



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl<sup>7</sup>

(11) 316662

A 61K 9/20, 47/26

(13) B1

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	19963180	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1995.01.27 PCT/JP95/00102
(22)	Inng.dag	1996.07.30	(85)	Videreføringsdag	1996.07.30
(24)	Løpedag	1995.01.27	(30)	Prioritet	1994.01.31, JP, 10112/94 1994.04.25, JP, 86652/94
(41)	Alm.tilgj	1996.09.30			
(45)	Meddelt	2004.03.29			
(71)	Søker	Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, TOKYO, 103-8411, Japan			
(72)	Oppfinner	Muneo Fukui, 13-14, Minamisurugadai 5-chome, Fujieda-shi, Shizuoka 426, Japan Takao Mizumoto, 13-28, Tanuma 4-chome, Fujieda-shi, Shizuoka 426, Japan Yoshinori Masuda, c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, 180, Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, OSLO, 0306, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Intrabukkalt oppløselig, presstøpt produkter og fremgangsmåte for fremstilling dette</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	US 3873694, US 5204115			
(57)	Sammendrag				

Intrabukkalt oppløselige, komprimerte støpte produkter omfattende et sakkamid med lav støpeevne er blitt granulert med et sakkamid med høy støpeevne. Det viser hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen og har en tilstrekkelig hardhet.

Den foreliggende oppfinnelse angår intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter som hurtig desintegrerer og oppløses i kinnhulen og har tilstrekkelig hardhet, og fremgangsmåte for fremstilling av disse. Disse intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter er anvendelige på det farmasøytiske område.

Betegnelsen "intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter" som anvendt heri, betyr press-støpte produkter som viser praktisk tilstrekkelig desintegrasjon og oppløselighet av spytt ved at de kun holdes i munnen uten at det oppbevares vann i kinnhulen, og som har tilstrekkelig hardhet. Betegnelsen "praktisk tilstrekkelig desintegrasjon og oppløselighet" som anvendt heri, betyr at de støpte produkter desintegreres eller oppløses i kinnhulen innen ca. 1 til 120 sekunder, fortrinnsvis innen ca. 1 til 60 sekunder og helst innen 1 til 40 sekunder. Betegnelsen "tilstrekkelig hardhet" betyr at de støpte produkter har tilstrekkelig hardhet til at de ikke brekker i stykker under produksjonstrinnet og distribusjonstrinnene.

### Kjent teknikk

Doseringsformer som tar i betraktning at preparatet lett skal kunne svelges av pasienter, er sjeldne til tross for eksistensen av forskjellige kjente doseringsformer av farmasøytiske preparater for oral administrering. Stor interesse er følgelig blitt rettet mot utvikling av en doseringsform som lett kan håndteres, spesielt av eldre eller barn som har vanskeligheter med å svelge preparater.

Når det gjelder tabletter og kapsler som hyppig anvendes som orale preparater, er f.eks. mange eldre pasienter eller barn som har problemer med å svelge, uvillige til å ta disse faste preparater på grunn av at legemidlet er vanskelig å svelge eller stopper i strupehodet eller spiserøret. Tyggetabletter er ikke egnet for eldre eller barn med svak tyggekraft.

Pulvere og granuler er vanskelige å svelge på grunn av deres tilbøyelighet til å forbli i munnhulen og derved forårsake en ubehagelig følelse i munnen. I noen tilfeller vil eldre kveles av pulvere eller føle smerte eller ubehag på grunn av at granuler trenger inn mellom kunstige tenner. Pulvere og granuler må dessuten anvendes etter åpning av hver pakning, men eldre eller barn har ofte vanskelighet med å åpne pakningen eller at de mister en del av innholdet.

For å innta disse orale preparater er det nødvendig å anvende vann, og eldre eller spesielt barn krever ofte en stor mengde vann på grunn av vanskeligheten med å svelge. Det foreligger imidlertid situasjoner hvor det er nødvendig å drikke moderate mengder vann, spesielt før leggetid på grunn av urineringsproblemet om natten. I tilfellet med pasienter som hele tiden må innta orale preparater i det daglige

liv er det ofte vanskelig å få tilgang til vann, og derved reduseres preparatenes anvendelighet.

Siruper og lignende anses som ønskelige doseringsformer for eldre eller barn, men eldre eller barn som har vanskelighet med å måle det nødvendige volum kan ikke forventes å anvende slike preparater i den korrekte dose. Fordi også mange eldre pasienter har vanskeligheter med selv å innta flytende preparater kan slike doseringsformer ikke bestandig betraktes som egnede doseringsformer for eldre og barn, i betraktning av vanskelighetene med legemiddelinntak, med unntak av det tilfelle hvor en pasient kan spørre en sykepleier om en hjelpende hånd.

Tatt i betraktning slike omstendigheter er det utført forsøk for å utvikle de nedenfor angitte intrabukkalt oppløselige preparater som et preparat egnet for eldre og barn. Disse er imidlertid ikke tilstrekkelige i praksis på grunn av ulempene som (1) kompliserte produksjonstrinn og påkrevde nye investeringer i anlegg og utstyr for å produsere slike preparater, (2) begrensninger i anvendelsesområdene av de aktive bestanddeler og (3) vanskeligheter med å håndtere preparatene på grunn av deres utilstrekkelige hardhet sammen med den hurtige desintegrasjon og oppløsning i munnhulen.

Når den kommende sosiale tilstand med fremskredet alder tas i betraktning, synes utvikling av praktisk lett anvendelige preparater å være et umiddelbart behov, spesielt for eldre fordi død som følge av kroniske sykdommer skjer ved høyere alder, og pasienter med høy alder har en tendens til å innta legemidler i en lang tidsperiode. For å opprettholde livskvaliteten er det også ønskelig å utvikle et preparat som lett kan svelges og håndteres i overensstemmelse med evnen og livstilstanden hos den enkelte pasient.

Japansk patentpublikasjon nr. 58-24410 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av porøse tabletter som har utmerkede desintegrasjonsegenskaper, ved at innholdet av tablettene blandes med et løsningsmiddel som er inert for tablettene og som fryser ved en temperatur i området fra -30 til +25 °C, hvor løsningsmidlet anvendes i en mengde fra 5 til 80 vekt% basert på den totale blanding, blandingen størkner ved å plassere den i et inert avkjølingsmedium, den faste blanding presses ved en temperatur lavere enn frysepunktet for løsningsmidlet for å lage tabletter av blandingen, og deretter avdampes løsningsmidlet ved hjelp av frysetørring, spontan tørring eller lignende.

Japansk patentsøknad nr. 3-86837 beskriver et lett oppløselig bærer-materiale med tilstrekkelig styrke, som fremstilles ved å bringe en blanding omfattende en vannoppløselig, vannholdig gel eller et skummemateriale i kontakt med et vannfritt, organisk, flytende, vannfjernende middel, slik som vannfri etanol, ved en

temperatur på ca. 0 °C eller lavere, til alt vanninnhold hovedsakelig er fjernet fra blandingen.

Hver av disse produksjonsprosesser fordrer imidlertid kompliserte produksjonstrinn og ytterligere produksjonsutstyr, slik som en frysetørker og lignende, hvilket medfører høye produksjonskostnader.

Japansk patentsøknad nr. 2-32014 beskriver et fast preparat i form av tabletter fremstilt ved våtproduksjon, anvendelige for oral administrering. Fordi disse tabletter imidlertid oppnås ved fremstilling av en våt masse ved å anvende etanol/vann eller vann alene og tørking av massen i en støpeform, har denne prosess dårlig produktivitet sammenlignet med de vanlige produksjonsprosesser.

Japansk patentsøknad nr. 61-15830 beskriver et syrenøytraliserende preparat med en porøs ultrafin krystallstruktur som inneholder et syrenøytraliserende middel, et søtningsmateriale og en basis inneholdende et plastifiseringsmiddel.

Japansk patentsøknad nr. 3-209336 beskriver et farmasøytisk preparat som fremstilles ved homogen fordeling av partikler av minst én farmasøytisk aktiv forbindelse i krystallmatriksene av en krystallinsk sukkeralkohol avledet fra minst ett monosakkarid eller polysakkarid. Hver av disse produksjonsprosesser har imidlertid en ulempe ved at innføring av aktive bestanddeler er begrenset tatt i betraktning varmestabiliteten på grunn av trinnet med å smelte sukkerkomponenter ved 100 °C eller høyere.

Selv om et intrabukkalt oppløselig farmasøytisk preparat nå er kommersielt tilgjengelig fra R. P. Scherer Company under varemerket "Zydis", er dette dessuten meget kostbart fordi det fordrer ytterligere produksjonsutstyr, slik som en frysetørker eller lignende fordi det produseres ved frysetørking, og det fordrer en forlenget tidsperiode for produksjonen. Fordi farmasøytiske preparater fremstilt ved frysetørking også har en svak styrke fordres det spesiell forsiktighet ved håndtering av preparatet, og derfor er det ikke tilfredsstillende for anvendelse av allerede personer. Til forskjell fra tilfellet med vanlige tabletter kan f.eks. dette preparat ikke lett tas ut ved å presse pakningen som tablett er inneholdt i.

Det ovennevnte intrabukkalt oppløselige farmasøytiske preparat erholdt ved frysetørking (refereres til som "det frysetørkede preparat" i det etterfølgende) har utmerkede egenskaper med hensyn til desintegrasjon og oppløsning, men er ikke tilfredsstillende med hensyn til lagringstid fordi det ikke har tilstrekkelig hardhet til å opprettholde doseringsformen fra produksjonstrinnene og distribusjonstrinnene.

I tillegg til den konvensjonelle frysetørkingsmetode er det rapportert andre intrabukkalt oppløselige farmasøytiske preparater produsert ved tabletering.

Japansk patentsøknad nr. 5-271054 beskriver at det kan fremstilles intrabukkalt oppløselige tabletter med tilstrekkelig styrke og med porøs struktur som

hurtig desintegrerer og oppløses i munnhulen, ved å fremstille en blanding av en aktiv bestanddel, et sakkarid og vann i en tilstrekkelig mengde til å fukte overflaten av sakkaridgranulene, tabletering av blandingen til tabletter og tørking av tablettene.

Hvert av de ovennevnte intrabukkalt oppløselige farmasøytiske preparater fremstilt ved tabletering (referert til som "tabletert preparat" i det etterfølgende) 5 fordrer ikke produksjonstrinnene for å fremstille frysetørkede preparater og er tilfredsstillende med hensyn til lagringstiden på grunn av deres tilstrekkelige hardhet som opprettholder doseringsformer under distribusjonstrinnene. Fordi det tableterte preparat produseres ved kun å tabletere en blanding er det imidlertid fremdeles rom 10 for å forbedre preparatets hurtige desintegrasjon og oppløsning i munnhulen, hvilket er de karakteristiske egenskaper for intrabukkalt oppløselige farmasøytiske preparater.

De følgende publikasjoner er rettet på sakkaridets støpeevne og den direkte tabletering. Japansk patentsøknad nr. 5-310558 beskriver at når mannitol eller laktose med lave bindingsegenskaper og dårlig støpeevne blandes med sorbitol- 15 granuler med lavere romvekt enn 60 g/100 ml, kan mengden andre additiver med høy støpeevne, slik som celluloseforbindelser, akrylsyreforbindelser, gelatin og lignende, reduseres og det kan oppnås faste farmasøytiske preparater med utmerkede desintegrasjonsegenskaper. Japansk patentsøknad nr. 59-118058 og DE-A-1617638 beskriver likeledes et preparat hvori det anvendes sorbitol med en bestemt romtetthet. I disse 20 publikasjoner antydes at sorbitol med en bestemt romtetthet kan virke som et bindemiddel når det utføres direkte tabletering. Oppfinnelsene beskrevet i disse publikasjoner angår imidlertid et additiv og en produksjonsprosess for å fremstille tabletter med forbedret hardhet under det vanlige tableteringstrykk for fremstilling av tabletter, og deres mål er produksjon av et additiv for den direkte tabletering.

Ifølge japansk patentsøknad nr. 5-170669 forbedres støpeevnen av laktose ved tilsetning av en sukkeralkohol til en laktose med et høyt  $\beta$ -laktoseinnhold, og tørking av den vandige løsning ved hjelp av valsetørking. Fordi det fordres spesielle sakkarider er imidlertid disse prosesser kompliserte og kostbare og er derfor 25 ikke praktiske.

US patent nr. 4 698 101 beskriver et farmasøytisk adjuvans basert på fruktose, som fremstilles ved å granulere fruktose med en vandig maltoseløsning, og som kan underkastes direkte tabletering.

Japansk patentsøknad nr. 4-505918 beskriver et farmasøytisk adjuvans basert på fruktose, som fremstilles ved å granulere fruktose med en vandig polyol- 35 løsning inneholdende sorbitol, maltitol, laktitol, xylitol, mannitol, isomaltol, eller en blanding derav, og som kan underkastes direkte sammenpressing.

Selv om fruktose anvendes som en kjerne for granuleringen angår disse publikasjoner konvensjonelle tabletter og ikke intrabukkalt oppløselige tabletter. Det

er dessuten et problem at når granulene behandles på vanlig måte absorberer de fuktighet på grunn av fruktosens høye hygroskopiske evne, og som et resultat kan det ikke oppnås tilstrekkelig risleevne, hvilket fører til en tendens til å forårsake forhindring av tabletering.

Målet for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe (1) et intrabukkalt oppløselig, komprimert støpt produkt som oppviser hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen og som har tilstrekkelig hardhet til å unngå lekkasje, og (2) en fremgangsmåte for fremstilling av det intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkt ved hjelp av vanlig anvendte produksjonstrinn. Det intrabukkalt oppløselige, komprimerte, støpte produkt kan lett inntas uten vann og en fremgangsmåte for fremstilling derav skjer med utmerket industriell produktivitet og med homogent innhold av den aktive bestanddel og konstant doseringsformer.

#### Sammenfatning av oppfinnelsen

Med oppfinnelsen tilveiebringes således et intrabukkalt oppløselig, press-støpt produkt med hardhet på minst 3 kg, som desintegrerer hurtig og oppløses i munnhulen i løpet av 1-120 sekunder, kjennetegnet ved at det omfatter et sakkarid med lav støpbarhet som er blitt belagt og/eller granulert med et sakkarid som har høy støpbarhet og som er dusjet på som et bindemiddel, hvor sakkaridet med lav støpbarhet har en hardhet på 0-2 kg når 150 mg av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>, og sakkaridet med høy støpbarhet har en hardhet på 2 kg eller mer når 150 mg av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>.

Med oppfinnelsen tilveiebringes også en fremgangsmåte for fremstilling av et intrabukkalt oppløselig produkt som har en hardhet på 3 kg eller mer og som desintegrerer og oppløses i munnhulen i løpet av 1-120 sekunder, kjennetegnet ved at granulatet omfattende et sakkarid med lav støpbarhet belegges og/eller granuleres med et sakkarid med høy støpbarhet ved at dette dusjes på som et bindemiddel, hvor sakkaridet med lav støpbarhet har en hardhet på 0-2 kg når 150 mg av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>, og sakkaridet med høy støpbarhet har en hardhet på 2 kg eller mer når 150 mg av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>, og de resulterende granulatet underkastes presstøping.

### Beskrivelse av oppfinnelsen

Produkter fremstilt ved komprimering, slik som tabletering (press-støpte produkter som tabletter) har vanligvis tilstrekkelig hardhet som støpte produkter. De produseres imidlertid uten å ta i betraktning den hurtige desintegrasjon og oppløsning i munnhulen, fordi målet for slike produkter er å bevirke absorpsjon av aktive bestanddeler ved desintegrasjon og oppløsning av de støpte produkter i fordøyelseskanalen etter den orale administrering.

Deres desintegrasjon og oppløsning i munnhulen er således ikke tilstrekkelig og samtidig oppnåelse av hurtig desintegrasjon og oppløsning er ikke mulig.

For å løse de ovennevnte problemer bør et råmateriale for fremstilling av intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter samtidig ha følgende karakteristiske egenskaper. Det bør ha høy oppløsningshastighet i munnhulen og en høy støpeevne for å gi tilstrekkelig hardhet når det utføres press-støpning, slik som tabletering.

Det ble først undersøkt sakkarider som vanligvis anvendes som et additiv, slik som et vehikkel, som råmateriale for de intrabukkale press-støpte produkter.

Den intrabukkale oppløsningstid og hardheten av tabletter fremstilt ved tabletering under et trykk på 10 til 50 kg/cm<sup>2</sup> av forskjellige sakkarider som vanligvis anvendes som additiver, slik som et vehikkel, for det farmasøytiske preparat.

Som et resultat ble det ikke funnet noe råmateriale som samtidig tilfredstilte de ovennevnte to karakteristika, men det ble uventet funnet at sakkarider kan deles i to grupper, dvs. tabletter som viser en hurtig oppløsningshastighet i munnhulen når de lages til tabletter, og de som har høy støpeevne og gir tilstrekkelig hardhet.

Når det imidlertid i press-støpningen ble anvendt et sakkarid med lav støpeevne eller et sakkarid med høy støpeevne alene, ble det ikke samtidig oppnådd den tilstrekkelige hardhet og den hurtige desintegrasjon og oppløsning i munnhulen.

I denne forbindelse viste sakkaridet med dårlig støpeevne en markert kort oppløsningstid i munnhulen på ikke mer enn 15 sekunder når det ble laget til tabletter. Det ble imidlertid ikke oppnådd tilstrekkelig hardhet. Når f.eks. 150 mg av sakkaridet med lav støpeevne lages til en tablett ved å anvende et stempel med diameter 8 mm ( $\phi$ ) under et trykk på 50 kg/cm<sup>2</sup>, ble det ikke oppnådd tilstrekkelig hardhet på tablett.

Sakkaridet med høy støpeevne hadde en desintegrasjonsegenskap i munnhulen som var dårligere enn sakkaridet med lav støpeevne.

Når f.eks. 150 mg av sakkaridet med høy støpeevne lages til en tablett ved å anvende et stempel med diameter 8 mm ( $\phi$ ) og et trykk på 50 kg/cm<sup>2</sup>, ble det ikke oppnådd hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen, selv om det ble oppnådd tilstrekkelig hardhet på tablett.

Hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen ble dessuten ikke oppnådd når et sakkarid med lav støpeevne og et sakkarid med høy støpeevne ble blandet (fysisk blanding) og tablettert. Når f.eks. 189 g laktose, 10 g maltitol og 1 g magnesiumstearat ble blandet og blandingen ble tablettert til tabletter med vekt 300 mg ved å anvende en roterende tabletteringsmaskin med et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm under et trykk på  $441 \text{ kg/cm}^2$ , ble det ikke oppnådd hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen.

De foreliggende oppfinnere har utført omfattende undersøkelser av kombinasjonen av sakkarider med lav støpeevne med høy oppløselighet og sakkarider med høy støpeevne, slik som undersøkelser av blandingsforhold og blandingsmetode, med det mål å finne en metode som samtidig kan tilfredsstille de to karakteristika, nemlig forbedret støpeevne med et sakkarid med lav støpeevne for å oppnå tilstrekkelig hardhet ved tidspunktet for press-støpting under opprettholdelse av hurtig oppløsningshastighet. Som et resultat ble det funnet et råmateriale av interesse ved å forbedre manglene hos sakkaridene som har dårlig støpeevne, men utmerket desintegrasjon og oppløsning, nemlig sakkarider med lav støpeevne og med manglene til sakkaridene med høy støpeevne, hvilket ble oppnådd ved å underkaste et sakkarid med lav støpeevne granulering med et sakkarid med høy støpeevne. Press-støpte produkter oppnådd ved å underkaste dette råmateriale et vanlig anvendt press-støpetrinn, slik som et tabletteringsstrinn, oppviste tilstrekkelig hardhet og hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnen.

De foreliggende oppfinnere har med andre ord utført omfattende undersøkelser av de intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter med det mål å løse de ovennevnte problemer. De fant at når et råmateriale erholdt ved granulering av et sakkarid med lav støpeevne og med hurtig desintegrasjon og oppløsning, sammen med et sakkarid med høy støpeevne, underkastes et vanlig anvendt støpetrinn, så utviser de resulterende støpte produkter hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen ved kun å holde produktet i munnen, og det har tilstrekkelig hardhet til at doseringsformene ikke brytes i stykker under produksjonstrinnene og distribusjonstrinnene. Foreliggende oppfinnelse ble oppnådd på basis av dette funn.

De intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse er dessuten fullstendig forskjellig fra de konvensjonelle intrabukkalt oppløselige preparater, uttrykt ved deres sammensetning og form, fordi det ble anvendt et sakkarid med høy støpeevne som et bindemiddel i granulerings-trinnet, i stedet for de vanlig anvendte vannløselige polymerbindemidler, slik som hydroksypropylcellulose (HPC) og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC).

Foreliggende oppfinnelse ble dessuten også oppnådd på basis av et annet funn, nemlig at et sakkarid med lav støpeevne granulert sammen med et sakkarid med



høy støpeevne kan anvendes som et råmateriale som er anvendelig til å tilveiebringe intrabukkalt oppløselige støpte produkter, fortrinnsvis intrabukkalt oppløselige tabletter.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes således et intrabukkalt oppløselig komprimert støpt produkt som er i stand til hurtig desintegrasjon og oppløsning i munnhulen, hvilket produkt omfatter sakkarid med lav støpeevne og et annet sakkarid med høy støpeevne.

Betegnelsen "et sakkarid med lav støpeevne", som anvendt her som én av komponentene av foreliggende oppfinnelse, betyr et sakkarid som vanligvis viser en hardhet på 0 til 2 kg når 150 mg av sakkaridet lages til en tablett ved å anvende et stempel med diameter 8 mm ( $\phi$ ) og et trykk på 10 til 50 kg/cm<sup>2</sup>. Eksempler på slike sakkarider er laktose, mannitol, glukose, sukrose og xylitol, av hvilke laktose og mannitol er foretrukne.

Disse sakkarider kan anvendes alene eller som en blanding av to eller flere.

Betegnelsen "et sakkarid med høy støpeevne" som anvendt her, betyr et sakkarid som vanligvis viser en hardhet på 2 kg eller høyere når 150 mg av sakkaridet lages til en tablett ved å anvende et stempel med diameter 8 mm ( $\phi$ ) under et trykk på 10 til 50 kg/cm<sup>2</sup>. Eksempler på slike sakkarider inkluderer maltose, maltitol, sorbitol og oligosakkarider, av hvilke maltose og maltitol er foretrukne.

Oligosakkaridet anvendt ved den foreliggende oppfinnelse er ikke spesielt begrenset, så lenge som oligosakkaridet viser hurtig oppløsning i munnhulen og består av to eller flere monosakkaridrester. Oligosakkarider som består av 2 til 6 monosakkaridrester er foretrukne, og typen og kombinasjonen av monosakkaridrester som utgjør oligosakkaridet er ikke begrenset. Illustrerende eksempler på oligosakkarider inkluderer laktosukrosepulver (f.eks. "Nyuka Oligo LS-55P" fremstilt av Haya-shibara Shoji So., Ltd.). Oligosakkarider kan klassifiseres i homooligosakkarider og heterooligosakkarider, basert på typen og kombinasjonen av monosakkaridrester som utgjør oligosakkaridet, og begge anvendes ved den foreliggende oppfinnelse.

Disse sakkarider kan anvendes alene eller som en blanding av to eller flere.

I de intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendes et sakkarid med lav støpeevne som hovedkomponent, med et blandingsforhold mellom sakkaridet med høy støpeevne og sakkaridet med lav støpeevne fra 2 til 20 %, fortrinnsvis fra 5 til 10 %.

Dersom blandingsforholdet er mindre enn 2 % kan det ikke oppnås tilstrekkelig hardhet på tablettene, hvilket fører til at tablettene lett bryter i stykker under lagring eller transport, eller når de tas ut fra pakningene. Dersom

blandingsforholdet er høyere enn 20 % blir tablettene for harde og den ønskede hurtige desintegrasjon og oppløsning i munnhulen kan ikke oppnås. Mer foretrukket kan blandingsforholdet være i området fra 5 til 10 % ut fra synspunktet effektiv granuleringsoperasjon når industrialisering av prosessen tas i betraktning.

5 Ved den foreliggende oppfinnelse anvendes fortrinnsvis granuler beholdt ved granulering av laktose og/eller mannitol med lav støpeevne og maltose eller maltitol med høy støpeevne, i en mengde fra 5 til 7,5 vekt%, basert på den totale vekt av det intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkt. Den aktive bestanddel kan blandes i (1) et trinn med blanding av en aktiv bestanddel med et sakkarid med lav  
10 støpeevne, eller (2) et trinn med blanding av en aktiv bestanddel med granuler beholdt ved granulering av et sakkarid med lav støpeevne og et sakkarid med høy støpeevne. Alternativt kan den aktive bestanddel blandes i (3) et trinn med blanding av granuler beholdt ved granulering av et sakkarid med lav støpeevne og et sakkarid med høy støpeevne og granuler beholdt ved granulering av en aktiv bestanddel med et sakkarid  
15 med høy støpeevne, (4) et trinn med granulering av et sakkarid med lav støpeevne med både en aktiv bestanddel og et sakkarid med høy støpeevne, i enhver rekkefølge, (5) et trinn med belegging av et sakkarid med lav støpeevne (sentral kjerne) med et sakkarid med høy støpeevne (første lag), og deretter med en aktiv bestanddel (andre lag) og granulering av det resulterende produkt med et sakkarid med høy støpeevne,  
20 eller (6) et trinn med belegging av et sakkarid med lav støpeevne med en aktiv bestanddel og granulering av det belagte produkt med et sakkarid med høy støpeevne. Sakkaridet med høy støpeevne kan fortrinnsvis tilsettes i en mengde fra 5 til 7,5 vekt%, basert på den totale vekt av det intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkt, f.eks. den totale vekt av et sakkarid med lav støpeevne eller den totale vekt  
25 av et sakkarid med høy støpeevne og en aktiv bestanddel.

Partikkelstørrelsesfordelingen og partikkeldiameteren av granulene er ikke spesielt begrenset så lenge risleevnen opprettholdes, og den vanlige partikkelstørrelsesfordeling for tabletteringen kan anvendes. F.eks. kan partikkelstørrelsen være 1 000 - 10  $\mu\text{m}$ .

30 Aktive bestanddeler som kan anvendes i preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse er ikke spesielt begrenset. Foretrukne eksempler inkluderer legemidler som anvendes av pasienter med vanskeligheter med å svelge tabletter, eldre og barn, legemidler som anvendes av pasienter som fordrer inntak av legemiddel uten vann under det daglige liv, preparater som anvendes av pasienter med begrenset  
35 vanddriking og legemidler som anvendes i doser.

Illustrerende eksempler på legemidler med høye nytteverdier inkluderer:

Syrenøytraliserende midler som natriumhydrogenkarbonat, tørket aluminiumhydroksidgel, kalsiumkarbonat, magnesiumhydroksid, magnesium-

aluminatsilikat, syntetisk aluminiumsilikat, syntetisk hydrotalkitt, magnesium-  
 aluminiumhydroksid, aluminiumhydroksidgel, kopresipitert produkt av alumin-  
 iumhydroksid og natriumhydrogenkarbonat, blandet tørket gel av aluminium-  
 hydroksid og magnesiumkarbonat, kopresipitert produkt av aluminiumhydroksid,  
 5 magnesiumkarbonat og kalsiumkarbonat, aluminiummagnesiummetasilikat,  
 aluminiumbismagnesiumvismutsilikat, kopresipitert produkt av magnesiumhydroksid  
 og aluminiumkalsiumsulfat, pulverisert østersskall, aminoeddiksyre, skopoliaekstrakt,  
 serotonin 5HT<sub>3</sub>-reseptorantagonister, slik som (R)-5-[(1-metyl-3-  
 indoly)karbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolhydroklorid og salter derav,  
 10 ondansetron, granisetron,  
 ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, slik som indometacin,  
 ibuprofen, ibufenac, alclofenac, diclofenac, mefenaminsyre, fluorbiprofen, flufen-  
 aminsyre, ketoprofen, fenylbutazon, metylsalisylat,  
 steroide antiinflammatoriske legemidler, slik som kortison, hydrokorti-  
 15 son, prednisolon, deksametason, betametasondipropionat, betametasonvalerat, predni-  
 solon, triamcinolon, fluocinolonacetonid,  
 diuretiske legemidler, slik som bendroflumetiazid, polytiaxid, metyl-  
 syklotiazid, triklormetiazid, syklopentiazid, pentyhydroklortiazid, hydroklortiazid,  
 bumetanid ,  
 20 antipsykotiske legemidler, slik som emonaprid, diazepam, nitrazepam,  
 flunitrazepam, lorazepam, prazepam, fludiazepam, clonazepam, klorpromazin,  
 reserpin, klofluperol, trifluperidol, haloperidol, moperon, bromperidol, etizolam,  
 hypnotiske legemidler, slik som barbital, tiopental, fenobarbital,  
 syklobarbital, lormetazepam, triazolam, alprazolam,  
 25 anti epileptiske legemidler, slik som etosuccimid, natriumvalproat,  
 acetazolamid, meproamat,  
 antiparkinsonlegemidler, slik som kloroksazon, levodopa,  
 antiemetiske legemidler, slik som metoklopramid, metoklopramid-  
 hydroklorid,  
 30 hormonlegemidler, slik som insulin, testosteron, metyltestosteron,  
 progesteron, østradiol,  
 analgetiske legemidler, slik som morfin, aspirin, kodein, acetanilid,  
 aminopyridin, loksoprofen,  
 sulfalegemidler, slik som sulfamin, sulfamonometoksin, sulfametizol,  
 35 koronarvasodilatorer, slik som nitroglyserin, isosorbiddinitrat,  
 pentaerytrityltetranitrat, propatylnitrat, dipyridamol, papaverin-HCl,  
 H<sub>2</sub>-reseptorantagonister, slik som famotidin, cimetidin, ranitidin-HCl,  
 roxatidinacetat-HCl,

antiarytmiske legemidler, slik som ajimalin, pindolol, propranolol,  
kinidin, amrinon, milrinon,  
kardiotoniske legemidler, slik som koffein, digoxin, digitoksin,  
kalsiumantagonister, slik som nifedipin-HCl, diltiazem-HCl, nivadipin,  
5 nifedipin, nitrendipin, nisoldipin, nimodipin, niludipin,  
antihistaminlegemidler, slik som difenylhydramin-HCl, karbinoksamin,  
difenylpyrallin, fenbenzamin, klorfeniraminmaleat, bromfeniraminmaleat, bromfeni-  
raminmaleat, difenylimidazol, klemizol,  
antibiotika, slik som tetrasyklin, oksytetrasyklin, metasyklin, doksy-  
10 syklin, minosyklin, kloramfenikoler, erytromyciner, lincomycin, penicillin G,  
clindamycin, kanamycin, kloramfenikol, fradiomycin, streptomycin, gentamycin,  
antitumorlegemidler, slik som 5-fluoruracil, uracil, cytarabin, floxuridin,  
busulfan, aktinomycin, bleomycin, mitomycin,  
antidiabetiske legemidler, slik som glibenklamid, epalrestat,  
15 giktbehandlende legemidler, slik som allopurinol, kolchicin,  
benzbromaron,  
antiallergiske legemidler, slik som ketotifenfumarat, natriumkromglikat,  
amleksanoks,  
antihypertensive legemidler, slik som klonidin, atenolol, doxazosin,  
20 bisoprolol, cilazapril, lisinopril, nilvadipin, manidipin, isosorbiddinitrat, diltiazem,  
nicorandil, guanetidinsulfat, amosulalol-HCl, alacepril, delapril-HCl, enalaprilmaleat,  
legemidler med virkning på sentralnervesystemet, slik som indeloksazin-  
HCl, tiaprid-HCl, bifemelan-HCl,  
kaliumkanalaktivatorer, slik som YM934 (2-(3,4-dihydro-2,2-dimetyl-6-  
25 nitro-2H-1,4-benzoksazin-4-yl)pyridin-N-oksid),  
skjelettmuskelrelakserende midler, slik som natriumdantrolen,  
antispasmodiske legemidler, slik som eperison-HCl, tizanidin-HCl,  
butylskopolamin, atropinmetylbromid,  
antihyperlipemiske legemidler, slik som simvastatin, pravastatin-natrium,  
30 bronkodilatorer, slik som formoterolfumarat, salbutamolsulfat,  
prokaterol-HCl,  
 $\alpha$ -adrenergiske reseptorblokkerere, slik som tamsulosinhydroklorid,  
prazosin,  
blodsukkersenkende midler,  
35 orale prevensjonsmidler,  
analgetiske/antiinflammatoriske legemidler, slik som loksoprofen,  
legemidler som forbedrer fordøyelseskanalmotilitet, slik som  
domperidon, cisaprid,

legemidler mot gastritt og magesår, slik som teprenon,  
 osteoporosebehandlende legemidler, slik som alfakalcidol,  
 prostatonegalibehandlende legemidler, slik som klormadinonacetat,  
 slimdrivende midler, slik som ambroxol,  
 5 legemidler for behandling av allergisk rhinitt, slik som oksatomid,  
 ketotifen,  
 astmabehandlende legemidler, slik som azelastin, prokaterol, terfenadin,  
 og  
 legemidler for dyr med antipyretiske/analgetiske/antiinflammatoriske  
 10 aktiviteter, aktiviteter mot magesår og lignende, og  
 legemidler for dyreorganer for behandling av reproduksjonsorganer og  
 lignende.

Fordi de intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter ifølge den  
 foreliggende oppfinnelse medfører desintegrasjon og oppløsning i munnhulen, kan de  
 15 anvendes i de tilfeller hvor omstendigheten krever at en aktiv bestanddel absorberes i  
 munnhulen. I denne henseende kan de følgende peptider eksemplifiseres i tillegg til de  
 ovennevnte aktive bestanddeler.

Som representative peptider som den aktive bestanddel ved den  
 foreliggende oppfinnelsen, kan det effektivt anvendes forskjellige polypeptider,  
 20 proteiner og derivater derav som er tilbøyelige til å nedbrytes i den øvre  
 fordøyelseskanal, men som absorberes i den nedre fordøyelseskanal og viser  
 fysiologiske virkninger. Eksempler på slike peptider inkluderer insulin, kalsitonin,  
 angiotensin, vasopressin, desmopressin, LH-RH (luteiniseringshormonfrigivende  
 hormon), somatostatin, glukagon, oksytocin, gastrin, syklosporin, somatomedin,  
 25 sekretin, h-ANP (humant atrium-natriumuretisk peptid), ACTH (drenokortikotropisk  
 hormon), MSH (melonoforstimulerende hormon),  $\beta$ -endorfin, muramyl-dipeptid,  
 enkefalin, neurotensin, bombesin, VIP (vasoaktivt intestinalt polypeptid), CCK-8  
 (kolecystokinin-8), PTH (paratyreoidhormon), CGRP (calcitoningenrelatert peptid),  
 TRH (tyrotropinfrigivende hormon), endotelin, hGH (humant veksthormon), og  
 30 cytokiner som interleukin, interferon, kolonistimulerende faktor, tumornekrosefaktor,  
 så vel som derivater av disse peptider.

De ovennevnte peptider og proteiner inkluderer deres farmakologisk  
 aktive derivater og homologer i tillegg til de naturlig avledede peptider og proteiner.  
 Kalsitonin som kan anvendes for foreliggende oppfinnelse inkluderer f.eks. dets  
 35 analoger, slik som [Asu1,7]- $\alpha$ kalsitonin (elkatonin) i tillegg til de naturlig eksisterende  
 produkter som laksekalsitonin, humant kalsitonin, grisekalsitonin,  $\alpha$ kalsitonin  
 og hønsekalsitonin. Med hensyn til insulin inkluderes humant insulin, griseinsulin og

bovint insulin, og i tillegg deres homologer, slik som genetiske rekombinanter og lignende.

Foretrukne aktive bestanddeler anvendt ved den foreliggende oppfinnelse er famotidin, tamsulosinhydroklorid og YM934.

5 De aktive bestanddeler er ikke spesielt begrenset, og ikke kun til farmasøytiske legemidler, men også forskjellige andre stoffer kan anvendes i preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse, hvilke f.eks. inkluderer diagnostiske legemidler, slik som et kontrastmiddel og lignende, helsekost, fysiologisk funksjonell kost og sugetabletter, slik som et medikament mot dårlig ånde, et middel mot dental plakk og  
10 lignende.

Fortrinnsvis kan den aktive bestanddel anvendes i en mengde på 50 vekt% eller mindre, fortrinnsvis 20 vekt% eller mindre, basert på de totale mengde faste komponenter, selv om dette varierer avhengig av beskaffenheten av hver aktiv bestanddel som skal anvendes.

15 Råmaterialet i de intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås ved granulering av et sakkarid med lav støpeevne med et sakkarid med høy støpeevne. Anvendelse av et slikt råmateriale muliggjør produksjon av de intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter som hurtig desintegreres og oppløses i munnhulen. Når de press-støpte produkter ifølge  
20 den foreliggende oppfinnelse produseres kan som konsekvens de ønskede mål oppnås ved å tilsette en aktiv bestanddel av interesse i stort sett ethvert trinn i produksjonsprosessen. Den aktive bestanddel kan være til stede i enhver del av de intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Illustrerende eksempler på råmaterialer inneholdende aktiv bestanddel  
25 inkluderer(I) et råmateriale som omfatter granuler erholdt ved granulering av en aktiv bestanddel og et sakkarid med lav støpeevne sammen med sakkarid med høy støpeevne, (II) et råmateriale som omfatter en aktiv bestanddel og granuler erholdt ved granulering av et sakkarid med lav støpeevne sammen med et sakkarid med høy støpeevne, (III) et råmateriale som omfatter granuler erholdt ved granulering av et  
30 sakkarid med lav støpeevne og andre granuler erholdt ved granulering av en aktiv bestanddel sammen med et sakkarid med høy støpeevne, (IV) et råmateriale som omfatter granuler erholdt ved granulering av et sakkarid med lav støpeevne med både en aktiv bestanddel og et sakkarid med høy støpeevne, i enhver rekkefølge, (V) et råmateriale som erholdes ved belegging av et sakkarid med lav støpeevne (sentral  
35 kjerne) med sakkarid med høy støpeevne (første lag), belegging av det resulterende produkt med en aktiv bestanddel (andre lag) og deretter granulering av det resulterende produkt med et sakkarid med høy støpeevne (tredje lag), og (VI) et rå-

materiale som erholdes ved å belegge et sakkarid med lav støpeevne med en aktiv bestanddel og granulering av det belagte produkt med et sakkarid med høy støpeevne.

Den aktive bestanddel kan tilsettes til enhver del av blandingen eller i ethvert produksjonstrinn.

5 En spesielt foretrukket utførelsesform er den ovenfor angitte konstruksjon (V) når dosen av den aktive bestanddel er ytterst liten og homogeniteten av innholdet av den aktive bestanddel knapt kan oppnås. Når den aktive bestanddel har lav støpeevne er de ovenfor angitte konstruksjoner (I) eller (III) foretrukne.

10 Som konsekvens omfatter hvert av de intrabukkalt oppløselige pressstøpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse en aktiv bestanddel, et sakkarid med lav støpeevne og et sakkarid med høy støpeevne, og fremstilles ved å underkaste granuler som til slutt er granulert med et sakkarid med høy støpeevne til kompresjonsstøping.

15 Vanligvis foretrekkes anvendelse av aktive bestanddeler som ikke gir ubehagelig smak ved tidspunktet for deres oppløsning. Når det anvendes en komponent som gir en ubehagelig smak er det foretrukket å anvende en passende maskeringsbehandling (se f.eks. WO 92/09275).

20 Når en aktiv bestanddel dessuten ønskes å tillages i en form med vedvarende frigivelse, er det foretrukket å utføre en egnet konvensjonell vedvarende frigivelsesbehandling (Canadisk patent nr. 2 038 400-0) slik at frigivelsen av den aktive bestanddel fra de resulterende granuler kan kontrolleres.

25 Det faste preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse har tilstrekkelig styrke for håndtering (spesielt for håndteringen relatert til fremstillingen) og kan derfor tas i praktisk bruk på samme måte som tilfellet er med vanlige tabletter. Betegnelsen "en tilstrekkelig styrke for håndtering relatert til fremstillingen" som anvendt her, betyr en styrke som i det minste kan motstå den vanlige plastinnpakning, og en slik styrke vil også motstå andre håndteringer, slik som levering, frakt og lignende.

30 Hardhet i tabletters lengderetning kan anvendes som en indeks for den styrke som er praktisk anvendelig for plastpakninger, nemlig en nødvendig styrke for å ta ut preparatet ved å presse det ut av en dekkplate i en vanlig plastpakning. En slik hardhet varierer avhengig av størrelsen og formen på tablettene og kan fortrinnsvis være 1,0 kg eller mer når tablettene har en diameter på 8,0 mm, 1,5 kg eller mer for en diameter på ca. 10,0 mm og 2,0 kg eller mer for en diameter på ca. 12,0 mm. Det faste preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse har den tilstrekkelige styrke som er 35 nødvendig for å ta ut preparatet fra plastpakningen uavhengig av dets størrelse.

Som den styrke som kreves for en glasspakning (en pakning av en beholder laget av glass, plast etc., som tablettene er plassert i), dvs. en påkrevet styrke

for å motstå kontakt mellom tablettene og mellom tablettene og beholderens vegg når beholderen transporteres eller bæres, bør tablettene fortrinnsvis ha en hardhet på 3 kg eller mer. Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse har tilstrekkelig styrke for transport og bæring i glasspakningen inneholdende preparatet.

5            Betegnelsen "hurtig desintegrasjon og oppløsning" som anvendt her, betyr at spyttet i munnhulen gir en praktisk tilstrekkelig desintegrasjon eller oppløsning av preparatet uten å innta vann. Betegnelsen "praktisk tilstrekkelig desintegrasjon eller oppløsning" betyr at preparatet desintegrerer eller oppløses i munnhulen vanligvis i løpet av 1 til 120 sekunder, fortrinnsvis i løpet av 1 til 60  
10 sekunder, mer foretrukket i løpet av 1 til 40 sekunder, selv om det foreligger variasjoner avhengig av den enkelte person.

              Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse blir hurtig sprøtt av spyttet i munnhulen og desintegrerer eller oppløses gradvis, og desintegrasjonen eller oppløsningen blir hurtigere når det anvendes et intrabukkalt trykk, nemlig et trykk  
15 mellom overkjeven og tungen, eller en "slikkende" bevegelse eller lignende på preparatet.

              En person med tørr munn eller en liten mengde spytt i munnhulen kan anvende preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse ved hjelp av kaldt eller varmt vann i tilstrekkelig mengde til å fukte munnhulen.

20            Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også svelges sammen med en liten mengde vann etter at preparatet er desintegrert eller oppløst i munnhulen, eller i en delvis desintegrert eller oppløst tilstand. Selv med en slik måte for legemiddelinntak opprettholdes allikevel fordelene ved den foreliggende oppfinnelse, slik som lett svelging, en liten mengde nødvendig vann og lignende.

25            Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan selvsagt inntas sammen med vann uten noen problemer, på samme måte som med vanlige tablettene. Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan brukes ved hjelp av enhver av disse legemiddelinntaksmåter i overensstemmelse med hver pasients valg eller tilstand, forutsatt at det ikke foreligger noen begrensninger med hensyn til den  
30 inneholdte aktive bestanddel.

### Produksjonsprosess

              I det etterfølgende beskrives i detalj produksjonen av de intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse.

35

### Første prosess

              En aktiv bestanddel tilsettes til et sakkarid med lav støpeevne og den resulterende blanding granuleres med et sakkarid med høy støpeevne. I de resul-



terende granuler bindes granuler av den aktive bestanddel og granuler av sakkaridet med lav støpeevne sammen med sakkaridet med høy støpeevne. De resulterende granuler kan fortrinnsvis videre granuleres med sakkaridet med høy støpeevne. De resulterende granuler underkastes kompresjonsstøping for å erholde f.eks. intrabukkalt oppløselige tablettter.

#### Andre prosess

Et sakkarid med lav støpeevne granuleres med et sakkarid med høy støpeevne. De resulterende granuler blandes med en aktiv bestanddel og den resulterende blanding underkastes kompresjonsstøping for å erholde f.eks. intrabukkalt oppløselige tablettter.

#### Tredje prosess

Et sakkarid med lav støpeevne granuleres med et sakkarid med høy støpeevne for å erholde granuler. Separat granuleres en aktiv bestanddel med et sakkarid med høy støpeevne for å erholde granuler. Disse granuler blandes og underkastes kompresjonsstøping for å erholde f.eks. intrabukkalt oppløselige tablettter.

#### Fjerde prosess

Et sakkarid med lav støpeevne granuleres både med en aktiv bestanddel og et sakkarid med høy støpeevne i enhver rekkefølge. De resulterende granuler underkastes kompresjonsstøping for å erholde f.eks. intrabukkalt oppløselige tablettter.

#### Femte prosess

Et sakkarid med lav støpeevne (sentral kjerne) belegges med et sakkarid med høy støpeevne (første lag) og belegges deretter med en aktiv bestanddel (andre lag), og det resulterende produkt granuleres med et sakkarid med høy støpeevne (tredje lag). De resulterende granuler underkastes kompresjonsstøping for å erholde f.eks. intrabukkalt oppløselige tablettter.

#### Sjette prosess

Et sakkarid med lav støpeevne belegges med en aktiv bestanddel og det belagte produkt granuleres med et sakkarid med høy støpeevne. De resulterende granuler underkastes kompresjonsstøping for å erholde f.eks. intrabukkalt oppløselige tablettter.

Granuleringen kan utføres ved å anvende f.eks. en fluidisert lag-granulator (produsert av Ohgawara Seisakusho), en vertikal mikser (produsert av San-ei Seisakusho), en omrøringsgranuleringsmaskin (produsert av Fukae Kogyo) eller

lignende, ved å blande en aktiv bestanddel med et sakkariid med lav støpeevne og andre tilsetningsmidler, og belegging og/eller granulering av den resulterende blanding ved å anvende en vandig oppløsning av sakkariid med høy støpeevne som et bindemiddel. Som nærmere illustrasjon, når det anvendes en fluidisert lag-granulator utføres granuleringen for å erholde granuler med en ønsket partikkelstørrelse i overensstemmelse med de vanlig anvendte operasjonsbetingelser, f.eks. under et sprøytetrykk på 0,3 til 2 kg/cm<sup>2</sup> og en temperatur på 20-30 °C. I dette tilfelle blir virkningen av foreliggende oppfinnelse ytterligere forbedret når det utføres fingranuleringsbelegging som en forbehandling for granuleringen, ved hjelp av en sidesprøyting ved å anvende en del av bindemidlet.

Kompresjonsstøpingen kan utføres ved tabletering ved å anvende en tableteringsmaskin som vanligvis anvendes ved støping av tabletter, slik som en enkel tableteringsmaskin (produsert av Kikusui Seisakusho), en roterende tableteringsmaskin (produsert av Hata Seisakusho) eller lignende. Støpetrykket ved tidspunktet for tabletering kan valgfritt utvelges avhengig av hardheten og oppløsningsegenskapene for de resulterende støpte produkter, og er derfor ikke spesielt begrenset. Med hensyn til det intrabukkalt oppløselige press-støpte produkt ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan hardheten av tablett etter tabletering ytterligere forbedres under opprettholdelse av oppløsningsegenskapene, ved passende anvendelse av trinnet omfattende spraying av et fysiologisk akseptabelt organisk løsningsmiddel eller vann og tørking; et trinn omfattende fuktighetsbehandling og tørking; eller lignende.

Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan inneholde forskjellige tilsetningsmidler som vanligvis anvendes ved produksjon av tabletter, så lenge som de ikke ødelegger virkningene.

Slike tilsetningsmidler inkluderer desintegreringsmidler, bindemidler, surgjøringsmidler, blæredannende midler, kunstige søtningsmidler, parfymer, smøremidler og fargemidler.

Illustrerende eksempler på desintegreringsmidler inkluderer stivelser, slik som maisstivelse og potetstivelse, så vel som karmellose-kalsium og lignende. Illustrerende eksempler på bindemidler inkluderer pulverisert akasie, gelatin, pullulan.

Illustrerende eksempler på surgjøringsmidler inkluderer sitronsyre, vinsyre, epletsyre. Et illustrerende eksempel på blæredannende middel er natriumbikarbonat. Illustrerende eksempler på kunstige søtningsmidler inkluderer sakkarin-natrium, glycyrrhizin-dikalium, aspartam, stevia, taumat.

Illustrerende eksempler på parfymer inkluderer sitron, lime, appelsin, mentol. Illustrerende eksempler på smøremidler inkluderer magnesiumstearat, sukrose-fettsyreester, polyetylglykol, talkum, stearinsyre og lignende. Illustrerende

eksempler på fargemidler inkluderer næringsmiddelfargestoffer, slik som næringsmiddelgul nr. 5, næringsmiddelrød nr. 2, næringsmiddelblå nr. 2, så vel som næringsmiddelløsningsfargestoffer og rødt jernoksid.

Disse tilsetningsmidler kan anvendes alene eller som en blanding av to eller flere midler i en passende mengde i et valgfritt trinn i produksjonsprosessen for de intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter, f.eks. når en aktiv bestanddel blandes med et sakkarid med lav støpeevne, når en belegglosning prepareres ved oppløsning av en aktiv bestanddel sammen med et sakkarid med høy støpeevne i vann, eller ved trinn før eller etter disse trinn.

#### Industriell anvendelighet

De intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse utviser utmerket oppløsning forbundet med sakkarider med lav støpeevne og utmerket desintegrasjon som et resultat av den høye oppløsning, fordi det i hvert av de støpte produkter anvendes et sakkarid med lav støpeevne som hovedkomponent, med et blandingsforhold mellom sakkaridet med høy støpeevne og sakkaridet med lav støpeevne fra 2 til 20 vekt%, fortrinnsvis fra 5 til 10 vekt%, mens anvendelsen av sakkaridet med høy støpeevne gir andre anvendelige, fysiske egenskaper, slik som tilstrekkelig hardhet, som ikke kan finnes hos de konvensjonelle intrabukkalt oppløselige press-støpte produkter.

De intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse produseres gjennom konvensjonelt anvendte produksjonstrinn, nemlig granulering og tabletering, uten å anvende noe frysetørkingstrinn som er essensielt for produksjonen av de konvensjonelle intrabukkalt oppløselige, komprimerte produkter. Som konsekvens kan de støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse produseres økonomisk med en høy industriell produktivitet, fordi spesielle anlegg for frysetørking ikke er påkrevet.

Den tilstrekkelige hardhet av de intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse muliggjør dessuten lett håndtering av de støpte produkter under produksjonstrinn og distribusjonstrinn.

De intrabukkalt oppløselige, press-støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes i de tilfeller situasjonen krever at en aktiv bestanddel absorberes i munnhulen.

Hardhetstest kan utføres på den vanlige måte, f.eks. ved å underkaste testprøver en Schleuniger-tabletthardhetsmåler (produsert av Schleuniger).

### Beste måte for utøvelse av foreliggende oppfinnelse

De følgende eksempler tilveiebringes for ytterligere å illustrere foreliggende oppfinnelse.

#### 5 Testeksempler

For å beskrive virkningen av foreliggende oppfinnelse i ytterligere detalj ble egenskapene til tablettene beholdt i eksemplene målt på følgende måte.

#### 10 (1) Hardhetstest

Hardheten ble målt ved å anvende en tablethardhetsmåler (produsert av Schleuniger). Hver test ble utført 3 til 10 ganger ( $n = 3$  til 10), og gjennomsnittsverdien ble anvendt i det etterfølgende.

#### 15 (2) Desintegrasjonsoppløsningstest i munnhulen uten vann

En prøve av et press-støpt produkt ble plassert i munnhulen hos frivillige, voksne menn, uten vann (intet innhold av vann i munnen) for å måle den nødvendige tid for fullstendig desintegrasjon og oppløsning av prøven av spytt i munnhulen.

#### 20 (3) Desintegrasjonstest

Desintegrasjon ble målt i overensstemmelse med desintegrasjonstesten beskrevet i The Japanese Pharmacopoeia, 12. utgave (referert til som "JP desintegrasjonstest" i det etterfølgende). Hver test ble utført 6 ganger og gjennomsnittsverdien ble anvendt i det etterfølgende.

25 Fordi de fysiske-kjemiske egenskaper og mengden av aktiv bestanddel påvirker hardheten og oppløsningstiden i munnhulen for de støpte produkter ifølge den foreliggende oppfinnelse kun i sjeldne tilfeller, ble det i noen av de etterfølgende eksempler ikke anvendt den aktive bestanddel.

#### 30 Eksempel 1

20 g maltose (produsert av Hayashibara Shoji) ble oppløst i 180 g vann. Ved å anvende den resulterende vandige løsning av maltose ble 400 g mannitol (produsert av Towa Kasei Kogyo) underkastet granulering ved å anvende en fluidisert lag-granulator (produsert av Ohgawara Seisakusho). I dette tilfelle ble det utført beleggning av fine partikler under et spraytrykk på  $3 \text{ kg/cm}^2$  for de første 10 g maltose, og deretter ble granuleringen utført under et spraytrykk på  $0,5 \text{ kg/cm}^2$  (gjennomsnittlig partikkeldiameter:  $184 \mu\text{m}$ ). Etter tørking ble magnesiumstearat innblandet i 35 en mengde på 0,5 % og de resulterende granuler ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin (produsert av Hata Seisakusho) ved å anvende et stempel med høyde 10 mm

og diameter 10 mm, for å erholde tabletter med vekt på 300 mg. Hardhetstesten ble gjentatt tre ganger ( $n = 3$ ).

#### Eksempel 2

5                    Prosedyren ifølge eksempel 1 ble gjentatt, med unntak av at maltitol (produsert av Towa Kasei Kogyo) ble anvendt i stedet for maltose. Den gjennomsnittlige partikkeldiameter av granulene var 158  $\mu\text{m}$ .

#### Eksempel 3

10                    Prosedyren ifølge eksempel 1 ble gjentatt, med unntak av at sorbitol (produsert av Towa Kasei Kogyo) ble anvendt i stedet for maltose. Den gjennomsnittlige partikkelstørrelse for granulene var 146  $\mu\text{m}$ .

#### Eksempel 4

15                    Prosedyren ifølge eksempel 1 ble gjentatt, med unntak av at laktose (produsert av Domo Milk) ble anvendt i stedet for mannitol. Hardhetstesten ble gjentatt tre ganger ( $n = 3$ ). Den gjennomsnittlige partikkeldiameter av granulene var 136  $\mu\text{m}$ .

#### Eksempel 5

20                    Prosedyren ifølge eksempel 1 ble gjentatt, med unntak av at et oligosakkarid (Nyuka Oligo LS-55P, produsert av Hayashibara Shoji) ble anvendt i stedet for maltose. Hardhetstesten ble gjentatt tre ganger ( $n = 3$ ). Den gjennomsnittlige partikkelstørrelse for granulene var 192  $\mu\text{m}$ .

#### Eksempel 6

25                    Etter blanding av 200 g laktose med 200 g mannitol ble granulering utført ved å anvende en fluidisert lag-granulator ved å anvende 20 g maltitol oppløst i 80 g vann. I dette tilfelle ble granuleringen utført under et spraytrykk på 0,5  $\text{kg}/\text{cm}^2$   
30 (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 202  $\mu\text{m}$ ). Etter tørking ble magnesiumstearat innblandet i en mengde på 0,5 % og de resulterende granuler ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm for å erholde tabletter med vekt 300 mg. Hardhetstesten ble gjentatt tre ganger ( $n = 3$ ).

TABELL 1

Eksempel	Forhold mellom sukker med lav støpeevne og høy støpeevne	Tabletteringsstrykk (kg/stempel)	Hardhet (kg)	Tid* <sup>1</sup> (s)
1	mannitol:maltose = 20:1	303	5,9	15
4	laktose:maltose = 20:1	334	5,3	15
5	mannitol:oligosakkarid = 20:1	441	3,6	20
6	mannitol:laktose:maltose = 10:10:1	388	3,7	16

\*<sup>1</sup>: desintegrasjons-oppløsnings tid i munnhulen

### Eksempel 7

Granuler (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 295  $\mu\text{m}$ ) ble fremstilt ved å gjenta prosedyren ifølge eksempel 1, med unntak av at glukose (produsert av Nippon Shokuhin Kako) ble anvendt i stedet for mannitol. Etter tørking ble granulene tilsatt i en oljetrykkmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm under et trykk på 20  $\text{kg}/\text{cm}^2$ , for å erholde tabletter med vekt 300 mg.

### Eksempel 8

Proseduren ifølge eksempel 7 ble gjentatt, med unntak av at xylitol (produsert av Towa Kasei Kogyo) ble anvendt i stedet for glukose.

### Eksempel 9

Proseduren ifølge eksempel 7 ble gjentatt, med unntak av at sukrose (produsert av Nisshin Seito) ble anvendt i stedet for glukose. Den gjennomsnittlige partikkelstørrelse for granulene var 355  $\mu\text{m}$ .

### Eksempel 10

Etter blanding av 2,832 kg mannitol, 2,832 kg laktose, 1,0 kg famotidin og 0,225 kg aspartam, ble granulering utført hvori finpartikkelbelegging ble utført under et spraytrykk på 4,0  $\text{kg}/\text{cm}^2$  for den første 1,0 kg 15 % vandig maltoseløsning, og deretter ble granuleringen utført. Deretter ble 77,8 g  $\beta$ -syklodekstrin og 8,6 g mentol suspendert i vann sprayet på de resulterende granuler på samme måte. Etter tørking ble kalsiumstearat innblandet i en mengde på 1 % og de resulterende granuler ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 9,6 mm og diameter 8 mm under et trykk på 84  $\text{kg}/\text{stempel}$ , for å erholde tabletter med vekt 150 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 15 sekunder i munnhulen og en hardhet ( $n = 5$ ) på 3,9 kg.

### Eksempel 11

Etter blanding av 20 g famotidin, 270 g laktose, 40 g mannitol, 8 g aspartam og 2 g natriumsitrat, ble granuleringen utført ved å anvende en fluidisert laggranulator (produsert av Ohgawara Seisakusho) ved å anvende 16 g maltose oppløst i 144 g vann. I dette tilfelle ble finpartikkelbeleggingen utført under et spraytrykk på 3  $\text{kg}/\text{cm}^2$  for de første 8 g maltose, og deretter ble granuleringen utført under et spraytrykk på 0,5  $\text{kg}/\text{cm}^2$  (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 198  $\mu\text{m}$ ). Etter granuleringen ble 0,34 g mentol og 2,46 g  $\beta$ -CD suspendert i varmt vann sprayet på de resulterende granuler på samme måte. Etter tørking ble magnesiumstearat innblandet i en mengde på 0,5 % og de resulterende granuler ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin (produsert av Hata Seisakusho) ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm under et trykk på 133

kg/stempel, for å erholde tabletter med vekt 355,3 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 15 sekunder i munnhulen og en hardhet (n = 3) på 3,8 kg.

5 Eksempel 12

21 g maltose ble oppløst i 189 g vann. Ved å anvende den resulterende vandige løsning av maltose ble en blanding av 396,9 g mannitol og 3,5 g glibenklamid underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator. I dette tilfelle ble finpartikkelbelegging utført under et spraytrykk på 3 kg/cm<sup>2</sup> for de første 8 g maltose, og  
10 deretter ble granuleringen utført under et spraytrykk på 0,6 kg/cm<sup>2</sup> (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 127 µm). Etter tørking ble magnesiumstearat innblandet i en mengde på 0,5 % og de resulterende granuler ble tilsatt til en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm under et trykk på 319  
15 kg/stempel, for å erholde tabletter med vekt 300 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 15 sekunder i munnhulen og en hardhet (n = 10) på 3,0 kg.

Eksempel 13

Ved å anvende 10 g maltose oppløst i 90 g vann ble 400 g mannitol  
20 underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (produsert av Ohgawara Seisakusho) (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 98 µm). I dette tilfelle ble finpartikkelbelegging utført under et spraytrykk på 3 kg/cm<sup>2</sup>. Etter tørking ble de resulterende granuler tilsatt i en oljetrykkmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm under et trykk på 50 kg/cm<sup>2</sup>, for å erholde tabletter med vekt 300 mg. De  
25 resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 15 sekunder i munnhulen og en hardhet (n = 3) på 4,8 kg.

Eksempel 14

35 g maltose ble oppløst i 140 g vann. Ved å anvende den resulterende  
30 vandige løsning av maltose ble 350 g mannitol underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (produsert av Ohgawara Seisakusho). I dette tilfelle ble finpartikkelbelegging utført under et spraytrykk på 3 kg/cm<sup>2</sup> for de første 16 g maltose, og deretter ble granuleringen utført under et spraytrykk på 0,5 kg/cm<sup>2</sup> (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 329 µm). Etter tørking ble magnesiumstearat innblandet i en mengde  
35 på 0,5 % og de resulterende granuler ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm under for å erholde tabletter med vekt 300 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 18 sekunder i munnhulen og en hardhet (n = 3) på 4,8 kg.



Eksempel 15

Ved å anvende vandige løsninger av maltose ble en blanding av 4 kg mannitol og 4 kg laktose underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (FLO-5, produsert av Ohgawara Seisakusho). I dette tilfelle ble finpartikkelbeleggingen utført under et spraytrykk på 3 kg/cm<sup>2</sup> ved å anvende en 10 % vandig maltoseløsning for de første 0,2 kg maltose, og deretter ble granuleringen utført under et spraytrykk på 1,5 kg/cm<sup>2</sup> ved å anvende en 30 % vandig maltoseløsning for de neste 0,4 kg maltose (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 140 µm). Etter tørking ble 240,4 g av de resulterende granuler blandet med 8,3 famotidin og 1,25 g magnesiumstearat, og den resulterende blanding ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm for å erholde tabletter med vekt 300 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 20 sekunder i munnhulen og en hardhet (n = 5) på 3,6 kg.

Eksempel 16

Ved å anvende vandige løsninger av maltose ble 8 kg mannitol underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (FLO-5, produsert av Ohgawara Seisakusho). I dette tilfelle ble finpartikkelbeleggingen utført under et spraytrykk på 2,5 kg/cm<sup>2</sup> ved å anvende en 10 % vandig maltoseløsning for de første 2,0 kg maltose, og deretter ble granuleringen utført under et spraytrykk på 1,5 kg/cm<sup>2</sup> ved å anvende en 20 % vandig maltoseløsning for de neste 0,4 kg maltose.

Separat ble 500 g acetaminofen underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (Unigrat, produsert av Ohgawara Seisakusho) ved å anvende 25 g maltose som en 10 % vandig maltoseløsning.

En porsjon på 63 g av de resulterende acetaminofengranuler (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 120 µm) ble blandet med 235,5 g av de tidligere fremstilte mannitolgranuler (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 134 µm) og 1,5 g magnesiumstearat, og den resulterende blanding ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm for å erholde tabletter med vekt 300 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonsoppløsningstid på 20 sekunder i munnhulen og en hardhet (n = 5) på 4,1 kg.

Eksempel 17

Ved å anvende vandige løsninger av maltose ble en blanding bestående av 487,5 g mannitol og 162,5 g laktose underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (Unigrat, produsert av Ohgawara Seisakusho). I dette tilfelle ble finpartikkelbelegging utført under et spraytrykk på 3 kg/cm<sup>2</sup> ved å anvende en 10 % vandig maltoseløsning for de første 13 g maltose, og deretter ble beleggingen utført under de samme betingelser ved å anvende en løsning som var fremstilt ved å oppløse 138 mg

YM934 (2-(3,4-dihydro-2,2-dimetyl-6-nitro-2H-1,4-benzoksazin-4-yl)pyridin-N-oksid) i 50 ml metanol. Granuleringen ble deretter utført under et spraytrykk på  $1,3 \text{ kg/cm}^2$  ved å anvende 19,6 g maltose som en 20 % vandig løsning.

Etter tørking ble 628,1 g av de resulterende granuler (gjennomsnittlig partikkeldiameter:  $161 \mu\text{m}$ ) blandet med 1,89 g magnesiumstearat, og den resulterende blanding ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 10 mm og diameter 10 mm, for å erholde tabletter med vekt 294 mg. De resulterende tabletter viste en desintegrasjonstid på 25 sekunder ved hjelp av JP-desintegrasjonstesten, og en hardhet ( $n = 10$ ) på 4,5 kg.

#### Eksempel 18

Ved å anvende 2,67 kg av en 15 % vandig maltoseløsning ble 8 kg mannitol underkastet granulering ved å anvende en fluidisert laggranulator (FLO-5, produsert av Ohgawara Seisakusho) og tørket. I dette tilfelle ble finpartikkelbeleggingen utført under et spraytrykk på  $3,0 \text{ kg/cm}^2$  for de første 1,0 kg av den vandige maltoseløsning, og deretter ble granuleringen utført. Separat ble 500 g kalsiumkarbonat suspendert i en løsning som var fremstilt ved oppløsning av 50 g maltose i 367 g vann. Den resulterende suspensjon ble spraytørket ved å anvende en spraytørkemaskin produsert av Ohgawara Kakoki. En porsjon på 110 g av det resulterende spraytørkede produkt, 132 g av de tidligere fremstilte mannitolgranuler, 20 g magnesiumhydroksid og 1,2 g magnesiumstearat ble blandet og den resulterende blanding ble tilsatt i en rotasjonstabletteringsmaskin ved å anvende et stempel med høyde 11 mm og diameter 11 mm under et trykk på  $154 \text{ kg/stempel}$ , for å erholde tabletter med vekt 525 mg. De resulterende tabletter viste en oppløsningstid på 25 sekunder i munnhulen og en hardhet ( $n = 5$ ) på 3,7 kg.

#### Eksempel 19

10 mg laksekalsitonin, 100 mg gelatin og 890 mg mannitol ble blandet i en morter for å fremstille et finmalt pulver inneholdende 1 % laksekalsitonin. Dette pulver ble blandet med 8 g av mannitolgranulene fremstilt i eksempel 18 og den resulterende blanding ble tilsatt i en oljetrykkmaskin ved å anvende et stempel med høyde 9,6 mm og diameter 8 mm under et trykk på  $20 \text{ kg/cm}^2$ , for å erholde tabletter med vekt 112,5 mg (tilsvarende 500 IU laksekalsitonin). De resulterende tabletter viste en oppløsningstid på 10 sekunder i munnhulen og en hardhet ( $n = 5$ ) på 5,9 kg.

Patentkrav

1. Intrabukkalt oppløselig, press-støpt produkt med hardhet på minst 3 kg, som  
5 desintegrerer hurtig og oppløses i munnhulen i løpet av 1-120 sekunder,  
karakterisert ved at det omfatter et sakkarid med lav støpbarhet som er blitt  
belagt og/eller granulert med et sakkarid som har høy støpbarhet og som er dusjet på som  
et bindemiddel, hvor sakkaridet med lav støpbarhet har en hardhet på 0-2 kg når 150 mg  
10 av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et  
trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>, og sakkaridet med høy støpbarhet har en hardhet på 2 kg eller mer  
når 150 mg av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm  
diameter og et trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>.
2. Produkt ifølge krav 1,  
15 karakterisert ved at det ytterligere omfatter en aktiv bestanddel.
3. Produkt ifølge krav 1,  
karakterisert ved at sakkaridet med lav støpeevne er minst ett sakkarid utvalgt  
fra laktose, mannitol, glukose, sukrose og xylitol.  
20
4. Produkt ifølge krav 1,  
karakterisert ved at sakkaridet med høy støpeevne er minst ett sakkarid utvalgt  
fra maltose, maltitol, sorbitol og et oligosakkarid.
- 25 5. Produkt ifølge krav 1,  
karakterisert ved at blandingsforholdet mellom sakkaridet med høy støpeevne  
og sakkaridet med lav støpeevne er 2 til 20 vekt%.
6. Produkt ifølge krav 1,  
30 karakterisert ved at det er en tablett.
7. Fremgangsmåte for fremstilling av et intrabukkalt oppløselig produkt som har en  
hardhet på 3 kg eller mer og som desintegrerer og oppløses i munnhulen i løpet av 1-120  
sekunder,  
35 karakterisert ved at granulater omfattende et sakkarid med lav støpbarhet  
belegges og/eller granuleres med et sakkarid med høy støpbarhet ved at dette dusjes på  
som et bindemiddel, hvor sakkaridet med lav støpbarhet har en hardhet på 0-2 kg når 150  
mg av sakkaridet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et  
trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>, og sakkaridet med høy støpbarhet har en hardhet på 2 kg eller mer

når 150 mg av sakkariidet formes til en tablett ved å anvende et stempel med 8 mm diameter og et trykk på 10-50 kg/cm<sup>2</sup>, og de resulterende granulater underkastes presstøping.

- 5 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7,  
karakterisert ved at det ytterligere omfatter en aktiv bestanddel.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 7,  
karakterisert ved at det som sakkariid med lav støpbarhet anvendes minst ett  
10 sakkariid valgt blant laktose, mannitol, glukose, sukrose og xylitol.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 7,  
karakterisert ved at det som sakkariid med høy støpbarhet anvendes minst ett  
sakkariid valgt blant maltose, maltitol, sorbitol og et oligosakkariid.
- 15 11. Fremgangsmåte ifølge krav 7,  
karakterisert ved at det anvendes et blandingsforhold mellom sakkariidene med  
høy og lav støpbarhet fra 1 til 20 vekt%.
- 20 12. Fremgangsmåte ifølge krav 9,  
karakterisert ved at press-støpingen foregår ved tabletering.