



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340570

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20041383	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.10.09 PCT/US2002/31530
(22)	Inng.dag	2004.04.02	(85)	Videreføringsdag	2004.04.02
(24)	Løpedag	2001.10.09	(30)	Prioritet	2001.10.09, US, 31530
(41)	Alm.tilgj	2004.06.01			
(45)	Meddelt	2017.05.15			
(73)	Innehaver	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, JP-101-8535 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Divyakant Desai, 19 Greenfield Drive North, US-NJ08550 WEST WINDSOR, USA Sanjeev Kothari, 99 Harvard Circle, US-NJ08540 PRINCETON, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Flash-smelte farmasøytisk oral doseringsformulering		
(56)	Anførte publikasjoner	US 5994348 A WO 9803064 A1 EP 1145711 A1		
(57)	Sammendrag			

Det tilveiebringes granuler for fremstilling av forbedrede flash-smelte farmasøytiske orale doseformer. I tillegg til ett eller flere medikamenter består granulene av en tilsetningsmiddel-kombinasjon bestående av et superdesintegreringsmiddel (av to eller flere midler valgt fra gruppen bestående av crospovidon, croscarmellose-natrium, natrium, natrium-stivelse-glykolat, lavsubstituert hydroksypropyl-cellulose eller pregelatinert stivelse), et dispergeringsmiddel, et distribueringsmiddel og et bindemiddel og kan også omfatte andre konvensjonelle bestanddeler så som søtnings- og smaksgivende midler. Foreliggende granuler er fordelaktige ved at de er stabile og kan fremstilles uten hjelp av løsningsmidler og uten behov for spesielle omgivelser eller håndtering. Doseformer, spesielt tabletter, fremstilt derfra på konvensjonelt utstyr desintegrerer i munnen på under omtrent 25 sekunder.

Foreliggende oppfinnelse angår flash-smelte farmasøytisk orale doseformer som raskt dispergeres i munnen.

Det finnes en rekke faste farmasøytiske doseformer som raskt oppløses eller desintegreres i et glass vann eller i mave-tarm-kanalen. Slike doseformer har vært kjent på området i mange år. De opplagte fordeler av hensiktsmessigheten av doseformer som vil oppløses eller bruse i vann for å frigjøre medikamenter er velkjente. Det terapeutiske behov for å få en oral doseform som raskt vil oppløses eller desintegreres i munnen for situasjoner hvor umiddelbar medisinerer er nødvendig og vann ikke er tilgjengelig har lenge vært erkjent.

Initielt må en distinksjon trekkes mellom flash-smelte doseformer og raskt desintegrerende doseformer. Førstnevnte skal oppløses eller desintegreres i munnen til pasienten på mindre enn ett minutt mens den sistnevnte er ment for primær oppløsning eller desintegrering innen 3 til 20 minutter i det sure mediet i magen eller en beholder med vann. Den kjente testen for raskt desintegrerende doseformer er desintegreringstiden i 0,1N saltsyre. Fagfolk på området vil forstå at kravet for formulering av doseformer for å møte disse kriterier nødvendigvis må være forskjellige siden betingelsene, spesielt pH, i munnen og maven er helt forskjellige. Viktigere er at tiden hvorved en doseform må oppløses eller desintegreres i munnen nødvendigvis er meget kortere enn i maven med det opplagte unntak for doseformer, f.eks. pastiller, som er spesifikt formulert for å oppløses langsomt i munnen.

En annen betraktning vanlig for de fleste, om ikke alle doseform-preparater ment for flash-smelte eller rask desintegrering, er behovet for å ta forholdsregler ved fremstilling, pakking, håndtering og lagring av de ferdige doseformer siden de har tendens til å være både hygroskopiske og skjøre. Doseformer avhengig av brusing for å fremme deres desintegrering er spesielt mottagelige for fuktighet og må være pakket med spesiell emballasje, korker, pakker med tørkemiddel.

Uansett slike potensielle problemer er det fortsatt et akutt behov for doseformer som raskt kan oppløses eller desintegreres med den opplagte fordel at en terapeutisk dose av medikamentet inneholdt deri blir tilgjengelig for absorpsjon på meget kort tid. I tillegg til fordelene med rask tilgjengelighet er

flash-smelte doseformer fordelaktige for administrering av medikamenter til pasienter så som de meget unge, de eldre, de umedgjørliche og de med en fysisk svekkelse som gjør det vanskelig om ikke umulig å svelge en intakt doseform. Flash-smelte doseformer er videre bekvemt for situasjoner hvor drikkevann ikke er lett tilgjengelig eller ønskelig. Medikamenter anvendelige for slike doseformer ville omfatte sedativer, hypnotiske midler, antipsykotika, bevegelsessyke-medisinering, milde stimulanter så som koffein.

Fagfolk på området er klar over at det er to basiske formuleringskonsepter kjent for fremstilling av raskt oppløselige/desintegrerende doseformer. Den første av disse, spesielt egnet for fremstilling av flash-smelte doseformer, er frysetørking hvor en kake eller plate blir fremstilt fra en frysetørket løsning eller suspensjon av medikament og egnede tilsetningsmidler i vann eller andre løsningsmidler. Slike plater oppløses meget raskt på tungen, dvs. innen omtrent ti sekunder, på grunn av en kombinasjon av høy affinitet for fuktighet som er et resultat av frysetørkingsprosessen og en meget høy porøsitet, som fremmer rask inntrenging av spytt. Mens slike doseformer raskt kan desintegreres/oppløses i munnen, lider frysetørkingsprosessen av mange ulemper, primært blant hvilke det er faktum at en løsning eller en stabil suspensjon av medikamentet må være dannet før den kan frysetørkes. Mens det ikke alltid er tilfellet, er typisk slike løsninger vandige og derfor ikke egnet for formulering av medikamenter sensitive for vann. Fremgangsmåten selv er typisk arbeidskrevende og tidskrevende. Til slutt har de resulterende doseformer, i tillegg til å være hygroskopiske, tendens til å være meget myke og krever derfor spesiell fuktighets- og støt-resistent pakking og krever forsiktig håndtering før administrering.

Den andre hovedteknologi anvendt ved fremstilling av raskt desintegrerende doseformer er basert på spesielle kvaliteter av sukkere så som mannitol, sorbitol i kombinasjon med superdesintegranter. Sistnevnte er tilsetningsmidler som er karakterisert ved en spesiell veke-kapasitet for å kanalisere vann inn i det indre av doseformen eller ved rask svelling i vann, som begge virker til å fremskynde desintegreringen. Det er også kjent å forbedre oppløsning av doseformer ved inklusjon av brusende kombinasjoner, typisk natriumbikarbonat og en svak syre, så som sitronsyre. Som angitt ovenfor

krever brusende preparater spesiell fuktighets-resistent pakking ettersom selv meget små nivåer av fuktighet kan være tilstrekkelig til å initiere brusingsreaksjon. Teknikker så som fluidisert sjikt granulering, er kjent som anvendelige ved fremstilling av slike preparater. Altfor ofte krever imidlertid

5 slike teknologier et spesifikt, meget dyrt anlegg omfattende spesielt håndteringsutstyr, kontrollerte fuktighetsomgivelser. Til tross for slike forholdsregler krever doseformer produsert ved slike teknikker typisk fuktighetsresistent pakking, og behov for å inkludere i pakningene eller kapslene fuktighetsabsorberende midler.

10 Et eksempel på en beskrivelse av innføring av super-desintegreringsmidler i doseform-preparater for å forbedre oppløsning er WO 98/030640, FMC Corporation. Det er beskrevet der at, med hensyn til kostnader, kan opptil 90% av en gruppe super-desintegreringsmidler omfattende kryssbundet cellulose, kryssbundet karboksymetylcellulose,

15 kryssbundet stivelse, croscarmellose-alkalimetallsalt, crospovidon, alkalimetallstivelse-glykolat erstattes av et med-desintegreringsmiddel. Omfattet blant den sistnevnte gruppe er naturlig diatomé-silika, et syntetisk vandig jordalkalimetallkalsiumsilikat og en porøs hydrofil zeolitt. Vektforholdet av super-desintegreringsmiddel til med-desintegreringsmiddel er angitt som fra 4: 1 til 1:

20 10, fortrinnsvis 2-1: 1. Det er ingen indikasjon på noen erkjennelse av fordeler som oppnås fra preparatet annet enn den opplagte betraktning av kostnadsbesparelse siden med-desintegreringsmidlene er mindre dyre og kombinasjonen er angitt å oppnå de ønskede resultater.

I motsetning beskriver japansk patent 10114655, Kyowa Hakko Kogyo

25 KK et preparat ment for rask oppløsning i maven som kan inneholde opptil 30 vekt% av et super-desintegreringsmiddel, så som crospovidon eller hydroksypropylcellulose, croscarmellose og opptil 30% av en nøytral eller basisk bestanddel omfattende magnesiumaluminium-metasilikat, kalsiumsilikat, et fosforsyresalt eller et metallhydroksyd. Doseformen er ment for

30 medikamenter som produserer en gel med sur pH.

US 5994348 A beskriver en farmasøytisk sammensetning inneholdende irbesartan alene eller i kombinasjon med et diuretika og tilveiebringer tabletter

med stor relativ andel av aktiv forbindelse samt utmerkede fukte og disintegreringsegenskaper.

WO 9803064 A1 tilveiebringer en sammensetning anvendbar som additiv for å øke disintegrasjonshastigheten av faste doseformer i aktive formuleringer.

5 EP 1145711 A1 angår flash-smelte farmasøytiske orale doseformer.

Det er en rekke andre eksempler på spesifikke preparater som anvender én eller flere av teknikkene eller mekanismene beskrevet ovenfor. For det meste har imidlertid de også én eller flere av de nevnte ulemper i noen grad, f.eks. er det vanskelig eller dyrt å produsere doseformer ved slike teknikker, de
10 resulterende doseformer er skjøre eller er sensitive for omgivelsesfaktorer så som fuktighet. Det er fortsatt behov for et preparat som demper eller eliminerer disse ulemper, og allikevel gir en flash-smelte doseform som vil desintegrere i munnen innen ca. 25 sekunder. Slike preparater er tilveiebragt ved foreliggende oppfinnelse.

15 Foreliggende oppfinnelse angår et spesielt aspekt og forbedring av flash-smelte preparater beskrevet i U. S. søknad nr. 09/547,948 innlevert 12. april 2000. Foreliggende oppfinnelse angår et spesielt aspekt av USSN 09/547,948 som forbedrer flash-smelte-preparatet beskrevet i nevnte søknad ved å forbedre bioekivalensen og stabiliteten av spesielle flash-smelte-preparater
20 beskrevet her. Spesielt er "Prototype II" beskrevet her ett eksempel på foreliggende forbedrede flash-smelte-preparatet hvor en kombinasjon av superdesintegreringsmidler blir anvendt for å forbedre bioekivalens og stabilitet.

Således tilveiebringes i henhold til en første utførelsesform av oppfinnelsen en flash-smelte farmasøytisk doseform som desintegrerer i
25 munnen på under 25 sekunder, omfattende et medikament, to superdesintegreringsmidler, et dispergeringsmiddel og et bindemiddel hvor nevnte medikament er aripiprazol og hvor nevnte dispergeringsmiddel er kalsiumsilikat og hvor nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose-natrium, hvor nevnte crospovidon utgjør fra ca. 6 til ca. 8
30 prosent etter vekt og nevnte croscarmellose-natrium fra ca. 2 til ca. 4 prosent etter vekt basert på den totale vekten av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet her hvor

nevnte dispergeringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 20 til ca. 70 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet her hvor
5 nevnte dispergeringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet her hvor nevnte kalsiumsilikat er orto-, meta- eller alfa- triklinisk kalsiumsilikat.

10 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte kalsiumsilikat omfatter en kombinasjon av alfa triklinisk kalsiumsilikat og minst én annen farmasøytisk kvalitet av kalsiumsilikat hvor nevnte alfa triklinisk kalsiumsilikat omfatter fra ca. 10% til ca. 90 vekt% av nevnte kombinasjon.

15 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte medikament omfatter fra 0,5 prosent til ca. 30 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse
20 tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte medikament omfatter fra 1 prosent til ca. 15 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor
25 nevnte superdesintegreringsmidler er omfattet i en mengde på fra ca. 9 til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over som videre omfatter et distribueringsmiddel.

30 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte distribueringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 1 til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte distribueringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 1,5 til ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

- 5 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte distribuerings-middel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller magnesiumaluminium-trisilikat.

- 10 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte bindemiddel er mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropyl-cellulose, etylcellulose, laktose, mannitol eller kalsiumfosfat.

- 15 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 30 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent
- 20 vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium, nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på fra 6 til 8 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og nevnte croscarmellose natrium er omfattet i en mengde på fra ca.
- 25 2 til ca. 4 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte distribueringsmiddel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller magnesiumaluminium-trisilikat omfattet i en mengde på fra ca. 1 til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

- I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse
- 30 tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 30 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$

til 210 m²/gm, romdensitet på 0,075 g/cm³ til 0,90 g/cm³, kompaktdensitet på 1,70 g/cm³ til 2,90 g/cm³ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er

5 crosopvidon og croscarmellose natrium, hvor nevnte crosopvidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte distribueringsmiddel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller

10 magnesiumaluminium-trisilikat omfattet i en mengde på fra ca. 10 til ca. 50 prosent etter vekt av nevnte binder basert på den totale vekt av nevnte doseform.

I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor

15 nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 20 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på 1,0 m²/gm til 210 m²/gm, romdensitet på 0,075 g/cm³ til 0,90 g/cm³, kompaktdensitet på 1,70 g/cm³ til 2,90 g/cm³ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent

20 vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crosopvidon og croscarmellose natrium og hvor nevnte crosopvidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose er omfattet i en mengde på ca. 3

25 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte distribueringsmiddel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller magnesiumaluminium-trisilikat omfattet i en mengde på fra ca. 10 til ca. 50 prosent etter vekt av nevnte binder basert på den totale vekt av nevnte doseform.

30 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte

dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium og hvor nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose natrium er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

10 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytisk doseform som beskrevet over hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 5 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium og hvor nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

25 I henhold til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes flash-smelte farmasøytiske doseform som beskrevet over, hvor nevnte medikament omfatter 2,50 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, crospovidon omfatter ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og nevnte croscarmellose natrium omfatter ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

30 Flash-smelte farmasøytiske doseformer ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved tørrgranulering av tilsetningsmidlene med medikamentet og egnede konvensjonelle bestanddeler, så som smaksgivende midler og søtningsmidler, uten anvendelse av noe som helst løsningsmiddel, for å danne

stabile granuler som lett kan presses til doseformer på konvensjonelt utstyr uten behov for spesielle håndterings-teknikker.

Det aktive medikamentet kan omfatte opptil ca. 30 vekt%, spesielt opptil ca. 15 vekt%, av preparatet, avhengig av mengden nødvendig for en terapeutisk effektiv dose og faktorer så som dets evne til å bli direkte granulert, mengden av smaksgivende/søtningsmidler nødvendige for å maskere smaken eller bitterheten derav. Det er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse å anvende medikamenter som er belagt for smak eller av andre grunner i foreliggende preparater forutsatt at belegget ikke griper inn i enten formuleringen eller desintegreringen av tablettene.

Egnede superdesintegreringsmidler omfatter crospovidon og croscarmellose-natrium. Crospovidon kan anvendes i store mengder uten å forårsake at preparat inneholdende det har tilbøyelighet til å danne gel.

Egnede dispergeringsmidler, også noen ganger referert til på området som anti-kakedannende midler, omfatter kalsiumsilikat orto, meta og alfa trikliniske former derav. Spesielt foretrukket er et krystallinsk alfa triklinisk kalsiumsilikat, kommersielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company som møter de følgende spesifikasjoner: $1,3 \text{ m}^2/\text{g}$ overflateareale; $0,63 \text{ g}/\text{cm}^3$ romdensitet; $2,90 \text{ g}/\text{cm}^3$ kompaktdensitet; og $<1\%$ vekt/vekt flyktige stoffer. Også spesielt foretrukket er et krystallinsk alfa triklinisk kalsiumsilikat, kommersielt tilgjengelig fra J. M. Huber Inc. , Tomita Pharmaceutical Co. , Aldrich Chemical Company som møter de følgende spesifikasjoner: $1,0$ til $15 \text{ m}^2/\text{g}$ overflateareale; $0,50$ til $0,63 \text{ g}/\text{cm}^3$ romdensitet; $2,40$ til $2,90 \text{ g}/\text{cm}^3$ kompaktdensitet; og $< 1\%$ vekt/vekt flyktige stoffer. En rekke farmasøytiske kvaliteter av kalsiumsilikat tilgjengelig fra andre leverandører, som vist i Tabell 1, er også funnet å produsere tilfredsstillende flash-smelte doseformer. Disse omfatter orto og meta former av kalsiumsilikat tilgjengelig fra Alfa-Aesar, syntetiske kalsiumsilikater Micro-cel C og Micro-cel E, tilgjengelig fra Celite Corp, Hubersorb 600 NF og Hubersorb 250 NF tilgjengelig fra J. M. Huber Corp og kombinasjoner av forskjellige kvaliteter derav. Disse produkter er funnet å dekke de følgende områder av spesifikasjoner for kalsiumsilikat: $1,0 \text{ m}^2/\text{g}$ til $210 \text{ m}^2/\text{g}$ overflateareale; $0,075 \text{ g}/\text{cm}^3$ til $0,90 \text{ g}/\text{cm}^3$ romdensitet; $1,70 \text{ g}/\text{cm}^3$ til $2,90 \text{ g}/\text{cm}^3$ kompaktdensitet; og $< 1\%$ til 14% vekt/vekt flyktige stoffer. Tabell 1 lister

opp de individuelle spesifikasjoner for hvert av materialene oppnådd fra leverandørene listet opp ovenfor.

Tabell 1.

5

Kilde	Beskrivelse	Overflate- areal m ² /g	Rom- densitet g/cm ³ (± s.d.)	Kompakt- densitet g/cm ³	Flyktige stoffer (% vekt/vekt)
Aldrich	CaSiO ₃ <200 mesh (krystallinsk alfa triklinisk)	1,3	0,627 (0,020)	2,934	0,50
Alfa Aesar	2CaO.SiO ₂ (krystallinsk, orto)	0,98	0,492 (0,003)	3,252	0,02
Alfa Aesar	CaSiO ₃ (krystallinsk, meta)	2,5	0,867 (0,009)	2,940	0,50
Celcite	Micro-cel E (krystallinsk)	90,4	0,094 (0,006)	2,596	0,94
Celite	Micro-cel C (amorf)	191,3	0,120 (0,006)	2,314	5,11
JM Huber	Hubersorb 250NF (amorf)	103,0	0,130 (0,008)	1,702	9,90
JM Huber	Hubersorb 600NF (amorf)	209	0,075 (<0,001)	2,035	13,8

Alfa triklinisk kalsiumsilikat blir i foreliggende preparater fordelaktig kombinert med minst én annen farmasøytisk kvalitet av kalsiumsilikat hvor alfa triklinisk form vil omfatte fra ca. 10% til ca. 90% etter vekt av kombinasjonen. I motsetning til dens anvendelse i konvensjonelle tableteringsformuleringer, er det betraktet uventet at dispergeringsmidlet, dvs. kalsiumsilikat, er den primære

10

konstituent av tilsetningsmiddel-kombinasjonen av foreliggende preparater siden det er generelt kjent av fagfolk på området som dårlig sammenpressbart.

Eksempler på egnede distribueringsmidler for tilsetningsmiddel-kombinasjonen av foreliggende preparater omfatter amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin, magnesiumaluminium-trisilikat.

Egnede bindemidler er de som også fungerer som et veke- eller distribuerings- middel ved at de virker til å fremme vann-inntak i doseformene fremstilt med dem. Egnede bindemidler omfatter karbohydrater så som, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropyl-cellulose, etylcellulose, stivelse, laktose og også, mannitol og kalsiumfosfat. Mikrokrystallinsk cellulose er kommersielt tilgjengelig som Avicel® PH (farmasøytisk kvalitet) fra FMC Corporation, Philadelphia, Pa. , spesielt Avicel®; PH 101, PH 102, PH 103, PH 112, PH 200, PH 301, PH 302 og Ceolus. Mikrokrystallinsk cellulose er også tilgjengelig fra Mendell, Penwest Company, Patterson, N. Y. , som Emcocel® 90M og Emcocel® 50M, som tilfredstillende kan anvendes.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde andre konvensjonelle bestanddeler funnet i lignende preparater kjent på området og kjent som godkjent for anvendelse i preparater som skal inntas i kroppen. Disse vil for eksempel omfatte naturlige og kunstige smaksmidler, polyoler så som mannitol, sorbitol, maltitol og xylitol, kunstige søtningsmidler så som, N- α -L-aspartyl-L-fenylalanin-1-metylester (aspartam) og 6-metyl-3,4-dihydro-1,2,3-oksotiazin-4(3H)-on-2,2-dioksyd, spesielt kaliumsaltet derav (acesulfam K), smakstilsetninger så som vinsyre, tableterings-smøremidler, så som magnesiumstearat. Fagfolk på området farmasøytisk formulering vil forstå at mengden av smaks- og søtningsmidler, hvis noen, til stede i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være direkte proporsjonal med smaken eller bitterheten av medikamentet. Smaks- og søtningsmidler tjener ikke til å belegge medikamentet, men er tilstrekkelig til å maskere den ubehagelige smak til medikamentene i homogen blanding dermed. Generelt vil totalen av slike konvensjonelle bestanddeler ikke overstige ca. 32 prosent, fortrinnsvis fra ca. 25 til ca. 30 prosent etter vekt basert på den totale vekt av preparatet.

Medikamentet i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse vil typisk ikke overstige ca. 30 prosent etter vekt, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 15 prosent etter

vekt av preparatet. Fagfolk på området vil forstå at de fysiske karakteristika for medikamentet selv, dvs. dets partikkelstørrelse og morfologi, direkte vil innvirke på dets begrensende innhold i foreliggende preparater. Klart må det være tilstrekkelig medikament i doseformen produsert fra foreliggende formuleringer til å gi en terapeutisk effektiv dose. Mens faste doseformer kan fremstilles fra preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse ved hvilken som helst kjent teknikk, omfattende våt-granulering, er det en spesiell fordel at preparatene kan tørr-granuleres uten anvendelse av spesialisert utstyr og betingelser, hvilket derved gjør dem egnet for preparater av medikamenter som er sensitive for fuktighet og høye temperaturer.

Eksempler på medikament som kan formuleres til flash-smelte tabletter i henhold til foreliggende oppfinnelse er aripiprazo,.

Som angitt ovenfor er en klar fordel med preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse at det kan tørr-granuleres til stabile, fine granuler som direkte kan presses til farmasøytisk elegante flash-smelte orale doseformer, f.eks. tabletter, små kapsler, kjeks. Fortrinnsvis blir granulene for flash-smelte doseformer i henhold til foreliggende oppfinnelse dannet i to trinn. Fremgangsmåten omfatter initielt forming av granuler, referert til her som intragranulering, ved blanding av alt medikament, dispergeringsmidlet, (distribueringsmiddel), andre konvensjonelle bestanddeler som beskrevet ovenfor og en porsjon av hver av superdesintegreringsmiddel, bindemiddel og tableterings-smøremiddel sammen i en egnet blander for å sikre jevn fordeling gjennom hele. En konvensjonell V-blander er et foretrukket apparat for dette trinnet. Mens en mindre porsjon av dispergeringsmidlet kan utelates fra intragranulering er det foretrukket at alt blir innført deri. Den blandede blanding blir deretter sammenprstet i en konvensjonell valsekompaktor som har en åpning slik at det kompakte preparat er i form av bånd. Alternativt kan en støtprosess anvendes. Det kompakte preparatet fra valse- kompaktoren eller massen fra sluggeren blir ført gjennom en fin sikt, f.eks. en 30 mesh (600 mikron) sikt, som derved bryter dem opp til granuler mellom ca. 150 og 400 mikron i størrelse. De således fremstilte intragranulerings-granuler blir deretter blandet i en egnet blander med de resterende bestanddeler, dvs. superdesintegreringsmiddel, bindemiddel og smøremiddel, referert til her som ekstragranulerings-bestanddeler, for å danne

en endelig blanding som direkte kan presses til farmasøytiske doseformer ved anvendelse av konvensjonelt utstyr så som en tablettpresse. Heller enn direkte å komprimere den endelige blanding etter dannelse, siden den er stabil, kan den lagres og deretter presses til doseformer på et senere tidspunkt. Det er en bestemt fordel ved spesielle aspekter av foreliggende oppfinnelse at disse operasjoner blir utført uten behov for å ta i bruk spesiell håndtering så som å ta forholdsregler mot hvilken som helst fuktighet som kommer i kontakt med bestanddelene eller granulene og uten anvendelse av spesielt kontrollerte temperatur- og fuktighets-betingelser.

10 Intraganuleringen omfatter fra ca. 80 til 99, fortrinnsvis fra ca. 85 til 95, mest foretrukket ca. 90, prosent etter vekt av den endelige blanding. Basert på vekten til den endelige blanding, omfatter intraganuleringen fortrinnsvis opptil ca. 30 prosent etter vekt, fortrinnsvis fra ca. 6 til 20 prosent etter vekt, av bindemidlet, opptil ca. 5 prosent etter vekt, fortrinnsvis fra ca. 2 til 4 prosent etter vekt, av superdesintegreringsmidlet og alt dispergeringsmidlet og 15 distribueringsmidlet. Bindemidlet og superdesintegreringsmiddel blir delt mellom intraganulerings- og ekstraganulerings-bestanddeler i vektforhold på omtrent 2: 1 til 4: 1 for bindemidlet og 0,5 : 2,0 til 2,0 : 0,5 for superdesintegreringsmidlet. Det konvensjonelle tabletterings-smøremiddel blir 20 delt omtrent likt mellom intraganulerings- og ekstraganulerings-bestanddelene.

Den endelige blanding blir dannet ved blanding av intraganulerings- og ekstraganulerings-komponentene av tilsetningsmiddel-kombinasjon, tilsetning av det resterende tabletterings-smøremiddel dertil og blanding inntil jevn.

Alternativt kan en direkte kompresjonsmetode anvendes hvor alle bestanddelene med unntak av tabletterings-smøremidlet blir blandet i en egnet 25 blander, så som en konvensjonell V-blander, ved geometrisk oppbygning av hele massen av preparatet ved sekvensiell blanding i tre minutter etter hver tilsetning og til slutt tilsetning av smøremidlet til blandingen etter at alle andre bestanddeler er blandet.

30 Tabletter sammenpresset på en konvensjonell tablettpresse fra den endelige blanding oppnådd fra enten en ett-trinns granulering eller en direkte sammenpresset blanding, ble farmasøytisk elegante og desintegrerte i vann innen ti sekunder. En tablett er betraktet som desintegrert når den er fullstendig

brutt ned til granuler og det ikke er noen merkbare klumper igjen. Siden medikamentet ikke er intimt bundet til noen av bestanddelene i preparatet blir det frigjort innen samme tidsperiode. En annen fordel ved spesielle aspekter av foreliggende preparater er at doseformer kan fremstilles derfra som er robuste og, således, unngår behovet for spesialisert enhetsdose-pakking og forsiktig håndtering under fremstilling eller anvendelse som ofte er tilfellet med nåværende doseformer. Doseformene fremstilt fra preparater ved spesielle aspekter av foreliggende oppfinnelse kan pakkes i konvensjonelle blister-pakninger eller i HDPE-flasker.

10 Oppfinnelsen er ytterligere beskrevet med referanse til det følgende eksperimentelle arbeid.

Metoder for fremstilling av aripiprazol-medikamentsubstans for formulering i henhold til foreliggende flash-smelte oppfinnelse kan utføres som følger.

15

Aripiprazol-hydrat

Aripiprazol-hydrat (korn) ifølge foreliggende oppfinnelse har de fysikokjemiske egenskaper gitt i (1) - (5) nedenfor. Dette aripiprazol-hydrat er
20 beskrevet nedenfor som "Aripiprazol-hydrat A".

(1) Det har en endotermisk kurve som er hovedsakelig den samme som den termogravimetrisk/differensielle termiske analyse (oppvarmningshastighet 5°C/min) endotermiske kurve vist i Figur 1. Spesifikt er det karakterisert ved
25 fremkomst av en liten topp ved ca. 71°C og en gradvis endotermisk topp rundt 60°C til 120°C.

(2) Det har et ¹H-NMR-spektrum som er hovedsakelig samme som ¹H-NMR-spekteret (DMSO-d₆, TMS) vist i Figur 2. Spesifikt har det karakteristiske
30 topper ved 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (brt, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-

7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) og 10,00 ppm (s, 1H).

(3) Det har et pulver-røntgendiffraksjonsspektrum som er hovedsakelig samme som pulver-røntgendiffraksjonsspekteret vist i Figur 3. Spesifikt har det
5 karakteristiske topper ved $2\theta = 12,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $22,5^\circ$ og $24,8^\circ$.

(4) Det har klare infrarøde absorpsjonsbånd ved 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 og 784 cm^{-1} i IR- (KBr) spektrum.

10 (5) Det har en gjennomsnittlig kornstørrelse på $50\text{ }\mu\text{m}$ eller mindre.

Metode for fremstilling av aripiprazol-hydrat A

Aripiprazol Hydrat A blir fremstilt ved maling av konvensjonelt aripiprazol-
15 hydrat.

Konvensjonelle malingsmetoder kan anvendes for å male aripiprazol-hydratet. For eksempel kan aripiprazol-hydratet males i en malings-maskin. En bredt anvendt malingsmaskin kan anvendes, så som en atomisør, stiftmølle, strålemølle eller kulemølle. Av disse er atomisør foretrukket.

20 Angående de spesifikke malingsbetingelser ved anvendelse av en atomisør, kan en rotasjonshastighet på 5000-15000 rpm anvendes for hovedaksen, for eksempel med en materotasjon på 10-30 rpm og en sikt-hullstørrelse på 1-5 mm.

Den gjennomsnittlige kornstørrelse av Aripiprazol-hydrat A oppnådd ved
25 maling skal normalt være $50\text{ }\mu\text{m}$ eller mindre, fortrinnsvis $30\text{ }\mu\text{m}$ eller mindre. Gjennomsnittlig kornstørrelse kan bestemmes ved kornstørrelse målingsmetoden beskrevet nedenfor.

Kornstørrelse-måling: 0,1 g av kornene som skal males ble suspendert i en 20 ml n-heksan-løsning av 0,5 g soyalecitin og kornstørrelsen ble målt ved
30 anvendelse av et størrelse-distribusjonsmeter (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

Aripiprazol-anhydrid-krystaller

Aripiprazol-anhydrid-krystaller ifølge foreliggende oppfinnelse har de fysiske-kjemiske egenskaper gitt i (6) - (10) nedenfor. Disse aripiprazol-anhydrid-krystaller er referert til nedenfor som "Aripiprazol-anhydrid-krystaller B".

5

(6) De har et $^1\text{H-NMR}$ -spektrum som er hovedsakelig samme som $^1\text{H-NMR}$ -spekteret (DMSO-d_6 , TMS) vist i Figur 4. Spesifikt har de karakteristiske topper ved 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (brt, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,04 ppm (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) og 10,00 ppm (s, 1H).

10

(7) De har et pulver-røntgendiffraksjonsspektrum som er hovedsakelig samme som pulver-røntgendiffraksjonsspekteret vist i Figur 5. Spesifikt har de karakteristiske topper ved $2\theta = 11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ og $22,1^\circ$.

15

(8) De har klare infrarøde absorpsjonsbånd ved 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 og 779 cm^{-1} i IR- (KBr) spektrum.

20

(9) De viser en endotermisk topp nær ca. $141,5^\circ\text{C}$ ved termogravimetrisk/differensiell termisk analyse (oppvarmningshastighet 5°C/min).

(10) De viser en endotermisk topp nær ca. $140,7^\circ\text{C}$ i differensiell scanningskalorimetri (oppvarmningshastighet 5°C/min).

25

Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse har lav hygroskopisitet. For eksempel opprettholder Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse et vanninnhold på 0,4% eller mindre etter 24 timer inne i en eksikator satt til en temperatur på 60°C og en fuktighet på 100%.

30

Velkjente metoder for måling av vanninnhold kan anvendes så lenge de er metoder vanlig anvendt for å måle vanninnholdet av krystaller. For eksempel kan en metode så som Karl Fischer-metoden anvendes.

5 Metode for fremstilling av Aripiprazol-anhydrid-krystaller B

Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt for eksempel ved oppvarmning av ovennevnte Aripiprazol-hydrat A ved 90-125°C. Oppvarmningstiden er generelt ca. 3-50 timer, men kan ikke angis ubetinget siden den avviker avhengig av oppvarmningstemperaturen.

- 10 Oppvarmningstiden og oppvarmningstemperaturen er inverst relatert, slik at for eksempel oppvarmningstiden vil være lenger jo lavere oppvarmningstemperatur og kortere jo høyere oppvarmningstemperatur. Spesifikt, hvis oppvarmningstemperaturen av Aripiprazol- hydrat A er 100°C, vil oppvarmningstiden normalt være 18 timer eller mer eller fortrinnsvis ca. 24
- 15 timer. Hvis oppvarmningstemperaturen av Aripiprazol-hydrat A er 120°C, kan på den annen side, oppvarmningstiden være ca. 3 timer. Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles med sikkerhet ved oppvarmning av Aripiprazol-hydrat A i ca. 18 timer ved 100°C og deretter oppvarmning av det i ca. 3 timer ved 120°C. Aripiprazol-anhydrid-krystaller B
- 20 ifølge foreliggende oppfinnelse kan også oppnås hvis oppvarmningstiden blir forlenget enda mer, men dette er ikke økonomisk.

- Videre blir Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt for eksempel ved oppvarmning av konvensjonelle aripiprazol-anhydrid-krystaller ved 90-125°C. Oppvarmningstiden er generelt
- 25 ca. 3-50 timer, men kan ikke angis ubetinget siden den avviker avhengig av oppvarmningstemperaturen. Oppvarmningstiden og oppvarmningstemperaturen er inverst relatert, slik at for eksempel oppvarmningstiden vil være lenger jo lavere oppvarmningstemperatur og kortere jo høyere oppvarmningstemperatur. Spesifikt, hvis oppvarmnings-temperaturen for aripiprazol-anhydrid-krystaller er
- 30 100°C, kan oppvarmningstiden være ca. 4 timer og hvis oppvarmningstemperaturen er 120°C kan oppvarmnings-tiden være ca. 3 timer.

Aripiprazol-anhydrid-krystaller som er råmateriale for fremstilling av Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt for eksempel ved Metode a eller b nedenfor.

5 **Metode a:**

Aripiprazol-anhydrid-krystaller blir fremstilt ved velkjente metoder, som ved omsetning av 7-(4-brombutoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl med 1-(2,3-diklorfenyl)piperadin og omkrystallisering av de resulterende rå aripiprazol-krystaller med etanol som beskrevet i Eksempel 1 av japansk ugransket patentpublikasjon nr. 191256/1990.

Metode b:

15

Aripiprazol-anhydrid-krystaller blir fremstilt ved oppvarmning av konvensjonelt aripiprazol-hydrat ved en temperatur på minst 60°C og mindre enn 90°C. Oppvarmningstiden er generelt ca. 1-30 timer, men kan ikke angis ubetinget, siden den avviker avhengig av oppvarmningstemperaturen. Oppvarmningstiden og oppvarmningstemperaturen er inverst relatert, slik at for eksempel oppvarmnings-tiden vil være lenger jo lavere oppvarmningstemperatur og kortere jo høyere oppvarmningstemperatur. Spesifikt, hvis oppvarmningstemperaturen for aripiprazol-hydrat er ca. 60°C, kan oppvarmningstiden være ca. 8 timer, mens hvis oppvarmningstemperaturen er 80°C, kan oppvarmningstiden være ca. 4 timer.

25

Metode b er beskrevet i the Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6.-8. oktober 1996).

30

Videre blir Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt for eksempel ved oppvarmning av konvensjonelt aripiprazol-hydrat ved 90-125°C. Oppvarmningstiden er generelt ca. 3-50 timer, men kan ikke angis ubetinget siden den avviker avhengig av oppvarmningstemperaturen. Oppvarmningstiden og oppvarmningstemperaturen er inverst relatert, slik at for eksempel oppvarmnings-tiden vil være lenger jo

lavere oppvarmningstemperatur og kortere jo høyere oppvarmningstemperatur. Spesifikt, hvis oppvarmningstemperaturen for aripiprazol-hydrat er 100°C, kan oppvarmningstiden være ca. 24 timer, mens hvis oppvarmningstemperaturen er 120°C, kan oppvarmningstiden være ca. 3 timer.

- 5 Aripiprazol-hydrat som er råmaterialet for fremstilling av Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt for eksempel ved Metode c nedenfor.

Metode c:

10

Aripiprazol-hydrat blir lett oppnådd ved oppløsning av aripiprazol-anhydrid-krystaller oppnådd ved Metode a ovenfor i et vandig løsningsmiddel og oppvarmning og deretter avkjøling av den resulterende løsningen. Ved anvendelse av denne metoden blir aripiprazol-hydrat utfelt som krystaller i det vandige løsningsmidlet.

15

Et organisk løsningsmiddel inneholdende vann blir vanligvis anvendt som det vandige løsningsmidlet. Det organiske løsningsmidlet bør være et som er blandbart med vann, så som for eksempel en alkohol så som metanol, etanol, propanol eller isopropanol, et keton så som aceton, en eter så som tetrahydrofuran, dimetylformamid eller en blanding derav, idet etanol er spesielt ønskelig. Mengden av vann i det vandige løsningsmidlet kan være 10-25 vekt% av løsningsmidlet eller fortrinnsvis nær 20 vekt%.

20

Som nevnt ovenfor blir Aripiprazol-anhydrid-krystaller B ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt ved oppvarmning ved 90-125°C av nevnte Aripiprazol-hydrat A, konvensjonelle aripiprazol-anhydrid-krystaller eller konvensjonelt aripiprazol-hydrat og nevnte Aripiprazol-hydrat A, konvensjonelle aripiprazol-anhydrid-krystaller eller konvensjonelt aripiprazol-hydrat kan anvendes enten individuelt eller i kombinasjon.

25

De følgende eksempler anvendte aripiprazol-medikamentsubstans fremstilt ved først maling av det konvensjonelle hydrat av aripiprazol og deretter oppvarmning av det for å danne den vannfri form (anhydrid B).

30

EKSEMPEL 1

Flash-smelte tabletter ble fremstilt som følger:

Intragranulering :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Kalsiumsilikat	43,35	86,7
Crospovidon	3	6
Amorf silika	2	4
Aspartam	2	4
Villkirsebær-smak	0,15	0,3
Vinsyre	2	4
Acesulfam K	2	4
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	92,75	185,5

5

Bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet ble blandet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt var tilsatt. Magnesiumstearatet ble deretter tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter. Den blandede formulering ble komprimert ved et trykk på 30- 35 kgF/cm² i en kommersiell kompaktor utstyrt med en åpning slik at den kompakte massen derfra er i form av bånd. Båndet ble ført gjennom en 30 mesh (600 mikron) sikt for å danne stabile granuler på ca. 150 til 400 mikron.

10

Ekstragranulerings-bestanddeler :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidon	4	8
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	100	200

15

Intragranuleringen ble plassert i blanderen og Avicel® PH 200 og crospovidon tilsatt dertil og blandet i fem minutter. Magnesiumstearatet ble deretter tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Tabletter sammenpresset derfra hadde en bruddstyrke på 2,3 kP (3,5 SCU) og desintegrerte på 10 sekunder i 5 ml vann. Det endelige blandepreparatet demonstrerte utmerket strømning og var fritt for andre problemer så som spon, dekking og klebing. Det er funnet at ved anvendelse av Avicel® PH 102 for intragranulerings- og Avicel® PH 200 for ekstragranulering-bestanddelen forbedret kvaliteten av de resulterende tabletter.

EKSEMPEL 2

Flash-smelte tabletter inneholdende en kombinasjon av to kvaliteter av kalsiumsilikat ble fremstilt som følger:

15 Intragranulering :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Kalsiumsilikat (krystallinsk, alfa triklinisk)	33,35	66,7
Hubersorb 600 NF (amorf kalsiumsilikat)	10	20
Crospovidon	3	6
Amorf silika	2	4
Aspartam	2	4
Villkirsebær-smak	0,15	0,3
Vinsyre	2	4
Acesulfam K	2	4
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	92,75	185,5

- Bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet ble blandet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alle var tilsatt. Magnesiumstearatet ble tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter. Den blandede formuleringen ble komprimert og siktet for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

Ekstragranulerings-bestanddeler :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidon	4	8
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	100	200

- Intragranuleringen ble plassert i blanderen og Avicel® PH 200 og crospovidon tilsatt dertil og blandet i fem minutter. Magnesiumstearatet ble deretter tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Tabletter sammenpresset derfra hadde en bruddstyrke på 2,0 kP (3,1 SCU) og desintegrerte på 10 sekunder i 5 ml vann.

15

EKSEMPEL 3

Flash-smelte tabletter inneholdende aripiprazol, et antischizofrent medikament, ble fremstilt som følger:

- 20 Intragranulering

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Aripiprazol	15	30
Xylitol (300) Xylisorb	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Kalsiumsilikat	37	74

Crospovidon	3	6
Amorf silika	2	4
Aspartam	2	4
Villkirsebær-smak	0,15	0,3
Vinsyre	2	4
Acesulfam K	2	4
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	94,4	188,8

Bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet ble blandet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt var tilsatt. Magnesiumstearatet ble tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter.

- 5 Den blandede formulering ble komprimert og siktet for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

Ekstragranulerings-bestanddeler :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	94,4	188,8
Avicel® PH 200	1,1	2,2
Crospovidon	4	8
Magnesiumstearat	0,5	1
Total vekt	100	200

10

Intragranuleringen ble plassert i blanderen og Avicel® PH 200 og crospovidon tilsatt dertil og blandet i fem minutter. Magnesiumstearatet ble deretter tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Tabletter sammenpresset derfra hadde en bruddstyrke på

15 2,0 kP (3,1 SCU) og desintegrerte på 10 sekunder i 5 ml vann.

EKSEMPEL 4

Flash-smelte tabletter inneholdende aripirazol ble fremstilt som følger:

Intragranulering :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Aripiprazol	0,5	1
Xylitol (300) Xylisorb	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Kalsiumsilikat	42	84
Crospovidon	3	6
Amorf silika	2	4
Aspartam	2	4
Villkirsebær-smak	0,15	0,3
Vinsyre	2	4
Acesulfam K	2	4
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	92,9	185,8

- Bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet ble blandet i en
- 5 kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt var tilsatt. Magnesiumstearatet ble tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter. Den blandede formuleringen ble komprimert og siktet for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

- 10 Ekstragranulerings-bestanddeler :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	92,9	185,8
Avicel® PH 200	2,6	5,2
Crospovidon	4	8
Magnesiumstearat	0,5	1
Total vekt	100	200

Intragranuleringen ble plassert i blanderen og Avicel® PH 200 og crospovidon tilsatt dertil og blandet i fem minutter. Magnesiumstearatet ble

deretter tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Tabletter sammenpresset derfra hadde en bruddstyrke på 2,3 kP (3,5 SCU) og desintegrerte på 10 sekunder i 5 ml vann.

5 EKSEMPEL5

Flash-smelte tabletter kan fremstilles inneholdende det antivirale medikament entecavir som følger:

Intragranulering :

10

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Entecavir	1	2
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	10	20
Kalsiumsilikat	45	90
Crospovidon	4	8
Amorf silika	2	4
Aspartam	2	4
Villkirsebær-smak	0,25	0,5
Vinsyre	2	4
Acesulfam K	2	4
Magnesiumstearat	0,25	0,5
Total vekt	94,5	189

Bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet ble blandet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt var tilsatt.

Magnesiumstearatet ble tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter.

- 15 Den blandede formuleringen ble komprimert og siktet for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

Ekstragranulerings-bestanddeler :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	94,5	189
Avicel® PH 200	2	4
Crospovidon	3	6
Magnesiumstearat	0,5	1
Total vekt	100	200

Intragranuleringen ble plassert i blanderen og Avicel® PH 200 og crospovidon tilsatt dertil og blandet i fem minutter. Magnesiumstearatet ble deretter tilsatt og blandingen blandet i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Tabletter sammenpresset derfra hadde en bruddstyrke på 2,3 kP (3,5 SCU) og desintegrerte på 10 sekunder i 5 ml vann. Prosent vekt/vekt/ forhold angitt i dette eksemplet kan også anvendes for å formulere et egnet preparat ifølge foreliggende oppfinnelse som omfatter 0,1 mg entecavir pr. enhetsdose.

10

EKSEMPEL 6

Flash-smelte tabletter kan fremstilles inneholdende det antibiotiske medikamentet cefprozil som følger:

15 Intragranulering :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Cefzil	25	125
Xylitol (300) Xylisorb	17	85
Avicel® PH 102	6	30
Kalsiumsilikat	35	175
Crospovidon	3	15
Amorf silika	2	10
Aspartam	2	10
Villkirsebær-smak	0,25	1,25
Vinsyre	2	10

Acesulfam K	2	10
Magnesiumstearat	0,25	1,25
Total vekt	94,5	472,5

Bland bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt er tilsatt. Tilsett deretter magnesiumstearat til blandingen fremstilt og bland i ytterligere tre minutter.

- 5 Komprimer deretter den blandede formuleringen og sikt for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

Ekstragranulerings-bestanddeler :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2	10
Crospovidon	3	15
Magnesiumstearat	0,5	2,5
Total vekt	100	500

10

Plasser intragranuleringen i blanderen og tilsett Avicel® PH 200 og crospovidon dertil og bland i fem minutter. Tilsett deretter magnesiumstearat til blandingen og bland i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Press tabletter derfra som har en bruddstyrke på 2,5 kP (3,8 SCU) og en

15 desintegreringstid på 10 sekunder eller mindre i 5 ml vann.

EKSEMPEL 7

Flash-smelte tabletter kan fremstilles inneholdende det antihypertensive medikament irbesartan som følger:

- 20 Intragranulering :

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Irbesartan	25	125

Xylitol (300) Xylisorb	17	85
Avicel® PH 102	6	30
Kalsiumsilikat	35	175
Crospovidon	3	15
Amorf silika	2	10
Aspartam	2	10
Villkirsebær-smak	0,25	1,25
Vinsyre	2	10
Acesulfam K	2	10
Magnesiumstearat	0,25	1,25
Total vekt	94,5	472,5

- Bland bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt er tilsatt. Tilsett deretter magnesiumstearatet til blandingen fremstilt og bland i ytterligere tre minutter.
- Komprimer deretter den blandede formuleringen og sikt for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

Ekstragranulerings-bestanddel:

10

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2	10
Crospovidon	3	15
Magnesiumstearat	0,5	2,5
Total vekt	100	500

- Plasser intragranuleringen i blanderen og tilsett Avicel® PH 200 og crospovidon dertil og bland i fem minutter. Tilsett deretter magnesiumstearat til blandingen og bland i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding.
- Sammenpress tabletter derfra som har en bruddstyrke på 2,5 kP (3,8 SCU) og en desintegreringstid på 10 sekunder eller mindre i 5 ml vann.

15

EKSEMPEL 8

Flash-smelte tabletter kan fremstilles inneholdende kinolon-antibiotikumet des-Quinolon som følger:

5 Intragranulering:

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
des-Quinolon	20,0	100
Xylitol (300) Xylisorb	22,0	110
Avicel® PH 102	6,0	30
Kalsiumsilikat	35,0	175
Crospovidon	3,0	15
Amorf silika	2,0	10
Aspartam	2,0	10
Villkirsebær-smak	0,25	1,25
Vinsyre	2,0	10
Acesulfam K	2,0	10
Magnesiumstearat	0,25	1,25
Total vekt	94,5	472,5

- Bland bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt er tilsatt. Tilsett
- 10 deretter magnesiumstearatet til blandingen fremstilt og bland i ytterligere tre minutter.

Komprimer deretter den blandede formuleringen og sikt for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

15 Ekstragranulerings-bestanddeler:

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2,0	10,0

Crospovidon	3,0	15,0
Magnesiumstearat	0,5	2,5
Total vekt	100	500

Plasser intragranuleringen i blanderen og tilsett Avicel® PH 200 og crospovidon dertil og bland i fem minutter. Tilsett deretter magnesiumstearat til blandingen og bland i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding.

- 5 Press tabletter derfra som har en bruddstyrke på 2,5 kP (3,8 SCU) og en desintegreringstid på 10 sekunder eller mindre i 5 ml vann.

EKSEMPEL 9

- Flash-smelte tabletter kan fremstilles inneholdende antibiotikumet gatifloxacin (Tequin®), som et smaksmaskert medpresipitat (30% vekt/vekt aktiv) for å levere 50 mg dose:

Intragranulering:

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Gatifloxacin:stearinsyre-kopresipitat	33,3	166,7
Xylitol (300) Xylisorb	11,7	58,5
Avicel® PH 102	6,0	30
Kalsiumsilikat	32,0	160
Crospovidon	3,0	15
Amorf silika	2,0	10
Aspartam	2,0	10
Villkirsebær-smak	0,25	1,23
Vinsyre	2,0	10
Acesulfam K	2,0	10
Magnesiumstearat	0,25	1,25
Total vekt	94,5	472,5

- 15 Bland bestanddelene bortsett fra magnesiumstearatet i en kommersiell V-blander i geometriske forhold i 5 minutter hver inntil alt er tilsatt. Tilsett

deretter magnesiumstearatet til blandingen fremstilt og bland i ytterligere tre minutter. Komprimer deretter den blandede formuleringen og sikt for å danne stabile granuler i henhold til metoden ifølge Eksempel 1.

5 Ekstragranulerings-bestanddel:

Ingrediens	Prosent vekt/vekt	Mg pr. tablett
Intragranulering	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2,0	10,0
Crospovidon	3,0	15,0
Magnesiumstearat	0,5	2,5
Total vekt	100	500

- 10 Plasser intragranuleringen i blanderen og tilsett Avicel® PH 200 og crospovidon dertil og bland i fem minutter. Tilsett deretter magnesiumstearat til blandingen og bland i ytterligere tre minutter for å danne den endelige blanding. Press tabletter derfra som har en bruddstyrke på 2,5 kP (3,8 SCU) og en desintegreringstid på 10 sekunder eller mindre i 5 ml vann.

EKSEMPEL 10

- 15 FREMSTILLING AV 2,5% VEKT/VEKT ARIPIPRAZOL-GRANULERING FOR OG 2 MG OG 5 MG TABLETTER - PROTOTYP II

Intragranulær formulering:

Ingrediens	% vekt/vekt
Aripiprazol	2,50
Xylitol, NF (Xylisorb 300)	21,15
Mikrokrystallinsk cellulose, NF (Avicel OH 102)	12,0
Kalsiumsilikat, NF	42,0
Crospovidon, NF (XL-10)	3,0
Silisiumdioksyd, NF (tidligere referert til som amorf silika)	2,0

Croscarmellose-natrium, NF	3,0
Aspartam, NF	2,0
Vaniljekrem-smak	0,5
Vinsyre, NF	2
Acesulfam K (E.P.)	2,0
Magnesium-stearat NF	0,25
Totalt	92,40

Intragranulær blande-fremstilling:

1. V-blender er valgt (som opererer med 50 rpm hastighet) for blandings-operasjonen. I det første blandingstrinn blir aripiprazol plassert mellom Xylitol og Avicel PH 102 blandet i V-blanderen i 10 minutter.
2. I trinn 2 blir alle andre tilsetningsmidler veiet opp og plassert i V-blanderen fra trinn 1. Deaggregering ble utført når nødvendig. Blanding ble utført i 5 minutter.
3. Til slutt ble 0,25% magnesiumstearat tilsatt og blandet i 3 minutter.
4. For valse-pressing kan en Alexanderwerk WP 120X40 (valsekompaktor) eller annet lignende utstyr anvendes med de følgende parametre:
 Skru-hastighet: 25 rpm Valsehastighet: 5 rpm; Vakuumtrykk:-105 mbar
 Granulator: 75 rpm (fiksert med topp 4 mm sikt og bunn 0,8 mm eller 20# sikt)
 Hydraulisk trykk: 50 bar
 Post tørr-granulering blandingspreparering

Ingrediens	% vekt/vekt
Granuleringen fra trinn 4	92,40
Crospovidon, NF (XL-10)	4,00
Mikrokrystallinsk cellulose, NF (Avicel® PH 200)	3,10
Magnesiumstearat, NF	0,5
Totalt	100,00

1. Basert på utbyttet fra trinn 4 beregn den nye batch-størrelse og plasser intragranuleringen i blanderen med de beregnede mengder av Avicel® PH 200 og crospovidon og bland i 5 minutter.

5

2. Tilsett til slutt den gjenværende mengde av magnesiumstearat og bland i 3 minutter.

10 2 mg tabletter kan ha en grønn pigment-blanding innført i den ekstragranulære porsjon ovenfor i en konsentrasjon på 0,3% vekt/vekt regulert ved å erstatte samme mengde av Avicel PH 200, dvs. mengden av Avicel PH 200 vil være 2,8% vekt/vekt.

15 5 mg tabletter kan ha en blå aluminium-lakk innført i den ekstragranulære porsjon ovenfor i en konsentrasjon på 0,3% vekt/vekt regulert ved å erstatte samme mengde av Avicel PH 200, dvs. mengden av Avicel PH 200 vil være 2,8% vekt/vekt.

Tablett-sammenpressing:

20 1. Ved anvendelse av granuleringen fremstilt ovenfor kan 2 mg styrke aripiprazol tabletter fremstilles ved sammenpressing av 80 mg vekt tabletter på hvilken som helst konvensjonell tablettpresse som kan produsere tabletter som har en bruddstyrke på 3,0 kP eller 4,5 SCU.

25 2. Ved anvendelse av granuleringen fremstilt ovenfor, kan 5 mg styrke aripiprazol tabletter fremstilles ved sammenpressing av 200 mg vekt tabletter på hvilken som helst konvensjonell tablettpresse som kan produsere tabletter som har en bruddstyrke på 3,0 kP eller 4,5 SCU.

30 EKSEMPEL 11

FREMSTILLING AV 10% VEKT/VEKT ARIPIPRAZOL-GRANULERING FOR 10 MG, 15 MG, 20 MG OG 30 MG TABLETTER-PROTOTYP II

Intragranulær formulering:

Ingrediens	% vekt/vekt
Aripiprazol	10,00
Xylitol, NF (Xylisorb 300)	21,15
Mikrokrystallinsk cellulose, NF (Avicel PH 102)	10,0
Kalsiumsilikat, NF	36,5
Crospovidon, NF (XL-10)	3,0
Silisiumdioksyd, NF (tidligere referert til som amorf silika)	3,0
Croscarmellose-natrium, NF	2,0
Aspartam, NF	2,0
Vaniljekrem-smak	0,5
Vinsyre, NF	2
Acesulfam K (E.P.)	2,0
Magnesium-stearat NF	0,25
Totalt	92,40

Intragranulær blande-preparering:

- 5 1. V-blender er valgt (som opererer med 50 rpm hastighet) for blandings-operasjonen. I det første blandingstrinn blir aripiprazol plassert mellom Xylitol og Avicel PH 102 blandet i V-blanderen i 10 minutter.
2. I trinn 2 blir alle andre tilsetningsmidler veiet opp og plassert i V-
- 10 blanderen fra trinn 1. Deaggregering ble utført når nødvendig. Blanding ble utført i 5 minutter.
3. Til slutt ble 0,25% magnesiumstearat tilsatt og blandet i 3 minutter.
- 15 4. For valsepressing kan Alexanderwerk WP 120X40 (valsekompaktor) eller annet lignende utstyr anvendes med de følgende parametre:
Sku-hastighet: 25 rpm Valse-hastighet: 5 rpm; Vakuumtrykk: -105 mbar
Granulator: 75 rpm (fiksert med topp 4 mm sikt og bunn 0,8 mm eller 20# sikt)
Hydraulisk trykk: 50 bar

Post tørr-granulering blandingspreparering:

Ingrediens	% vekt/vekt
Granuleringen fra trinn 4	92,40
Crospovidon, NF (XL-10)	4,00
Mikrokrystallinsk cellulose, NF (Avicel® PH 200)	3,10
Magnesiumstearat, NF	0,5
Totalt	100,00

5. Basert på utbyttet fra trinn 4, beregn den nye batch-størrelse og plasser
5 intragranuleringen i blanderen med de beregnede mengder av Avicel® PH 200 og crospovidon og bland i 5 minutter.

6. Tilsett til slutt den gjenværende mengde av magnesiumstearat og bland i
3 minutter.

10

- 10 mg tabletter kan ha rød jernoksyd innført i den ekstragranulære
porsjon ovenfor i en konsentrasjon på 0,04% vekt/vekt regulert ved å erstatte
samme mengde av Avicel PH 200, dvs. mengden av Avicel PH 200 vil være
3,06 % vekt/vekt.

15

- 15 mg tabletter kan ha gult jernoksyd innført i den ekstragranulære
porsjon ovenfor i en konsentrasjon på 0,3% vekt/vekt regulert ved å erstatte
samme mengde av Avicel PH 200, dvs. mengden av Avicel PH 200 vil være
2,8% vekt/vekt.

20

- 20 mg tabletter kan være hvite i farge og direkte fremstilt fra
formuleringen vist ovenfor.

25

- 30 mg tabletter kan ha rød jernoksyd innført i den ekstragranulære
porsjon ovenfor i en konsentrasjon på 0,04% vekt/vekt regulert ved å erstatte
samme mengde av Avicel PH 200, dvs. mengden av Avicel PH 200 vil være
3,06% vekt/vekt.

Tablett-sammenpressing:

1. Ved anvendelse av granuleringen fremstilt ovenfor, kan 10 mg styrke aripiprazol-tabletter fremstilles ved sammenpressing av 100 mg vekt tabletter
 5 på hvilken som helst konvensjonell tablettpresse som kan produsere tabletter som har en bruddstyrke på 3,0 kP eller 4,5 SCU.

2. Ved anvendelse av granuleringen fremstilt ovenfor kan 15 mg styrke aripiprazol-tabletter fremstilles ved sammenpressing av 150 mg vekt tabletter
 10 på hvilken som helst konvensjonell tablettpresse som kan produsere tabletter som har en bruddstyrke på 3,0 kP eller 4,5 SCU.

3. Ved anvendelse av granuleringen fremstilt ovenfor kan 20 mg styrke aripiprazol-tabletter fremstilles ved sammenpressing av 200 mg vekt tabletter
 15 på hvilken som helst konvensjonell tablettpresse som kan produsere tabletter som har en bruddstyrke på 3,0 kP eller 4,5 SCU.

4. Ved anvendelse av granuleringen fremstilt ovenfor kan 30 mg styrke aripiprazol-tabletter fremstilles ved sammenpressing av 300 mg vekt tabletter
 20 på hvilken som helst konvensjonell tablettpresse som kan produsere tabletter som har en bruddstyrke på 3,0 kP eller 4,5 SCU.

Farmakokinetisk evaluering av 5 mg flash-smelte tabletter - prototyp I og II hos friske mennesker

- 25 Åpen, randomisert, 2-periode, 3 behandlingskontroll balansert overkryssingsstudie som involverer 33 friske frivillige ble utført. Hver mottok én enkel 5 mg aripiprazol kommersiell tablett og en 5 mg dose av aripiprazol som enten flash-smelte Prototyp I eller flash-smelte Prototyp II (begge fra en 2,5% vekt/vekt
 30 granulering).

PREPARAT (mg/tablett)		
Ingrediens	Prototyp I	Prototyp II

	5 mg ^a	%	5 mg ^b	%
Aripiprazol	5,0	2,50	5,0	2,50
Kalsiumsilikat, NF	84,0	42,00	84,0	42,00
Crospovidon NF (XL-10)	14,0	7,00	14,0	7,00
Croscarmellose-natrium, NF	-	-	6,0	3,00
Silisiumdioksyd, NF (Syloid)	4,0	2,00	4,0	2,00
Xylitol NF (Xylisorb® 300)	48,3	24,15	42,3	21,15
Mikrokrystallinsk cellulose NF (Avicel® PH 102)	24	12,00	24	12,00
Mikrokrystallinsk cellulose NF (Avicel® PH 200)	6,2	3,10	6,2	3,10
Aspartam NF	4,0	2,00	4,0	2,00
Acesulfam-kalium	4,0	2,00	4,0	2,00
Vaniljekrem (Natural & Artificial Flavors)	1,0	0,50	1,0	0,50
Vinsyre NF	4,0	2,00	4,0	2,00
Magnesiumstearat NF	1,5	0,75	1,5	0,75
Totalt	200 mg	100,00	200 mg	100,0

^a Produkt-identifikasjon nummer: 337039-A005-050; ^b Produkt-identifikasjon nummer: 337039-A005-051

5 Desintegreringstiden for begge prototyper i munnen var mindre enn 30 sekunder. Imidlertid oppviser de to prototyper forskjellige oppløsningshastigheter ved in vitro oppløsningstester ved anvendelse av USP oppløsnings-testmetoder. Således var målet for denne undersøkelsen å bedømme om disse forskjeller ville påvirke in vivo ytelse av de to prototyper.

10 De farmakokinetiske parametere fra den kliniske undersøkelsen er vist nedenfor:

Preparat	Dose (mg)	N	Cmaks (ng/ml)	Tmaks* (timer)	AUC(INF) [ng.t/ml]	F** (%)
----------	--------------	---	------------------	-------------------	-----------------------	------------

Kommersiell tablett	5	33	21,4 (5,85)	3 (1, 8)	1393 (504)	-
Flash-smelte Prototyp I	5	16	17,8 (3,85)	4 (2, 12)	1260 (474)	99,7
Flash-smelte Prototyp II	5	17	21,0 (4,40)	4 (1,5, 8)	1567 (677)	105 (18,4)

- Basert på statistisk analyse for Cmaks og AUC for de to prototyper (vist nedenfor) ble det konkludert at Prototyp II er bioekvivalent med de regulære
- 5 kommersielle aripiprazol-tabletter.

Parameter	Forhold	N	Punkt-estimat	90% CI
C _{maks}	B/A	16	0,8809	(0,7534, 1,0300)
	C/A	17	0,9741	(0,8767, 1,0823)
AUF (INF)	B/A	16	0,9744	(0,9107, 1,0491)
	C/A	17	1,0141	(0,9688, 1,0616)
AUC(0-T)	B/A	16	0,9647	(0,8941, 1,0408)
	C/A	17	0,9979	(0,9438, 1,0551)

A = Aripiprazol 5 mg kommersiell tablett

5 B = Aripiprazol 5 mg flash-smelte prototyp I

C = Aripiprazol 5 mg flash-smelte prototyp II

Ett års kjemisk stabilitet av aripiprazol flash-smelte tabletter med 2 mg og 30 mg styrke:

10 Vist nedenfor er stabilitetsresultater for tablettene med 2 mg og 30 mg styrke plassert på offisiell IND stabilitetstesting. Som sett fra resultatene, finnes bare én degradant som viser vekst under akselererte betingelser så vel som ved romtemperatur. Denne degradant er identifisert som N-oksudet av aripiprazol (SFO-14094). Nivåene sett i 2 mg tabletter er betydelig høyere enn

15 de i 30 mg tablettene. N-oksyd-nivåene i Prototyp II-preparatet er betydelig lavere enn de i Prototyp I- preparatet.

Tabell 1: Aripiprazol flash-smelte tabletter; IND-stabilitetsstudie - 2 mg Prototyp
I

5

(%) beregnet fra området under kromatogram-topp
normalisert for området under hele kromatogrammet

Tidspunkt og lagringsbetingelser	Metabolite of aripiprazole / oxidation product	aripiprazole	N-oxide of aripiprazole	Unknown Impurities	Total Impurities	Potency (Result #1)	Potency (Result #2)	Potency (Reported Result)
	% RRT 0.91	% RRT 1.00	% RRT 1.08	% RRT in ()	%	mg/tab	mg/tab	mg/tab
Initial	0.06	99.94	--	--	0.06	2.01	1.97	1.99
1 day @ 25C/75%RH (open)	0.07	99.86	0.07	--	0.14	1.98	NP	1.98
4 days @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.06	99.81	0.13	--	0.19	1.97	NP	1.97
4 days @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	--	99.95	0.05	--	0.05	2.02	NP	2.02
1 week @ 25C/75%RH (open)	0.09	99.73	0.18	--	0.27	1.96	NP	1.96
2 wks @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.08	99.71	0.15	.06 (0.87)	0.29	2.02	NP	2.02
2 wks @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.05	99.90	0.05	--	0.10	1.98	NP	1.98
2 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	--	--	0.05	2.03	NP	2.03
2 wks @ 25C/75%RH (open)	0.11	99.63	0.26	--	0.37	1.98	NP	1.98
4 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	--	--	0.05	2.01	NP	2.01
4 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.05	99.82	0.13	--	0.18	2.01	NP	2.01
4 wks @ 50C (closed)	0.06	99.62	0.32	--	0.38	1.97	NP	1.97
13 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.85	0.09	--	0.15	1.97	NP	1.97
13 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.09	99.46	0.45	--	0.54	1.95	NP	1.95
13 wks @ 50C (closed)	0.13	98.70	0.92	0.19 (0.38)	1.30	1.95	NP	1.95
26 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.81	0.14	--	0.19	2.05	NP	2.05
26 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.11	99.18	0.71	--	0.82	2.03	NP	2.03
52 wks @ -15C (closed)	--	100.00	--	--	0.00	2.05	NP	2.05
52 wks @ 25C/60%RH (closed)	--	99.77	0.23	--	0.23	1.97	NP	1.97

- 10 RRT = relativ retensjonstid (relativ til aktiv forbindelse, aripiprazol) under kromatografi-analyse

Kommentarer:

- 15 "—" angir at ingen topp ble detektert eller at toppen målte mindre enn rapport-grensen (<0,05I.I)
"NP" angir ikke utført

Tabell 2: Aripiprazol flash-smelte tabletter; IND-stabilitetsstudie - 2 mg Prototyp II

5

(%) beregnet fra området under kromatogram-topp
normalisert for området under hele kromatogrammet

Tidspunkt og lagringsbetingelser	Metabolite of aripiprazole / oxidation product	aripiprazole	N-oxide of aripiprazole	Unknown Impurities	Total Impurities	Potency (Result #1)	Potency (Result #2)	Potency (Reported Result)
	%	%	%	%	%	mg/tab	mg/tab	mg/tab
	RRT 0.91	RRT 1.00	RRT 1.08	RRT in ()				
Initial	0.05	99.95	--	--	0.05	2.05	2.04	2.05
1 day @ 25C/75%RH (open)	0.07	99.86	0.07	--	0.14	2.01	NP	2.01
4 days @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.06	99.86	0.08	--	0.14	2.00	NP	2.00
4 days @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.06	99.89	0.06	--	0.11	2.00	NP	2.00
1 week @ 25C/75%RH (open)	0.08	99.80	0.12	--	0.20	2.00	NP	2.00
2 wks @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.09	99.74	0.12	0.06 (0.87)	0.26	2.00	NP	2.00
2 wks @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.05	99.95	--	--	0.05	2.02	NP	2.02
2 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.89	0.05	--	0.11	2.00	NP	2.00
2 wks @ 25C/75%RH (open)	0.10	99.72	0.18	--	0.28	1.99	NP	1.99
4 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	--	--	0.05	2.01	NP	2.01
4 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.05	99.90	0.05	--	0.10	2.04	NP	2.04
4 wks @ 50C (closed)	0.07	99.68	0.25	--	0.32	2.02	NP	2.02
13 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.88	0.06	--	0.12	2.00	NP	2.00
13 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.08	99.63	0.29	--	0.37	1.98	NP	1.98
13 wks @ 50C (closed)	0.12	98.89	0.74	0.20 (0.38)	1.11	1.98	NP	1.98
26 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.86	0.08	--	0.14	2.06	NP	2.06
26 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.16	99.29	0.55	--	0.71	2.02	NP	2.02
52 wks @ -15C (closed)	--	100.00	--	--	0.00	2.01	NP	2.01
52 wks @ 25C/60%RH (closed)	--	99.89	0.11	--	0.11	2.02	NP	2.02

10

RRT = relativ retensjonstid (relativ til aktiv forbindelse, aripiprazol) under kromatografi-analyse

Kommentarer:

15

"--" angir at ingen topp ble detektert eller at toppen målte mindre enn rapport-grensen (<0,05I.I)
"NP" angir ikke utført

Tabell 3: Aripiprazol Flash-smelte tabletter; IND-stabilitetsstudie - 30 mg Prototyp I

5

(%) beregnet fra området under kromatogram-topp
normalisert for området under hele kromatogrammet

Tidspunkt og lagringsbetingelser	Metabolite of aripiprazole / oxidation product	aripiprazole	N-oxide of aripiprazole	Unknown Impurities	Total Impurities	Potency (Result #1)	Potency (Result #2)	Potency (Reported Result)
	%	%	%	%	%	mg/tab	mg/tab	mg/tab
	RRT 0.91	RRT 1.00	RRT 1.08	RRT in ()				
Initial	0.06	99.94	--	--	0.06	29.54	29.90	29.7
1 day @ 25C/75%RH (open)	0.07	99.88	0.05	--	0.12	28.98	NP	29.0
4 days @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.05	99.89	0.06	--	0.11	29.39	NP	29.4
4 days @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.06	99.89	0.05	--	0.11	29.41	NP	29.4
1 week @ 25C/75%RH (open)	0.10	99.82	0.08	--	0.18	28.24	29.30	29.3*
2 wks @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.05	99.85	0.10	--	0.15	29.52	NP	29.5
2 wks @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.05	99.89	0.06	--	0.11	29.98	NP	30.0
2 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.87	0.07	--	0.13	29.77	NP	29.8
2 wks @ 25C/75%RH (open)	0.08	99.81	0.11	--	0.19	29.74	NP	29.7
4 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	--	--	0.05	29.08	NP	29.1
4 wks @ 40C/75%RH (closed)	--	99.95	0.05	--	0.05	29.37	NP	29.4
4 wks @ 50C (closed)	0.06	99.87	0.07	--	0.13	29.70	NP	29.7
13 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.90	0.05	--	0.10	29.73	NP	29.7
13 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.06	99.85	0.09	--	0.15	29.89	NP	29.9
13 wks @ 50C (closed)	0.06	99.77	0.17	--	0.23	29.74	NP	29.7
26 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.91	0.04	--	0.09	29.26	NP	29.3
26 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.06	99.81	0.13	--	0.19	29.41	NP	29.4
52 wks @ -15C (closed)	0.05	99.95	--	--	0.05	29.70	NP	29.7
52 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.06	99.88	0.06	--	0.12	29.90	NP	29.9

RRT = relativ retensjonstid (relativ til aktiv forbindelse, aripiprazol) under kromatografi-analyse

10

Kommentarer:

"--" angir at ingen topp ble detektert eller at toppen målte mindre enn rapport-grensen (<0,05I.I)

"NP" angir ikke utført

15

* Bare resultat 2 er angitt (29,3); resultat 1 (28,2) er antatt å være lavt på grunn av ufullstendig ekstraksjon

Tabell 4: Aripiprazol flash-smelte tabletter; IND-stabilitetsstudie - 30 mg Prototyp II

5

(%) beregnet fra området under kromatogram-topp normalisert for området under hele kromatogrammet

Tidspunkt og lagringsbetingelser	Metabolite of aripiprazole / oxidation product	aripiprazole	N-oxide of aripiprazole	Unknown Impurities	Total Impurities	Potency (Result #1)	Potency (Result #2)	Potency (Reported Result)
	%	%	%	%	%	mg/tab	mg/tab	mg/tab
	RRT 0.91	RRT 1.00	RRT 1.08	RRT in ()				
Initial	0.05	99.95	—	—	0.05	28.86	29.78	29.3
1 day @ 25C/75%RH (open)	0.07	99.88	0.05	—	0.12	29.01	NP	29.0
4 days @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.05	99.91	0.05	—	0.09	29.20	NP	29.2
4 days @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.06	99.94	—	—	0.06	29.54	NP	29.5
1 week @ 25C/75%RH (open)	0.08	99.86	0.06	—	0.14	28.94	NP	28.9
2 wks @ 25C/HIL/UVA (exposed)	0.05	99.87	0.07	—	0.13	29.23	NP	29.2
2 wks @ 25C/HIL/UVA (wrapped)	0.05	99.95	—	—	0.05	29.45	NP	29.5
2 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	—	—	0.05	29.02	NP	29.0
2 wks @ 25C/75%RH (open)	0.07	99.86	0.07	—	0.14	29.79	NP	29.8
4 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	—	—	0.05	29.53	NP	29.5
4 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.05	99.95	—	—	0.05	29.14	NP	29.1
4 wks @ 50C (closed)	0.05	99.90	0.05	—	0.10	29.68	NP	29.7
13 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	—	—	0.05	30.145	NP	30.1
13 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.06	99.88	0.06	—	0.12	29.80	NP	29.8
13 wks @ 50C (closed)	0.07	99.83	0.10	—	0.17	30.14	NP	30.1
26 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.05	99.95	—	—	0.05	29.76	NP	29.8
26 wks @ 40C/75%RH (closed)	0.05	99.87	0.07	—	0.13	28.98	NP	29.0
52 wks @ -15C (closed)	0.05	99.95	—	—	0.05	29.14	NP	29.1
52 wks @ 25C/60%RH (closed)	0.07	99.93	—	—	0.07	30.17	NP	30.2

10 RRT = relativ retensjonstid (relativ til aktiv forbindelse, aripiprazol) under kromatografi-analyse

Kommentarer:

"—" angir at ingen topp ble detektert eller at toppen målte mindre enn rapport-grensen (<0,05I.I)

15 "NP" angir ikke utført

Patentkrav

1. Flash-smelte farmasøytisk doseform som desintegrerer i munnen på under 25 sekunder, omfattende et medikament, to superdesintegreringsmidler,
5 et dispergeringsmiddel og et bindemiddel hvor nevnte medikament er aripiprazol og hvor nevnte dispergeringsmiddel er kalsiumsilikat og hvor nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose-natrium, hvor nevnte crospovidon utgjør fra ca. 6 til ca. 8 prosent etter vekt og nevnte croscarmellose-natrium fra ca. 2 til ca. 4 prosent etter vekt basert på den totale
10 vekten av nevnte doseform.
2. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte dispergeringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 20 til ca. 70 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.
15
3. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte dispergeringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.
- 20 4. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte kalsiumsilikat er orto-, meta- eller alfa- triklinisk kalsiumsilikat.
5. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte kalsiumsilikat omfatter en kombinasjon av alfa triklinisk kalsiumsilikat og minst
25 én annen farmasøytisk kvalitet av kalsiumsilikat hvor nevnte alfa triklinisk kalsiumsilikat omfatter fra ca. 10% til ca. 90 vekt% av nevnte kombinasjon.
6. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte medikament omfatter fra 0,5 prosent til ca. 30 prosent etter vekt basert på den
30 totale vekt av nevnte doseform.
7. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte

medikament omfatter fra 1 prosent til ca. 15 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

8. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte
5 superdesintegreringsmidler er omfattet i en mengde på fra ca. 9 til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

9. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 som videre omfatter et
10 distribueringsmiddel.

10. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 9 hvor nevnte
distribueringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 1 til ca. 10 prosent etter
vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

15 11. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 10 hvor nevnte
distribueringsmiddel er omfattet i en mengde på fra ca. 1,5 til ca. 3 prosent etter
vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

12. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 11 hvor nevnte
20 distribuerings-middel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller
magnesiumaluminium-trisilikat.

13. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte
bindemiddel er mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropyl-cellulose,
25 etylcellulose, laktose, mannitol eller kalsiumfosfat.

14. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte
medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 30
prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte
30 dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$
til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på
 $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent
vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert

- på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium, nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på fra 6 til 8 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og nevnte croscarmellose natrium er omfattet i en mengde på fra ca. 2 til ca. 4 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte distribueringsmiddel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller magnesiumaluminium-trisilikat omfattet i en mengde på fra ca. 1 til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.
15. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 30 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium, hvor nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte distribueringsmiddel er amorf silika, brent silika, diatoméjord, talk, kaolin eller magnesiumaluminium-trisilikat omfattet i en mengde på fra ca. 10 til ca. 50 prosent etter vekt av nevnte binder basert på den totale vekt av nevnte doseform.
16. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 20 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert

på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium og hvor nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte distribueringsmiddel er amorf silika, brønt silika, diatoméjord, talk, kaolin eller magnesiumaluminium-trisilikat omfattet i en mengde på fra ca. 10 til ca. 50 prosent etter vekt av nevnte binder basert på den totale vekt av nevnte doseform.

10

17. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 10 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium og hvor nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform og hvor nevnte croscarmellose natrium er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

20

18. Flash-smelte farmasøytisk doseform ifølge krav 1 hvor nevnte medikament er aripiprazol omfattet i en mengde på fra 0,5 prosent til ca. 5 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte dispergeringsmiddel er kalsium silikat som har et overflateareale på $1,0 \text{ m}^2/\text{gm}$ til $210 \text{ m}^2/\text{gm}$, romdensitet på $0,075 \text{ g/cm}^3$ til $0,90 \text{ g/cm}^3$, kompaktdensitet på $1,70 \text{ g/cm}^3$ til $2,90 \text{ g/cm}^3$ og flyktig innhold på fra 0,02 prosent til 14 prosent vekt/vekt omfattet i en mengde på fra ca. 35 til ca. 45 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform, nevnte superdesintegreringsmidler er crospovidon og croscarmellose natrium og hvor nevnte crospovidon er omfattet i en mengde på ca. 7 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte

25

30

doseform og hvor nevnte croscarmellose er omfattet i en mengde på ca. 3 prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

19. Flash-smelte farmasøytiske doseform ifølge krav 46, hvor nevnte
5 medikament omfatter 2,50 prosent etter vekt basert på den totale vekt av
nevnte doseform, cospovidon omfatter ca. 7 prosent etter vekt basert på den
totale vekt av nevnte doseform og nevnte croscarmellose natrium omfatter ca. 3
prosent etter vekt basert på den totale vekt av nevnte doseform.

1/7

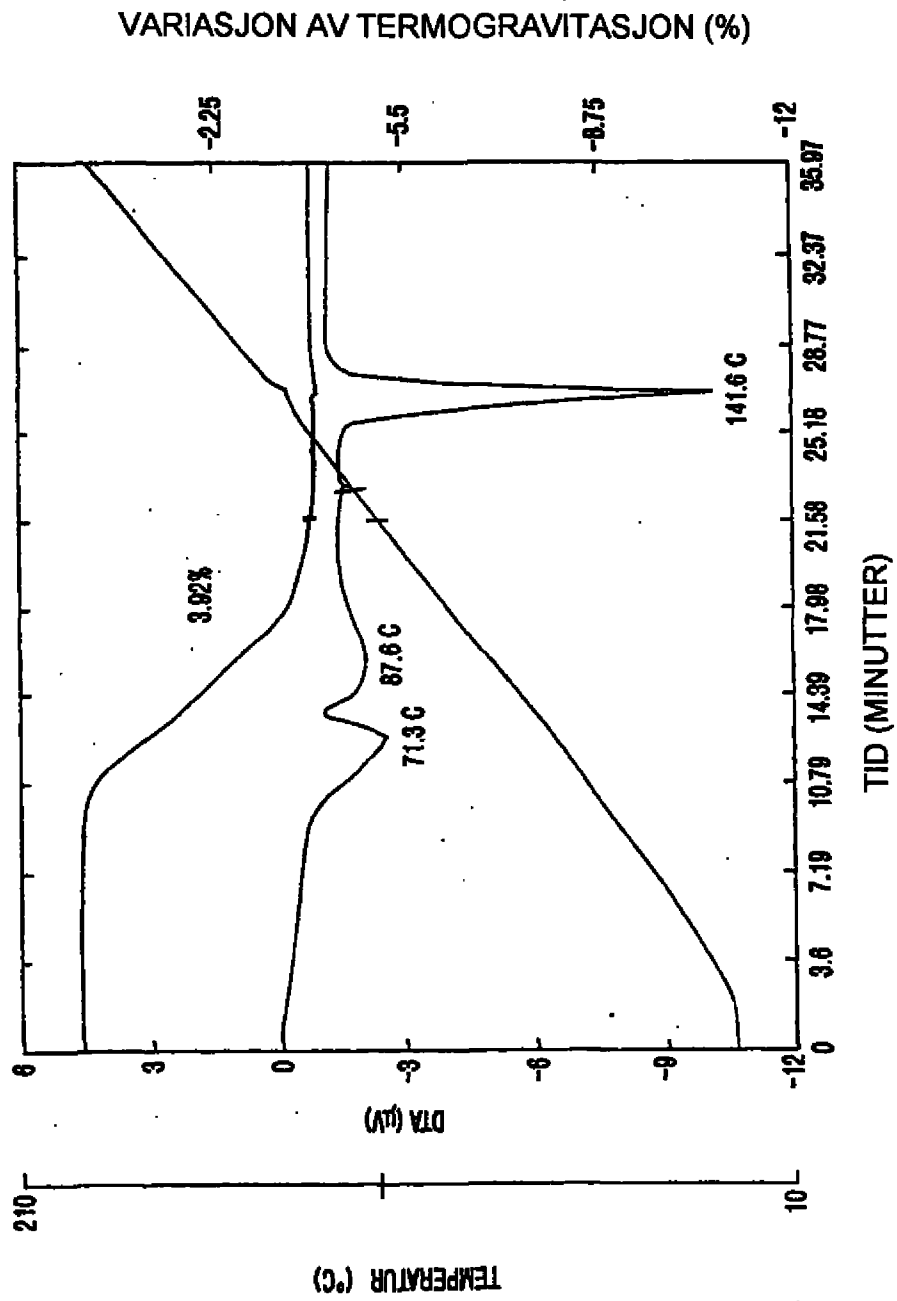


FIG. 1

217

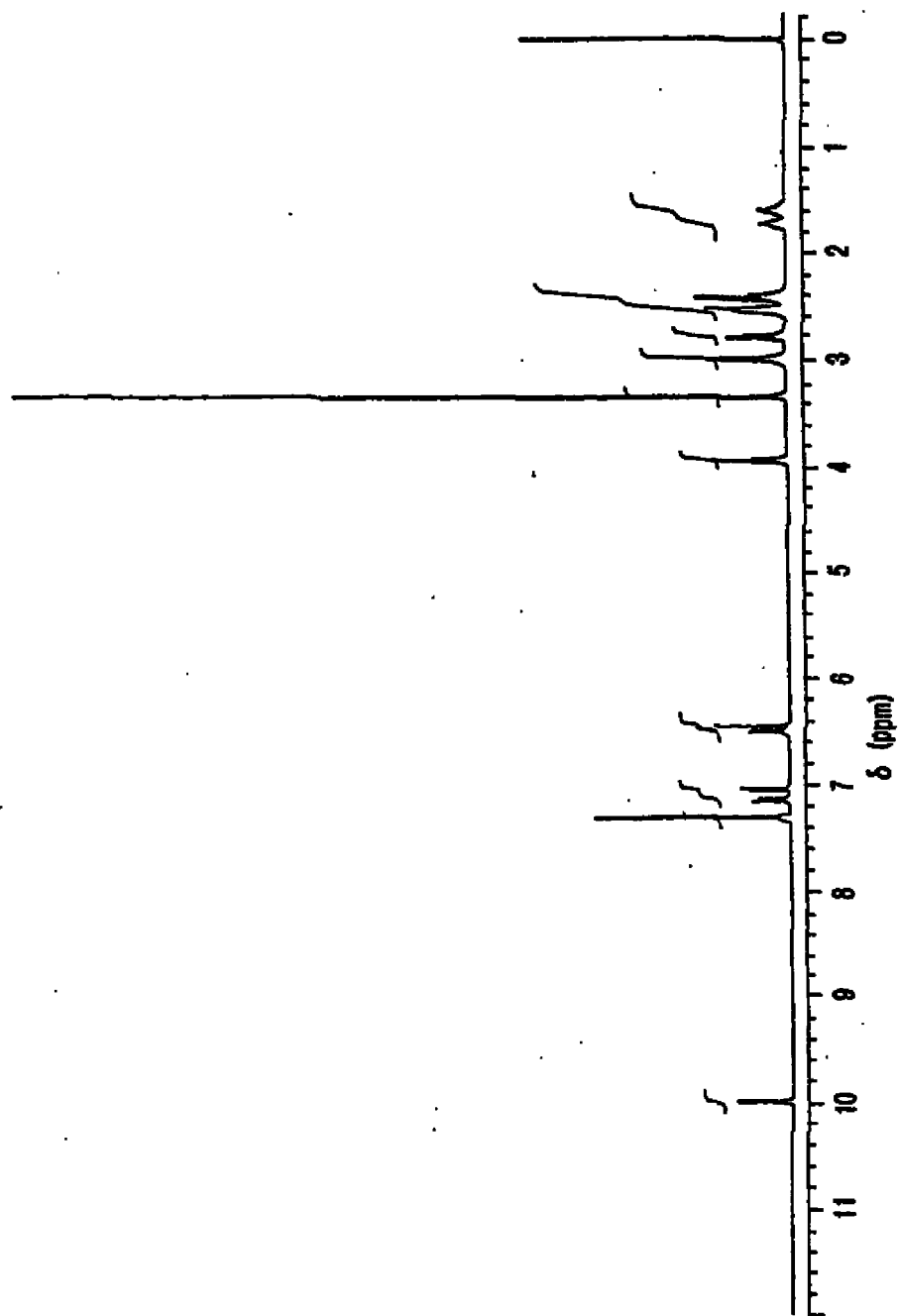


FIG. 2

3/7

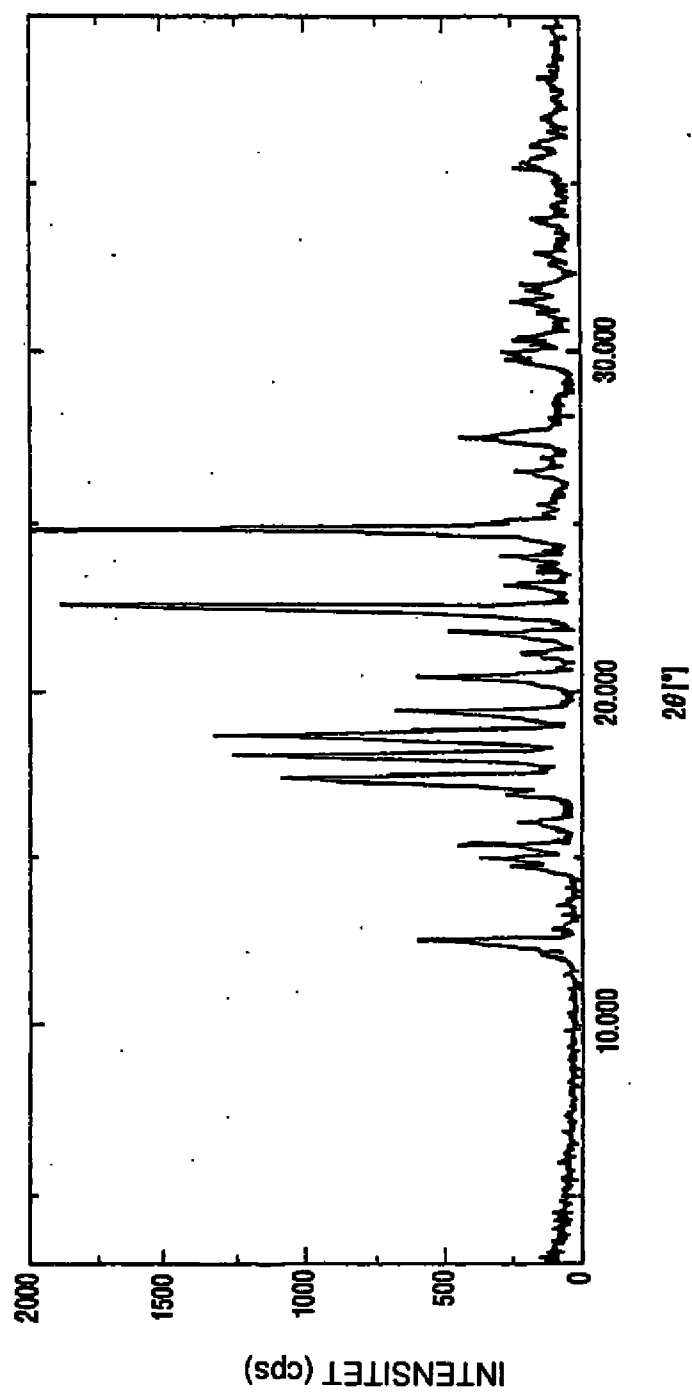


FIG. 3

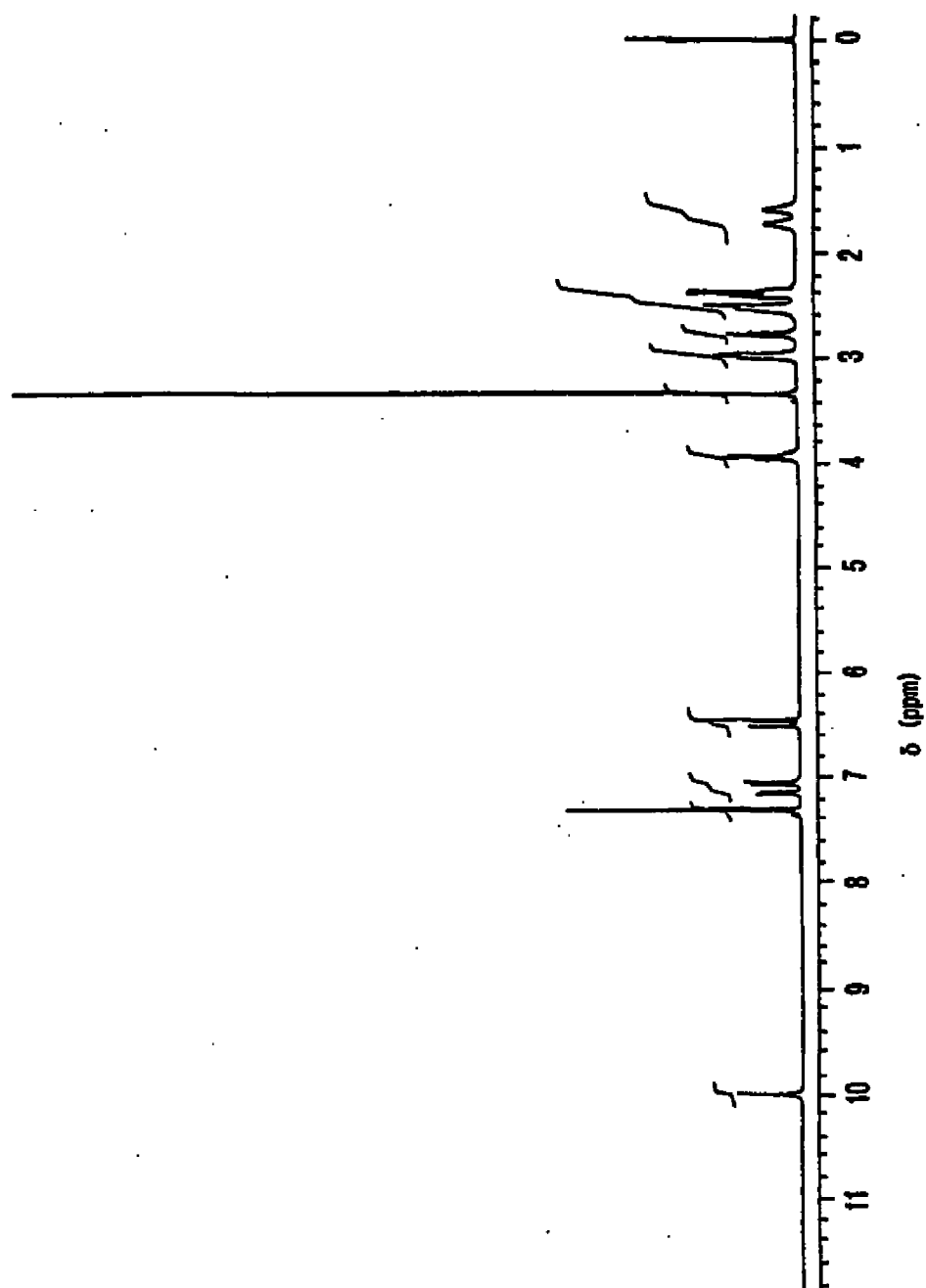


FIG. 4

5/7

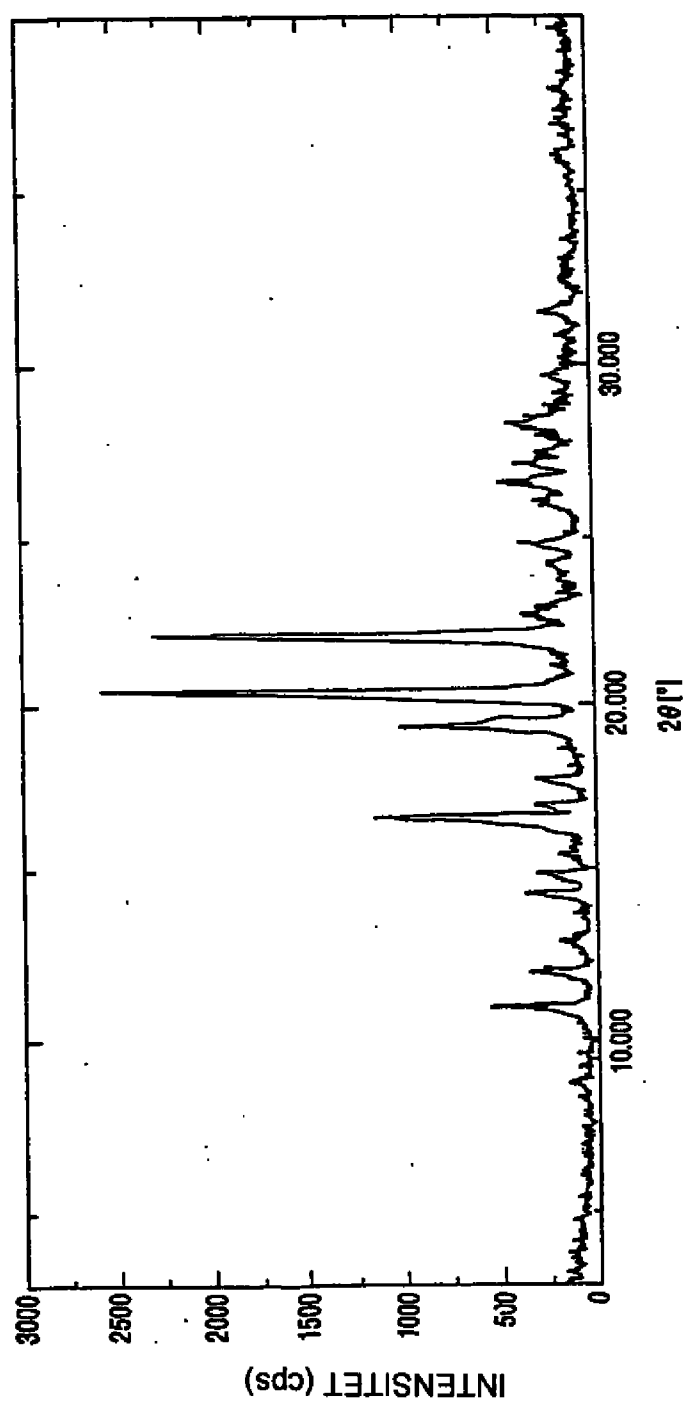


FIG. 5

6/7

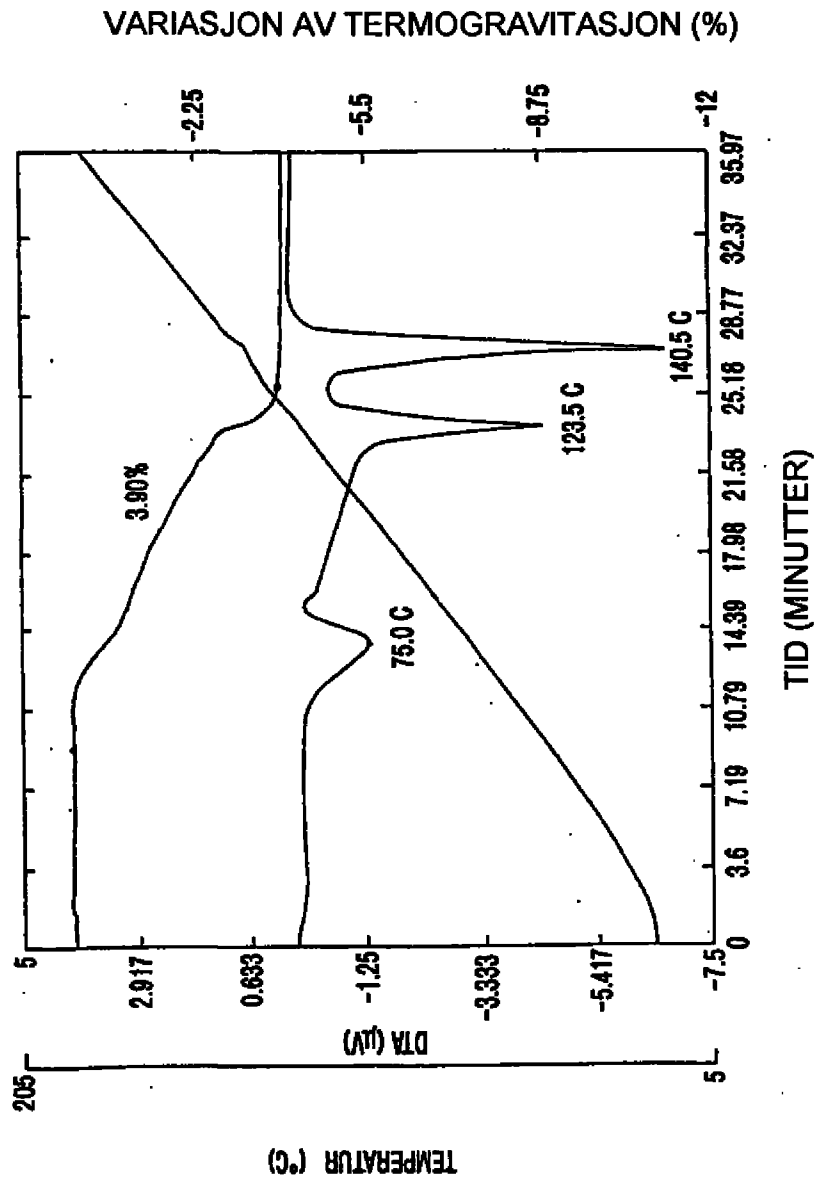


FIG. 6

7/7

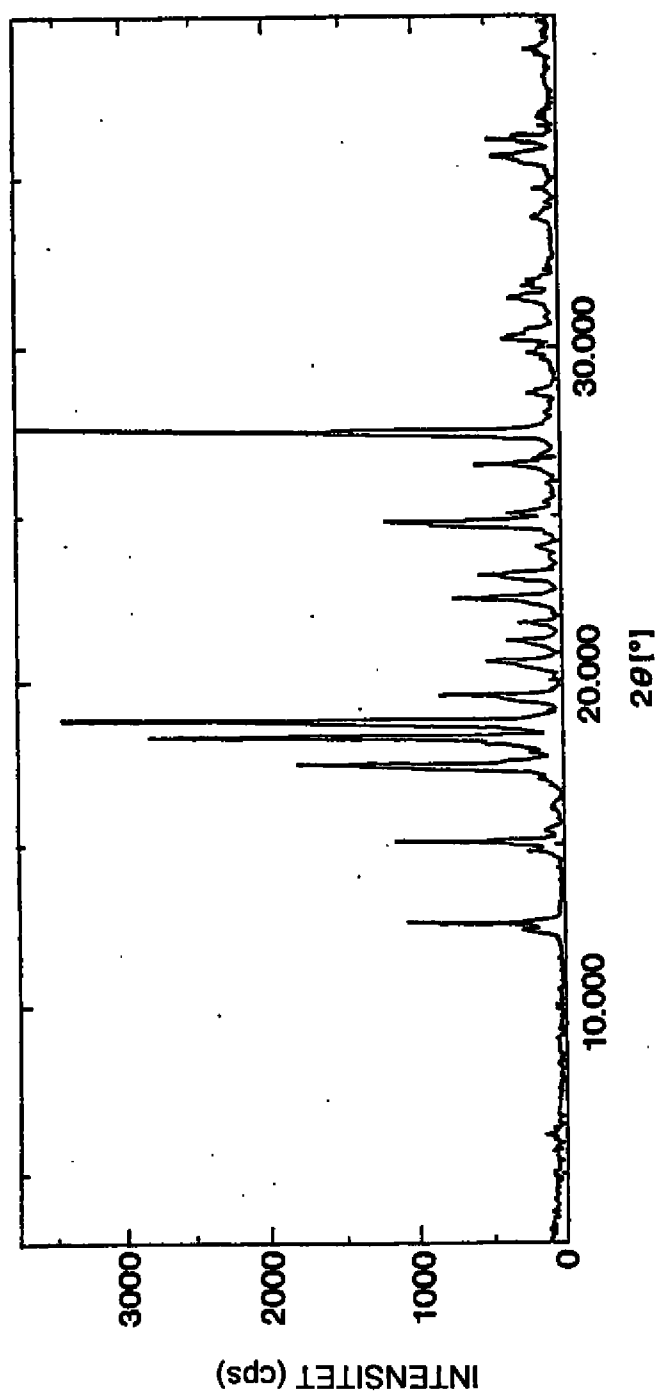


FIG. 7