

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 830483 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **830483**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.02.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.02.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.08.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.02.1982 GB 82/04363

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst UK Limited, Hoechst House, Salisbury Road, Hounslow Middlesex, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Ganley, John Anthony, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •McTaggart, Celia Margaret, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Walker, Stephen Ernest, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Oraalinen diabetes-lääkevalmiste.

Oral diabetes-läkemedelsprodukt.

Oraalinen diabetes-lääkevalmiste

Kyseessä oleva keksintö koskee farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät sulfonyyliurea-johdannaisia.

- 5 Hypoglykemia-lääkkeitä, jotka sisältävät sulfonyyliurea-ryhmittymän, on käytetty monien vuosien ajan alentamaan veren sokeria diabetes mellituksessa, joka on puhjennut kypsässä iässä. On ehdotettu monia yhdisteitä ja joitakin on käytetty laajalti, mm. tolbutamidia, klooripropamidia sekä glibenklamidia. Tolbutamidi oli monien vuosien ajan eräs johtavista tuotteista diabeteksen oraalisen hoidon alueella, mutta joitakin diabetes-potilaita ei voitu tyydyttävästi hoitaa sillä. Klooripropamidi on myös yleisesti saatavissa ja laajalti käytetty. Tämä yhdiste on paljon
- 10 tehokkaampi kuin tolbutamidi, mutta sillä on suhteellisen pitkä puoliintumisaika plasmassa, 24-72 tuntia. Vaikka tämä vähentää päivittäisten, tarvittavien annosten lukumäärää, vaikutuksen pidentynyt kesto yhdessä pitkän puoliintumisajan kanssa lisää hydroglykemian vaaraa erityisesti yöllä. Hypoglykemia voi olla kuolemaan johtava, erityisesti
- 15 vanhemmilla potilailla, joilla puoliintumisaika saattaa olla vieläpä enemmän pidentynyt.

- Monilla muilla sulfonyyliurea-johdannaisilla on suhteellisen pitkä puoliintumisaika plasmassa, mutta vieläpä niillä johdannaisilla, joilla on suhteellisen lyhyt puoliintumisaika ja siitä syystä vähäisempi kohtuuttoman hypoglykemian vaara, verensokerin alenemiseen kuluva aika ei ole vielä suotuisin, koska on viive lääkkeen antamisen ja sen vaikutuksen alun välillä; verensokerin enimmäismäärän
- 25 alenemiseen kuluva aika on monissa tapauksissa enemmän kuin 2 tuntia annostelun jälkeen ja saattaa nousta vieläpä 6 tuntiin.

- On tehty joitakin yrityksiä nopeammin vaikuttavien sulfonyyliurea-johdannaisten formuloimiseksi nopeasti
- 35 vaikuttavassa, ennen kutakin ateriaa otettavassa muodossa, mutta mikään ehdotuksista ei ole tuottanut valmistetta,

jolla on sekä nopea vaikutuksen alku että lyhyt lääkkeen vaikutuksen kesto.

5 Brittiläisessä patentissa 1 572 226 kuvataan menetelmää jossa nestemäisen kantaja-aineen, joka on sulatettu massa, sekä aktiivisen aineosan seos annostellaan kovaan gelatiinikapseliin. Lääkkeen liukeneminen ja sen biologisen hyväksikäytettävyyden riippuvat nestemäisen kantaja-aineen luonteesta.

10 ? Brittiläisen patentin 1 445 996 mukaan glibenklamidi liuotetaan tai dispergoi kantaja-aineen, esim. polyetyleeniglykolin sulatteeseen ja sen jälkeen se saatetaan oraalista annostelua varten sopivaan muotoon. Glibenklamidi on valmisteesta välittömästi saatavissa imeytymistä varten. Koska valmisteet valmistetaan kohotetussa lämpötilassa, 15 optimisäilyvyys ei ole taattu.

Oli sen tähden yllättävää, että glibenklamidia voidaan käyttää aktiivisena aineosana menetelmässä, jota kuvataan yleisesti brittiläisessä patentissa 1 572 226. Valmisteissa ei ilmene glibenklamidin hajoamista kuten olisi 20 odotettavissa brittiläisen patentin 1 445 995 tiedon perusteella, ja niillä vaikutuksen alku näyttää olevan nopea ja lääkkeen vaikutusaika lyhyt. Tiedetään että tavanomaisella glibenklamidia sisältävällä valmisteella on pitkä lääkkeen vaikutuksen kesto ja on hämmästyttävää, että mainitun farmaseuttisen tekniikan avulla glibenklamidiformu- 25 laatioiden pitkäkestoinen vaikutus voidaan muuttaa lyhytkestoiseksi.

Kyseessä oleva keksintö tarjoaa sen tähden farmaseuttisen valmisteon, joka jäykässä kuoressa sisältää 30 olennaisesti lyhytvaikutteisen, oraalisen diabetes-lääkkeen sylfonyyliurea-johdannaisen, farmaseuttisesti hyväksyttävään, nestemäiseen kantaja-aineeseen sekoitettun ja kantaja-aine on kuumasulate, jonka sulamispiste on 25°C:sta lämpötilan alapuolelle, jossa lämpötilasta aiheutuva kuoren vaurioituminen tapahtuu, yleensä kuoren sulamispiste 35 on 30-90°C. Jäykkä kuori on yleensä kova gelatiinikapseli.

Termiä "olennaisesti lyhytvaikutteinen, oraallinen diabetes-lääke sulfonyyliurea-johdannainen" on tässä yhteydessä käytetty tarkoittamaan sulfonyyliurea-johdannaista, jolla on verensokeria alentavia vaikutuksia, kun sitä annetaan oraalisesti, ja sen puoliintumisaika plasmassa tavanomaisessa tabletin muodossa, on 10 tuntia tai vähemmän. Esimerkkejä tällaisista aineista ovat asetoheksamidi, tolbutamidi, glibornuridi, gliklatsidi, glibenklamidi, glipitsidi sekä glikidoni (α -muoto) sekä niiden fysiologiset hyväksyttävät suolat. Näistä glibenklamidi on erityisesti edullinen.

Sulfonyyliurea-johdannaisen kantaja-aine on aine, joka saatetaan sulattamalla liuosmuotoon jäykkään kuoreen suoritettavaa annostelua varten, ja joka kuoreen suoritettun annostelun jälkeen kiinteytyy riittävästi menettääkseen nesteominaisuutensa. Aktiivinen aineosa sekä kantaja-aine muodostavat jähmeän liuoksen tai mikrokiteiden jähmeän dispersion.

Kantaja-aine on lämmön johdosta sulava aine, jonka sulamispiste on yleensä 30-90°C:n alueella, mieluummin 40-60°C. Saatetaan käyttää yhtä tai useampaa ainetta valmistettaessa kantaja-ainetta, jolla on toivottu sulamispiste ja juoksevuusominaisuudet; esim. kantaja-aine itse saattaa olla kiinteä tai puolikiinteä aine, jolla on toivotut, lämmön johdosta tapahtuvat sulamisominaisuudet, esim. polyetyleeniglykoli, jonka molekyylipaino on 400-20000, esim. 1000-6000 (esim. PEG 1000 - PEG 6000) tai kahden tai useamman sellaisen polyetyleeniglykolin seos. Vaihtoehtoisesti saatetaan käyttää nestemäistä kiinteää tai puolikiinteää ainetta, johon haluttujen ominaisuuksien saamiseksi lisätään yksi tai useampia muita aineita. Sellaisessa tapauksessa kantaja-aine emäs on yleensä yksi tai useampia aineita, jotka on valittu polyetyleeniglykoleiden joukosta, joiden kunkin molekyylipaino on 400-20000:n alueella, ja rasvaöljyistä ja niiden johdannaisista, esim. maapähkinä-, rapsi-, pellavansiemen- sekä palmuöljyistä ja kookospähkinäöljystä.

Voidaan lisätä aineita, jotka voivat modifioida kantajaemäksen sulamispistettä niitä on nimitetty "kovettimiksi". Sellaisten aineiden esimerkkejä ovat seuraavat:

- a) pinta-aktiiviset aineet, esim. esterit, esim.
- 5 polyoksietyleni 40 stearaatti (Myrj 52), polyoksietyleenistearaatti (Myrj 51), sorbitaanitristearaatti (Span 65) sekä polyoksietyleni (20) sorbitaanimonoo-oleaatti (Tween 20); ja eetterit, esim. polyoksietyleni 20 settylieetteri (Bryj 38), polyoksietyleni 23 lauryylieetteri (Bryj 35) sekä alkyyliifenolietoksilaatit, esim. Synperonic
- 10 NP 20 (Myrj, Bryj, Span, Tween sekä Synperonic, jotka ovat tavaramerkkejä):

b) sokerit, esim. fruktoosi, sorbitoli ja mannitoli; sekä

- 15 c) orgaaniset amidit, esim. urea.

Kutakin kahta tai useampaa kovetinta saatetaan käyttää. Erityisen edullinen on polyoksietyleni 40 stearaatti.

- Polyoksietyleniglykolit (PEG:t) ovat erityisen käyttökelpoisia kantaja-aineina, esim. suurempimolekyylipainoiset PEG:t, esim. molekyylipainoa 1000-6000 saatetaan
- 20 käyttää yksinään tai PEG:n kanssa, joiden molekyylipaino on alhaisempi, esim. alle 1000, esim. PEG 6000:a saatetaan käyttää PEG 400:n kanssa. Polyoksietyleni 40 stearaatti on edullinen kovetin PEG:n kanssa käytettäväksi.

- 25 Kantaja-aineeseen saattaa olla sisällytettynä yksi tai useampia lisäaineita esim. emäksisistä aineista valittuja, aktiivisen aineosan liukenemisen auttamiseksi, esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia sekä trietanoliamia, stabilointiainetta, esim. butyloitua hyhroksitolueenia,
- 30 butyloitua hydroksiemisolia, propyyliigallaattia, E.D.T.A.-dinatriumsuolaa, sekä sitruunahappoa, sekä aineita ionivahvuuden säätämiseksi, esim. natriumkloridia ja kaliumkloridia.

Vettä saatetaan sisällyttää kantaja-aineeseen viskositeetin ja/tai hydroskooppisuuden säätämiseksi.

- 35 Kantaja-aineen kokonaispainon ja aktiivisen aineen painon välinen suhde saattaa olla hyvin laaja, ja se on

esim. alueella 20:1 - 200:1, mieluummin 50:1 - 100:1.

Keksinnön mukainen farmaseuttinen valmiste valmistetaan yleensä lämmittämällä kantaja-aine-emäs sekä sekoittamalla, jossakin järjestyksessä, käytetyt kovettimet
 5 (käytetty kovetin), muut lisäaineet sekä aktiivinen aineosa ja sekoittamalla, kunnes saadaan homogeeninen seos. Liuoksesta mieluummin poistetaan ilma, ennenkuin se sopivassa täyttökoneessa täytetään koviin kuoriin, yleensä koviin gelatiinikapseleihin. Sekoitus- ja täyttölämpötila on 25°C:sta
 10 sen lämpötilan alapuolelle, jossa kova kuori tuhoutuu, ja yleensä se on 30-90°C:n alueella, mieluummin 40-60°C:ssa. Arvioidaan siten, että valittava lämpötila olisi sellainen, jotta tietyn seoksen viskositeetti soveltuu täyttämiseen.

Sopiva täyttökone saatetaan valmistaa muuntamalla
 15 tavanomainen kovan gelatiinikapselin täyttökone siten, että poistetaan täyttöpää ja korvataan se laitteella, joka voi annostella etukäteen määrätyn määrän nestettä, esim. muodostetaan täytettävällä ruiskulla, peristallisella pumpulla, tarkkuusannoslaimentajalla tai sopivalla nesteenäyttöpumpulla.
 20 On ymmärrettävää, että aineisto on välttämätöntä varustaa kuumennusväliaineilla sen seikan varmistamiseksi, ettei sulate kiinteydy tai tule kohtuuttoman viskoosiseksi ennen annostelua tai kuoren suoritettavan annostelun aikana.

Kyseessä olevan keksinnön mukaiset valmisteet säilyvät hyvin kohtuullisissa varastointiolosuhteissa. 20°C:n
 25 lämpötilassa niiden varastointiaika on vähintään kolme vuotta. Maissa, joissa on lauhkea ilmasto, ei tarvita erityisiä varastointiolosuhteita.

Kyseessä olevan keksinnön mukaisilla valmisteilla
 30 on monia etuja ja ne täydentävät nykyisin markkinoilla olevaa valmistevalikoimaa. Eräs etu on kapseleidenkäytön etusija tabletteihin nähden. Muita etuja ovat: aktiivisen aineen annoksen tasaisuus, sulfonyyliurea-johdannaisen vaikutuksen alun nopeus ja voimakkuus sekä tämän aktiivisuuden lyhyt
 35 kesto.

Liitteenä olevien piirrosten kuvio 1 esittää plasmaa glibenklamidi-tasoja (käyrä 1,14 henkiön keskiarvo) sekä plasman glukositasoja (käyrä 2, kuuden paastonneen henkilön keskiarvo). Kuvion 1 perusteella on selvää, että plasman glibenklamidi-tasot nousevat huippuunsa 45 minuuttia kyseessä oleva keksinnön mukaisen valmiste-
 5 lun jälkeen (esimerkin 6 mukainen valmiste) ja sopivat tasot vallitsevat vain 30 minuutin kuluttua. Plasmaa glukosikonsetnraation aallonpohja paastoavissa henkilöissä val-
 10 litsee 60 minuuttia annostelun jälkeen, t.s. viive plasman glibenklamidi-tason huipun sekä plasman glukosin aallonpohjan välillä on vain 15 minuuttia. Tätä voidaan verrata julkaistujen tietojen kanssa, jotka koskevat plasmaa glukositasojen kulkua suonensisäisenä bolus-injektiona suori-
 15 tun glibenklamidin annostelun jälkeen, viimeksi mainitussa tapauksessa glibenklamidin plasmatasojen huippu on injektioon ajankohtana, mutta plasman glukositasojen aallonpohjaa ei havaita, ennenkuin noin 40 minuuttia myöhemmin (30-90 minuutin alueella). Kyseessä olevan keksinnön mukai-
 20 sen valmiste-oraalisen annostelun jälkeen sama vaikutus havaitaan kuin i.v. injektion jälkeisessä tapauksessa.

Toinen odottamaton piirre on sulfonyyliurea-johdannaisen hyvin lyhyt puoliintumisaika plasmassa, kun se on kyseessä olevan keksinnön mukaisessa valmisteessa. Tätä va-
 25 laistaan liitteenä olevien piirrosten kuvioissa 2 ja 3.

Kuvio 2 esittää plasman glibenklamiditasoja (kuuden henkilön keskiarvo), jotka on havaittu esimerkin 6 mukaisella valmisteella (käyrä 3) sekä tavanomaisella glibenklamidi-tabletilla (käyrä 4). Voidaan nähdä, että keksinnön mukai-
 30 sella valmisteella saadut plasman glibenklamidi-tasot ovat saavuttaneet maksimi-arvon (noin kaksinkertaisen arvon tavanomaisen tabletin avulla saatavaan arvoon nähden), ja ne ovat jo pudonneet puoleen maksimi-arvosta, ennenkuin plasman glibenklamidi-tasot tavanomaisella valmisteella ovat saavuttaneet huippunsa.
 35

Liitteenä olevien piirrosten kuvio 3 esittää plasman glukoositasoja kahdeksalla henkilöllä, joita on hoidettu tavanomaisella glibenklamidi-tabletilla (käyrä 6) sekä esimerkin 6 mukaisella valmisteella (käyrä 5). Kuten kuviossa 3 on esitetty, koehenkilöille on annettu aamiainen 30 minuuttia aktiivisen tai plasebo-valmisteen antamisen jälkeen (käyrä 7) sekä lounas 3 tuntia tämän jälkeen. Kuvioista 3 voidaan nähdä, että kyseessä olevan keksinnön mukainen valmiste alkaa vähentää verensokerin tasoa 30 minuutin annostelun jälkeen, ts. kun aamiainen on nautittu, ja poistaa täydellisesti aamiaisen jälkeisen glukoosihuipun, kun taas tavanomaista valmistetta käytettäessä veren sokerin tasot vielä nousevat tänä ajankohtana ja alkavat pudota enemmän kuin tunti annostelun jälkeen. Tavanomaiseen valmisteeseen sisältyvän glibenklamidin vaikutus on selvä vielä lounaan aikaan ja vähentää verensokerin tasoa lounaan jälkeen, kun taas lounaan jälkeen havaitun verensokerin taso kyseessä olevan keksinnön mukaisen glibenklamidi-valmisteen tapauksessa tänä ajankohtana on sama kuin plasebo-valmistetta käytettäessä. Tavanomaisessa valmisteessa olevan glibenklamidin vaikutus kesti 8 tuntia, mutta vain 3,5 tuntia kyseessä olevan keksinnön mukaisen valmisteen ollessa kysymyksessä.

Keksinnön mukaisia valmisteita käytetään mieluummin diabetes mellituksen hoitoon.

Kyseessä olevan keksinnön mukaiset valmisteet tarjoavat verensokeria alentavan vaikutuksen, joka sekä alkaa nopeasti että on lyhytkestoinen. Ne soveltuvat sen tähden erityisesti annettaviksi ennen kutakin pääateriaa tarjoten "näennäis-fysiologisen" insuliinin vapautumisen peittämään ateriaan liittyviä glukoosihuippuja, mutta lyhyen vaikutuksen keston, jolloin välttytään sopimattomasti pidentyneeltä glukoosin alenemiselta siihen liittyvin haitallisista, päivällistä edeltävin hypoglykemioin.

Keksinnön mukaiset valmisteet käsittävät mieluummin sulfonyyliurea-johdannaisen yksikköannoksen, joka soveltuu aterian aikaisen verengluukoosin nousun alentamiseen, esim. sopiva yksikköannos glibenklamidin tapauksessa on mieluummin
 5 0,5 - 6 mg. Yksikköannos on otettava ennen kutakin pääateri-
 riaa, esim. 30 minuuttia ennen ateriala, ja normaalisti
 otetaan kolme annosta päivässä. On ymmärrettävää, että
 käyttämällä keksinnön mukaisia valmisteita diabetes mellit-
 10 tuksen hoito voi olla paljon joustavampaa, esim. aterioi-
 den ajoittaminen voi vaihdella ilman hypoglykemian vaaraa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Glibenklamidin asemasta voidaan käyttää muita sulfonyyliurea-johdannaisia.

Esimerkki 1

15	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	2,00
	PEG 400	147,60
	Bryj 52	138,40
20	1N NaOH-liuos	10,44

Menetelmä

PEG lämmitettiin 60°C:een, kunnes se oli sulanut, sitten glibenklamidi lisättiin ja sekoitettiin perusteellisesti, jonka jälkeen lisättiin natriumhydroksidiliuos ja
 25 sulatettu Myrj 52. Seosta sekoitettiin 60°C:ssa, kunnes se oli homogeeninen.

Sitten seoksesta poistettiin ilma, ennenkuin se 60°C:ssa täytettiin koviin gelatiinikapseleihin, jotka olivat kokoa 1, käyttäen kovien gelatiinikapseleiden täyttökoneetta, joka oli modifioitu korvaamalla täyttöpää tarkkuus-
 30 annoslaimentajalla tai nesteentäyttöpumpulla.

Esimerkki 2

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	2,00
5	PEG 400	24,80
	Bryj 38	23,20
	1N NaOH-liuos	10,44

Menetelmä

10 Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, käyttäen Bryj 38 (polyoksietyleenin 20 setyylietteriä) Myrj 52:n sijaan.

Esimerkki 3

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	1,00
15	PEG 400	39,90
	Fruktoosi	34,60
	1N NaOH-liuos	5,22

Menetelmä

20 Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, käyttäen fruktoosia Myrj 52:n sijaan.

Esimerkki 4

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	2,50
25	PEG 6000	37,00
	1N NaOH-liuos	13,05

Menetelmä

30 PEG lämmitettiin 60°C:een, kunnes se oli sula. Glibenklamidi lisättiin ja sekoitettiin perusteellisesti, jonka jälkeen lisättiin natriumgydrosidi-liuos. Täyttämisen suoritettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 5

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	0,50
	PEG 400	10,5
5	Urea	25,00
	Vesi	4,0

Menetelmä

Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, käyttäen ureaa
 10 Myrj 52:n asemasta ja lisäämällä vettä PEG 400:aan.

Esimerkki 6

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidia	2,500
	PEG 400	184,500
15	Myrj 52	173,000
	Tislattua vettä	23,333
	1N NaOH-liuosta	13,044
	Propyyliigallaattia	0,370
20	EDTA, dinatriumsuola	0,017

Menetelmä

Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, lisäämällä tislattua vettä, propyyliigallaattia sekä EDTA-suolaa PEG 400:aan.

Esimerkki 7

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	1,0
	Propyleeniglykoli	20,0
	PEG 6000	54,0
30	Trietanoliamiini	5,0

Menetelmä

Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, lisäten propyleeniglykolia PEG 6000:aan.

Esimerkki 8

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	2,0
	PEG 400	147,60
5	Synperonic NP 20	138,40
	1N NaOH-liuos	10,44

Menetelmä

- Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, käyttäen NP 20
 10 (alkyyllifenolietoksilaattia) Myrj 52:n tilalla ja trietanoli-
 amiinia natriumhydroksidin sijaan.

Esimerkki 9

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	2,00
15	PEG 4000	100,02
	PEG 400	12,61
	EDTA-dinatriumsuola	0,01
	Kaliumhydroksidi	0,56
20	Tislattu vesi	4,80

Menetelmä

Kuten esimerkissä 1 on kuvattu, lisäten EDTA ja ka-
 liumhydroksidia PEG-sulatteeseen.

25 Esimerkki 10

	<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
	Glibenklamidi	2,0
	PEG 400	200,0
	Kolloidinen piidioksidi	12,0
30	Vesi	4,8
	Natriumhydroksidi	0,4
		219,2

Menetelmä

Glibenklamidi dispergoitiin PEG 400:aan varovaisen kuumennuksen avulla. Lisättiin veteen valmistettu natriumhydroksidi-liuos ja sekoitettiin kirkkaan liuoksen saamiseksi. Sitten lisättiin kolloidinen piidioksidi ja sekoitettiin homogeeniseksi. Seos täytettiin koviin gelatiinikapseleihin, joiden koko oli 1, ravistelleen massaa samalla jatkuvasti viskositeetin vähentämiseksi. Täyttämisen jälkeen viskositeetti kasvaa tiksotropisen konversion avulla.

Esimerkki 11

<u>Aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
Glibenklamidi	1,0
PEG 400	100,0
Thixcin R *	7,5
Tislattu vesi	2,4
Natriumhydroksidi	0,2
	<u>111,1</u>

* Risiiniöljyn orgaaninen johdannainen - N.L. Chemicals.

Menetelmä

Kuten on kuvattu esimerkissä 10 syrjäyttäen kolloidinen piirioksidi Thxcin R:llä.

Patenttivaatimukset:

1. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se käsittää jäykän kuoren, jossa on olennaisesti lyhyt-
5 vaikutteinen, oraallinen diabetes-lääke sulfonyyliurea-johd-
dannainen farmaseuttisesti hyväksyttävän, nestemäisen kantaja-
aineen kanssa sekoitettuna, kantaja-aineen käsittä-
essään kuumasulatteen, jonka sulamispiste on lämpötila-alueella,
10 joka ulottuu 25°C:sta sen lämpötilan alapuolelle, jossa kuori hajoaa lämmön vaikutuksesta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että sulfonyyliurea-johdannainen on glibenklamidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että jäykkä kuori on kova
15 gelatiinikapseli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että kantaja-aineen sulamispiste on 30-90°C:n alueella, mieluummin alueella
20 40-60°C.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että kantaja-aine on yksi tai useampia kantaja-aineita, jotka on valittu polyetyleeniglykolien, joiden molekyylipaino on 400-20,000, rasva-
25 öljyjen sekä niiden johdannaisten joukosta.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että kantaja-aine käsittää nestemäisen, jähmeän tai puolijähmeän kantaja-ainemäksen, jonka kanssa on yhdistetty yksi tai useampia
30 muita aineita sulamispisteen saattamiseksi määrätylee alueelle.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että siinä muut aineet on valittu (ovat valitut) pinta-aktiivisten aineiden,
35 sokereiden tai orgaanisten happojen joukosta.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että muut aineet on valittu polyoksietyleenin 40 stearaatin, polyoksietyleenistearaatin, sorbitaanitristearaatin, polyoksietyleenin (20) sorbitaanimono-oleaatin, polyoksietyleenin 20 setyylietterin, polyoksietyleenin 23 lauryylietterin, alkyyliifenolietoksilaa-

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että kantaja-aine käsittää yhden tai useampia polyetyleeniglykoleja, joiden molekyylipaino on alueella 400 - 2000, sekä polyoksietyleenin 40 stearaatin.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yhden tai useampia lisäaineita, jotka on valittu emäksisten aineiden, stabiloimisaineiden, ioninvahvuutta säättävien aineiden sekä veden joukosta.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että kokonaiskantaja-aine: aktiivinen aineosa painosuhte on 20:1 - 200:1, mieluummin 50:1 - 100:1.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että siinä on 0,5 - 6 mg glibenklamidia yksikköannosta kohti.

13. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että lämmitetään kantaja-aine tai kantaja-aine-emäs sekä yhdistetään missä järjestyksessä tahansa mikä tahansa käytetty kovetin (kovettimet), mikä tahansa muu lisäaine (lisäaineet) sekä aktiivinen aineosa, sekoitetaan, kunnes saadaan homogeeninen seos, ja seos täytetään jäykkään kuoreen.

Patentkrav:

1. Farmaceutiskt preparat, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det omfattar ett fast skal, vilket innehåller ett
5 invärtes kortverkande oralt, antidiabetiskt sulfonfylureade-
rivat i blandning med en farmaceutiskt godtagbar flytande bä-
rare, varvid bäraren består av en varmsmälta med en smält-
punkt inom området från 250°C till en temperatur som under-
stiger den, vid vilken skalet sönderfaller till följd av
10 värme.

2. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att sulfonfylureaderivatet är gli-
benklamid.

3. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n-
15 n e t e c k n a t därav, att det fasta skalet är en hård ge-
latinkapsel.

4. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att bärarens smältpunkt ligger i om-
rådet 30-90°C, företrädesvis i området 40-60°C.

20 5. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att bäraren framställts av en eller
flera polyetylenglykoler med en molekylvikt i området 400-
20,000, fixerade oljor och derivat därav.

25 6. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att bäraren omfattar en flytande,
fast eller halvfast bärarbassubstans, med vilken införlivats
en eller flera substanser för bringande av smältpunkten inom
det åsatta området.

30 7. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 6, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att den eller de ytterligare substan-
serna valts bland ytaktiva medel, socker och organiska syror.

35 8. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 7, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att de ytterligare substanserna valts
bland polyoxietylen-40-stearat, polyoxietylenstearat, sorbitan-
tristearat, polyoxietylen-(20)-sorbitanmono-oleat, polyoxiety-
len-20-cetyleter, polyoxietylen-23-lauryleter, ett alkylfenole-
toxilat, fruktos, sorbitol, mannitol och urea.

9. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att bäraren omfattar en eller flera polyetylenglykoler med en molekylvikt i området 400-2000, och polyoxietylen-40-stearat.

5 10. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det även omfattar en eller flera substanser, vilka valts bland basiska substanser, stabiliserande medel, medel för inställning av jonstyrkan samt vatten.

10 11. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet totalmängd bärare : aktiv ingrediens är från 20:1 till 200:1, företrädesvis från 50:1 till 100:1.

15 12. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar 0,5 - 6 mg glibenklamid per enhetsdos.

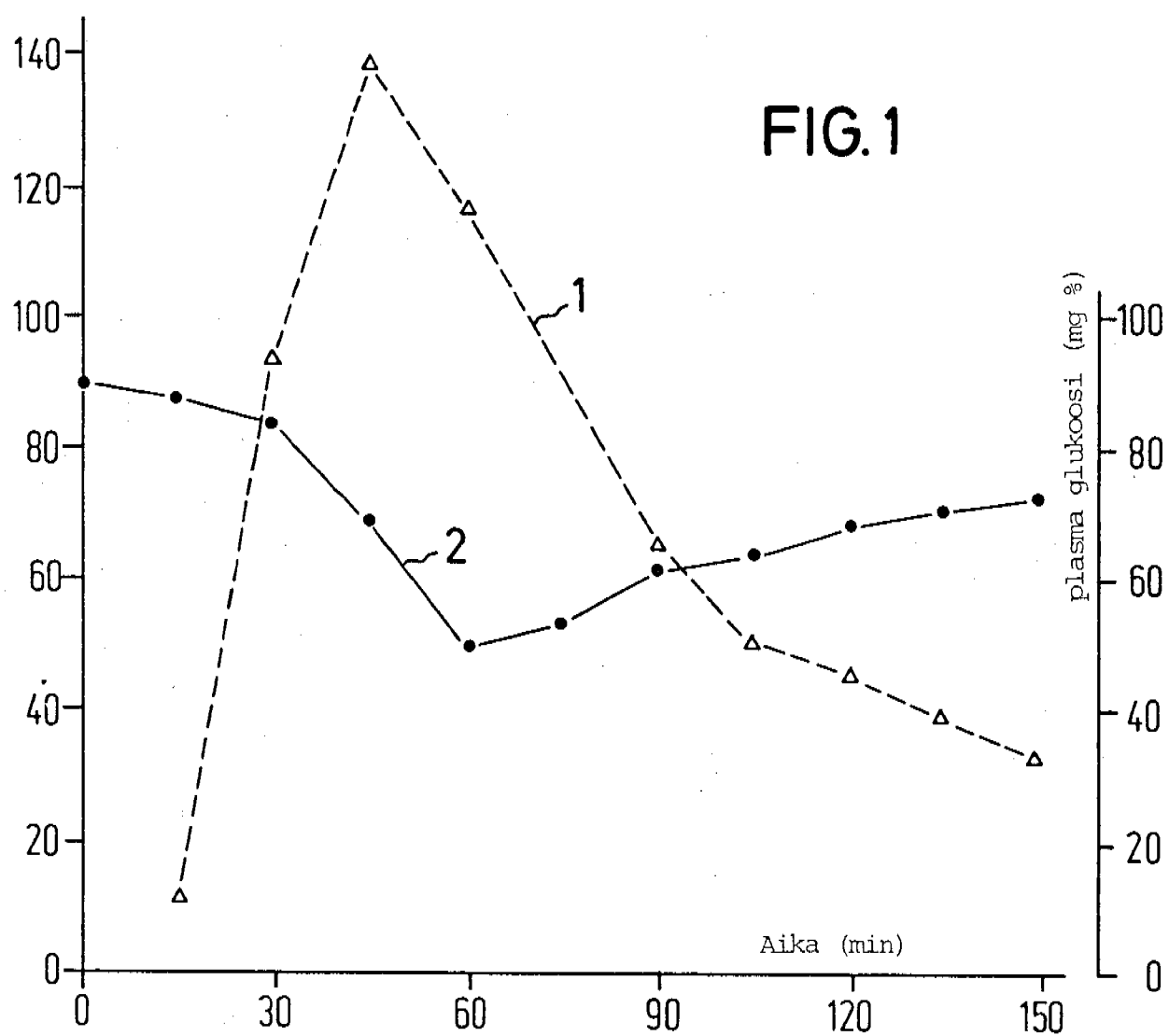
20 13. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den omfattar uppvärmning av bäraren eller bärarbasen och införande i vilken ordning som helst en eller flera av de använda härdningsmedlena, eventuell annan tillsats eller tillsatser och den aktiva ingrediensen, varefter blandas tills en homogen blandning erhållits och blandningen fylls i ett fast skal.

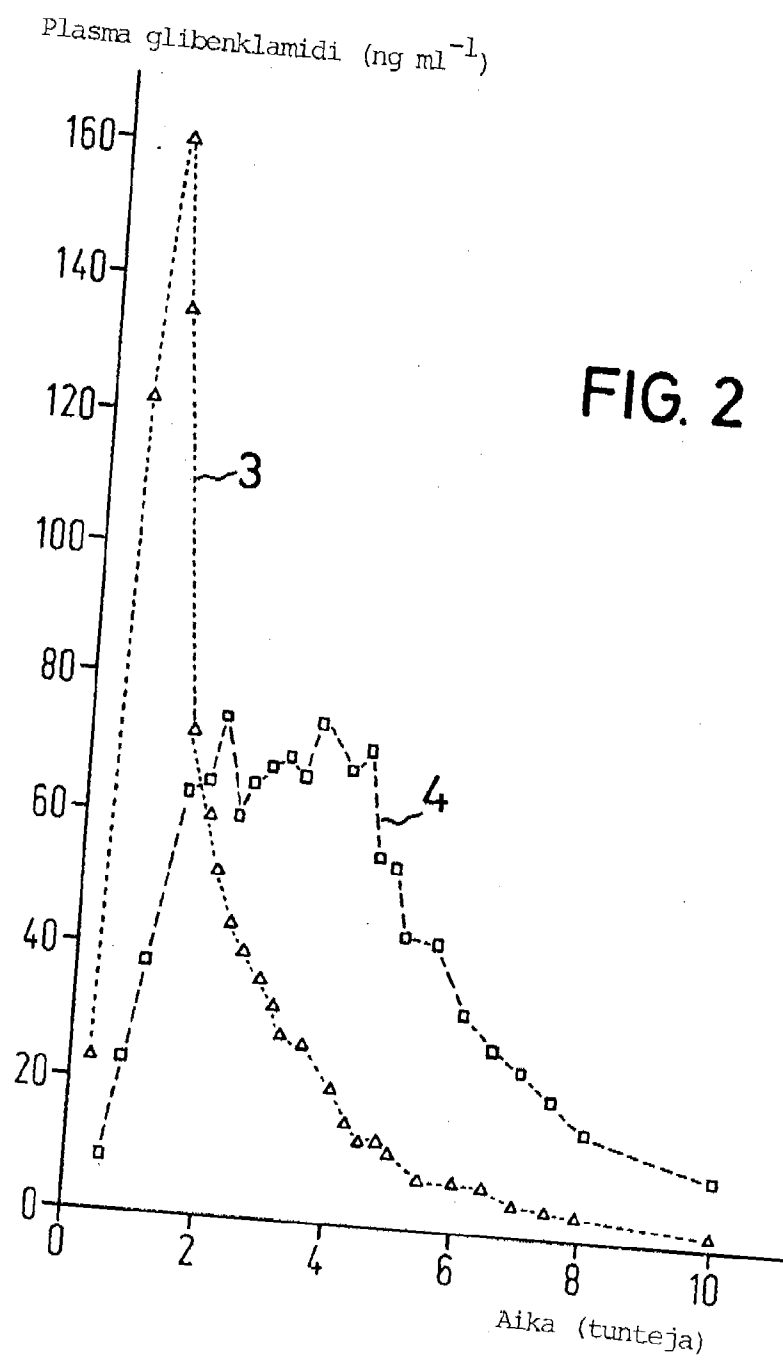
25

30

35

Plasma glibenklamidi (ng ml^{-1})





Plasma glukoosi (mg %)

FIG. 3

