.

10 Resultater fra GPCG-60 (50 kg skala)

Batch	Siktanalysedata¹ - % Holdt tilbake							Densitet		Fuktighet²-	
	(µm)							(g/ml)		%	
	850	425	250	180	150	75	Panne	Bulk	Tap	EOS³	Slutt⁴
a	0,4	4,8	19,8	21,8	11,1	31,6	10,5	0,29	0,39	9,3	5,4
b	0,3	22,0	13,7	20,0	11,7	38,9	13,2	0,36	0,35	7,9	3,8
c	0,2	3,3	18,2	21,9	10,8	33,1	12,5	0,34	0,41	7,4	4,3
d	12,2	12,2	28,9	20,0	7,7	19,1	10,5	0,31	0,42	8,7	5,9

Resultater fra GPCG-300 (225 kg skala)

Batch	Siktanalysedata ¹ - % Holdt tilbake (µm)							Densitet (g/ml)		Fuktighet ² - %	
	850	425	250	180	150	75	Panne	Bulk	Tap	EOS ³	Slutt ⁴
a	2,8	13,1	33,4	23,8	10,1	13,1	3,8	0,26	0,35	6,2	6,0
b	1,7	12,2	32,9	25,3	9,9	15,7	2,3	0,26	0,28	7,5	6,7
c	2,5	17,6	33,6	19,5	9,5	11,3	6,0	0,36	0,42	6,7	5,3
d	5,8	23,9	32,7	17,2	8,3	8,0	4,1	0,29	0,37	7,4	6,6

5

¹Data generert ved bruk av 100 gram prøve prosessert i 5 minutter på et Tyler-siktrysteapparat.

²Fuktighet ble bestemt ved bruk av en Computrac Moisture Balance ved 105°C.

³Sprayslutt.

10 ⁴Fuktighetsnivå i granuler etter tørking.

Eksempel 2

Formuleringene fra eksempel 1 ovenfor fylles i poser ("sachets") på en konvensjonell måte.

P a t e n t k r a v

1.

Granulformulering, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den
5 innbefatter 11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]tiazepin
eller et farmasøytisk akseptabel salt derav og et bindemiddel som er oppløselig i mindre
enn 10 deler vann pr 1 del bindemiddel, hvor granulene har et bulkdensitetsområde på
0,15g/cm³ til 0,60g/cm³ og et tapdensitetsområde på 0,20g/cm³ til 0,70g/cm³ og hvor
80% av granulene er i størrelsesområdet 75 til 850µm.

10

2.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
11-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]tiazepin er i form av et
fumaratsalt.

15

3.

Formulering ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
nevnte bindemiddel som er oppløselig i mindre enn 10 deler vann pr 1 del bindemiddel,
innbefatter maltodextrin, mannitol, xylitol, pre-gelatinert stivelse, sukrose eller poly[1-
20 (2-okso-1-pyrrolidiny)etylen].

4.

Formulering ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
bindemidlet er maltodextrin.

25

5.

Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d a t bulkdensitetsområdet er 0,26g/cm³ til 0,400g/cm³
og at tapdensiteten er 0,342g/cm³ til 0,500g/cm³.

30

6.

Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k -
t e r i s e r t v e d a t den ytterligere innbefatter et søtningsstoff.

35

7.

Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k -
t e r i s e r t v e d a t fuktighetsnivået i granulene er mellom 1,5 og 15%.

8.

Formulering ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t fuktighetsnivået i granulene er mellom 4 og 8%.

5

9.

Fremgangsmåte for fremstilling av en formulering som definert i krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten innbefatter

- 10 i) fludisering av én eller flere komponenter i et sjikt av luft i et fluidisert sjikt;
- ii) tilsetning til det fluidiserte sjiktet av vann eventuelt inneholdende én eller flere komponenter;
- iii) tørking.

15 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 1-[4-[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]-1-piperaziny]dibenzo[b,f][1,4]tiazepin og et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bindemidlet som er oppløselig i mindre enn 10 deler vann pr 1 del bindemiddel fluidiseres på et sjikt av luft.

20

11.

Granulformulering ifølge krav 1, for terapeutisk bruk.

12.

25 Anvendelse av en granulformulering som definert i krav 1, i fremstillingen av et medikament for behandling av sykdommer i sentralnervesystemet, slik som psykoser, spesielt schizofreni.

13.

30 Pose, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den inneholder en granulformulering som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 8.