

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923581 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923581**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/55
A61K 31/54

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.02.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

12.08.1991 GB 9117361

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •EURO-CELTIQUE, S.A., 2, avenue Charles de Gaulle, 1653 LUXEMBOURG, LUXEMBURG, (LU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Buxton, Ian Richard, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Brown, Adrian, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Critchley, Helen, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Leslie, Stewart Thomas, Cambridge CB2 2RA, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 •Malkowska, Sandra Therese Antoinette, Cambridgeshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

6 •Prater, Derek Allan, Cambridge CB4 6YS, ISO-BRITANNIA, (GB)

7 •Miller, Ronald Brown, Basel, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Farmaseuttinen yhdistelmämuodostelu

Farmaceutisk kombinationsformation

Farmaseuttinen yhdistelmämuodostelu - Farmaceutisk kombinationsformation

5 Esillä oleva keksintö liittyy kiinteään aineen suullisesti annosteltavaan muotoon ja menetelmään sen valmistamiseksi. Erityisesti se liittyy suulliseen kiinteään aineen annostelumuotoon, joka sisältää yhdistelmän diltiatsemeja ja hydroklooritiatsidia verenpainetaudin hoitamiseksi.

10

Virtsan erityistä lisääviä tiatsideja ja erityisesti hydroklooridiatsidia käytetään laajasti verenpainetautia ehkäisevässä hoidossa. Diltiatsemi on kalsiumin vastavaikutuksinen aine, jonka on osoitettu olevan käyttökelpoinen hoidettaessa kroonisia sydänsairauksia, kuten suoni- ja verenpainetautia. Diltiatsemin antamisen kaksi kertaa päivässä annosteltuna yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa on selostettu tuottavan merkittäviä lisävaikutuksia lievästä kohtalaiseen verenpainetaudissa (Kats. Burris et al. JAMA 20 263, (11). 1507-12, 1990).

Esillä olevan keksinnön eräänä tarkoituksena on kehittää diltiatsemeja ja hydroklooritiatsidia sisältävä yhdistetty annostelumuoto, joka sopii verenpainetaudin hoidossa kertapäiväiseen annosteluun.

Sen vuoksi esillä oleva keksintö tuottaa kiinteän suullisesti annosteltavan muodostelun, joka sisältää säädellysti vapautuvassa muodossa diltiatsemeja tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja hydroklooritiatsidia välittömästi vapautuvassa muodossa.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti käytettävät diltiatsemin farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat käsittävät farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Erityisen ensisijainen on hydrokloridisuola.

Keksinnön mukaiset annostelumuodot käyttävät dilutiattomia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja säädellysti vapautuvassa muodossa. Tunnettuihin säädeltyihin vapautumismuotoihin joita voidaan keksinnön mukaisesti käyttää, kuuluu diffuusiolla, syöpymisellä tai osmoosilla säädellyt annostelumuodot. Liukeneminen voi tapahtua määrää säättävän esteen läpi tai matriisijärjestelmästä. On myös kuvattu säädellysti vapauttavia matriiseja, jotka sisältävät paisuvia polymeerejä, jotka kykenevät muuntelemaan aktiivisen aineen diffuusiota esteen läpi.

Syöpymisellä säädellyt vapaututtavat järjestelmät luovuttavat aktiivista aineosaa hitaasti liuottamalla tai matriisin hajoituksella. Niihin voidaan lisätä sopivia apuaineita, kuten hydrofiilisiä geeliä muodostavia apuaineita tai hydrofobisia apuaineita. Hydrofiilisissa matriiseissa aktiivisen aineen vapautumista säädetään geelikerroksella, joka on muodostunut kosketuksesta veden tai ruoansulatusnesteiden kanssa. Hydrofobisia apuaineita käytettäessä on vapautumismäärän säätäjänä niiden syöpyminen.

Osmoottisissa järjestelmissä säädetään aktiivisen aineen luovutusta kalvon läpäisevyydellä ja ydinmatriisin synnyttämällä osmoottisella paineella.

Vaihtoehtoinen aktiivisen aineen vapautuminen voi olla myös pH- tai aikasäädely.

Sopiviin säädellysti vapauttavaan matriisiin sisällytettävään aineisiin kuuluu esimerkiksi:

- (a) Hydrofiiliset tai hydrofobiset polymeerit, kuten kumit, selluloosaesterit, selluloosaetterit, proteiiniperäiset aineet, nylon, akrvylibartsit, polymaitohappo, polyvinyylikloridi, tärkkelykset, polyvinyylinvyrrolidinit, selluloosa-asetaattifilaatti. Näistä polymeereistä ovat ensisijaisia selluloosaetterit, erityisesti substituoitunut sel-

luloosaeetterit, kuten alkyyliiselluloosta ja akryylihartsit (esimerkiksi metakrylaatit, kuten metakryylihapon kopolymeerit). Säädellysti vapauttava matriisi sisältää tarkoituksenmukaisimmin välillä 1% ja 80% (painosta) hydrofiilista tai hydrofobista polymeeriä.

(b) Sulavia, pitkäketjuisia (C_8 - C_{50} , erityisesti C_8 - C_{40}) substituoituja tai substituoimattomia hiilivetyjä, kuten rasvahapot, hydratat kasvisöljyt, kuten Cutina (tavaramerkki), rasva-alkoholit, rasvahappojen glyseryyliesterit, esimerkiksi glyseryylimonostearaattimineraaliöljyt ja -vahat (kuten mehiläisvaha, glykovaha, risiinivaha tai karnaubavaha). Ensisiijaisia ovat hiilivedyt, joiden sulamispiste on välillä 25°C ja 90°C . Näistä pitkäketjuisista hiilivedyistä ovat ensisiijaisia rasva- (alifaattiset) alkoholit. Matriisi voi sisältää (painosta) jopa 60% ainakin yhtä sulavaa pitkäketjuista hiilivetyä.

(c) Polyalkyleeniglykolit. Matriisi voi sisältää jopa 60% (painosta) ainakin yhtä polyalkyleeniglykolia.

Sopiva matriisi sisältää yhden tai useampia selluloosaeettereitä tai akryylihartseja, yhden tai useampia C_{12} - C_{36} , parhaiten C_{14} - C_{22} alifaattista alkoholia ja/tai yhden tai useampia hydrattuja kasviöljyjä.

Erityisen sopiva matriisi sisältää yhtä tai useampia alkyyliiselluloosia, yhtä tai useampaa C_{12} - C_{36} (parhaiten C_{14} - C_{22}) alifaattista alkoholia ja valinnaisesti yhtä tai useampaa polyalkyleeniglykolia.

Selluloosaeetteri on parhaiten substituoitu selluloosaeetteri, kuten alkyyliiselluloosa, ja on parhaiten substituoitu alkyyliiselluloosa, kuten etyyliiselluloosa tai hydroksi-

(C₁ - C₆)-alkyyliselluloosa, kuten hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti ja erityisesti hydroksietyyli-

5 selluloosaeetteriä.

Akryylihartsi on parhaiten metakrylaatti, kuten metakryyli-

10 happokopolymeeri USNF tyyppiä A (Eudragit L, tavaramerkki), tyyppiä B (Eudragit S, tavaramerkki), tyyppiä C (Eudragit L 100-55, tavaramerkki), Eudragit NE 30D, Eudragit E, Eudragit RL ja Eudragit RS. Matriisi sisältää akryylihartsia parhaiten välillä 2% ja 60%, erityisesti välillä 3% ja 50% (painosta) olevan määrän.

15 Alifaattinen alkoholi voi olla esimerkiksi alkyylialkoholi, myristyylialkoholi tai stearyylialkoholi, mutta on parhaiten setyylialkoholi tai setostearyylialkoholi. Alifaattisen alkoholin tai hydratun kasviöllyn määrän määrittää dilu-

20 semin vaadittu vapautumismäärä ja myös on mukana polyalkyleeni-glykolia vai ei. Polyalkyleeni-glykolin puuttuessa sisältää matriisi parhaiten välillä 8% ja 40%, erityisesti välillä 12% ja 36% (painosta) olevan määrän alifaattista alkoholia. Kun suun kautta annosteltavassa koostumuksessa

25 on mukana polyalkyleeni-glykolia, käsittää alifaattisen alkoholin ja polyalkyleeni-glykolin yhdistetty paino matriisista välillä 2% ja 40%, erityisesti välillä 8% ja 36% (painosta) olevan määrän.

30 Polyalkyleeni-glykoli voi olla esimerkiksi polypropyleeni-glykoli, tai mikä on suositeltavaa, polyetyleeni-glykoli. Ainakin yhden polyalkyleeni-glykolin lukukeskimääräinen molekyyli-paino on parhaiten välillä 200 ja 15 000, erityisesti välillä 400 ja 12 000.

35 Edellä olevien aineosien lisäksi voi säädellysti vapauttava matriisi sisältää myös sopivia määriä muita aineita, esim.

laimennusaineet, voiteluaineet, sideaineet, rakeistuksen apuaineet, väriaineet, pinta-aktiiviset aineet, tartunnanestoaineet, makuaineet ja liukuaineet ovat farmaseuttisessa käytössä tavanomaisia.

5

Keksinnön diltiatsemia sisältävä säädetyn vapautumisen matriisi voidaan valmistaa helposti dispergoimalla aktiivinen aine säädetyn vapautumisen järjestelmään käyttämällä tavanomaisia farmaseuttisia tekniikoita, kuten märkärakeistusta, kuivasekoitusta, kuivarakeistusta tai kerasaostusta.

10

Esillä olevan keksinnön eräässä edullisessa suoritusmuodossa käsittää vapauttava aineosa lukuisia pieniä palloja, jolloin pallot sisältävät diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja valinnaisesti palloja muodostavaa ainetta.

15

Termi "pallo" on tavanomainen farmaseutiikassa ja tarkoittaa pyöreää rautaa, jonka halkaisija on välillä 0,1 mm ja 2,5 mm, erityisesti välillä 0,5 mm ja 2 mm. Siihen on sisällytetty inerttejä aktiivisella aineosalla päällystettyjä täyteaineitymiä. Sopiviin inertteihin täyteaineisiin kuuluu ruokosokeri, tärkkelys ja mikrokiteiset selluloosat. Pallot koostuvat kuitenkin parhaiten aktiivisen aineen ja valinnaisesti pallotusaineen sisältävistä palloista.

25

Pallot sisältävät parhaiten välillä 40% ja 98%, vielä edullisemmin välillä 60% ja 85%, erityisesti välillä 70% ja 85% (painosta) olevan määrän diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

30

Keksinnön eräässä erityisen edullisessa suoritusmuodossa säädetyn vapauttamisen aineosa koostuu lukuisista palloista, jotka sisältävät diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja pallotusainetta.

35

Pallotusaine voi sopivimmin olla farmaseuttisesti hyväksyt-

tävää ainetta, joka voidaan pallottaa yhdessä aktiivisen aineosan kanssa muodostamaan pallon ytimiä. Edullinen pallotusaine on mikrokiteinen selluloosa. Käytetty mikrokiteinen selluloosa voi esimerkiksi olla Avicel PH 101 tai Avicel PH 102 (tavaramerkkejä, FMC Corporation). Pallotusainetta, silloin kun sitä on, on mukana määränä 1% - 60%, parhaiten 15% - 40% palloytimen painosta.

Pallot voivat lisäksi sisältää sideainetta. Käytettäviksi sopivat sideaineet ovat sinänsä hyvin tunnettuja ja käsitteävät hydrofiilisiä polymeerejä tai hydrokolloideja, kuten selluloosapolymeerit, erityisesti selluloosaeetterit, akryylihartsit ja kumit. Suositeltavia ovat alemmat hydroksialkyyliselluloosat, kuten hydroksipropyyliselluloosa. Sideainetta on parhaiten mukana määränä 1% - 40% palloytimen painosta.

Palloydin voi valinnaisesti sisältää myös muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä pallotusta helpottavia täyteaineita ja laimennusaineita, kuten sokereita (esimerkiksi ruokosokeria, dekstroosia, maltoosia tai laktoosia) tai sokerialkoholeja (esimerkiksi mannitolia, ksylitolia tai sorbitolia). Palloyttimeen voidaan sisällyttää myös väriaineita.

Palloytimet on parhaiten kalvopäällystetty aineella, joka sallii diffuusion vapautumisen säädeltynä määränä vesipitoisessa aineessa. Sopiviin kalvopäällystysaineisiin kuuluu veteen liukenemattomat vahat ja polymeerit, kuten polymetakrylaatit (esimerkiksi Eudragit-polymeerit, tav. merkki) tai parhaiten veteen liukenemattomat selluloosat, erityisesti etyyliiselluloosa. Tämä kalvopäällyste voi sisältää myös veteen liukenevia polymeerejä, kuten polyvinyyliipyrrolidonia tai edullisemmin veteen liukenevaa selluloosaa, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja hydroksipropyyliselluloosa. On ymmärrettävä, että veteen liukenemattoman aineen suhde veteen liukenevaan riippuu vaaditusta vapauttamisasteesta ja valitun aineen liukoisuudesta. Veteen liukenevan

polymeerin suhde veteen liukenemattomaan on parhaiten 1:20 - 1:2. Säädetysti vapauttava pinnoite sisältää parhaiten yhtä tai useampaa sinänsä tavanomaista pehmitintä, kuten dietyyliftalaattia, mutta erityisesti dibutyylisebasaattia: pinta-aktiivisia aineita, kuten sorbitaanitrioleaattia, sorbitaanimonolauraattia tai edullisimmin polysorbaatti 80:tä (Tween 80, tav. merkki) ja tartunnan estäjiä, kuten talkkia tai edullisemmin kolloidista vedetöntä piihappoa.

Pehmittimen määrä, silloin kun sitä on, riippuu valitusta erityisestä pehmittimestä. Tavallisesti on pehmitintä mukana määränä 1% - 25% säädetysti vapauttavan kalvopinnoitteen painosta. Tartunnan estäjiä, sikäli kun sitä on, on mukana määränä 1% - 25% säädetysti vapauttavan kalvopinnoitteen painosta.

Edullinen säädetysti vapauttava kalvopinnoite sisältää 50% - 95% etyyliselluloosaa, 5% - 15% kolloidista vedetöntä piihappoa, 5% - 15% dibutyylisebasaattia ja 5% - 15% polysorbaatti 80:tä (Tween 80, tav. merkki).

Säädetysti vapauttava kalvopeitekerros voidaan tehdä diluatioita sisältävän palloytimen pinnalle käyttämällä tavanomaisia pinnoitusmenetelmiä, esimerkiksi leijukerrosta tai voiteluainepinnoitusta. Pinnoitusaineet voidaan levittää liuoksena tai suspensiona. Sopiviin liuotinjärjestelmiin kuuluvat vesi, dikloorimetaani, etanoli, metanoli, isopropyylialkoholi ja asetonit tai niiden seokset. Pinnoitusliuos sisältää parhaiten 2% - 60%, edullisimmin 2% - 20% painosta pinnoitusainetta.

Säädetysti vapauttavan pinnoitusaineen määrä riippuu halutusta vapauttamisasteesta, mutta on tavallisesti alueella 1% - 25%, edullisemmin 2% - 8% säädetysti vapauttavasti päällystetyn pallon painosta.

Keksinnön mukaiset diltiatsemia sisältävät palloset voidaan valmistaa

- (a) rakeistamalla seos, joka sisältää diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, vettä ja valinnaaisesti pallotusainetta,
- (b) suulakepuristamalla rakeistettu seos tuottamaan suulakepuriste;
- (c) pallottamalla suulakepuristetta kunnes palloset ovat muodostuneet;
- (d) kuivaamalla palloytimet, ja valinnaaisesti
- (e) kalvopäällälystämällä palloytimet.

Keksinnön mukainen suun kautta annosteltava kiinteä muodostelu voidaan tehdä kaksikerrostabletin muotoon. Erään edullisen näkökohdan mukaisesti koostuu suullisesti annosteltava kiinteä muotoilu kuitenkin ytimestä, joka sisältää diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa säädellysti vapautuvassa muodossa, ja ulommasta pinnoitekerroksesta, joka sisältää välittömästi vapautuvaa hydroklooritiatsidia.

Ulompaan hydroklooritiatsidikerrokseen sisältyy sopivimmin vesiliukoinen hydrofiilinen polymeeri, kuten selluloosa-eteri (esimerkiksi hydroksi-propyyli-selluloosa tai hydroksi-propyyli-metyyli-selluloosa), polyvinyyli-pyrrolidoni tai ksantaanikumi. Polymeerin suhde hydroklooritiatsidiin on parhaiten 10:1 - 1:10. Mukana voi olla myös muita pinnoituksen lisäaineita, kuten pehmittimiä, pinta-aktiivisia aineita, tarttumisen estäjiä, sameannusaineita ja väriaineita. Hydroklooritiatsidia ja täyteaineita on mukana edullisimmin suhteessa 10:1 - 1:10.

Hydroklooritiatsidia sisältävä ulompi keros voidaan muodostaa diltiatsemia sisältävän säädellysti vapauttavan pallon päälle käyttämällä tavanomaisia pinnoitusmenetelmiä, kuten leijukerrospinnoitusta tai voitelupinnoitusta. Pinnoitusliuokseen sopiviin liuottimiin kuuluu vesi, etanoli, metanoli

li, isopropanoli tai dikloorimetaani. On ymmärrettävä, että pinnoitusaineen määrä pinnoitusliuoksessa riippuu lääkkeen suhteesta polymeeriin ja liuoksen viskoosisuudesta. Pinnoitusliuos sisältää sopivimmin 1 - 60 painoprosenttia pinnoit-
teaineita.

Keksinnön mukaisessa annostelumuodostuksessa on diltiatsemin suhde hydroklooritiatsidiin tyypillisesti alueella noin 30:1 - 4:1, parhaiten 20:1 - 6:1. Esillä olevan keksinnön mukaista annostelumuodostelua annetaan sopivimmin kerran tai kaksi kertaa päivässä. Kertapäiväistä annostelua varten sisältää annostelumuodostelu sopivimmin 120 mg - 480 mg diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, parhaiten diltiatsemhydrokloridia, ja 6,25 mg - 25 mg hydroklooridiatsidia. Edullinen keksinnön mukainen annostelumuodostelu kertapäiväistä annostelua varten sisältää 150 mg diltiatsemhydrokloridia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostelua varten sisältää annostelumuodostelu sopivimmin 60 mg diltiatsemia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, parhaiten diltiatsemhydrokloridia, ja 3,125 mg - 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Edullinen kaksi kertaa päivässä annosteltava annostelumuodostelu sisältää 75 mg diltiatsemhydrokloridia ja 6,25 mg hydroklooritiatsidia.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan täyttää kapsleihin tai kuoriin tai puristaa tableteiksi tavanomaisia farmaseuttisia tekniikoita käyttämällä.

Kun tämän keksinnön annostelumuodostelua annostellaan suun kautta, vapautuu ulkokerroksessa oleva hydroklooritiatsidi nopeasti. Ytimessä olevan diltiatsemin liukenemis- ja vapautumisaste on säädelty. Annosteltaessa annostelumuodostelu aiheuttaa hydroklooritiatsidin nopean vapautumisen johdosta nopean lisääntyvän virtsanerityksen, mutta ylläpitää myös diltiatsemin säädellyn ytimestä vapautumisen johdosta

verenpainetta alentaavaa vaikutusta pidemmän ajan.

Seuraavat esimerkit on annettu vain kuvausmielessä keksinnön tulemiseksi hyvin ymmärretyksi.

5

Esimerkki 1

Valmistettiin seuraavan koostumuksen omaavia kapseleita.

Diltiatsemia sisältävät palloytimet

10

Aine	mg
Diltiatsemihydrokloridi U.S.P.	150
Mikrokiteinen selluloosa E.P. (Avicel PH101)	37,5
Puhdistettu vesi E.P.	a.s.

15

187,5

Säädetyksi vapauttava kalvopinnoite

20

Aine	mg
Diltiatsemihydrokloridin palloytimiä	187,5
Etyyliselluloosa N10 U.S.N.F.	9,225
Kolloid. vedet. piihappo E.P. (Aerosil 130)	1,235
Dibutyyliisebasaatti U.S.N.F.	0,928
Polysorbaatti 80 E.P. (Tween 80)	0,989
Dikloorimetaani BS 1994	a.s.
Metanoli E.P. 1973	a.s.

30

200

35

Hydroklooridiatsidi-kalvopinnoite

Aine	mg
Diltiatsemhydrokloridin säädellysti vapaut-	
5 tavalla kalvolla päällystettyjä palloja	200
Hydroklooridiatsidi E.P.	12,5
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 5 cps E.P	
(Methocel E5)	2,5
Puhdistettu vesi E.P.	a.s.

10

215

15

Diltiatsemi ja mikrokiteinen selluloosa sekoitettiin käyttämällä suurileikkaustehoista sekoitinta. Seos märkärakeistettiin ja suulakepuristettiin tuottamaan suulakepuriste, joka pallotettiin ja kuivattiin leijukerroskuivaimella. Pallot seulottiin antamaan raesko 0,85 - 1,7 mm.

20

Säädellysti vapauttavan kalvopinnoitteen aineosat dispergoitiin dikloorimetaani/metanoli-liuotinjärjestelmään ja pinnoitettiin diltiatsemmin palloittimille nestekerrospinoitimesta. Tuloksena saadut kalvopäällystetyt pallot seulottiin. Sitten diltiatsemia sisältävät säädetysti vapauttavat pallot kalvopäällystettiin hydroklooritiatsidin ja hydroksipropyylimetyyliselluloosan dispersiolla leijukerrospinoittimesta.

25

30

Tuloksena olevan tuotteen liukeneminen mitattiin EP-korilaitteella 100 kierr/min pH:ssa 4,5 EP-fosfaattipuskurilla. Saadut tulokset on ilmoitettu jäljempänä.

Hydroklooritiatsidin liukeneminen

35

10 minuuttia 100%

Diltiatsemin liukeneminen

Aika (h) Diltiatsemin säädetty vapautuminen/
hydroklooritiatsidipallot (%)

5	1	8
	2	20
	3	32
	4	41
	5	50
10	6	57
	8	66
	10	73
	12	77
	15	83

15

Diltiatsemin vapautumisaste oli muuttumaton hydrokloori-
tiatsidikerrosta käytettäessä.

Esimerkki 2

20 Valmistettiin myös säädetysti vapauttavia diltiatsemytimiä,
joilla oli seuraavat koostumukset:

(i)	Aine		mg
	Diltiatsemhydrokloridi	Jap.P.	120,0
	Laktoosi	E.P.	—
25	Hydroksietyyliselluloosa	E.P.	45,0
	Povidone K25	B.P.	10,0
	Puhdistettu vesi	E.P.	N.D.
	Setostearyylialkoholi	B.P.	30,0
	Puhdistettu talkki	E.P.	6,0
30	Magnesiumstearaatti	E.P.	6,0

	Kokonaispaino		217,0

35

	Aine		mq
(ii)	Diltiatsemhydrokloridi	Jap.P.	120,0
	Mikrokiteinen selluloosa	E.P.	44,5
	Kolloid. vedet. piihappo	E.P.	20,0
5	Eudragit NE40D		80,0*
	Setostearyylialkoholi	B.P.	52,5
	Magnesiumstearaatti	E.P.	3,0

	Kokonaispaino (mq)		320,0
10			-----

* mq kiintoaineita

Diltiatsemia sisältävät säädetysti vapauttavat ytimet voivat olla esimerkissä 1 kuvatun menettelyn mukaisesti päällystettyjä kalvopäällystetyllä hyrdoklooritiatsidilla.

20

25

30

35

Patenttivaatimukset

1. Menettely suullisesti annosteltavan kiinteän muodostelun valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää säädellysti vapauttavassa muodossa olevan diltiatsemin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja välittömästi vapauttavassa muodossa olevan hydroklooritiatsidin yhdistämisen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menettely, t u n n e t t u siitä, että säädellysti vapauttava aineosa käsittää lukuisia diltiatsemin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sisältäviä palloja.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menettely, t u n n e t t u siitä, että palloissa on diltiatsemin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa mukana määränä 40% - 98% pallosten painosta.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 2 - 3 mukainen menettely, t u n n e t t u siitä, että säädellysti vapauttava aineosa käsittää lukuisia palloja, jotka sisältävät diltiatsemin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, sekä palloitusainetta.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menettely, t u n n e t t u siitä, että palloitusaine koostuu mikrokiteisestä selluloosasta.

6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen menettely, t u n n e t t u siitä, että palloitusainetta on mukana määränä 15% - 40% palloitusaineen painosta.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 4 - 6 mukainen menettely, t u n n e t t u siitä, että pallo on päällystetty säädellysti vapauttavalla kalvopäällysteaineella.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menettely, t u n n e t -
t u siitä, että kalvopäällysteaine koostuu veteen liu-
kenemattomasta polymeeristä.

5 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menettely, t u n n e t -
t u siitä, että kalvopäällysteaine sisältää etyyliselliu-
loosaa.

10 10. Jonkin patenttivaatimuksen 7 - 9 mukainen menettely,
t u n n e t t u siitä, että kalvopäällysteaine sisältää
edelleen yhtä tai useampaa pehmitintä, pinta-aktiivista
ainetta ja tarttumisen estäjää.

15 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menettely, t u n n e t -
t u siitä, että kalvopäällysteaine sisältää 50% - 95 %
etyyliselluloosaa, 5% - 15% kolloidista vedetöntä piihap-
poa, 5% - 15% dibutyylisebasaattia ja 5% - 15% polysorbaat-
ti 80:tä.

20 12. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 11 mukainen menettely,
t u n n e t t u siitä, että se käsittää diitiatsemin tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa olevan ytimen
päällystämisen säädellysti vapauttavaan muotoon ulkopuoli-
sella pinnoitteella, joka sisältää hydroklooritiatsidia
välittömästi vapauttavassa muodossa.

25 13. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen menettely,
t u n n e t t u siitä, että diitiatsemin tai sen far-
maseuttisesti hyväksyttävän suolan painosuhde hydrokloori-
tiatsidiin on alueella 30:1 - 4:1.

30 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menettely, t u n -
n e t t u siitä, että se käsittää 150 mg diitiatsemhydro-
kloridia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
923581	461K 37/53
	☐ jatkuu kaantopuolella

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US.	
	☐ jatkuu kaantopuolella
Muu aineisto	
	☐ jatkuu kaantopuolella

[illegible]