

19



Octrooiraad
Nederland

11 194747

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8802181

22 Ingediend: 02.09.1988

51 Int.Cl.⁷
A61K9/52, A61K31/554, A61J3/07

30 Voorrang:
02.06.1988 US 0000201519

43 Ter inzage gelegd:
02.01.1990 I.E. 1990/01

44 Openbaargemaakt:
01.10.2002 I.E. 2002/10

47 Dagtekening:
04.02.2003

45 Uitgegeven:
01.04.2003 I.E. 2003/04

73 Octrooihouder(s):
Alza Corporation te Palo Alto, Californië,
Verenigde Staten van Amerika (US).

74 Gemachtigde:
Ir. A. van Westenbrugge c.s. te 2517 KZ Den
Haag.

54 Preparaat voor de afgifte van diltiazem.

Preparaat voor de afgifte van diltiazem

De uitvinding heeft betrekking op een preparaat voor de afgifte van diltiazem aan een water bevattende gebruiksomgeving omvattende

- 5 (a) een wand die doorlatend is voor een vloeistof in de gebruiksomgeving en ondoorlatend voor bestanddelen van een diltiazemsamenstelling,
(b) een door de wand omgeven en gevormd compartiment,
(c) een in het compartiment aanwezige diltiazemsamenstelling met diltiazem en/of een farmaceutisch aanvaardbaar in water oplosbaar zout daarvan, polyethyleenoxide en eventueel een glijmiddel,
10 (d) een in het compartiment aanwezige perssamenstelling met polyethyleenoxiden en een osmotisch middel,
(e) ten minste één doorgang in de wand voor de afgifte van het diltiazem uit het preparaat.

- Een dergelijke werkwijze is bekend uit de NL-A 8401470 (inmiddels NL-C 192250). Nederlandse aanvraag NL-A 8401470 beschrijft een doseringsinrichting die 2 verschillende polymeer bevattende
15 samenstellingen bevatten, waarbij de ene samenstelling het werkzame bestanddeel en een osmotisch polymeer bevat en de andere samenstelling eveneens een osmotisch polymeer bevat. In voorbeeld IV wordt een werkwijze beschreven voor de bereiding van een osmotische therapeutische inrichting voor de geregelde en continue orale afgifte van diltiazem. Verder leert deze aanvraag dat het osmotisch polymeer van de tweede samenstelling een groter molecuulgewicht moet bezitten dat het osmotisch polymeer van de
20 eerste samenstelling. Voor wat betreft de te gebruiken osmotische polymeren wordt op pagina 22 gemeld dat polyvinylpyrrolidon met een getalsgemiddeld molecuulgewicht van 10.000–360.000, polyacrylzuur met een getalsgemiddeld molecuulgewicht van 80.000–200.000 en epoxyethaanpolymeren met een getalsgemiddeld molecuulgewicht van 100.000–5.000.000 kunnen worden toegepast. De inrichtingen zoals beschreven in NL-A 8401470 hebben als nadeel dat de snelheid waarmee het werkzame bestanddeel wordt
25 afgegeven niet voldoende gedurende langere tijd constant kan worden gehouden.

- De scheikundige benaming van het geneesmiddel diltiazem is 3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepine-4(5H)-on. Diltiazem wordt therapeutisch voorgeschreven als remmer van de instroming van calciumionen, welke werking ook bekend is als blokkering van calciumkanalen en als calciumantagonist.
30 Er bestaat behoefte aan een orale doseerinrichting waarmee diltiazem met een beheerste snelheid en een constante dosering per tijdseenheid gedurende 24 uren wordt afgegeven in het maag-darmkanaal.

Beknpte figuurbeschrijving

- Figuur 1 geeft, niet op schaal, een preparaat doseerinrichting volgens de uitvinding weer, in de vorm van
35 een osmotische inrichting die geschikt is voor orale toediening van het geneesmiddel diltiazem aan het maag-darmkanaal gedurende langere tijd (zie: NL-A 8401470).

Figuren 2a en 2b zijn gedeeltelijke opengewerkte afbeeldingen van de doseerinrichting volgens figuur 1 waarbij een deel van de wand is verwijderd waardoor de opbouw van de doseerinrichting zichtbaar is (zie: NL-A 8401470).

- 40 Figuur 3 is een grafiek die de afgiftesnelheid van diltiazem met een inrichting volgens de uitvinding weergeeft.

Figuur 4 is een grafiek die de cumulatief in 24 uur afgegeven hoeveelheid diltiazem weergeeft.

In de figuren hebben gelijke verwijzingscijfers betrekking op gelijke onderdelen. De gebruikte termen worden elders in de beschrijving toegelicht.

45

Uitvoerige figuurbeschrijving

- In figuur 1 is een osmotische doseerinrichting aangeduid met cijfer 10. Inrichting 10 omvat lichaam 11 met wand 12. Wand 12 vormt en omgeeft een inwendig compartiment dat in deze figuur niet zichtbaar is. Doseerinrichting 10 omvat ten minste één doorgang 13 die het inwendige van de inrichting 10 met de
50 uitwendige gebruiksomgeving verbindt.

- In figuur 2a is de doseerinrichting 10 in opengewerkte afbeelding te zien. Wand 12 vormt en omgeeft een inwendig compartiment 14. Wand 12 bevat hier één doorgang maar kan ook, zoals in figuur 2b is weergegeven, twee doorgangen bevatten, of meer, voor de afgifte van diltiazem 15 en/of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan uit compartiment 14 van inrichting 10. Voordeel van het gebruik van twee of meer
55 doorgangen is dat verstopping door het gel van de diltiazemlaag wordt voorkomen.

Wand 12 bevat een samenstelling die doorlatend is voor een in de gebruiksomgeving aanwezige externe vloeistof en is in hoofdzaak ondoorlatend voor diltiazem 15 en de zouten daarvan en voor andere bestand-

delen van compartiment 14. Wand 12 is zo goed als inert en behoudt ten minste gedurende de tijd waarin het geneesmiddel wordt afgegeven zijn fysische en chemische integriteit. Met "zijn fysische en chemische integriteit behouden" wordt bedoeld dat de wand zijn structuur niet verliest en ook anderszins niet noemenswaardig verandert. Wand 12 bevat bij voorkeur een celluloseester, een celluloseether en/of een

- 5 celluloseester-ether. In het bijzonder bevat wand 12 cellulose-acylaat, -diacylaat of -triacylaat, zoals celluloseacetaat, -diacetaat of -triacetaat, of ethylcellulose. Het celluloseacetaat heeft bijvoorbeeld een substitutiegraad van 1 of minder en een acetylgehalte van 21% of minder, cellosediacylaat heeft een substitutiegraad van 1-2 en een acetylgehalte van 21-35%, cellosetriacylaat heeft een substitutiegraad van 2-3 en een acetylgehalte van 35-44% terwijl ethylcellulose een ethoxy-substitutiegraad van 1,5-3 heeft
10 en een ethoxygehalte van 40-50% bij een viscositeit tussen 7 en 100 cP of meer. De hoeveelheid aan celluloseachtig polymeer in wand 12 is gewoonlijk 65-100 gew.%. De polymeren zijn bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770, 3.916.899 en 4.160.020 en uit Handbook of Common Polymers, van J.R. Scott en W.J. Roff, (1971), CRC Press, Cleveland Ohio.

- Wand 12 van doseerinrichting 10 bevat eventueel een hydroxypropylmethylcellulose ter bevordering en
15 regeling van het vloeistoftransport door wand 12 per tijdseenheid. De hydroxypropylmethylcellulose heeft voor dit doel een molecuulgewicht van ongeveer 9.200 tot 16.000. De hoeveelheid in wand 12 eventueel aanwezige hydroxypropylmethylcellulose is in het algemeen 1-15 gew.%. Wand 12 bevat eventueel een polyethyleenglycol ter bevordering en regeling van de vloeistofstroom door de wand. De polyethyleenglycol heeft een molecuulgewicht in het gebied van 1.500 tot 7.500. De hoeveelheid eventueel in wand 12
20 aanwezige polyethyleenglycol bedraagt 1-15 gew.%.

- Compartiment 14 bevat diltiazem en/of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan 15. Geschikte niet-giftige, farmaceutisch aanvaardbare zouten van diltiazem zijn het hydrochloride, hydrobromide, sulfaat, fosfaat, lactaat, citraat, tartraat, malaat, maleaat, fumarat, ascorbaat, gluconaat, aspartaat en salicylaat. Compartiment 14 bevat diltiazem en/of zouten in een hoeveelheid van 30-50 mg, bij voorkeur van 40-425
25 mg.

- De zouten van diltiazem zijn goed in water, in kunstmatig maagsap en kunstmatig darmsap oplosbaar. De oplosbaarheid van diltiazemhydrochloride bij 37°C in water is bijvoorbeeld 612 mg/ml, in kunstmatig maagsap 668 mg/ml en in kunstmatig darmsap 611 mg/ml. Deze goede oplosbaarheid maakt het, gezien de stand van de techniek volgens J. Pharmaceutical Sciences, 64 (12) 1987-1991 (1975), niet voor de hand
30 liggend diltiazem in een osmotische doseerinrichting op te nemen. Volgens deze stand van de techniek zou namelijk minder dan 40% van het diltiazem volgens een nulde-ordeverloop uit een osmotisch systeem worden afgegeven. De hoeveelheid afgegeven diltiazem wordt bepaald uit de nulde-ordevergelijking voor de massa-afgifte:

35
$$\frac{m_z}{m_t} = 1 - \frac{S}{\rho}$$

waarin m_t de totale diltiazem in het osmotische systeem is, m_z de met nulde-orde afgegeven massa diltiazem is, ρ de dichtheid van de diltiazemkern is en S de oplosbaarheid van diltiazem is.

- Volgens de uitvinding, zoals in de aanhef is omschreven, is verrassenderwijs gevonden dat met een
40 osmotisch systeem met een niet voor de hand liggende diltiazemkern meer dan 90% met een gelijkmatige snelheid gedurende 24 uren uit het systeem kan worden afgegeven. De diltiazemkern bevat daartoe, en dit is het kenmerk van de uitvinding, 70-96 gew.% diltiazem en/of aanvaardbare zouten daarvan, 0,5-15 gew.% polyacrylzuur met een met een getalsgemiddeld molgewicht van 2.500.000-4.000.000, 0,5-20 gew.% polyethyleenoxide met een met een getalsgemiddeld molgewicht van 4.000.000-5.500.000, 0,5-20
45 gew.% polyvinylpyrrolidon met een met een getalsgemiddeld molgewicht van 35.000-40.000 en 0-5 gew.% glijmiddel zoals magnesiumstearaat of stearinezuur, alsmede (in compartiment 14) een perssamenstelling (16), die wanneer inrichting 10 in een vloeibare gebruiksomgeving in werking is de diltiazemkern 15 uit de inrichting duwt en die 70-95 gew.% polyethyleenoxide met een met een getalsgemiddeld molgewicht van 6.200.000-7.500.000, 1-20 gew.% van een osmotisch middel, zoals een osmotisch werkzaam zout, een
50 koolhydraat, een oxide of een zure oplosstof, 1-15 gew.% hydroxypropylmethylcellulose met een met een getalsgemiddeld molgewicht van 9.000-16.000 en 0-3 gew.% ijzer(III)oxide bevat.

In dit document worden onder de termen "molgewicht" en "moleculair gewicht" respectievelijk het getalsgemiddeld molgewicht en het getalsgemiddeld moleculair gewicht verstaan.

- Onder "doorgang" 13 worden middelen en methoden verstaan die er toe bijdragen dat het geneesmiddel
55 15 uit inrichting wordt afgegeven. De middelen omvatten ten minste één doorgang door wand 12 die compartiment 14 met de buitenzijde van doseerinrichting 10 verbindt; met een doorsnede van 0,25-0,64 mm. De doorgang kan een opening, een gat, een boorgat, een porie, een poreus element, een holle vezel,

een capillaire buis, een microporeus inzetstuk, een microporeus opzetstuk en dergelijke zijn. Een wand die ten minste voor een deel microporeus is valt derhalve binnen de uitvinding. De doorgang kan ook worden gevormd door een materiaal dat in de vloeibare gebruiksomgeving uit wand 12 wordt geërodeerd of uitgeloozd onder vorming van een doorgang van beheerste afmetingen. Materialen die geschikt zijn voor het vormen van een of meer doorgangen zijn erodeerbaar polyglycolzuur en polymelkzuur in de wand, gelatineuze filamenten, polyvinylalcohol, uitloogbare materialen zoals door vloeistof verwijderbare porievormers die uitgangen leveren waaruit het geneesmiddel met een beheerste snelheid kan worden afgegeven. Een of meer doorgangen kunnen worden gevormd door uitloggen van een materiaal zoals sorbitol uit de wand. De doorgang kan elke vorm hebben zoals rond, driehoekig, vierkant, eivormig enz. Indien de doseerinrichting meer dan één doorgang heeft kunnen deze elke onderlinge afstand op de inrichting hebben en op hetzelfde of op verschillende vlakken van de doseerinrichting zijn aangebracht. Doseerinrichtingen en werkwijzen voor de vervaardiging daarvan zijn bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.916.889, 4.063.064 en 4.088.864. De vervaardiging van doorgangen met vooraf bepaalde afmetingen door gestuurd uitloggen zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.200.098.

Doseerinrichting 10 wordt volgens bekende technieken vervaardigd. In één uitvoeringsvorm worden diltiazem en andere bestanddelen van de diltiazemkern homogeen gemengd en tot een vaste kern geperst. De kern heeft afmetingen die overeenkomen met de inwendige afmetingen van de ruimte die de kern in de doseerinrichting moet innemen. De afmetingen van de kern zijn ook aangepast aan die van de perssamenstelling zodat deze twee tegen elkaar kunnen komen te liggen. In deze uitvoeringsvorm worden diltiazem en de andere bestanddelen van de kern volgens bekende werkwijzen zoals malen in een kogelmolen, kalenderen, roeren of walsen met een oplosmiddel tot een vaste of halfvaste vorm gemengd en vervolgens tot een bepaalde vorm geperst. Vervolgens wordt de perssamenstelling tegen de geneesmiddelkern aangebracht. De geneesmiddelkern en de perssamenstelling kunnen tegen elkaar worden aangebracht door middel van een bekende tweelaagspers. De geneesmiddelkern en de perssamenstelling worden bekleed met een half doorlatende wand. De wand kan worden aangebracht door persbekleden, gieten, sproeien, dompelen of door middel van luchtsuspensietechnieken. Bij luchtsuspensie en luchtwentelen worden de geperste geneesmiddelkern en perssamenstelling samen in een luchtstroom met daarin de wand vormende samenstelling gesuspenderd en gewenteld.

In een andere uitvoeringsvorm wordt doseerinrichting 10 vervaardigd volgens de natte granulerings techniek. Bij die techniek worden diltiazem en de bestanddelen van het diltiazempreparaat gemengd met organische oplosmiddelmengsels zoals isopropylalcohol/dichloormethaan 80/20 (v/v) als granuleringsvloeistof. De bestanddelen worden door een zeef van 40 mesh (0,42 mm) geleid en grondig gemengd. Eventuele andere bestanddelen van de diltiazemsamenstelling worden in een gedeelte van de granuleringsvloeistof opgelost en onder voortdurend mengen aan het geneesmiddel toegevoegd. Er wordt granuleringsvloeistof toegevoegd totdat een nat mengsel is verkregen dat vervolgens door een zeef van 20 mes (0,841 mm) wordt geperst en op open schalen in een oven met geforceerde lucht 18 tot 24 uur bij 50°C wordt gedroogd. De gedroogde korrels worden gesorteerd door middel van een zeef van 20 mesh (0,841 mm) waarna een glijmiddel zoals magnesiumstearaat dat door een zeef van 80 mesh (0,177 mm) gaat aan de gedroogde korrels worden toegevoegd waarna het geheel 5–10 min in een V-menger wordt gemengd. De samenstelling wordt bijvoorbeeld in een driedelige laagpers (van Manesty^(R)) tot een laag geperst. De snelheid van de pers wordt ingesteld op 30 tpm met een maximum belasting van 2 ton. De diltiazemlaag wordt tegen de perssamenstelling geperst en de tweelaagsgeneesmiddelkern wordt in een bekledingsinrichting gebracht.

Andere werkwijzen die kunnen worden toegepast voor de vervaardiging van de geneesmiddelkern en de perssamenstelling zijn bijvoorbeeld het mengen van de poedervormige bestanddelen van de geneesmiddelkern enerzijds en van de perssamenstelling anderzijds in een wervelbedgranulator. Nadat de poedervormige bestanddelen droog zijn gemengd wordt een granuleringsvloeistof, bijvoorbeeld polyvinylpyrrolidon in water, op het poeder gespreid. Het beklede poeder wordt vervolgens in de granulator gedroogd. Bij deze werkwijze worden alle bestanddelen gegraneleerd bij het toevoegen van de granulatievloeistof. Na drogen wordt aan de korrels een glijmiddel zoals stearinezuur of magnesiumstearaat toegevoegd onder mengen gedurende 5 tot 10 min. in een V-menger. De korrels worden vervolgens op de eerder beschreven wijze geperst.

De onderstaande voorbeelden vermelden

55 Voorbeeld I

Een inrichting voor de afgifte van diltiazem wordt als volgt vervaardigd: 9,40 kg diltiazemhydrochloride, 0,10 kg Carbomer^(R) 934-P acrylzuurpolymeer met een molecuulgewicht van 3.000.000 en 0,20 g polyethyleen-

- oxide met een molgewicht van 5.000.000 worden 18 min. in een menger tot een uniform mengsel gemengd. 0,20 kg polyvinylpyrrolidon met een molgewicht van 38.000 wordt met 350 ml watervrije ethanol tot een granuleringsvloeistof gemengd. De granuleringsvloeistof wordt langzaam aan de gemengde bestanddelen toegevoegd en het geheel wordt gemengd tot een vochtige massa. De vochtige massa wordt 17–23 uur bij 25°C in een oven met geforceerde lucht gedroogd ter verwijdering van de ethanol. De droge korrels worden nog eens 2 tot 4 uur bij 50°C gedroogd en vervolgens door een zeef van 30 mesh (0,595 mm) geleid. Daarna wordt 0,10 kg van het glijmiddel magnesiumstearaat aan het droge mengsel toegevoegd en 9 min. vermengd tot een homogene samenstelling. De diltiazemsamenstelling wordt bewaard totdat een perssamenstelling wordt bereid voor de uiteindelijke bereiding van de inrichting.
- 10 De perssamenstelling wordt als volgt bereid: 4,35 kg polyethyleenoxide met een molgewicht van 7.000.000, 0,35 kg natriumchloride en 0,25 kg hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van 5 cP worden 8,2 min. in een menger gemengd tot een uniform mengsel. Vervolgens wordt 350 ml gedenatureerde watervrije ethanol als granuleringsvloeistof toegevoegd waarna een vochtige massa wordt verkregen. De vochtige massa wordt door een zeef van 30 mesh (0,595 mm) geleid en geeft vochtige korrels. De vochtige korrels worden op roosters gelegd en 20–25 uur bij ongeveer 25°C gedroogd. De gedroogde korrels worden door een zeef van 20 mesh (0,841 mm) geleid waarna de perssamenstelling gereed is.
- 15 De korrels van de diltiazemsamenstelling worden in een eerste trechter gebracht en de korrels van de perssamenstelling in een tweede trechter. De trechters worden aan een tweelaagspers verbonden en de diltiazemsamenstelling wordt op de perssamenstelling geperst. Vervolgens worden de samengeperste samenstellingen omgeven met een half doorlatende wand. De wand vormende samenstelling wordt als volgt bereid:
- Aan een oplosmiddelmengsel van 80 gew.delen dichloormethaan en 20 gew.delen methanol wordt langzaam celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8% toegevoegd. Vervolgens wordt hieraan onder roeren hydroxypropylmethylcellulose met een molgewicht van 11.300 toegevoegd en daaraan polythyleenglycol met een molgewicht van 3350. De hoeveelheden van deze bestanddelen worden zodanig gekozen dat in het oplosmiddelmengsel 3% vaste stof aanwezig is, bestaande uit 80% celluloseacetaat, 10% hydroxypropylmethylcellulose en 10% polyethyleenglycol. De samengeperste samenstellingen worden in een bekledingsinrichting bekleed met een half doorlatende wand.
- Na verwijdering van de wand vormende samenstellingen wordt door de wand met een laser een doorgang geboord. De doseerinrichtingen worden vervolgens bij meer dan 50% relatieve luchtvochtigheid van 50°C 48 uur gedroogd ter verwijdering van de resten oplosmiddel. De vorm en afmetingen van de doseerinrichtingen zijn geschikt voor orale toediening aan het maag-darmkanaal van de mens.
- De volgens deze werkwijze verkregen inrichting heeft een dosis diltiazem van 360 mg. De diltiazemsamenstelling bevat 94 gew.% diltiazem, 1 gew.% polyacrylzuur, 2 gew.% polyethyleenoxide met molgewicht van 5.000.000 als coagulaat, 2 gew.% polyvinylpyrrolidon en 1 gew.% magnesiumstearaat. De perssamenstelling weegt 135 mg en bevat 87 gew.% polyethyleenoxide met een molgewicht van 7.000.000, 7 gew.% natriumchloride, 5 gew.% hydroxypropylmethylcellulose en 1 gew.% ijzer(III)oxide. De half doorlatende wand bevat 80 gew.% celluloseacetaat, 10 gew.% polyethyleenglycol en 10 gew.% hydroxypropylmethylcellulose. De inrichting geeft 24 uur lang diltiazem af met een gemiddelde afgiftesnelheid van 15,3 mg/uur.

Voorbeeld II

- De werkwijze van voorbeeld I wordt gevolgd voor het vervaardigen van een inrichting met de volgende samenstelling: een diltiazemsamenstelling met een dosis van 240 mg diltiazemhydrochloride met een 10% overmaat, 2,81 mg polyacrylzuur met een molgewicht van 3.000.000, 5,62 mg polyethyleenoxide met een molgewicht van 5.000.000, 5,62 mg polyvinylpyrrolidon met een molgewicht van 38.000 en 2,81 mg magnesiumstearaat; een perssamenstelling met 80,25 mg polyethyleenoxide (303) met een molgewicht van 7.000.000, 6,46 mg natriumchloride, 4,61 mg hydroxypropylmethylcellulose met een molgewicht van 9.200 en 0,92 mg ijzer(III)oxide; en een half doorlatende wand met een gewicht van 22,20 mg met 80% celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8%, 10% hydroxypropylmethylcellulose met een molgewicht van 11.200 en 10% polyethyleenglycol met een molgewicht van 3350. De inrichting heeft twee doorgangen van 0,38 mm en de afgiftesnelheid in mg per uur is weergegeven in figuur 3.

Voorbeeld III

- 55 De werkwijze volgens voorbeeld I wordt gevolgd door de vervaardiging van een inrichting met: een diltiazemsamenstelling met een gewicht van 280 mg bestaande uit 94% diltiazemhydrochloride, 1% polyacrylzuur met een molgewicht van 3.000.000, 2% (Povidone^(R)) polyvinylpyrrolidon met een molgewicht

- van 38.000 en 1% stearinezuur; een perssamenstelling van 90 mg bestaande uit 87% Polyox^(R) met een molgewicht van 7.500.000; 7% natriumchloride, 5% hydroxypropylmethylcellulose met een molgewicht van 11.200 en 1% ijzer(III)oxide; en een half doorlatende wand van 21,20 mg bestaande uit 80% cellulose-acetaat met een acetylgehalte van 39,8%, 10% polyethyleenglycol 3350 en 10% hydroxypropylmethylcellulose 11.200. De inrichting heeft een tweetal uitgangen en 0,38 mm en een gemiddelde afgiftesnelheid van 10,2 mg/uur. De cumulatief afgegeven hoeveelheid diltiazemhydrochloride is weergegeven in figuur 4.

Conclusie

10

Preparaat voor de afgifte van diltiazem aan een water bevattende gebruiksomgeving omvattende:

- (a) een wand die doorlatend is voor een vloeistof in de gebruiksomgeving en ondoorlatend door bestanddelen van een diltiazemsamenstelling,
- (b) een door de wand omgeven en gevormd compartiment,
- 15 (c) een in het compartiment aanwezige diltiazemsamenstelling met diltiazem en/of een farmaceutisch aanvaardbaar in water oplosbaar zout daarvan, polyethyleenoxide en eventueel een glijmiddel,
- (d) een in het compartiment aanwezige perssamenstelling met polyethyleenoxiden en een osmotisch middel,
- (e) ten minste één doorgang in de wand voor de afgifte van het diltiazem uit het preparaat,
- 20 met het kenmerk, dat de diltiazemsamenstelling 70–96 gew.% diltiazem en/of een zout daarvan, 0,5–15 gew.% polyacrylzuur met een getalsgemiddeld molgewicht van 2.500.000–4.000.000, 0,5–20 gew.% polyethyleenoxide met een getalsgemiddeld molgewicht van 4.000.000–5.500.000 en 0,5–20 gew.% polyvinylpyrrolidon met een getalsgemiddeld molgewicht van 35.000–40.000 en 0–5 gew.% glijmiddel bevat
- 25 en de perssamenstelling 70–95 gew.% polyethyleenoxide met een getalsgemiddeld molgewicht van 6.200.000–7.500.000, 1–20 gew.% van een osmotisch middel en 1–15 gew.% hydroxypropylmethylcellulose met een getalsgemiddeld molgewicht van 9.000–16.000 en 0–3 gew.% ijzer(III)oxide bevat.

Hierbij 2 bladen tekening

FIG. 1

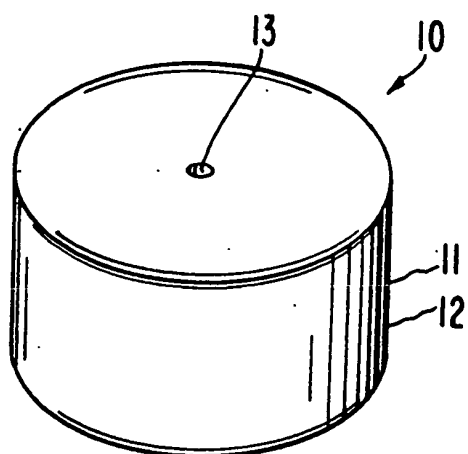


FIG. 2a

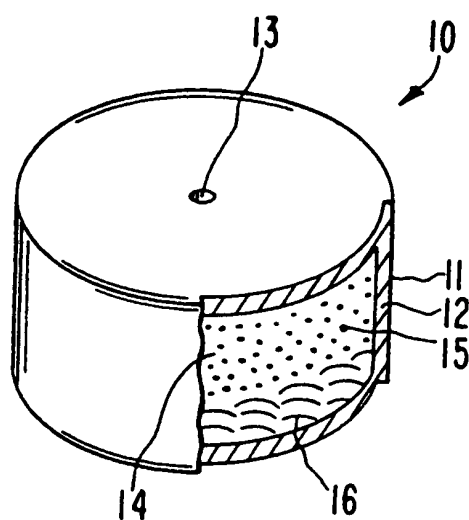


FIG. 2b

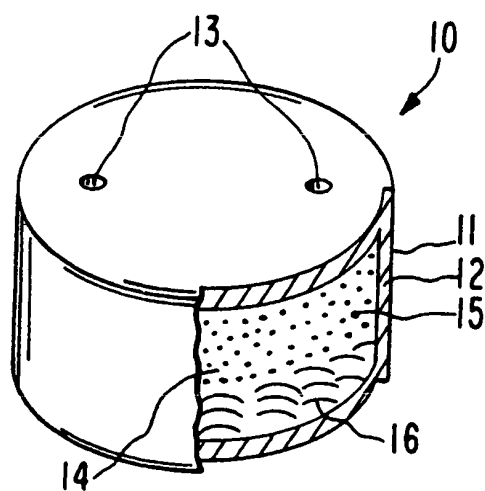


FIG.3

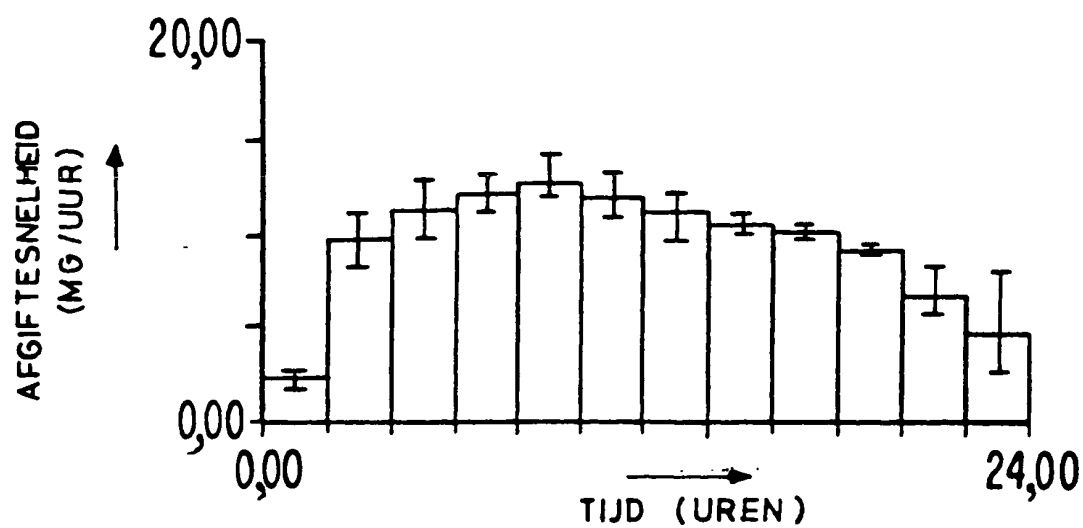


FIG.4

