



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F1000117592B

(10) FI 117592 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.12.2006

(51) Kv.lk. - Int.kl.

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

960210

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

16.01.1996

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag

16.01.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

18.07.1996

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

17.01.1995 US 373667 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Wyeth, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Barcomb, Reginald Joseph, 9 Blackman Corners Road, Mooers Forks, NY 12959, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Uusi sokeripäälystekoostumus käytettäväksi puristetuissa lääketableteissa
Ny sockerbelagd komposition för användning i pressade medicinska tabletter**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US 4309405 A, WO 94/18951 A1

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee puristetulle lääketabletille lisättävää sokeripäälystyskoostumusta, joka sisältää sokeria, hormonaalisen steroidin annoksen ja steroidin vapautumisnopeutta kontrolloivan määrän mikrokiteistä selluloosaa. Keksintö koskee myös puristettua tablettia, joka on päälystetty keksinnön mukaisella sokeripäälystekoostumuksella, sekä menetelmiä sokerikoostumuksen ja tablettien valmistamiseksi.

Uppfinningen avser sockerbeläggningskomposition för användning i pressade medicin-tabletter, som innehåller socker, en dos av en hormonal steroid och en mängd av mikrokristallin cellulosa för kontroll av frigöringshastigheten hos steroiden. Uppfinningen avser även en pressad tablett, som är belagd med sockerbeläggningskompositionen enligt uppfinningen, samt förfaranden för framställning av sockerbeläggningskompositionen och tabletterna.

Uusi sokeripäälylystekooostumus käytettäväksi puristetuissa lääketableteissa

5 Tämä keksintö koskee uusia sokeripäälylystekooostumuksia käytettäväksi puristetuissa lääketableteissa, puristettuja tabletteja, jotka on päälylystetty koostumuksilla, ja menetelmiä koostumusten ja tablettien valmistamiseksi. Erityisemmin keksintö koskee steroidien jatkuvaa vapautusta uusista päälylysteistä.

10 Viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana on tehty oleellisia ponnisteluja lääkkeen farmaseuttisista tableteista vapautumisen nopeuden kontrolloimiseen tarkoitettujen menetelmien tunnistamiseksi. Tablettiytimiin on sisällytetty täyteaineita tablettien liukenemisen, ja siten absorption kontrolloimiseksi. Tabletteja ja pallosia on 15 päälylystetty polymeereillä lääkkeiden hitaan, diffuusio-kontrolloidun vapautumisen tai kohtaspesifisen vapautumisen aikaansaamiseksi.

20 On myös valmistettuja tabletteja ja kapseloituja pallomaisia annostelumuotoja, jotka sisältävät useita lääkkeitä, joko seoksena tai erillisinä tablettikerroksina tai palloina. Lääkkeet on aikaansaatu useiden tehtävien suorittamiseen tai synergian aikaansaamiseksi. Sellaiset tabletit ovat erityisen käyttökelpoisia niissä tilanteissa, joissa tavanomainen terapia sanelee useamman kuin yhden lääkkeen käytön, joilla on erilaiset mutta yhteensopivat aktiivisuudet. Esimerkiksi diureettisia aineita annetaan usein liiallista verenpainetta alentavien aineiden kanssa, ja progestationaalisia aineita estrogeenien yhteydessä. 25 30

Tämän keksinnön mukaisesti aikaansaadaan puristettu, sokeripäälylysteinen, farmaseuttinen tabletti, joka sisältää kahta tai useaa farmakologisesti aktiivista ainetta. Puristettu tabletti voi sisältää täyteaineita aineiden nopean tai hitaan vapautumisen aikaansaamiseksi. 35

Sokeripäälllys sisältää terapeutin määrän hormonaalista steroidia ja hormonaalisen steroidin vapautumista kontrolloivan määrän mikrokiteistä selluloosa. Tablettiytimessä läsnä oleviin lääkeaineisiin voi kuulua mitä hyvänsä sellaista ainetta, jota tavanomaisesti annetaan hormonaalisen steroidin yhteydessä. Sokeripäällysteinen tabletti voidaan myös viimeistellä väripäällysteillä ja kiillottaa, kuten päällystetyillä tableteilla on tavallista.

Tablettiytimen sisältö voi olla aivan riippumatonta sokeripäällysteestä siinä mielessä, että sokeripäällyste ja siihen sisältyvä hormonaalinen steroidi liukenevat ennen puristetun tabletin hajoamista ja ennen komponenttilääkke(id)en liukenemista. Siten tablettiytimen formulointiin käytettyihin komponentteihin voi sisältyä farmaseuttisesti hyväksyttäviä vesiliukoisia ja/tai veteenliukenevattomia aineita, kuten laktoosi, kalsiumfosfaatti, tärkkelys, kalsiumkarbonaatti, dekstroosi, sorbitoli, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, sakkaroosi, polyvinyyli pyrrolidoni, metyyli selluloosa, karboksimeyyli selluloosa, alginaatit, hydroksi propyyli selluloosa, hydroksi propyyli metyyli selluloosa, etyyli selluloosa, kroskarmelloosinatrium, natriumtärkkelys glykolaatti, magnesiumstearaatti, steariinihappo, polyetyleeniglykoli, natriumlauryylisulfaatti, savutettu silikageeli, talkki, ja vastaavat.

Sokeripäälllys, joka sisältää hormonaalisen steroidin, sisältää myös steroidin vapautumisnopeutta kontrolloivan määrän mikrokiteistä selluloosaa ja, määrättyissä tapauksissa, polyvinyyli pyrrolidonia sokeripäällysteen lisäämisen auttamiseksi. Tablettiytin valmistetaan puristamalla seosta, joka on edullisesti granuloitu, steroidin kanssa yhteensopivasta lääkkeestä ja muista farmaseuttisesti hyväksyttävistä täyteaineista. Tablettiytimessä voi olla pehmittämätön tai pehmitetty sulkupäälllys, joka on suunniteltu ytimen sisältäm(ä/ie)n lääkke(id)en vapautu-

misominaispiirteiden modifioimiseen, tai suojaamaan ne kosteutta ja/tai happea vastaan.

Tämä keksintö aikaansaa parannetun puristetun tabletin, jossa, tavanomaisen sisäisen tablettiytimen lisäksi, joka sisältää yhtä tai useaa lääketta, jotka ovat farmakologisesti yhteensopivia ulkoisessa sokeripäällysteessä olevan steroidin kanssa, on läsnä sokeripäällyste, joka sisältää hormonaalista steroidia määrän, joka on noin 0,1 - 20 paino-% sokeripäällysteestä; mikrokiteistä selluloosaa määrän noin 0,1 - 3 paino-% sokeripäällysteestä; polyvinyylipyrrolidonia noin 0 - 5 paino-% sokeripäällysteestä; ja sokeria. Yksikköannospohjalta tabletti sisältää noin 0,05 - 50 mg, edullisesti noin 0,1 - 30 mg, hormonaalista steroidia lisätyssä sokeripäällyskerroksessa. Haluttaessa sulkupäällysteen päälle voidaan lisätä alapäällystinertistä täytetystä sokerista ennen steroidilla ladattua sokeripäällyskerrosta. Inerttiä täyteainetta sisältävä alakerrossokeripäällyys voi koostua sakkaroosista, joka sisältää noin 7,5 - 15 % mikrokiteistä selluloosaa. Ulkokerikerros voi sisältää väriainetta, kuten titaanidioksidia tai primaarista, sekundaarista tai harmaannettua mustetta, kuten tabletointialalla on tavanomaista. Haluttaessa väriaine voidaan lisätä erillisenä päällystyskerroksena ulomman sokerikerroksen päälle. Lopullinen kiillotus voi täydentää tabletin.

Koko selityksessä mainittujen sokeripäällysteiden valmistukseen käytetty sokeri on sokerituotetta, kuten sakkaroosia, joka on peräisin sokerijuurikas- tai sokeriruokolähteistä tai muutetuista tärkkelys-, sakkaridi- tai polysakkaridilähteistä, joita pidetään tabletinpäällystys-tarkoituksiin sopivina. Nykyisin edullista sokeria on sakkaroosi.

On keksitty, että hormonaalisen steroidin vapautumista sokeripäällysteestä voidaan kontrolloida rajoittamalla mikrokiteisen selluloosan määrä noin 0,1 - 3 pai-

no-%:iin sokeripäälysteestä. Tämä mikrokiteisen selluloosan pienen määrän käyttö sokeripäälysteessä on toiseltaista kuin tämän täyteaineen käyttö puristusapuaineena tai auttamaan tablettiytimen hajoamista. Viimeksi mainitussa tapauksessa mikrokiteisen selluloosan konsentraatio voi kohota niin korkeaksi kuin 15 - 30 paino-%:iin.

Esimerkkejä hormonaalisista steroideista, jotka soveltuvat keksinnön mukaisiin sokeripäälysteformulaatioihin sisällytettäväksi, ovat mm. medroksiprogesteroniasetaatti, levonorgestreeli, gestodeeni, medrogestoni, estradioli, estrioli, etinyyliestradioli, mestranoli, estroni, dienestrolia, heksestrolia, dietyylitilbestrolia, progesteroni, desogestreeli, norgestimaatti, hydroksiprogesteroni, noretisteroni, noretisteroniasetaatti, norgestreeli, megestroliasetaatti, metyyli-testosteroni, etyyli-estrenoli, metandienoni, oksandroloni, trimegestoni ja vastaavat.

Keksinnön mukaiseen päällystyskoostumukseen sisällytettävä hormonaalisen steroidin määrä on steroidimäärä, joka aikaansaa tablettiytimelle lisättäessä ennalta määrätyn yksikköannoksen formulaation.

Steroidin in vitro -liukenemisnopeuden kontrollin kuvaamiseksi mikrokiteisen selluloosan puuttuessa ja läsnä ollessa esitetään rajoittamatta seuraavat kuvaavat esimerkit:

Esimerkki 1

Sokeripäälystettä, joka koostui seuraavista kiintoaineista, lisättiin tablettiytimelle joko rei'ittämätöntä tai rei'itettyä päällystyspannua käyttämällä:

30	Sakkarosi, NF	87 %
	Polyvinyylipyrrolidoni	3 %
	Medroksiprogesteroniasetaatti, USP	10 %

Steroidin liukenemisnopeus määritettiin käsikirjan USP XX kohdan <711> mukaan, s. 959 (1980), käyttämällä laitetta 2, jota käytettiin nopeudella 50 r/min, liuotta-

malla 0,54 % natriumlauryylisulfaattia veteen 37 °C:ssa kuudessa toistokokeessa (menetelmä A). CV edustaa näiden kokeiden välistä vaihtelukerrointa ilmaistuna prosenttiyksikössä.

5

	Aika (min)	% steroidia vapautunut (CV %)
	5	93 (5,2)
	10	94 (5,3)
	30	95 (5,3)
10	60	95 (5,4)
	120	95 (5,4)

Esimerkki 2

Tabletteja, jotka oli päällystetty samalla tavalla samalla sokeripäällysteellä kuin edellä, liuotettiin 0,13-%:iseen natriumlauryylisulfaattiin 0,1 N HCl:ssä 37 °C:ssa käyttämällä USP-laitetta 1 nopeudella 100 r/min, kuudessa kokeessa (menetelmä B). Tämän tutkimuksen tulokset olivat:

20

	Aika (min)	% steroidia vapautunut (CV %)
	5	83 (6,0)
	10	85 (5,8)
	30	85 (6,2)
25	60	85 (6,1)
	120	85 (6,2)

Esimerkki 3

Muita tabletteja, jotka oli päällystetty samalla tavalla samalla sokerikoostumuksella, alistettiin läpivirtausliukenemistestimenettelytavalle 0,12-%:isessä natriumlauryylisulfaattissa 0,1 N HCl:ssä 37 °C:ssa käyttämällä SOTAX Dissotest -laitetta virtausnopeudella 5,7 ml/min (menetelmä C). Kolmen erillisen ajon tulokset olivat seuraavat:

35

	Aika (min)	% steroidia vapautunut
	30	90,9 (2,9)
	60	94,2 (3,0)
	90	95,3 (2,9)
5	120	96,0 (3,0)
	210	97,4 (3,0)
	300	98,9 (3,6)

10 Näistä tutkimuksista käy ilmi, että medroksiprogesteroniasetaatti, jota tässä käytetään tyypillisenä hormonaalisena steroidina, vapautuu sokeripäälysteestä äärimmäisen nopeasti.

Esimerkki 4

15 Vertailutarkoituksiin, ja keksinnön mukaisten sokeripäälysteiden odottamattomien ominaisuuksien kuvaamiseksi, tablettiytimelle lisättiin sokeripäälystettä, joka koostui seuraavista kiintoaineista:

	Sakkaroosi, NF	86,5 %
	Mikrokiteinen selluloosa	0,5 %
20	PVP	3,0 %
	Medroksiprogesteroniasetaatti, USP	10,0 %

25 Käyttämällä mikrokiteistä selluloosaa sisältävällä sokerilla päälystettyjä tabletteja ja noudattamalla menetelmää A saatiin seuraavat in vitro -liukenemistiedot kolmesta ajosta:

	Aika (min)	% steroidia vapautunut (CV %)
	5	19,5 (49,5)
	10	29,9 (32,8)
30	30	50,0 (23,0)
	60	61,6 (19,5)
	120	74,2 (19,2)

Esimerkki 5

35 Käyttämällä lisää mikrokiteistä selluloosaa sisältävällä sokerilla päälystettyjä tabletteja, jotka valmis-

tettiin samalla tavalla kuin edellä, saatiin menetelmällä B kuudesta ajosta seuraavat tulokset:

	Aika (min)	% steroidia vapautunut (CV %)
5	5	2,3 (34,4)
	10	8,2 (27,0)
	30	17,9 (16,1)
	60	26,5 (13,6)
	120	32,7 (16,6)

10

Esimerkki 6

Ja menetelmällä C tableteilla, jotka sisälsivät sokeripäälysteessä mikrokiteistä selluloosaa, saatiin kolmessa ajossa seuraavat tulokset:

15

	Aika (min)	% steroidia vapautunut (CV %)
	30	2,8 (34,4)
	60	4,1 (24,8)
	90	5,1 (22,3)
20	120	6,4 (22,3)
	210	11,0 (19,4)
	300	14,3 (11,0)

25

Näistä tuloksista käy ilmi, että pieni määrä mikrokiteistä selluloosaa sokeripäälysteessä (tässä tapauksessa 0,5 paino-% sokeripäälysteen kiintoaineesta) on hidastanut hormonaalisen steroidin vapautumisnopeutta selvästi.

Esimerkki 7

Valmistettiin sokeripäälysteisiä tabletteja, joissa sokeripäälyste sisälsi 0,0, 0,5 tai 2 % mikrokiteistä selluloosaa yhdistelmänä 3,0 %:n kanssa polyvinyylipyrrolidonia, 10,0 %:n kanssa medroksiprogesteroniasetaattia, ja sakkaroosi. Näitä tabletteja syötettiin neljälle beaglekoiralle paasto-olosuhteissa, ja määritettiin steroidin veriplasmatasot ajankohtina 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 8,

35

12, 16 ja 24 tuntia. Saaduista tuloksista piirrettiin kuvio, laskettiin käytön alainen alue (AUC) 24 tunnin ajanjaksolle, ja määritettiin, että maksimaalisen plasmakonsentraation ajankohta on seuraava:

5

	Mikrokiteinen selluloosa %	AUC(0-24 tuntia) ngxh/ml	tmax (tuntia)	Cmax (ng/ml)
	0,0	345	0,6	37,8
10	0,5	294	1,0	36,9
	2,0	294	1,1	24,6

Näistä in vivo -koiratiedoista ilmenee, että hormonaalisen steroidin hyötyosuudessa (bioavailability) tapahtuu selvä muutos sokeripäällysteen mikrokiteisen selluloosan konsentraation kasvaessa 0,0 %:sta 0,5 - 2,0 %:iin mikrokiteistä selluloosaa. Täten sokeripäällysteeseen sisällytetyn hormonaalisen steroidin vapautumisnopeutta voidaan kontrolloida sisällyttämällä sokeripäällysteeseen hyvin pieniä määriä mikrokiteistä selluloosaa.

20

Esimerkki 8

Valmistettiin sokeripäällysteisiä tabletteja, joissa sokeripäällyys sisälsi 0,25, 0,5 tai 0,8 % mikrokiteistä selluloosaa yhdistelmänä 0,5 %:n kanssa polyvinyylipyrrolidonia, 5,0 %:n kanssa medroksiprogesteroniasetaattia, ja sakkaroosia. Nämä tabletit alistettiin in vitro -liukene-
mistestille käyttämällä USP Disintegration -laitetta (USP XX, <201>, s. 958) (1980) 0,54-%:isella natriumlauryylisulfaattiliuotusväliaineella 37 °C:ssa. Saatiin seuraavat testitiedot:

30

% medroksiprogesteroniasetaattia liuennut (CV %)

		0,25 %	0,5 %	0,8 %
	Aika (min)	Mikrokiteistä selluloosaa	Mikrokiteistä selluloosaa	Mikrokiteistä selluloosaa
5	15	97,8 (5,2)	72,6 (9,5)	32,4 (15,2)
	30	98,8 (5,3)	89,9 (6,3)	62,8 (8,2)
	45	99,3 (5,2)	95,2 (5,6)	76,6 (6,9)
	60	99,1 (5,2)	98,3 (5,7)	84,8 (6,6)
	90	99,9 (5,3)	100,9 (6,0)	94,4 (6,9)
10	120	100,3 (5,6)	102,4 (5,3)	98,0 (7,1)

Nämä annostelumuodot arvioitiin myös ihmisen hyötyosuustutkimuksessa. Annostelumuodot annettiin kaksoissokotestissä (cross-over design) 12 terveelle naispuoliselle kohteelle. Otettiin verinäytteet ajankohtina 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4,5, 6, 8 ja 12 tuntia, ja plasmasta määritettiin medroksiprogesteroniasetaatti. Saatiin seuraavat tulokset:

	Mikroki- teinen selluloosa	AUC (0-12 tuntia)	tmax (tuntia)	Cmax (ng/ml)
20	0,25 %	26,0 ± 14,3*	2,9 ± 1,3	4,24 ± 3,0
	0,5 %	25,8 ± 10,51	3,2 ± 1,2	3,88 ± 1,87
	0,8 %	3,2 ± 4,0	3,9 ± 1,6	1,99 ± 0,73

25 *Keskiarvoja ± 1 keskihajonta

30 In vitro -liukenemis- ja ihmisen in vivo -hyötyosuustiedoista käy ilmi, että sokeripäällysteen mikroki-teisen selluloosan konsentraatio kontrolloi hormonaalisen steroidin lääkkeenvapautumisominaispiirteitä ja hyötyosuutta.

Esimerkki 9

Sokeripäällystettä, joka sisälsi 5 mg medrogestonia sakkaroosimatriisissa, jossa oli 0,4 % mikrokiteistä sel-

luloosaa ja 0,5 % polyvinyylipyrrolidonia, lisättiin tiivistetylle ja sokeripäällysteiselle tablettiytimelle. Tämän annostelumuodon in vitro -liukenemisprofiilia verrattiin liukenemisprofiiliin nopeasti hajoavalla puristetulla tabletilla, joka sisälsi 5 mg medrogestonia käyttäen liukenemistestiä, joka kuvataan käsikirjan USP XX kohdassa <711>, s. 959 (1980). Käytettiin laitetta 2 nopeudella 50 r/min 900 ml:lla 0,54-%:ista natriumlauryylisulfaattia 37 °C:ssa. Saatiin seuraavat arvot:

10

**Vapautuneen medrogestonin
keskimääräinen %-osuus (CV %)**

	Aika (min)	Tavanomainen nopeasti hajoa- va tabletti	Sokeripäällysteinen tabletti, joka sisältää medrogestonia sokeripäällysteessä
15	15	95 (2,0)	6 (11,2)
	30	95 (2,9)	11 (6,9)
	45	97 (1,6)	15 (6,4)
	60	97 (1,9)	18 (6,6)
20	120	98 (1,9)	25 (6,2)

Medrogestonin vähentyneen liukenemisen dramaattinen vaikutus, kun hormonia sisällytetään sokeripäällysteeseen, joka sisältää 0,4 % mikrokiteistä selluloosaa, käy selvästi ilmi.

Keksinnön yksi edullinen suoritusmuoto on puristettu tabletti, jossa tablettiytin sisältää estrogeenisen yhdisteen tai niiden seoksen annosyksikön määrän noin 0,1 - 5,0 mg, tai edullisemmin noin 0,3 - 2,5 mg, yhdistelmänä tavallisten lääkkeenvalmistuspuristusaineiden ja -täyteainesten kanssa. Toivottavimmin tablettiytimessä esiintyvät konjugoidut estrogeenit käsittävät luonnollisesti esiintyvää konjuoitua estrogeenituotetta, joka tunnetaan nimellä Premarin®. Puristetun tabletin päällä olevalle sokeripäällysteelle lisätään lisäsokeripäällyste, joka sisältää noin

1 - 50 mg, ja edullisesti noin 1,5 - 30 mg medroksiprogesteroniasetaattia, väripäälyys, ja lopuksi kiillotuspäälyys.

ERRO
RO
RO

Patenttivaatimukset

1. Sokeripääallystyskoostumus käytettäväksi puristettuun lääketablettiin, t u n n e t t u siitä, että se käsittää sokeria, hormonaalisen steroidin annoksen ja steroidin vapautusnopeutta kontrolloivan määrän mikrokiteistä selluloosaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen sokeripääallystyskoostumus, t u n n e t t u siitä, että sokeri on sakkarosia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen sokeripääallystyskoostumus, t u n n e t t u siitä, että hormonaalinen steroidi on medroksiprogesteroniasetaattia, levonorgestreeliä, gestodeeniä, medrogestonia, estradiolia, estriolia, etinyyliestradiolia, mestranolia, estronia, dienestrolia, heksestrolia, dietyylistilbestrolia, progesteronia, desogestreeliä, norgestimaattia, hydroksiprogesteronia, noretindronia, noretindroniasetaattia, norgestreeliä, megestroliasetaattia, metyylyttestosteronia, etyyliestrenolia, metandienonia, oksandrolonia tai trimegestonia.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen sokeripääallystyskoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 0,1 - 3 % mikrokiteistä selluloosaa sokeripääallysteen painosta.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen sokeripääallystyskoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää edelleen polyvinyylipyrrolidonia määrän 0 - 5 paino-% sokeripääallysteestä.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen sokeripääallystyskoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää hormonaalista steroidia määrän noin 0,1 - 20 paino-% sokeripääallysteestä.

7. Puristettu tabletti, t u n n e t t u siitä, että se käsittää tablettiytimen, ja jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaista pääallystettä, jolloin tablettiydin

sisältää lääkeainetta, jota tavanomaisesti annetaan hormonaalisen steroidin yhteydessä.

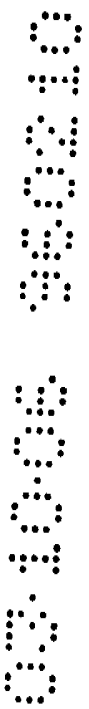
5 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen puristettu tabletti, t u n n e t t u siitä, että tablettiydin sisältää konjugoituja estrogeenejä.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen puristettu tabletti, t u n n e t t u siitä, että tablettiydin sisältää noin 0,1 - 5,0 mg konjugoituja estrogeenejä ja sokeripäällyys sisältää noin 1,0 - 50 mg hormonaalista steroidia.

10 10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen puristettu tabletti, t u n n e t t u siitä, että tablettiydin sisältää noin 0,3 - 2,5 mg konjugoituja estrogeenejä ja sokeripäällyste sisältää noin 1,5 - 30 mg medroksiprogesteroniase-taattia.

15 11. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaisen päällystyskoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdistetään sokeria, hormonaalista steroidia ja steroidin vapautumisnopeutta kontrolloiva määrä mikrokiteistä selluloosaa.

20 12. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 7 - 10 mukaisen tabletin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tablettiydin päällystetään jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaisella päällystyskoostumuksella.



Patentkrav

1. Sockerbeläggningsskomposition för användning i en pressad medicintablett, kännetecknad av att den innehåller ett socker, en dos av en hormonal steroid och en steroidfrigöringshastigheten kontrollerande mängd av mikrokristallin cellulosa.

2. Sockerbeläggningsskomposition enligt patentkrav 1, kännetecknad av att sockret är sackaros.

3. Sockerbeläggningsskomposition enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknad av att den hormonal steroiden är medroxiprogesteronacetat, levonorgestrel, gestoden, medrogeston, estradiol, estriol, etinylestradiol, mestranol, estron, dienestrol, hexestrol, dietylstilbestrol, progesteron, desogestrel, norgestimat, hydroxiprogesteron, noretindron, noretindronacetat, norgestrel, megestrolacetat, metyltestosteron, etylestrenol, metandienon, oxandrolon eller trimegeston.

4. Sockerbeläggningsskomposition enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknad av att den innehåller ca 0,1 - 3 % mikrokristallin cellulosa av sockerbeläggningens vikt.

5. Sockerbeläggningsskomposition enligt något av patentkraven 1 - 4, kännetecknad av att den ytterligare innehåller polyvinylpyrrolidon i en mängd av 0 - 5 vikt-% av sockerbeläggningen.

6. Sockerbeläggningsskomposition enligt något av patentkraven 1 - 5, kännetecknad av att den innehåller en hormonal steroid i en mängd av ca 0,1 - 20 vikt-% av sockerbeläggningen.

7. Pressad tablett, kännetecknad av att den omfattar en tablettkärna och en beläggning enligt något av patentkraven 1 - 6, varvid tablettkärnan innehåller ett läkemedel, som konventionellt administreras i samband med en hormonal steroid.

8. Pressad tablett enligt patentkrav 7, kännetecknad av att tablettkärnan innehåller konjugerade estrogener.

5 9. Pressad tablett enligt patentkrav 8, kännetecknad av att tablettkärnan innehåller ca 0,1 - 5,0 mg konjugerade estrogener och sockerbeläggningsen innehåller ca 1,0 - 50 mg hormonal steroid.

10 10. Pressad tablett enligt patentkrav 8, kännetecknad av att tablettkärnan innehåller ca 0,3 - 2,5 mg konjugerade estrogener och sockerbeläggningsen innehåller ca 1,5 - 30 mg medroxiprogesteronacetat.

15 11. Förfarande för framställning av en beläggingskomposition enligt något av patentkraven 1 - 6, kännetecknat av att man förenar socker, en hormonal steroid och en steroidfrigöringshastigheten kontrollerande mängd av mikrokristallin cellulosa.

20 12. Förfarande för framställning av en tablett enligt något av patentkraven 7 - 10, kännetecknat av att man belägger en tablettkärna med en beläggingskomposition enligt något av patentkraven 1 - 6.

