



F1000939248



**SUOMI-FINLAND**  
(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLAGGNINGSSKRIFT** **93924**

**C (15) Patentti myönnetty**  
**Patent meddelat 26 06 1995**

**(51) Kv.1k.6 - Int.c1.6**  
**A 61K 9/24**

**(21) Patentihakemus - Patentansökning** **914354**

**(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag** **17.09.91**

**(24) Alkupäivä - Löpdag** **17.09.91**

**(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig** **18.03.93**

**(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -**  
**Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad** **15.03.95**

(71) Hakija - Sökande

1. Marvola, Martti Lauri Antero, Elontie 24 as. 3, 00660 Helsinki, (FI)
2. Sirkiä, Taina, Heponkuja 3-5 D 59, 01200 Vantaa, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Marvola, Martti Lauri Antero, Elontie 24 as. 3, 00660 Helsinki, (FI)
2. Sirkiä, Taina, Heponkuja 3-5 D 59, 01200 Vantaa, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Orion-yhtymä Oy, Patenttiosasto

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä säädellysti lääkeainetta vapauttavan valmisteen valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av ett preparat som avger läkemedel reglerbart**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 384514 (A 61K 9/24), EP A 299211 (A 61K 9/24), EP A 63266 (A 61K 9/22)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee pitkävaikutteisia, suun kautta nautittavia valmisteita, joista lääkeaineen vapautumista voidaan säädellä niin, että se on haluttaessa ta-  
saista (nollannen kertaluvun mukaista) tai ajan funktiona nopeutuvaa  
(eksponenttikäyrän mukaista), sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.  
Valmiste on kaksiosainen koostuen lääkeainetta nopeasti vapauttavasta  
ytimestä ja lääkeainetta hidastetusti vapauttavasta kuorikerroksestä. Sekä  
ydin että kuorikerros sisältävät lääkeainetta.

Uppfinningen avser perorala produkter med långvarig verkan, ur vilka  
avgivningen av ett läkemedel kan regleras så, att den, när så önskas, är jämn  
(enligt nollt ordningen) eller ökar som en funktion av tiden (enligt exponent-  
diagrammet), samt ett förfarande för tillverkning av dessa. Produkten består  
av två delar, en kärna som avger läkemedlet snabbt och ett skallager som  
avger läkemedlet långsammare. Både kärna och skallager innehåller  
läkemedlet.

## MENETELMÄ SÄÄDELLYSTI LÄÄKEAINETTA VAPAUTTAVAN VALMISTEEN VALMISTAMISEKSI

Keksintö koskee menetelmää valmistaa pitkävaikutteisia, suun kautta nautittavia valmisteita, joista lääkeaineen vapautuminen on ajan funktiona nopeutuvaa (eksponenttikäyrän mukaista).

Pitkävaikutteisilla oraalisilla valmisteilla voidaan saavuttaa lääkehoidossa monia etuja verrattuna tavanomaisiin, käytännössä momentaanisesti lääkeaineen vapauttaviin valmisteisiin verrattuna. Tällaisia etuja ovat esim. melko vähäinen lääkeainepitoisuuksien vaihtelu elimistössä ja sen seurauksena tasainen terapeuttilinen vaste, sivuvaikutusten väheneminen ja annoskerrojen väheneminen.

Pitkävaikutteisten oraalisten valmisteiden kehitystyön tavoitteeksi asetetaan yleensä valmiste, josta lääkeaineen vapautumisnopeus pysyy vakiona. Tällaisia valmisteita on tähän asti voitu varmminkin valmistaa päällystämällä tabletti ruoansulatuskanavassa liukenemattomalla polymeerillä ja säätelemällä syntyneen kalvon permeabiliteettia jollakin vesiliukoisella polymeerillä tai poraamalla kalvoon pieni aukko. Tällaisen kalvopäällysteisen tabletin heikkoutena on kuitenkin, että kalvon rikkoutuessa, esim. potilaan pureskellessa tai puolittaessa tabletin, koko lääkeannos vapautuu kerralla aiheuttaen mahdollisesti vakaviakin sivuvaikutuksia. Lisäksi tabletin erillinen päällystäminen on taloudellisesti kallis toimenpide, kuten myös mahdollinen reiän poraaminen tablettiin lasersäteiden avulla. Kalvopäällysteen teko vaatii myös usein orgaanisten liuottimien käyttöä, josta taas aiheutuu työ- ja ympäristönsuojelullisia ongelmia.

Teknisesti filmipäällysteistä pitkävaikutteisista tablettia yksinkertaisempi ratkaisu on ns. runko- eli matriksitabletti. Siinä lääkeaine on sekoitettu homogeeniseksi seokseksi sopivan polymeerin kanssa. Polymeeri on joko hydrofobinen (liukenematon), jolloin lääkeaineen vapautusmekanismi on diffuusio rungossa olevista huokosista ulos, tai hydrofiilinen (geeliiytyvä), jolloin vapautuminen tapahtuu lähinnä polymeerin erodoituessa. Runkotableteista lääkeaineen vapautumisnopeus on kuitenkin yleensä ajan funktiona hidastuvaa. Tyypillisimmillään vapautunut lääkeainemäärä on

suoraan verrannollinen ajan neliöjuureen tai noudattaa lähinnä ensimmäisen kertaluvun kinetiikkaa.

Tavoitteenasettelu, että lääkeaineen vapautumisen pitkävaikutteisesta tabletista pitäisi noudattaa mahdollisimman pitkälle nolannen kertaluvun kinetiikkaa, perustuu ajatukseen, että näin varmistetaan myös lääkeaineen vakionopeudella tapahtuva imeytyminen ruoansulatuskanavasta. Tämä ajatus perustuu hypoteesiin, ettei imeytymisolosuhteissa elimistössä tapahtuisi muutoksia sinä aikana kun valmiste luovuttaa lääkeainetta. Tämä ei kuitenkaan aina pidä paikkansa suun kautta tapahtuvassa lääkityksessä.

Kun hajoamaton tabletti nautitaan suun kautta tyhjään mahaan, viipyy se siellä 0-2 h. Sen jälkeen se kulkeutuu ohutsuolen läpi 2-4 tunnissa ja on siis ohutsuolen loppupäässä tai paksusuolella 2-6 tunnissa lääkkeen nauttimisesta. Useimmilla lääkeaineilla imeytyminen tapahtuu tehokkaimmin ohutsuolen alkupäästä, pohjukaissuolesta. Kuljettaessa suolistossa alaspäin imeytyminen heikkenee ollen heikoimmillaan paksusuolella. Tähän vaikuttaa sekä ruoansulatuskanavan rakenne ja toiminta (imeyttävä pinta-ala ja vastaanottavan verenkierron vilkkaus) että suolen sisällön viskositeetti.

Edellä kuvatun kaltainen ruoansulatuskanavan fysiologia merkitsee normaali-tapauksessa sitä, että jos lääkeaineen imeytymisen pitkävaikutteisesta tabletista toivotaan olevan likipitään tasaista, on lääkeaineen vapautumisnopeuden kasvettava sitä mukaan kun tabletti kulkeutuu suolistossa eteenpäin eli vapautumisen pitäisi olla eksponentiaalista. Jos lääkevalmiste pystytään pysäyttämään mahaan siksi aikaa kun se vapauttaa lääkeainetta, on nolannen kertaluvun mukainen vapautuminen tavoiteltavinta.

Tavoiteltaessa tasaista imeytymistä (ja pyritäessä siitä syystä nolannen kertaluvun vapautumiskinetiikkaan) on tehty oletus, että sairauden hoito on optimaalisinta kun lääkeainepitoisuus elimistössä pysyy koko vuorokauden ajan mahdollisimman vakiona. Tunnetaan kuitenkin useita sairauksia, joiden oireiden esiintymisellä on selvä vuorokausirytmii ja tästä syystä hoitoon käytettävän lääkkeen pitoisuuksien pitäisi muuttua samassa rytmissä. Tällaisten ongelmien tutkimiseen on erikoistunut kronofarmakologia.

Esimerkkinä selvän vuorokausirytmii omaavasta sairaudesta on verenpaine-tauti. Verenpaine on alimmillaan alkuyöllä mutta korkeimmillaan aamuyöllä

juuri ennen heräämistä. Samoin keuhkoastmalle tyypillisiä ovat kohtaukset juuri aamuyöllä, ja reuman eräs oire on nivelten aamujäykkyys, jota pyritään lievittämään lääkehoidolla. Tavanomaisia valmisteita käytettäessä ovat lääkeainepitoisuudet iltayöllä korkeammat kuin aamuyöllä, mutta sairauden kannalta tilanteen pitäisi olla päinvastoin. Tällöin optimaalinen ratkaisu on illalla nautittava pitkävaikutteinen valmiste, josta lääkeaineen vapautumisnopeus vähitellen lisääntyy.

Patenttijulkaisussa US 4,933,186 kuvataan pitkävaikutteinen kerrostabletti, jossa lääkeainetta on vain ytimessä. Kuorikerroksen tarkoituksena on aiheuttaa tietyn pituinen viive lääkeaineen vapautumiseen, joka tapahtuu sen jälkeän momentaanisesti, ei pitkitetysti. Tarvittaessa kuorikerroksen päälle voidaan lisätä vielä kalvopäällyste, joka sisältää nopeasti vapautuvan alkuannoksen. Viimeksi mainitussa tapauksessa lääkeaineen vapautuminen tapahtuu kahtena sysäyksenä. Tällainen valmiste ei kuitenkaan sovellu lääkehoitoon, jossa lääkeaineen tulee vapautua jatkuvana ilmiönä.

Tässä esitettävän keksinnön mukaisesti voidaan yksinkertaisesti valmistaa pitkävaikutteisia, suun kautta nautittavia valmisteita, joissa lääkeaineen vapautuminen on ajan funktiona nopeutuvaa (eksponenttikäyrän mukaista).

Käyttämällä keksinnönmukaisesti valmistetun valmisteen periaatetta on mahdollista välttää monia nykyisten pitkävaikutteisten tablettivalmisteiden heikkouksia ja saavuttaa uusia ominaisuuksia, jotka nykyisiltä valmistetyypeiltä kokonaan puuttuvat. Ennen kaikkea kyseessä on valmistusteknisesti yksinkertainen tuote verrattuna moniin muihin pitkävaikutteisiin valmisteisiin. Valmistusprosessissa ei myöskään tarvita työ- tai ympäristönsuojelullisesti ongelmallisia aineita, kuten orgaanisia liuottimia.

Keksinnön avulla on mahdollista sovittaa lääkeaineen vapautuminen tiettyjen sairauksien vuorokausirytmiiin, joka on erittäin tärkeää optimoitaessa lääkehoidon terapeutista vastetta. Tällaisia sairauksia ovat esim. verenpaineauti ja keuhkoastma. Tässä esitetyn keksinnön etuna on myös, että se sopii erityisesti sellaiselle lääkeaineelle, joka imeytyy paremmin ruoansulatuskanavan loppupäästä (paksusuolesta) kuin alkupäästä (mahasta tai ohutsuolesta), tai joka on tarkoitettu vaikuttamaan pääasiassa paikallisesti paksusuolelta.

Keksinnön mukaisesti valmistettu valmistetyyppi soveltuu sekä veteen hyvin että siihen niukasti liukenevia lääkeaineita vapauttavaksi systeemiksi. Tähän saakka nimenomaan veteen huonosti liukenevien lääkeaineiden formulointi pitkävaikutteisiksi valmisteiksi on ollut hankalaa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä lääkeaineesta ja tavanomaisista farmaseuttisista apuaineista tai näitä sisältävistä rakeista puristetaan lääkeainetta nopeasti vapauttava ydintabletti ja sen jälkeen ydintabletin ympärille lääkeaineen, sen vapautumista säätelevän polymeerin ja tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden seoksesta lääkeainetta hidastetusti vapauttava kuorikerros. Valmiste on siis kaksiosainen koostuen ydintabletista ja sitä joka puolelta ympäröivästä kuorikerroksesta. Lääkeainetta on sekä ytimessä että kuoressa. Ydintabletti on koostumukseltaan konventionaalinen lääkeainetta nopeasti vapauttava tabletti sisältäen lääkeaineen lisäksi tarvittavia farmaseuttisia apuaineita kuten täyteaineita, sideaineita ja liukuaineita. Esimerkkejä tällaisista apuaineista ovat laktoosi, polyvinyylipyrrolidoni, magnesiumstearaatti ja talkki. Kuorikerros sisältää lääkeaineen lisäksi vapautumista säätelevää polymeeriä sekä mahdollisesti tabletoinnissa tarvittavia yllä mainitun kaltaisia apuaineita. Edullisia polymeerejä ovat hydrofiiliset, geelityvät polymeerit, erityisesti metyylihydroksi-propyyliiselluloosa, jonka eri laatuja on saatavissa esim. kauppanimillä Methocel K100 (molekyylipaino 26000 g/mol), Methocel K4M (molekyylipaino 86000 g/mol), Methocel K15M (molekyylipaino 120000 g/mol) ja Methocel K100M. Muita hydrofiilisiä polymeerejä ovat mm. metyyliiselluloosa, hydroksi-propyyliiselluloosa ja natriumkarboksimeetyliiselluloosa. Kuorikerrokseen sisällytetään 10 - 40 % lääkeaineen kokonaismäärästä. Polymeerin osuus koko valmisteen painosta on 30 - 70 %, edullisimmin 40 - 60 % riippuen halutusta lääkeaineen kokonaisvapautumisnopeudesta. Tabletin kokonaishalkaisija on edullisesti 7 - 15 mm.

Lääkeaineen vapautumisprofiilia voidaan vapaasti säädellä kuorikerroksessa olevan polymeerin määrällä ja laadulla. Keksinnön mukaisesti eksponentiaalinen vapautuminen saadaan aikaan, kun lääkeainetta on suhteellisesti enemmän ytimessä, erityisesti kun kuorikerrokseen sisällytetään 10 - 40 % lääkeaineen kokonaismäärästä. Lääkeaineen ollessa furosemidi tai salbutamolisuльфаatti lääkeaine voidaan jakaa kuorikerroksen ja ytimen välillä edullisesti suhteessa 1:2. Kuorikerroksen polymeerin määrällä ja laadulla

voidaan systemaattisesti säädellä vapautumiskäyrän asemaa koordinaatissa kuten kuvissa 1-3 on esitetty.

Tablettiin voidaan panna sekä veteen helposti liukenevia että myös veteen niukasti liukenevia lääkaineita. Kun valmiste sisältää veteen huonosti liukenevaa hapanta lääkainetta kuten furosemiä, voi sekä ydin että kuorikerros sisältää myös jotain heikosti emäksistä epäorgaanista suolaa (esim. kaliumkarbonaattia). Veteen helposti liukenevaa lääkainetta kuten salbutamolisuльфaattia käytettäessä ei emäksistä apuainetta tarvita.

Valmisteita voidaan valmistaa yksinkertaisesti käyttäen tavanomaisia puristuspäälylystystablettien (manttelitablettien) valmistukseen konstruoituja tablettipuristimia. Ydintabletti valmistetaan tavallisten tabletointiprosessien mukaisesti puristamalla jauheseoksista tai rakeista. Ydintablettiin tarvittavat jauheet sekoitetaan tunnetuilla sekoittimilla. Sekoitettu jauheseos voidaan rakeistaa tunnetuilla menetelmillä ja laitteilla, joita käytetään tablettimassan valmistuksessa. Jauheseos voidaan tällöin kostuttaa polymeerin liuoksella tai dispersiolla, esim. polyvinyylipyrrolidoniliuoksella, seuloa sopivan kokoiseen raemuotoon ja kuivata. Rakeistaminen voidaan suorittaa myös suihkuttamalla jauheseos liuoksilla tai dispersioilla n.s. leijukerroslaitteessa. Ydintabletin ympärille puristetetaan tablettipuristimen tai erityisen kuoritablettipuristimen avulla kuorikerros, jolloin kuorimateriaali koostuu juoksevasta jauheseoksesta tai rakeista.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavien koostumusesimerkkien ja niiden jäljessä esitetyn valmistusesimerkin avulla.

**ESIMERKKI 1**Ydintabletti

Furosemiidi	40 mg
Kaliumkarbonaatti	20 mg
Laktoosi	40 mg
Polyvinyyli pyrrolidoni (Kollidon K 25) liuos 10%	q.s.
Magnesiumstearaatti	1 %
Talkki	2 %

Kuorikerros

Furosemiidi	20 mg
Kaliumkarbonaatti	10 mg
Metyylihydroksipropyyliselluloosa (Methocel K100)	80 mg
Magnesiumstearaatti	1 %
Talkki	2 %

**ESIMERKKI 2**

Kuten esimerkki 1 mutta metyylihydroksipropyyliselluloosan määrä kuorikerroksessa 100 mg.

**ESIMERKKI 3**

Kuten esimerkki 1 mutta metyylihydroksipropyyliselluloosan määrä kuorikerroksessa 120 mg.

**ESIMERKKI 4**Ydintabletti

Salbutamolisuльфаatti	16 mg
Laktoosi	60 mg
Polyvinyyli pyrrolidoni liuos 10 %	q.s.
Magnesiumstearaatti	1 %
Talkki	2 %

Kuorikerros

Salbutamolisuльфаatti	8 mg
Metyylihydroksipropyyliselluloosa (Methocel K100)	80 mg

Magnesiumstearaatti	1 %
Talkki	2 %

**ESIMERKKI 5**

Kuten esimerkki 4 mutta metyylihydroksipropyyliselluloosan määrä kuorikerroksessa 100 mg.

**ESIMERKKI 6**

Kuten esimerkki 4 mutta metyylihydroksipropyyliselluloosan määrä kuorikerroksessa 120 mg.

**ESIMERKKI 7**

Kuten esimerkki 4 mutta polymeerinä Methocel K4M.

**ESIMERKKI 8**

Kuten esimerkki 5 mutta polymeerinä Methocel K4M.

**ESIMERKKI 9**

Kuten esimerkki 6 mutta polymeerinä Methocel K4M.

**ESIMERKKI 10**

Kuten esimerkki 4 mutta polymeerinä Methocel K4M ja sen määrä 160 mg.

Esimerkkien mukaiset tabletit valmistettiin siten, että halutun suuruiseen valmistuserään tarvittavat jauheet sekoitettiin keskenään tunnetuilla sekoittimilla. Ydintablettiin käytettävä jauheseos kostutettiin polyvinyylipyrrolidoniliuoksella ja rakeistettiin puristamalla 1,2 mm:n seulan läpi. Syntyneet rakeet kuivatettiin 30 °C:ssä yli yön. Kuivatut rakeet seulottiin ja fraktiosta 0,5 - 1,2 mm puristettiin tabletteja käyttäen 5-6 mm:n koveria painimia ja noin 20 kN:n puristuspainetta. Ydintabletti päällystettiin kuorikerroksella tablettipuristimessa käyttäen 9-11 mm:n koveria painimia. Pieniä eriä valmistettaessa punnittiin alapainimen ollessa ala-asennossa muottiin puolet kuorikerrokseen tulevasta jauheseoksesta. Sen jälkeen asetettiin ydintabletti muotin keskelle ja lisättiin päälle toinen puoli kuorikerrokseen tulevasta jauheseoksesta. Lopullinen tabletti puristettiin käyttäen 10-15 kN:n puristuspainetta.

Lääkeaineen vapautuminen tableteista voidaan tutkia farmakopeoissa esitetyillä dissoluutiokokeilla, esim USP XXII:n mukaisella lapasekoitinlaitteistolla.



Kuvassa 1 on esitetty tulokset furosemidin vapautumisesta esimerkkien 1-3 mukaisista tableteista. Kuvasta havaitaan, että kaikkien tablettien vapautumiskuvaaja on muodoltaan eksponenttikäyrän kaltainen aina 80-90 %:n vapautumiseen asti. Kuva 1 havainnollistaa myös sen, että vapautumiskäyrän asemaa koordinaatistossa voidaan systemaattisesti säädellä kuorikeroksessa olevan polymeerin määrällä.

Kuva 2 (esimerkin 2 mukainen valmiste) osoittaa, että keksinnön mukaiset tabletit toimivat pitkävaikutteisina valmisteina myös in vivo -olosuhteissa. Imeytymiskokeet on tehty koirilla ja aktiivisen lääkeaineen, furosemidin pitoisuudet verinäytteistä on määritetty nestekromatografisesti.

Kuva 3 osoittaa, että keksinnönmukaisessa valmisteessa veteen niukkaliukoinen lääkeaine voidaan korvata veteen helposti liukenevalla aineella (tässä esimerkissä salbutamolisuльфaattilla) ja siitä huolimatta vapautumiskuvaaja säilyy eksponentiaalisena, kun suurin osa lääkeaineesta on ytimessä

### Patenttivaatimukset

1. Menetelmä suun kautta nautittavaksi tarkoitetun, lääkeainetta ajan funktiona nopeutuvasti vapauttavan valmisteen valmistamiseksi, jossa lääkeaineesta ja tavanomaisista farmaseuttisista apuaineista tai näitä sisältävistä rakeista puristetaan lääkeainetta nopeasti vapauttava ydintabletti ja sen jälkeen ydintabletin ympärille lääkeaineen, sen vapautumista säätelevän polymeerin ja tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden seoksesta lääkeainetta hidastetusti vapauttava kuorikerros, t u n n e t t u siitä, että kuorikerrokseen sisällytetään 10 - 40 % lääkeaineen kokonaismäärästä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että farmaseuttisena apuaineena käytetään laktoosia, polyvinyylipyrrolidonia, magnesiumstearaattia tai talkkia.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polymeerinä käytetään hydrofiilistä geelilytyvää polymeeriä.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polymeerinä käytetään metyylihydroksipropyyliselluloosaa.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että metyylihydroksipropyyliselluloosan molekyylipaino on 20000-150000 g/mol.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että metyylihydroksipropyyliselluloosan molekyylipaino on noin 26000 g/mol.
7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että puristukseen käytetään puristuspäälylystykseseen konstruoitua tablettikonetta.
8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polymeerin osuus on 30 - 70 %, edullisimmin 40 - 60 % koko valmisteen painosta.
9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lääkeaine on veteen niukasti liukeneva heikko happo.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ytimeen ja kuorikerrokseen lisätään emäksistä suolaa kuten kaliumkarbonaattia.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lääkeaine on furosemiidi.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1-8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lääkeaine on veteen helposti liukeneva suola.

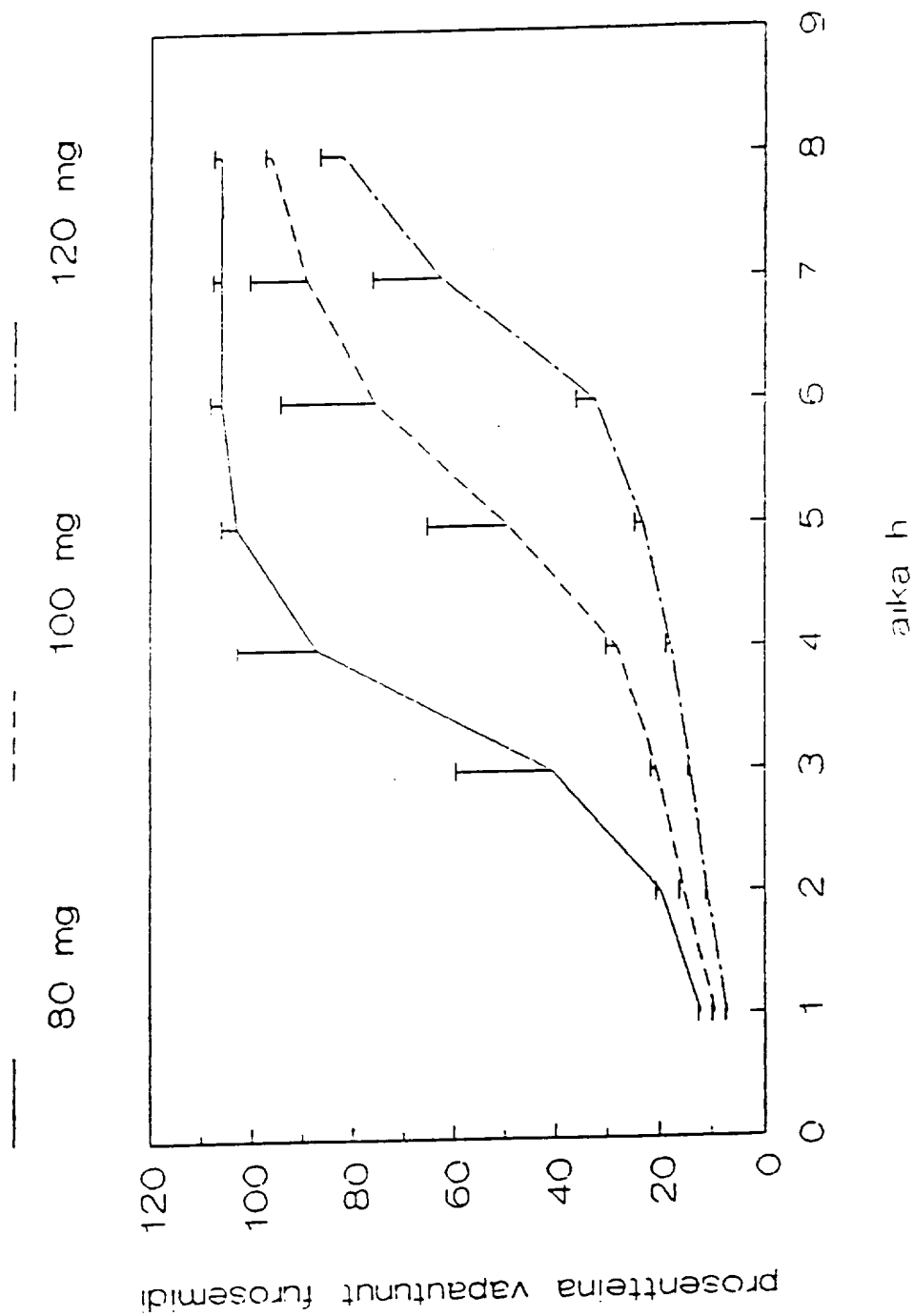
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lääkeaine on salbutamolisuльфаatti.

### Patentkrav

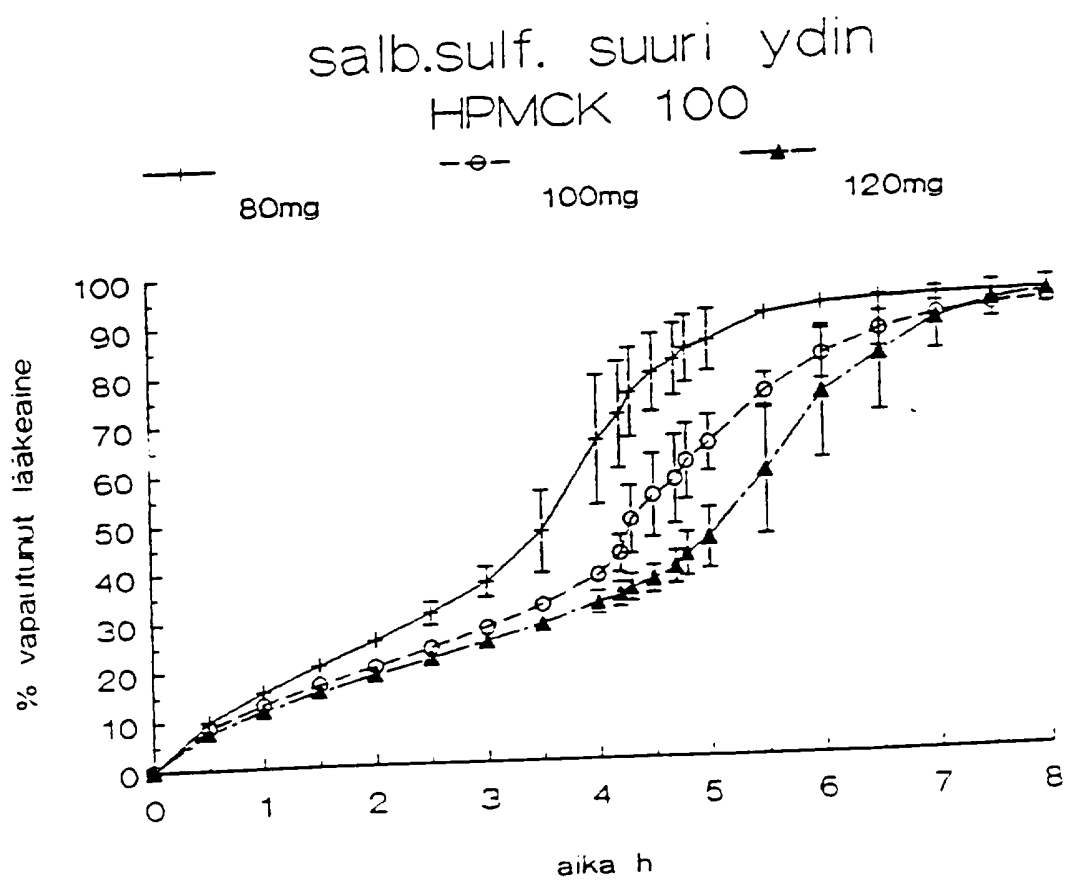
1. Förfarande för framställning av en peroral produkt, varur ett läkemedel avges i ökande takt som en funktion av tiden, varvid man pressar läkemedlet och sedvanliga farmaceutiska hjälpmedel eller dragéer innehållande dessa till en kärntablett som avger läkemedlet snabbt, och därefter förser kärntabletten med ett skallager bestående av läkemedlet och en blandning av en polymer som retarderar läkemedlets avgivning och sedvanliga farmaceutiska hjälpmedel vilket skallagret avger läkemedlet retarderat, k ä n n e t e c k n a t därav, att 10 - 40 % av läkemedlets totalmängd ingår i skallagret.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som farmaceutiskt hjälpmedel använder laktos, polyvinylpyrrolidon, magnesiumstearat eller talk.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som polymer använder en hydrofil gelérande polymer.
4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som polymer använder metylhydroxipropylcellulosa.
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att metylhydroxipropylcellulosan har en molekylvikt på 20000- 150000 g/mol.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att metylhydroxipropylcellulosan har en molekylvikt på cirka 26000 g/mol.
7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man vid pressningen använder en tablettmaskin som är konstruerad för pressbeläggning.
8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerens andel av produktens totalvikt är 30 - 70 %, förmånligast 40 - 60 %.
9. Förfarande enligt något av patentkrav 1-8, k ä n n e t e c k n a t därav, att läkemedlet är en svag syra som är njuggt löslig i vatten.

10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man till kärnan och skallagret tillsätter ett alkaliskt salt såsom kaliumkarbonat.
11. Förfarande enligt patentkravet 9 eller 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att läkemedlet är furosemid.
12. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, k ä n n e t e c k n a t därav, att läkemedlet är ett salt som är lösligt i vatten.
13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att läkemedlet är salbutamolsulfat.

HPMC:n maaran vaikutus  
furo ydin 40 + kuori 20,K100



Kuva 1



Kuva 3