



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **331905**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20020243	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.07.25 PCT/FR2000/02132
(22)	Inng.dag	2002.01.16	(85)	Videreføringsdag	2002.01.16
(24)	Løpedag	2000.07.25	(30)	Prioritet	1999.07.26, FR, 9909653
(41)	Alm.tilgj	2002.03.13			
(45)	Meddelt	2012.04.30			
(73)	Innehaver	Laboratories des Produits Ethiques - Ethypharm, 21, rue Saint-Mathieu, F-78500 Houdan, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Guy Courraze, Les Clayes-sous-Bois, Frankrike Bernard Leclerc, 39, rue Ambroise Croisat, FR-91430 IGNY, Frankrike Pierre Tchoreloff, 30 bis Boulevard Pasteur, FR-91440 BURES-SUR-YVETTE, Frankrike Patrick Sanial, Morainvilliers, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Tablett med lav dose aktivt prinsipp dannet fra mikrogranuler, sammenpressingsforblanding for fremstilling av tablett og fremgangsmåte for fremstilling av tablett.			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4684516 A, EP 0361874 A, WO 98/10762 A2			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår en mikrogranultablett som innbefatter en lav dose av et aktivt prinsipp som forefinnes i et direkte sammenpressbart fortynningsmiddel. Oppfinnelsen er karakterisert ved at det direkte sammenpressbare fortynningsmiddelet utelukkende består av nøytrale mikrogranuler, og at det aktive prinsipp er pålagt de nøytrale mikrogranulene uten hjelp av et middel som er utformet for å modifisere dets frigjøring eller maskere dets smak.

Tittel: Tablett med lav dose aktivt prinsipp dannet fra mikrogranuler, sammenpressings-forblending for fremstilling av tablett og fremgangsmåte for fremstilling av tablett.

5 Foreliggende oppfinnelse angår farmasøytiske tabletter som inneholder lave doser av det aktive prinsipp.

Ikke-homogenitet i tabletter er et alvorlig problem som oppstår ved bearbeidelsen eller fremstillingen av preparater eller sammensetninger som inneholder en lav dose av et aktivt prinsipp. For aktive prinsipper med lav terapeutisk margin vil en
10 underdose føre til terapeutisk ineffektivitet, mens overdosering kan resultere i toksiske bivirkninger.

Tabletter er sammensatt av en eller flere aktive prinsipper og tablettdannende tilsetningsstoffer så som fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler og nedbrytende midler. Det aktive prinsipp og tilsetningsstoffene vil vanligvis være
15 tilveiebrakt i form av pulvere som deretter opparbeides til tabletter, med eller uten en preliminær behandling.

De forskjellige fremgangsmåtene for fremstilling av tabletter, nemlig tørrgranulering, direkte sammenpressing og våtgranulering, er blant annet beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. utgave, 1980, Mack Publ. Co., Easton,
20 PA, USA, sidene 1553-1576".

Tørrgranulering brukes for visse spesifikke typer av produksjon, så som fremstillingen av tabletter som inneholder aktive prinsipper som er løselige i vann, eller er følsomme for varme og fuktighet. Denne teknikken er dårlig egnet for lave doser av aktive prinsipper, fordi det er meget vanskelig å oppnå homogene
25 blandinger av tørre pulvere.

Direkte sammenpressing innbefatter ikke et granuleringstrinn før sammensetningen og gir derfor store tidsbeparelser. Etersom mesteparten av de aktive prinsipper har dårlig sammenpressbarhet og/eller brukes i en lav mengde pr enhetsdose, så må de blandes med tilsetningsstoffer som direkte lar seg presse sammen og som er
30 forenlige med det aktive prinsipp for at de deretter skal kunne underkastes en direkte sammenpressing.

Direkte sammenpressing utføres i roterende maskiner med høy hastighet. Tilførselsanordningen som vanligvis drives ved hjelp av tyngdekraften er meget følsom for agglomerering av pulverne eller en sedimentasjon av faste stoffer.
35 Reologien på blandingen av de pulvere som skal opparbeides til tabletter er derfor en bestemmende faktor for å garantere ensartethet med hensyn til vekt av tablettene og at de får et homogent innhold.

En alvorlig ulempe ved den direkte sammenpressingsteknikken er at det er en risiko for at pulverne skiller seg eller blir "avblandet". Denne avblandingen fører til tabletter med et ikke-homogent innhold.

5 Ved å bruke den direkte sammenpressingsteknikken er det således mulig å observere dårlig fordeling av det aktive prinsipp i tilsetningsstoffene, og en separasjon av det aktive prinsippet og tilsetningsstoffene under selve blandingen, og dette gjelder spesielt under alle overføringsoperasjoner, noe som fører til en variasjon med hensyn til vekt og innholdet av det aktive prinsipp i tablettene. Den dårlige fluiditeten på blandingen av pulvere er vanligvis en forsterkende faktor med hensyn 10 til disse problemene. Separasjonen av det aktive prinsipp og tilsetningsstoffene i blandingen av pulverne før opparbeidingen til tabletter er spesielt lett å observere når det aktive prinsipp og tilsetningsstoffene har sterkt forskjellig partikkelstørrelse.

15 På lignende måte som tørrgranulering, vil derfor direkte sammenpressing være dårlig egnet for fremstilling av tabletter som inneholder lave doser av det aktive prinsipp.

Direkte sammenpressing er dessuten ikke alltid ønskelig, spesielt når det aktive prinsipp er toksisk, og det er da foretrukket å redusere utslippet av støv og agglomerere bestanddelene ved hjelp av våtgranulering.

20 Våtgranulering består i at det sprøytes et bindemiddel i løsning på blandingen av det pulveriserte aktive prinsipp/tilsetningsstoffer, og deretter granulere den våte blandingen. Våtgranulering har mange fordeler.

25 Dannelse eller fremstilling av kornene begrenser risikoen for en segregering av pulverne sammensatt av partikler med forskjellig størrelse og form, og det er derfor en større sikkerhet for at den endelige tablett vil være homogen i hele sitt innhold. Videre vil omdannelsen av et pulver til korn gjøre det mulig å redusere størrelsesproblemer. Strømmen av blandingen i tablettkammeret lettes, noe som sikrer at tablettens vekt vil være ensartet. Endelig vil det at pulveret blir tettere også gjøre den etterfølgende tablettfremstillingen lettere.

30 Det kan imidlertid skje en vandring av det aktive prinsipp inne i kornet under tørkestadiet. Dette vandringsfenomenet forsterkes når det aktive prinsipp er løselig i de tilsetningsstoffer som er brukt under granuleringen. Et annet problem oppstår med hensyn til krystallinsk aktive prinsipper som oppviser en viss grad av polymorfisme. Fullstendig eller delvis oppløsning av det aktive prinsipp under 35 granuleringen fulgt av en utfelling under tørkingen forandrer partikkelstørrelsen på det aktive prinsipp og eventuelt dets krystallografiske tilstand. Slike modifikasjoner har en direkte påvirkning på oppløsningen og biotilgjengeligheten av det aktive prinsipp.

Det har tidligere vært tilveiebrakt en rekke forskjellige fremgangsmåter for å løse problemet med ikke-homogenitet i tabletter som inneholder lave doser av det aktive prinsipp, så som å kombinere, med et gitt aktivt prinsipp, en spesifikk blanding av tilsetningsstoffer som gjør det mulig å hindre avblanding, mikronisere det aktive prinsipp eller alternativt forstøve det eller agglomerere det med det direkte sammenpressingsstoffet.

US patent 3 568 828 tilveiebringer en fremgangsmåte for å løse en blanding av østrogen og progesteron i kloroform ved hjelp av våtgranulering. Fremgangsmåten innbefatter deretter å sprøyte løsningen på mikrokrySTALLINSK cellulose, tørke blandingen og deretter tilsette laktose og et smøremiddel, og deretter fremstille tabletter av den samlede blandingen. Bruken av flyktige løsemidler representerer imidlertid en alvorlig ulempe, både på grunn av sikkerhetsmessige foranstaltninger under fremstillingen og på grunn av risikoen for residuale mengder av løsemidlene i tablettene.

US patent 4 489 026 tilveiebringer tabletter som inneholder mindre enn 10 mikrogram aktivt prinsipp pr tablett. Disse tablettene er fremstilt ved meget langsom forstøving av løsningen av det aktive prinsipp i et flyktig løsemiddel på sterkt finfordelt pulver av et sterkt absorberende tilsetningsstoff som er uløselig i løsemiddelet. Tilsetningsstoffet er valgt fra laktose, stivelse, kalsiumkarbonat, TiO₂ og mikrokrySTALLINSK cellulose. Den prosess som er beskrevet i nevnte patent er langsom og anvender flyktige løsemidler.

Thiel et al. (J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38, 335-343) har tilveiebrakt bruken av den fluidiserte luftsiktgranuleringsteknikken. Det aktive prinsipp blir her mikronisert og blandet med de pulveriserte tilsetningsstoffene. Blanding blir deretter i den fluidiserte luftsiktanordningen sprayet med en løsning av et bindemiddel.

Michael et al. (Pharmaceutical Technology, juni 1988, sidene 68-84) har beskrevet en fremgangsmåte som består i å sprøyte en vandig løsning av PVP på et tilsetningsstoff med relativt stor partikkelstørrelse, for eksempel laktose. Det aktive prinsipp med en lav partikkelstørrelse blir deretter sprøytet på og fester seg til overflaten av de fuktige partiklene av tilsetningsstoffet. Dette unngår imidlertid ikke de problemer som oppstår ved tørkingen og at det aktive prinsipp har dårlig fluiditet.

WO 97/04750 beskriver en fremgangsmåte som består i at det i en granulator tilsettes en 1 % vandig løsning av det aktive prinsipp til et direkte sammenpressbart tilsetningsstoff eller fortynningsmiddel, som fortrinnsvis er løselig i løsningen. Vannet fordamper uten oppvarming på grunn av luftstrømmene. Granulatene blir

deretter opparbeidet til tabletter. Denne fremgangsmåten er begrenset til vannløselige aktive prinsipper.

Det er i tidligere kjente fremgangsmåter få beskrivelser av en fremstilling ved direkte sammenpressing av lavdosetabletter.

- 5 EP 503 521 tilveiebringer en blanding av meget fine partikler av det aktive prinsipp med en mindre mengde fortynningsmidler med en etterfølgende gradvis tilsetning av den gjenværende delen av fortynningsmidlene. Denne fremgangsmåten er basert på en elektrostatisk tilfesting av de fine partiklene av det aktive prinsipp til de større partiklene av fortynningsmidlene. Dette er en meget tidskrevende fremgangsmåte
10 som bare kan anvendes på visse aktive prinsipper, og som er sterkt avhengig av overflatetilstanden på partiklene av det aktive prinsipp og på fortynningsmidlene.

- De tabletter som er beskrevet i EP 503 521 innbefatter et mikronisert steroid og en forstøvet polyol, for eksempel laktose, mannitol, sorbitol, cellulose, xylitol,
15 dektrose, fruktose eller sukrose, fortrinnsvis laktose. Hver tablett på 60 mg inneholder 180 mikrogram aktivt prinsipp. Variasjonen med hensyn til innhold av aktivt prinsipp er mindre enn 0,5 %.

- Greaves F.C. et al. (Pharmaceutical Technology, januar 1995, sidene 60-63) og WO 95/17169 beskriver tabletter som er fremstilt ved en direkte sammenpressing og som
20 inneholder mindre enn 10 mg mikronisert østradiol. Østradiolen er blandet med agglomerert (og ikke-forstøvet) mannitol, med mikrokrystallinsk cellulose og med kroskarmellosenatrium.

I den foreliggende oppfinnelse er det beskrevet hvorledes søkeren har lyktes i å utvikle en tablett ved en direkte sammenpressing av nøytrale mikrogranuler.

- 25 Oppfinnelsen er således basert på at foreliggende søker har oppdaget at nøytrale mikrogranuler er direkte sammenpressbare.

- Et fortynningsmiddel for å kunne brukes i en direkte sammenpressing må ha god flyteevne, må ikke spontant agglomerere seg, må kunne danne en tablett med god mekanisk og kohesiv styrke under effekt av en rimelig sammenpressingskraft, og må
30 gjøre det mulig å oppnå en nedbryting innenfor et passende tidsrom. Tallrike direkte sammenpressbare fortynningsmidler og bindemidler er blitt utviklet.

Fortynningsmidler for direkte sammenpressing er kostbare, ettersom de krever omfattende fremstillingsprosesser eller tilsetning av tallrike additiver.

- Sukkere og karbohydrater er vanligvis brukt som bindemidler og nedbrytningsmidler ved fremstilling av tabletter på grunn av deres tiltalende smak. De er imidlertid i en
35 krystallinsk form og viser ofte ikke gode direkte sammenpressingsegenskaper, og

sammenpressingsegenskaper, og pulvere som fremstilt av slike stoffer har ofte dårlig flyteevne, og dette gjør at de ofte må underkastes en overflatebehandling eller brukes i kombinasjon med spesifikke additiver for å bli direkte sammenpressbare.

- 5 Direkte sammenpressbar laktose er et av de mest anvendte fortynningsmidler under direkte sammenpressing, men stoffer er imidlertid uforenlig med visse aktive prinsipper.

Direkte sammenpressbar stivelse (eller pregelatinisert stivelse) blir underkastet mekanisk eller kjemisk behandling for å hindre aggregering av stivelseskornene. Det er sammensatt av 5 % amylose, 15 % amylopektin og 80 % umodifisert stivelse. Det blir brukt som et bindemiddel (i form av en løsning), som et fortynningsmiddel eller som et desintegrerende middel.

15 Direkte sammenpressbar sukrose som inneholder mellom 95 og 98 % sukrose og et additiv så som stivelse, maltodekstrin, invertert sukker eller et smøremiddel. Det blir brukt som bindemiddel og mer spesielt som et fortynningsmiddel.

Andre direkte sammenpressbare fortynningsmidler innbefatter mannitol, mikrokrystallinsk cellulose og dikalsiumfosfat. Det er også utviklet direkte sammenpressbare granulater med god flyteevne basert på fruktose, laktose og xylitol, og de fremstilles ved forstøving eller agglomerering.

- 20 I tidligere kjente fremgangsmåter er nøytrale mikrogranuler blitt brukt for å feste et belegg av et aktivt prinsipp, og blir vanligvis belagt med en polymerfilm hvis hensikt er å modifisere frigjøringen av det aktive prinsippet.

US Pharmacopoeia (USP XVII, 1990) beskriver nøytrale mikrogranuler som i alt vesentlig runde granuler som inneholder mellom 62,5 og 91,5 % sukrose mens resten i alt vesentlig er stivelse. US Pharmacopoeia krever også en fordeling av størrelsen på partiklene, slik at en lav variasjon med hensyn til det angitte variasjonsområdet (for eksempel 425-500, 500-600, 710-850 eller 1000-1400 mikron), og at diameteren på de nøytrale mikrogranulene derfor er ensartet. Løseligheten på de nøytrale mikrogranulene varierer etter deres sukroseinnhold. De fremstilles ved å belegge 30 krystallinsk sukrose med en suspensjon av stivelse i en sukkersirup. Vanligvis vil det være slik at jo større diameteren er på de nøytrale mikrogranulene, jo større vil innholdet av stivelse være. Nøytrale mikrogranuler med størrelse på mellom 200 µm og 2000 µm kan kjøpes kommersielt.

- 35 I tidligere kjente fremgangsmåter er det blitt utført tallrike undersøkelser med hensyn til tablettfremstilling ved hjelp av ubelagte inerte granuler, men det er ingen undersøkelser som er blitt utført med nøytrale mikrogranuler.

Undersøkelsen av tablettfremstilling fra kjerner fremstilt ved ekstrudering/sferonisering som starter ut fra mikrokrystallinsk cellulose, laktose eller dikalsiumfosfat, viser at mikrokrystallinsk cellulose er et plastisk materiale, at laktosen knytter seg sammen ved fragmentering og deretter ved plastisk
5 deformering, og at dikalsiumfosfatdihydratet knytter seg sammen i alt vesentlig ved fragmentering. Mikrokrystallinsk cellulosepulver er kjent for å være sterkt sammenpressbart, men foreliggende undersøkelse viser at de mikrokrystallinske cellulosekjernene fremstilt ved ekstrudering/sferonisering ikke er sammenpressbare og gir myke tabletter. Kjerner som består av en blanding av mikrokrystallinsk
10 cellulose og laktose er mer sammenpressbare og mer sprø enn mikrokrystallinske cellulosekjerner. Endelig vil kjerner som består av en blanding av dikalsiumfosfatdihydrat og mikrokrystallinsk cellulose la seg letter underkaste plastiske deformasjoner enn de andre to typene av kjerner, og de har et høyere nivå med hensyn til kohesjon og er mer sammenpressbare (Schwartz JB., Nguyen NH. og
15 Schnaare RL., *Compaction Studies on Beads: Compression and Consolidation Parameters*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, 20 (20), 3105-3129).

Lignende resultater er blitt oppnådd med laktose/mikrokrystallinske cellulosekjerner (Wang C. et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1995, 21(7), 753-779). Dette skyldes at disse kjernene har forskjellige sammenpressnings- og konsolideringsegenskaper i
20 forhold til de pulvere med samme sammensetning. Den lave sammenpressbarheten på kjerner som er rike på mikrokrystallinsk cellulose er blitt forklart ved at cellulosen har tapt plastisitet under granuleringsprosessen.

Egenskapene for granuler som inneholder en dikalsiumfosfat/mikrokrystallinsk cellulose (80/20) blanding er også blitt undersøkt (Johannson B., Nicklasson F. og
25 Alderborn G., *Tabletting properties of pellets of varying porosity consisting of dicalcium phosphate and microcrystalline cellulose*, *Pharm. Res.*, 1995, 12 (9), S-164).

Mekanismen ved sammenpressingen av kjerner som inneholder mikrokrystallinsk cellulose, enten alene eller som en blanding med 10 % laktose, med propanolol eller
30 dikalsiumfosfat, er også blitt sammenlignet med det som skjer med tilsvarende pulvere. Med like porøsiteter, vil kjernene kreve lavere sammenpressingstrykk enn for de tilsvarende pulvere. Sammenpressbarheten for mikrokrystallinsk cellulose avtar ved tilsetting av laktose, av dikalsiumfosfat eller propanolol (Maganti L. og Celik M., *Compaction studies on pellets, I. Uncoated pellets*, *Int. J. Pharm.*, 1993,
35 95, 29-42; Celik M., *Compaction of multiparticulate oral dosage forms, i Multiparticulate Oral Drug Delivery*, New York, Marcell Dekker, 1994, 181-215).

Mikrokrystallinske cellulosekjerner som innbefatter teofyllin er blitt fremstilt ved ekstrudering/sferonisering ved å bruke variable mengder av en vann/etanolblanding. Vannet resulterer i hardere og mindre porøse korn og disse er derfor mindre

sammenpressbare. Kornene fremstilt med etanol er sprøere, brekker ofte under tablettfremstillingen og danner nye overflater for binding (Millili GP. og Schwartz JB., The strength of microcrystalline cellulose pellets, The effects of granulating with water ethanol mixtures, Drug Dev. Ind. Pharm., 1990, 16(8), 1411-1426).

5 Det fremgår fra alle undersøkelser som er utført med granuler fremstilt av inerte fortynningsmidler at kjernenes tablettdannende egenskaper skiller sterkt fra tilsvarende pulvere, og at det derfor er umulig å forutsi hvordan kjernene vil opptre ved tablettbildningen ut fra de mekaniske egenskapene på de pulvere som er brukt for deres fremstilling.

10 I sammenheng med foreliggende oppfinnelse har således søkeren utviklet en farmasøytisk tablett som inneholder en lav dose av aktivt prinsipp.

WO 97/25028, US patent 4 684 516, EP 361 874 og WO 98/10762 beskriver tabletter som inneholder lave doser av aktivt prinsipp, og hvor dette er opparbeidet i granuler med modifisert frigjøring. Disse granulene er sammensatt av en nøytral
15 kjerne belagt med et lag som innbefatter det aktive prinsipp, og deretter med et polymerlag hvis hensikt er å forsinke frigjøringen av det aktive prinsippet.

På granulene gir dette polymerlaget en sammenpressbarhet, og granulenes opptreden under tablettfremstillingen er totalt forskjellig fra det som kan observeres med nøytrale granuler belagt med et enkelt lag av det aktive prinsipp. De fremgangsmåter
20 som er beskrevet i nevnte patenter kan derfor ikke anvendes på tabletter fremstilt fra granuler som inneholder lave doser av det aktive prinsipp, og hvor det aktive prinsipp ikke er belagt.

Det er en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en tablett som innbefatter en lav dose aktivt prinsipp og som er fremstilt fra mikrogranuler som
25 innbefatter et direkte sammenpressbart fortynningsmiddel, og hvor tablettene er karakterisert ved at det direkte sammenpressbare fortynningsmiddelet utelukkende er sammensatt av nøytrale mikrogranuler og ved at det aktive prinsippet er festet som et belegg på de nøytrale mikrogranulene, og ikke er belagt med et middel hvis hensikt er å modifisere dets frigjøring eller maskere dets smak.

30 I foreliggende oppfinnelse betyr begrepet "nøytrale mikrogranuler" i alt vesentlig runde granuler eller små korn bestående av sukrose og stivelse. Spesielt verdifulle nøytrale mikrogranuler i foreliggende oppfinnelse inneholder mindre enn 91,5 % sukrose.

De mikrogranulene som er tilstede i tabletter ifølge foreliggende oppfinnelse er
35 sammensatt av en nøytral mikrogranul til hvilken det aktive prinsipp er festet som et belegg. Gitt at tablettene er lavdosedabletter, så er det ikke nødvendig å tilsette fortynningsmidler ved festingen av belegget av det aktive prinsippet.

Mikrogranulene er fortrinnsvis sammensatt av en nøytral mikrogranul, på hvis overflate det aktive prinsippet er absorbert.

5 Hvis, til tross for alt som er beskrevet ovenfor, det viser seg at fortynningsmidler er å foretrekke ved tilfestingen av belegget av det aktive prinsipp, så vil valget med hensyn til deres sammensetning og deres mengdeforhold være slik at de i alt vesentlig ikke modifierer de tablettdannende egenskapene for de nøytrale mikrogranulene.

10 Foreliggende oppfinnelse anvender med fordel runde partikler, noe som garanterer god flyteevne og god homogenitet på den blandingen som siden skal opparbeides til tabletter.

15 De utmerkede reologiske egenskapene til de nøytrale mikrogranulene gjør at de er meget gode kandidater som direkte sammenpressingsfortynningsmidler. Flytetiden for de nøytrale mikrogranulene under de testbetingelser som er beskrevet i nevnte Pharmacopoeia er mye mindre enn 10 sekunder. Denne egenskapen gjør det mulig med meget effektiv tilførsel av pulvere til tablettmaskinene. I tillegg har de nøytrale mikrogranulene meget lavt komprimeringsvolum.

De nøytrale mikrogranulene har den fordel at de utgjør et direkte sammenpressingsfortynningsmiddel som ikke utvikler støv.

20 Endelig har de nøytrale mikrogranulene en nedbrytningstid som er mindre enn 15 minutter.

I tillegg gjør den foreliggende oppfinnelsen det mulig å unngå problemene med såkalt avblanding av den type som vanligvis observeres i direkte sammenpressing, noe som skyldes at alle de partikler som brukes under tablettfremstillingen har den samme størrelsen.

25 Dimensjonen eller massen på tablettene kan justeres etter behov for lave doser, ettersom avblandingsproblemer (som begrenser disse parameterne i vanlig kjente fremgangsmåter) er eliminert. Videre vil formen, muligheten til å være skåret og inngraving på tablettene bli beholdt når slike systemer blir brukt.

30 Endelig vil en tablett ifølge foreliggende oppfinnelse med fordel kunne brukes som en placebotablett, da spesielt under tekniske forsøk, for eksempel under en operasjonsmessig kvalifikasjon av tablettfremstillingsutstyret, gjennomføringskvalifikasjon, maskinforsøk etter formatforandring og maskinjusteringsvalidering.

35 De nøytrale mikrogranulene har en størrelse på mellom 100 og 2000 μm , fortrinnsvis mellom 200 og 600 μm , eller mest foretrukket mellom 200 og 400 μm .

Tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse har en ensartethet med hensyn til masse som er mindre enn 5 %, og av størrelsesorden på mindre enn 1 % for tabletter med en masse av en størrelsesorden fra 300 til 500 mg, en sprøhet på mindre enn 1 %, en nedbrytningstid ved 37°C på mindre enn 15 minutter, og en hardhet av

5 størrelsesorden fra 0 til 20 daN. Disse parametrene kan justeres ved et indre samspill mellom de parametre som inngår ved tablettfremstillingen.

Tabletten er fortrinnsvis sammensatt av et aktivt prinsipp som er festet som et belegg til nøytrale mikrogranuler, og tablettdannende fortynningsmidler i en mengde på mindre enn 1 vekt% med hensyn til vekten av tabletten.

10 Tabletten kan ytterligere innbefatte eller inneholde et smøremiddel i en mengde som er mindre enn 1% av massen, fortrinnsvis 0,125 og 0,75% av massen, fortrinnsvis av størrelsesorden 0,25% til 0,5% av massen av tabletten.

Smøremiddelet gjør det mulig å redusere friksjonen mellom partiklene og mellom partiklene og selve presseformen. Smøremiddelet gjør det også mulig å redusere

15 tilfestingen av kornene til stemplene og dessuten oppnå en viss grad av glansing. Smøremiddelet kan for eksempel velges fra magnesium-, sink- eller kalsiumstearat, talkum, Aerosil[®], stearinsyre og PEG-forbindelser.

Det aktive prinsipp kan med fordel velges fra steroider, nevroleptika og andre aktive prinsipper som virker på det sentrale nervesystemet, midler for å beskytte det

20 kardiovaskulære systemet, hormoner eller homøopatiske aktive prinsipper.

Mengden av det aktive prinsipp er fortrinnsvis mindre enn 40 mg/g, mer foretrukket mindre enn 10 mg/g i det system som skal opparbeides til tabletter, men kan justeres alt etter hvilken type aktivt prinsipp som anvendes, fremgangsmåten for å feste belegget og dets effekt etter festing av belegget på mekaniske egenskaper til det

25 system som deretter kan opparbeides til tabletter.

Tilfestingen av belegget av det aktive prinsipp på de nøytrale mikrogranulene utføres ved hjelp av vanlig kjente fremgangsmåter, for eksempel ved at festingen av belegget starter fra løsninger eller suspensjoner, i en panne eller i et fluidisert

30 luftsjikt, eventuelt i nærvær av bindemidler i sprayingsløsemiddelet. Mengden av bindemiddel vil justeres alt etter type og mengde av det aktive prinsipp som skal festes som et belegg.

Det løsemiddel som brukes for å feste belegget vil vanligvis være vann eller ethvert annet autorisert løsemiddel med en passende tørketid.

Tabletter ifølge foreliggende oppfinnelse kan være filmbelagte, enten for å bedre deres utseende eller for å maskere fargen eller for å beskytte det aktive prinsipp fra

35 lys, fuktighet eller oksygen i luften.

Tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også belegges med en gastroresistent film, eller en film hvis hensikt er å modifisere frigjøringen av det aktive prinsippet.

Dermed vedrører foreliggende oppfinnelse en tablett med en lav dose av aktivt prinsipp dannet fra mikrogranuler som innbefatter et direkte sammenpressbart fortynningsmiddel, der det direkte sammenpressbare fortynningsmiddelet utelukkende er sammensatt av nøytrale mikrogranuler, og ved at det aktive prinsipp er festet som et belegg på de nøytrale mikrogranulene og ikke er belagt med et middel som har til hensikt å modifisere dets frigjøring eller å maskere dets smak.

Det aktive prinsipp utgjør fortrinnsvis mindre enn 4% pr masse av de nøytrale mikrogranulene.

En annen hensikt ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en sammenpressings-forblending for fremstillingen av tablett ifølge oppfinnelsen, der forblendingen inneholder

- mellom 99 og 100% pr masse av nøytrale mikrogranuler til hvilke et aktivt prinsipp er festet som et belegg, og som ikke er belagt med et middel som er ment å skulle modifisere dets frigivelse eller maskere dets smak, og
- mellom 0 og 1% pr masse av et smøremiddel,

der forblendingen er ment å skulle underkastes direkte sammenpressing.

Endelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av tabletter ifølge oppfinnelsen. Ifølge denne fremgangsmåten vil sammenpressingskraften fordelaktig være mellom 5 og 50 kN når sammenpressingsoverflatearealet er 1 cm^2 (det vil si 50 til 500 MPa), fortrinnsvis mellom 10 og 30 kN.

Den foreliggende oppfinnelsen er illustrert ved hjelp av de etterfølgende ikke-begrensede eksempler.

Eksempel 1: Egenskaper ved tablettfremstilling i en alternativ presse av nøytrale mikrogranuler uten tilfestingen av et belegg.

De nøytrale mikrogranulene ble kjøpt fra NP-Pharm.

Egenskapene ble undersøkt på tre porsjoner A (500-600 μm), B (200-250 μm) og C (250-300 μm). Porsjon A ble undersøkt på to smørenivåer: 0,25% (A1) og 0,5% (A2) av magnesiumstearat. Porsjonene B og C ble undersøkt ved et smørenivå på 0,25%. 100 g nøytrale mikrogranuler fra hver porsjon ble veiet ut og avhengig av nivået av magnesiumstearat ble 0,25 g eller 0,50 g smøremiddel tilsatt. Blandingen ble utført i en Turbula (48 omdreininger pr minutt) i 1 minutt.

Hver porsjon ble testet ved 3 forskjellige sammenpressingskrefter, det vil si 10, 15 og 20 kN, eller i en alternativ tablettpresse (Frogerais OA, stempler 1 cm², formhøyde standardisert ved 1 cm, det vil si et arbeidsvolum på 1 cm³).

Disse forskjellige systemene ble testet i en alternativ tablettpresse utstyrt med kraftsensorer (strekkmålere) og induktive forskyvningssensorer på de øvre og nedre stempler. De fremstilte tablettene ble deretter underkastet en test med hensyn til hardhet ved diametral sammenpressing med en maksimal styrke på 20 daN (Schleuniger-type).

Under tablettfremstillingen ble kreftene målt ved de to stemplene. Den øvre stempelkraften (UPF) ble omdannet til trykk (MPa) ved å ta hensyn til overflatearealet på stempelet. Forholdet mellom den nedre stempelkraften/øvre stempelkraften gir prosentvis transmisjon.

Under dekompresjonsfasen vil den kompakte massen gå gjennom en plutselig utvidelse som står i forhold til elastisiteten, eventuelt fulgt av en viss viskoelastisitet under utstøting. Dette stadium kan undersøkes ved hjelp av to parametere: Den residuale kraften og utstøtingskraften. Kontrollen av dette trinnet gjør det også mulig å beskrive problemene med hensyn til tilfesting til de mekaniske komponentene.

Den residuale kraften måles på det nedre stempelet når den spenning som utøves på det øvre stempelet er over, og når utstøtingen ikke har startet. Et optimum for gode betingelser med hensyn til tablettfremstilling av nøytrale mikrogranuler blir oppnådd ved en verdi på mindre enn 25 daN.

Utsøttingskraften tilsvarer den kraft som er nødvendig for å støte tablettene ut av formen ved hjelp av det nedre stempelet. For ikke å ha problemer under selve tablettfremstillingen, er det vanlig akseptert at denne kraften må være mindre enn eller av størrelsesorden på 50 daN.

På lignende måte blir kohesjonsindeksen beregnet ved hjelp av følgende ligning:

$$I_c = \frac{\text{Hardhet (daN)}}{\text{Sammenpressningskraft (daN)}} \times 10^5$$

30

Massen og tykkelsen på tablettene blir også målt.

De resultater som ble oppnådd er angitt i tabell 1.

Tabell 1

Porsjon	Størrelsen av anvendt kraft (kN)	Maks UPF (MPa)	Prosentvis transmisjon (%)	Utstøtning skraft (daN)	Residualkraft (daN)	Hardhet (daN)	Tykkelse (mm)	Masser (mg)	Kohesjonsindeks
A2	10	92,9	92,98	21,1	5,5	2,75	6,29	813,4	285
	15	168,7	93,82	36,3	8,4	6,00	6,00	804,5	353
	20	204,3	93,88	46,8	11,1	7,2	7,2	818,3	351
A1	10	100,9	93,47	21	4,8	2,7	6,32	827,2	263
	15	138,2	93,38	28	6,7	5,2	6,10	826,4	376
	20	179,4	94,00	37	7,3	7,6	5,86	818,6	421
B	10	111,4	95,65	24,9	6	9	6,05	810,1	806
	15	158,5	94,72	33	6,5	13,8	5,84	813,7	875
	20	211,8	95,09	44	7,4	≥20	5,65	812,1	1000*
C	10	118,9	92,66	20,4	8,9	7,77	6,06	832,4	652
	15	158,8	95,20	26	4,9	12,7	5,78	820,1	807
	20	217,2	95,08	34	5,7	18	5,74	827,9	830

*beregnet på basis av en hardhetsverdi på 20 daN.

De foregående resultater gjør det mulig å undersøke egenskapene for nøytrale mikrogranuler uten tilfestet belegg, som en funksjon av deres størrelse og deres smøringsgrad.

- 5 - Sammenligning mellom 500-600 μm nøytrale mikrogranuler (porsjon A) smurt med 0,25% (porsjon A2) og 0,25% (porsjon A1) magnesiumstearat.

Virkingen av innholdet av magnesiumstearat er viktig for å bedømme hvorledes dette stoffet kan påvirke oppløsningen og frigjøringen av det aktive prinsippet (det vil si smøremiddelets hydrofobe egenskaper).

- 10 For 500-600 μm nøytrale mikrogranuler er det meget små forskjeller med hensyn til hardhet, enten det brukes 0,25% eller 0,5% magnesiumstearat.

Prosentvis transmisjon, også kjent som "smøreindeks", forblir meget høy for begge systemer, det vil si i nærheten av 93%.

- 15 Endelig forandrer forholdet mellom den øvre stempelkraften (UPF) og utstøtingskraften seg lineært med en korrelasjonskoeffisient på 0,99, og det er derfor mulig å beregne (ved ekstrapolering) at den akseptable grensen med hensyn til utstøtingskraften på 50 daN vil bli nådd for de to porsjonene A1 og A2 mellom 230 og 260 MPa.

På basis av disse resultater fremgår det at et innhold av magnesiumstearat på 0,25% er tilstrekkelig.

- 20 - Sammenligning mellom nøytrale mikrogranuler med forskjellige størrelser (porsjon A1, B og C) med tilsetning av 0,25% magnesiumstearat.

Hardheten avtar meget vesentlig når størrelsen på mikrogranulene øker. Ved identisk økende kraft vil hardheten øke raskere med de mindre systemene.

- 25 Utstøtingskraften er lavest for porsjon C. De to andre porsjonene A1 og B er i alt vesentlig identiske med en noe høyere utstøtingskraft. Den akseptable grensen på 50 daN vil bli nådd i nærheten av et påsatt trykk på 250 MPa for A1 og B, men vil overstige 300 MPa for C (beregning ved ekstrapolering).

- 30 Det fremgår klart at kohesjonsindeksen avtar med økende størrelse på mikrogranulene. Den optimale kohesjonsindeksen for et fortynningsmiddel for direkte sammenpressing ligger i nærheten av 1000, og denne verdien er oppnådd eller i alt vesentlig oppnådd for de testede små nøytrale mikrogranulene (porsjon B).

Konklusjon

For systemet med 500-600 μm nøytrale mikrogranuler synes en smøringsgrad på 0,25% å være tilstrekkelig til å gi tilfredsstillende tablettfremstillende egenskaper med et tilfredsstillende variasjonsområde med hensyn til hardhet. Grensen for tablettfremstilling i forhold til utstøtungskraften vil være nådd i nærheten av et kompresjonstrykk på 230-260 MPa. Transmisjonsforholdet som alltid er større enn 90%, er utmerket i alle disse forsøkene.

Sammenpressbarheten øker etter hvert som størrelsen på mikrogranulene avtar. Kohesjonsindeksen på ca 1000 (anses som en utmerket verdi) er i alt vesentlig oppnådd med mikrogranuler med en størrelse på fra 200 til 300 μm .

Kohesjonsegenskapene for systemene med små og intermediære størrelser uten tilfestingen av et belegg er ikke desto mindre meget god.

Eksempel 2: Egenskaper med hensyn til tablettfremstilling av nøytrale mikrogranuler med et tilfestet belegg av molsidomin i en instrumentkontrollert alternativ tablettpresse.

De følgende porsjoner av nøytrale mikrogranuler med et tilfestet belegg ble fremstilt ved å bruke nøytrale mikrogranuler med en partikkelstørrelse på mellom 200 og 300 μm . Smøringsgraden ble satt til 0,25%.

Det aktive prinsippet er molsidomin, ble festet som et belegg på de nøytrale mikrogranulene ved å starte med en vandig løsning eller ved et nærvær av et bindemiddel i løsningen, det vil si Pharmacoat 603, ved hjelp av de kvantitative forhold som er gitt i den følgende tabell:

Porsjon	Tilfestingsgrad for belegg	% bindemiddel
Ma	6,3 mg/g	-
Mb	11,4 mg/g	-
Mc	5,9 mg/g	0,14%
Md	11,2 mg/g	0,27%

Forsøket ble utført som beskrevet i eksempel 1, og porsjonene er angitt ved tre forskjellige nivåer med hensyn til sammenpressingskraft, det vil si mellom 7,5 og 26 kN (det vil si mellom 75 og 260 MPa uttrykt som spenning).

Tablettene ble underkastet den samme hardhetstesten som beskrevet i eksempel 1, og deres masse ble også målt. Resultatene er angitt i tabell 2.

Porsjon	Størrelsesorden på påsatt kraft (kN)	Maks UPF (MPa)	Prosent transmisjon	Utstøttingskraft (daN)	Residualkraft (daN)	Hardhet (daN)	Masse (mg)	Kohesjonsindeks
Nøytrale mikrogranuler (200-300 µm)	7	75 ± 2	93,4 ± 0,4	17 ± 1	5,3 ± 0,5	5,8 ± 0,4	839 ± 11	776 ± 39
	12	120 ± 2	94,5 ± 0,1	24 ± 1	8,0 ± 0,0	11,0 ± 0,3	842 ± 2	900 ± 24
	18	175 ± 3	94,8 ± 0,1	32 ± 2	8,6 ± 0,5	17,3 ± 0,7	840 ± 1	988 ± 34
Ma	18	173 ± 7	94,3 ± 0,2	45 ± 2	8,2 ± 0,6	6,4 ± 0,3	783 ± 5	370 ± 11
	25	240 ± 12	94,9 ± 0,3	59 ± 5	11,6 ± 0,8	10,2 ± 0,5	795 ± 5	425 ± 14
	28	272 ± 10	94,6 ± 0,1	73 ± 7	15,0 ± 0,0	10,9 ± 0,4	804 ± 4	402 ± 17
Mb	15	152 ± 13	94,1 ± 0,2	40 ± 4	9 ± 1	7 ± 1	806 ± 10	448 ± 26
	20	205 ± 18	94,2 ± 0,2	54 ± 5	12 ± 1	10 ± 1	813 ± 11	480 ± 32
	26	262 ± 11	94,3 ± 0,1	71 ± 3	16 ± 1	13,0 ± 0,6	819 ± 5	495 ± 16
Mc	14	138 ± 8	94,8 ± 0,2	32 ± 3	2 ± 2	5,7 ± 0,5	755 ± 6	416 ± 20
	20	205 ± 8	95,2 ± 0,2	47 ± 3	11 ± 1	12,0 ± 0,8	765 ± 4	585 ± 30

	25	255 ± 6	95,5 ± 0,2	60 ± 2	12 ± 0	14,2 ± 0,8	759 ± 2	557 ± 25
Md	11	111 ± 2	94,4 ± 0,2	26,7 ± 0,8	4,6 ± 0,5	5,0 ± 0,2	756 ± 2	453 ± 17
	17	175 ± 5	94,8 ± 0,1	41 ± 2	8,0 ± 0,0	9,0 ± 0,4	769 ± 3	512 ± 21
	25	252 ± 6	95,0 ± 0,2	58 ± 4	10,7 ± 0,8	15,0 ± 0,5	778 ± 2	594 ± 19

Tablettene fremstilt fra de nøytrale mikrogranulene med et tilfestet belegg av AP ble sammenlignet med tabletter fremstilt av de samme nøytrale mikrogranuler (samme størrelse), men uten et tilfestet belegg av aktivt prinsipp. Disse testene gjør det derfor mulig å undersøke hvorledes et belegg av molsidomin festet til de nøytrale mikrogranulene påvirker sistnevntes egenskaper ved tablettfremstilling.

De nøytrale mikrogranulene uten tilfesting av et belegg gir de samme resultater som beskrevet i eksempel 1 for systemer med en tilsvarende partikkelstørrelse.

Den hardhet som er oppnådd er tilfredsstillende for relativt svake sammenpressingskrefter (75 MPa), og de øker raskt når sammenpressingskraften øker. Høye hardheter på 17 daN ble oppnådd for sammenpressingskrefter som enda er relativt svake, det vil si av størrelsesorden på 18 kN, det vil si 180 MPa. Kohesjonsindeksene har utmerkede verdier av størrelsesorden på 900.

For systemene med tilfesting av et belegg, vil hardhetsnivåene være lavere ved identisk sammenpressingskraft. Disse nivåene med hensyn til hardhet er imidlertid meget tilfredsstillende for sammenpressingskrefter av størrelsesorden fra 15 til 25 kN. Kohesjonsindeksene er lavere enn for nøytrale mikrogranuler uten tilfesting av et belegg, men forblir allikevel innenfor et høyt akseptabelt nivå i størrelsesorden fra 400 til 500. Påvirkningen av mengden av det aktive prinsipp som er tilfestet som et belegg er ikke særlig merkbar med hensyn til disse systemene. På den annen side er det mulig å se påvirkningen av prosessen for tilfestingen av belegget, ettersom systemer hvor belegget er festet i nærvær av et bindemiddel har en tendens til å være mer sammenhengende enn systemer hvor belegget er festet med utgangspunkt fra en enkel løsning.

I alle tilfeller vil den residuale kraften etter sammenpressingen være meget svak, og alltid mindre enn 15 daN for de testede sammenpressingskrefter.

Utstøtingskreftene er generelt akseptable, men har en tendens til å synke ned mot grenseverdier på 50 til 60 daN når sammenpressingskreftene øker til 25 kN.

Ingen fenomener med hensyn til tilfesting, tilfetting eller skjevhet på de fremstilte tabletter ble imidlertid observert. En noe sterkere smøring gjør det eventuelt mulig å redusere utstøtingskreftene ved de høyeste trykkene. Manøvreringsmulighetene er imidlertid meget store i forhold til de faktorer som spiller en rolle ved vanlig fremstilling av tabletter (produkt/presspar).

Overførings- eller transmisjonsforholdene er utmerkede i alle tilfeller, det vil si av størrelsesorden fra 93 til 95%.

Massen på tablettene er meget stabil med en vilkårlig middelvariasjon på mindre enn 1,5% i de verste tilfellene.

Konklusjon

Systemene med nøytrale mikrogranuler med et tilfestet belegg av aktivt prinsipp viser meget fordelaktige sammenpressingsegenskaper. Kohesjonen i disse systemene er meget god, selv om den påvirkes av nærværet av det aktive prinsipp tilfestet som et belegg på overflaten av de nøytrale mikrogranulene.

Transmisjonskraften og ensartetheten på tablettmassene er de to store fordelene ved disse systemene.

Eksempel 3: Egenskaper for nøytrale mikrogranuler uten et tilfestet belegg i en roterende presse som en funksjon av smøringsgraden.

10 Testen består i en tablettfremstilling i en roterende tablettpresse av nøytrale mikrogranuler uten et tilfestet belegg, men med forskjellige mengder magnesiumstearat, for derved å kunne bestemme den minimale smøringsgraden som er nødvendig for å oppnå tabletter med tilfredsstillende egenskaper.

De mengder av magnesiumstearat som ble undersøkt var 0,125, 0,25, 0,5 og 0,75%.

15 Størrelsen på de nøytrale mikrogranulene var fra 315 til 400 μm .

Forblending ble utført på ca halvparten av massen av mikrogranulene og halvparten av stearatmengden ved å bruke en Turbula-blander i 1 minutt.

Den forblandede delen og resten av mikrogranulene og resten av stearatet ble deretter blandet i en Erweka kubisk blander i 5 minutter.

20 Volumet på formen ble justert for å oppnå tabletter av en størrelsesorden på 350 mg. Sammenpressingen ble justert for å oppnå tabletter med en tilfredsstillende hardhet for hvert innhold av stearat. Justeringen av presammenpressingen er indeksert ved 4 og er umodifisert.

25 Etter en optimalisering og justering av masse og hardhet og etter en drift på 30 til 60 sekunder, ble 20 tabletter fjernet hvert 30. sekund i 5 minutter.

De fire parameterne hardhet, masse, sprøhet og nedbrytningstid ble deretter målt.

- **Hardhet:** Denne testen har til hensikt å bestemme under definerte betingelser, motstand mot tablettbrudd målt ved den kraft som er nødvendig for å frembringe deres brudd ved diametrisk sammenpressing.

30 Denne egenskapen ble målt ved å bruke en Erweka-anordning, og ble utført på 10 tabletter.

- **Masse:** Denne ble målt ved hjelp av en Sartoriusvekt og ble utført på 10 tabletter.

- **Sprøhet:** Denne testen har til hensikt å bestemme under definerte betingelser, sprøheten på ubelagte tabletter, det vil si det fenomen hvor overflaten av tablettene er skadet eller viser tegn til slitasje eller brudd ved mekaniske slag eller slitasje.
- 5 Denne egenskapen ble målt ved å bruke en Erweka-anordning og ble utført på 10 tabletter.
- **Nedbrytningstid:** Denne testen har til hensikt å bestemme tablettenes større eller mindre evne til å bli oppløst over tid i et flytende medium. Testen ble utført ved å bruke en Erweka-anordning og ble utført i vann ved 37°C på 6
- 10 tabletter.
- De oppnådde resultater er angitt i tabellene 3 og 4.

Tabell 3

Magnesium- stearat (%)	Tid (s)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
0,125	Masse (mg)	358,5	354,7	354,8	355	365	352,2	354,8	356,4	358,2	353,9
	Hardhet (N)	84,9	92,9	85,5	81,6	82,9	74,3	93,8	85,1	78,5	83,4
	Sprøhet (%)	0,85	0,22	0,14	0,1	0,12	0,12	0,10	0,15	0,20	0,19
0,25	Masse (mg)	357,5	357	355,7	350,5	361,7	353,9	360,3	352,9	361,5	357,5
	Hardhet (N)	87	83	82	88	82	89	85,3	81,8	83	88,6
	Sprøhet (%)	0,06	0,111	0,19	0,44	0,88	0,59	0,13	0,13	0,19	0,23
0,5	Masse (mg)	343,2	345,6	346,9	348,8	345,6	351	354,2	350,6	359,5	346,3
	Hardhet (N)	70,3	70,3	71,4	68,3	71,2	65,5	68,6	69,3	75,5	74,1
	Sprøhet (%)	0,158	0,176	0,179	0,098	0,088	0,135	0,014	0,141	0,115	0,138
0,75	Masse (mg)	349,3	345,5	354,7	351,4	352,1	351,4	345,8	351,4	350,8	353,7
	Hardhet (N)	59	59,5	56,8	56,1	56,9	60	58,4	56	61,1	59,9
	Sprøhet (%)	0,1	0,1	0,12	0,36	0,09	0,51	0,16	0,06	0,01	0,13

Tabell 4

% magnesiumstearat	Nedbrytningstid (minutter)
0,125	8,8
0,25	9,5
0,50	11
0,75	22

Konklusjon

- 5 - **Masse:** Den franske Pharmacopoeia anbefaler en avviksgrense som prosent av den midlere massen på 5% for tabletter, i forhold til tablettens masse. For de varierende innholdende av magnesiumstearat, vil verdiene fluktuere på begge sider av middelverdien, og fordelingen er således vilkårlig. Alle de fremstilte tablettene har tilfredsstillende masse, ettersom de verdier som ble funnet er langt lavere enn de grenser som er satt av nevnte Pharmacopoeia.
- 10 - **Sprøhet:** Ifølge den franske Pharmacopoeia vil et vil et maksimalt tap av masse være akseptabelt hvis dette er 1% av massen av de tabletter som testes. For de varierende mengder magnesiumstearat som ble brukt, er resultatene langt lavere enn den standard som er satt i nevnte Pharmacopoeia, og de forskjellige porsjonene av tabletter har således akseptabel sprøhet.
- 15 - **Hardhet:** Den franske Pharmacopoeia har ingen grenser med hensyn til denne egenskapen. For alle nivåer av magnesiumstearat viser resultatene at tablettene alltid ligger innenfor justeringsgrensene, og alle tablettene har således tilfredsstillende hardhet.
- 20 - **Nedbrytningstid:** Den franske Pharmacopoeia har forskjellige nedbrytningsbetingelser alt etter hvilke typer av tabletter som testes. For bare eller ubelagte tabletter må tiden være mindre enn 15 minutter. De foreliggende resultater er derfor i overensstemmelse med standarden i nevnte Pharmacopoeia, bortsett fra med 0,75% magnesiumstearat og med den anvendte sammenpressingskraft, hvor tiden er 22 minutter.
- 25 Muligheten for tablettfremstilling av nøytrale mikrogranuler i en roterende tablettpresse er derved påvist med utmerkede resultater. Det skal bemerkes at produksjonsutbyttene er utmerkede, og at fødetrakten blir tom uten ytre hjelp ned til de siste kornene. Fraværet av produksjonsstøv i pressen og atmosfæren under hele fremstillingen er også meget merkbar.

PATENTKRAV

1. Tablett med en lav dose av aktivt prinsipp dannet fra mikrogranuler som innbefatter et direkte sammenpressbart fortynningsmiddel,
karakterisert ved at det direkte sammenpressbare fortynningsmiddelet
5 utelukkende er sammensatt av nøytrale mikrogranuler, og ved at det aktive prinsipp er festet som et belegg på de nøytrale mikrogranulene og ikke er belagt med et middel som har til hensikt å modifisere dets frigjøring eller å maskere dets smak.
2. Tablett ifølge krav 1,
karakterisert ved at størrelsen på de nøytrale mikrogranulene ligger
10 mellom 100 og 2000 μm , fortrinnsvis mellom 200 og 600 μm .
3. Tablett ifølge krav 2,
karakterisert ved at størrelsen på de nøytrale mikrogranulene er mellom
200 og 400 μm .
4. Tablett ifølge ethvert av de foregående krav,
15 karakterisert ved at dens hardhet er mellom 0 og 20 daN.
5. Tablett ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at dens sprøhet er mellom 0 og 1%.
6. Tablett ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at dens nedbrytningstid er mindre enn 15 minutter.
- 20 7. Tablett ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at den er sammensatt av et aktivt prinsipp festet som et belegg på nøytrale mikrogranuler, og av sammenpressingsfortynningsmidler i en mengde som er mindre enn 1% med hensyn til tablettens vekt.
8. Tablett ifølge krav 7,
25 karakterisert ved ytterligere å innbefatte et smøremiddel i en mengde som er mindre enn 1% av tablettens masse.
9. Tablett ifølge krav 8,
karakterisert ved at innholdet av smøremiddelet er mellom 0,125 og
0,75% pr masse, fortrinnsvis av størrelsesorden på 0,25% pr masse.
- 30 10. Tablett ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at mengden av aktivt prinsipp er mindre enn 40 mg/g av tablettssystemet, fortrinnsvis mindre enn 10 mg/g.

11. Sammenpressings-forblanding for fremstillingen av tablett ifølge krav 10, karakterisert ved å inneholde

- 5 - mellom 99 og 100% pr masse av nøytrale mikrogranuler til hvilke et aktivt prinsipp er festet som et belegg, og som ikke er belagt med et middel som er ment å skulle modifisere dets frigivelse eller maskere dets smak, og
- mellom 0 og 1% pr masse av et smøremiddel,

der forblanding er ment å skulle underkastes direkte sammenpressing.

12. Sammenpressings-forblanding ifølge krav 11, karakterisert ved at det aktive prinsipp som er festet som et belegg på de 10 nøytrale mikrogranulene representerer mindre enn 4% pr masse av de nøytrale mikrogranulene.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av tabletter ifølge ethvert av kravene 1 til 10, karakterisert ved at dette oppnås ved en direkte sammenpressing av 15 sammenpressings-forblanding ifølge ethvert av kravene 11 og 12, ved å anvende en sammenpressingskraft på mellom 5 og 50 kN, fortrinnsvis mellom 10 og 30 kN.