

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 854573 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **854573**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.02.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.11.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.11.1985**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **22.02.1985 PCT/US1985/000300**
Internationell ansökan - International
application

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

21.03.1984 US 591738

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •American Home Products Corporation, 685 Third Avenue, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kalidindi, Sanyasi Raju, Carolina, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Giannini, Robert Peter, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Gaskill, James Lawrence, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Russo, Emanuel Joseph, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Pitkitetyn vapautuksen omaavia farmaseuttisia kapseleita.

Farmaceutiska kapslar med fördröjd frigöring.

Pitkitetyn vapautuksen omaavia farmaseuttisia kapseleita

Pidennetyn tai pitkitetyn vapautumisen omaavan lääkkeen yhden annoksen annostelun mukavuus ja edut ovat kiistattomia verrattuna lukuisten yksittäisten annosten säännöllisiin väliajoin tapahtuvaan annosteluun verrattuna. Tavallisesti pitkitetty vapautuminen saadaan aikaan kontrolloimalla lääkeaineen liukenemista ja/tai diffuusiota annosmuodosta. Lukuisiin tässä tarkoituksessa käytettyihin kantaja-aineisiin kuuluvat vahat, rasva-aineet, polymeerit, luonnon kumit, synteettiset ja puolisynteettiset kumit jne. Kumien joukossa muodostavat hydroksyylipropyyylimetyyliselluloosat tärkeän aineiden luokan, koska niillä on pH:sta riippumaton vaikutus kuten myös synteettinen alkuperä verrattuna luonnonkumeihin kuten alginaatteihin, karaijakumiin, johanneksenleipäpuupuun jne.

Hydroksipropyyylimetyyliselluloosien käyttäminen kantajaperustana pitkittyneen vapautumisen omaavissa tableteissa on hyvin vakiintunutta. Esimerkiksi Christensen et al. (US-patentti 3 065 143) esittävät pitkittyneen vapautumisen omaavia tabletteja, jotka sisältävät hydroksipropyyylimetyyliselluloosaa, joka sulaa joutuessaan kontaktiin mahanesteiden kanssa ja muodostaa vettä läpäisemättömän rajan tabletin pinnalle ja saa siten aikaiseksi pitkitetyn vapautumisen lääkkeen diffuusiolla rajan läpi. Heidän esityksestään käy selväksi, että kumi on puristettava tabletiksi, jotta se toimisi pitkitetyn vaikutuksen omaavana aineena. Sheth et al. (US-patentti 4 167 558) esittävät pitkitetyn vapautumisen omaavia tabletteja, jotka sisältävät hydroksipropyylimetyyliselluloosaa 60 HG :ta. Jälleen annostusmuoto on tabletti ja lisäksi siinä on tablettien tiheyden rajoitukset, jotta taataan kelluminen ja koko lääkeaineen vapautuminen mahalaukussa. Lowey et al. (US-patentti 3 870 790) esittävät kiinteän, puristetun poskituotteen, joka sisältää pienen molekyylipainon

omaavaa hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, joka on muun-
neltu kosteuttamalla ja ilmakeiuaamalla. Samalla tavalla
Schor (US-patentti 4 226 849) esitti tablettien, lääke-
tablettien, keksinnön peräpuikoista ja/tai muista puris-
5 tetuista annosmuodoista, joilla on viivästynyt vapautumi-
nen ja jossa hydroksipropyylimetyyliselluloosa on altis-
tettu hydrolyysille ja hapetukselle, jotta on tuotettu
haluttu pienin mahdollinen karbonyyli- ja karboksyyli-ryh-
mien konsentraatio. Näissä tekniikoissa käytetyllä hydrök-
10 syylipropyylimetyyliselluloosalla on pienimolekyyli-
paine. Toisessa patentissa (US-patentti 4 389 393) Schor et al.
esittävät suurimolekyyli-
paineisen hydroksipropyylimetyyli-
selluloosan käytön pieninä konsentraatioina, jotta saavu-
tetaan viivästynyt lääkeainevapautumisvaikutus puriste-
15 tuista kiinteistä annosmuodoista. Schorin et al. käyttä-
mien hydroksipropyylimetyyliselluloosien molekyylipainot
ovat yli 50 000, metoksyylipitoisuus on 16 - 24 % ja hyd-
roksipropyylipitoisuus 4 - 32 %. Täten Schor et al.
(4 389 393) vaativat, että aina on puristettu ja näiden
20 esitysten ja Christensen et al. (US-patentti 3 065 143),
Sheth et al. (4 167 558), Lowey et al. (3 870 790) ja
Schor et al. (4 226 849 ja 4 389 393) esitysten perus-
teella on selvää, että puristaminen on oleellista diffu-
sioestokerroksen muodostamiselle suun kautta otettavan
25 annostelumuodon pinnalle, jotta saadaan pitkittynyt vai-
kut.

Sheth ja Tossounian (US-patentti 4 126 672) osoitti-
vat, että hydroksipropyylimetyyliselluloosalla saadaan
pitkittynyt vapautuminen kelluvakapseliannosmuodossa. Kui-
30 tenkin kellumisen rajoitusten takia, täytyy kapselien ti-
heys säätää käyttämällä rasva-ainetta siten, että kapselit
kelluvat mahanesteen pinnalla. Heidän esitystensä perus-
teella on selvää, että kelluminen on oleellista heidän
toimintaohjeelleen. Henderson et al. (US-patentti
35 3 427 378) esittävät viivästyneen lääkeaineen vapautumisen
omaavia kapseleita, jossa kumia kuten natriumalginaattia

on liitetty farmaseuttiseen valmisteeseen määränä 70 - 99 % painosta ja edullisesti 85 - 98 % ja kapselit ovat, kriittisenä piirteenä, kokonaan täytettyjä.

Tämä keksintö tarjoaa yksittäisannosmuodon terapeut-
 5 tisen aineen annostelua varten, jossa ei tarvita kallista puristus- eikä granulointiprosessointia, kuten oli ominaista aikaisemmille pitkitetyn vapautumisen omaaville tableteille, eikä tarvita tiheyden kontrolloinnin rajoituksia kuten oli ominaista aikaisemmille kapsелеille,
 10 ja samalla keksintö tarjoaa pääosin saman hitaan lääkeaineen vapautumisen, jota aikaisemmin on ollut puristetuilla tableteilla. Tämän keksinnön yksittäisannosmuoto tarjoaa lääkeaineen pitkittyneen vapautumisen riippumatta mahasuoli pH:sta ja se on siten yhtä tehokas mahassa ja suollessa. "Riippumatta" ei tarkoita sitä, ettei mitään muutosta liukenemisnopeudessa tapahtuisi pH:n muuttuessa,
 15 mutta jokainen muutos on niin merkityksetön, ettei lääkeaineen vapauttaminen merkitsevästi muutu.

Pääasiassa on havaittu, että farmaseuttiset valmisteet, jotka on valmistettu suhteellisen suuren molekyyli-
 20 painon hydroksipropyylimetyyliselluloosan (>50 000) kanssa ja joita siksi on käytetty valmistettaessa puristettuja yksittäisannosmuotoja kuten tabletteja, poskilääketabletteja, peräpuikkoja jne. voidaan käyttää ilman puristusta kovissa kelatiinikapsелеissa ilman, että menetetään puristetuissa tableteissa havaittua pitkittynyttä vapautumisvaikutusta. Vaikka farmaseuttinen kirjallisuus on hyvin dokumentoinut tarpeen puristaa hydroksipropyylimetyyliselluloosaa sisältäviä lääkevalmisteita, jotta on saatu
 25 lääkkeen vapautumiselle ulkoinen rajapinta, ja tarpeen kontrolloida sellaisen kapseloidun lääkevalmisteen tiheyttä, jossa on hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, jotta saavutetaan kelluminen ja pidetään kapseli mahassa, ovat soveltajat havainneet, ettei kumpikaan näistä valmistusrajoituksista ole tarpeellinen, jotta saadaan annostelua
 30
 35

varten pitkittyneen vapautumisen omaava yksikköannos-kapseli. Tässä keksinnössä käytetyt valmisteet eivät ole valmistettuja kellumisen takaamiseksi mahanesteissä ja ne ovat yhtä tehokkaita tällä tavalla annosteltuina kuin
 5 liittyneenä ruokapillereihin kulkiessaan ohutsuoleen. Tämän keksinnön valmisteilta ei vaadita sisäisen huokoisuuden erityistä huomiointia tai rajoittamista.

Siten tämän keksinnön mukaisesti esitetään maha-suolisto, pH:sta riippumaton, pitkitetyn vapautumisen
 10 omaava farmaseuttinen yksikköannosmuoto, joka koostuu kovasta kelatiinikapselista, jossa on jauhemainen terapeuttisen aktiivisen lääkeaineen seos; noin 10 - 60 paino-% vähintään yhtä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, jonka metoksipitoisuus on 16 - 24 paino-%, hydroksipropyyli
 15 sisältää 4 - 32 paino-% ja keskimääräinen molekyylipaino vähintään 50 000; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää, ei-farmakologisesti vaikuttavaa apuainetta.

Pitkittyneen vapautumisen omaavien kapseleiden valmistuksessa käytettävät hydroksipropyylimetyyliselluloosat ovat kaupallisesti saatavana. Itse asiassa mikä tahansa hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC), jolla on Methocel[®] K4M, K15M ja K100M ominaisuudet, on sopiva, yksittäisesti tai seoksena. Kunkin tällaisen hydrofiilisen aineen metoksipitoisuus on noin 16 - 24 paino-%,
 25 hydroksipropyylipitoisuus on noin 4 - 32 paino-% ja keskimääräinen molekyylipaino vähintään 50 000. Hydroksipropyylimetyyliselluloosan osuus kapselin kokonaispainosta voi olla noin 10 - 60 %, jotta saadaan lääkeaineen vapautumisnopeuksiksi 6 - 12 tuntia. Vaikka vapautumisnopeudet,
 30 jotka on saatu tämän keksinnön mukaisesti lääkevalmisteita ja hydroksipropyylimetyyliselluloosaa sisältävillä kovalilla kelatiinikapseleilla, vaihtelevat jonkin verran aineosana olevan lääkeaineen mukaisesti, saadaan helposti pitkittynyt vapautumisvaikutus. Vapautumisnopeuden muunnoksia voidaan saada vaihtelemalla hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja lääkeaineen suhdetta edellä esite-

tyissä rajoissa. Yleisesti lisäämällä hydroksipropyylimetyyliselluloosan pitoisuutta pitenee annetun lääkeaineen vapautumisnopeus kuten voidaan havaita myöhemmin esitetyistä kokeellisista tuloksista. Optimaalinen vapautumisnopeus saavutetaan, kun terapeuttisen aineen lähes täydellinen liukeneminen pääosin tasaisella nopeudella on saavutettu 6 - 12 tunnissa ja edullisesti noin kahdeksassa tunnissa.

Mikä tahansa suun kautta tapahtuvaan annosteluun sopiva terapeuttinen aine voidaan valmistaa tämän selostuksen mukaisesti ja kapseloida, jotta saadaan pitkittyneen vapautumisen omaava yksikköannoskapseli. Näin rauhoitavia aineita, kipulääkkeitä, liiallista verenpainetta vastustavia aineita ja vastaavia lääkeaineita voidaan helposti valmistaa käytettäväksi pitkittyneen vapautumisen omaavassa kapselimuodossa.

Terapeuttisen aineen ja hydroksipropyylimetyyliselluloosan lisäksi voidaan käyttää muita lisäaineita kuten täyteaineita ja sitojia (mikrokiteinen selluloosa, laktoosi, dikalsiumfosfaattidihydraatti jne.); voiteluaineita (magnesiumstearaatti, steariinihappo jne.); liu kastimia (kolloidinen piidioksidi, talkki, jne.); hydrofiiliset kumit (metyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksietyyliselluloosa, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, jne.); hajoittavia aineita (tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti, jne.); säilöntäaineita (metyyliparahydroksibentsoaatti, bentsoehappo, jne.); antioksidantteja (askorbiinihappo, natriumbisulfiitti, jne.) ja väriaineita (varmennettuja värejä) valmisteissa, joita käytetään kovien kelatiinikapseleiden täyttämässä, aineellisesti muuttamatta lääkeaineen pitkittyntä vapautumisnopeutta, joka on saavutettu esitetyllä suurimolekyyllipainoisella hydroksipropyylimetyyliselluloosamateriaalilla.

Tämän keksinnön farmaseuttiset valmisteet on valmistettu sekoittamalla aineosien seos ja täyttämällä sillä

käsin tai koneella kovat kelatiinikapselit. Silloin kun koostumuksen jonkin komponentin hiukkaskoko tai kokonaiseoksen hiukkaskoko on sellaista kokoa, että se vahingoittaa homogeenisen tai lähes homogeenisen seoksen tuottamista seuraavaa prosessointia varten tai häiritsee valmistetun annosmuodon haluttua esiintymistä (esim. liukeminen, stabiilisuus, tasaisuus, painon vaihtelu jne.), voidaan tämä aineosa tai koko seos jauhaa mihin tahansa haluttuun kokoon ennen lopullista sekoittamista ja kapselin täyttämistä.

Seuraavat esimerkit esittävät useita spesifisiä koostumuksia kovien kelatiinikapseleiden täyttämistä varten, jotta saadaan indikoitujen terapeuttisten aineiden pitkittynyt vapautuminen. Tämän esityksen tarkoituksissa olivat käytetyt lääkeaineet:

Oxazepam 7-kloori-1,3-dihydro-3-hydroksi-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni;

Ciramatol 1-cis-2-(α -dimetyyliamino-m-hydroksibentsyyli)-sykloheksanoli;

Guanabenz (E)-/(2,6-diklooribentsyylideeni)amino-7-guaniidiini; ja

Lorazepam 7-kloori-5-(o-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-3-hydroksi-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Esimerkki 1

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 10 %

	mg
Oxazepam USP	30,00
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2208 USP	37,50
Mikrokiteinen selluloosa NF	94,00
Laktoosi USP vesipitoinen	206,75
Kolloidinen piidioksidi NF	3,75
Magnesiumstearaatti NF	3,00
<u>Kokonaismäärä</u>	375,00

Esimerkki 2Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 20 %

		<u>mg</u>
	Oxazepam USP	30,00
5	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2208 USP	75,00
	Mikrokiteinen selluloosa NF	94,00
	Laktoosi USP vesipitoinen	169,25
	Kolloidinen piidioksidi NF	3,75
	Magnesiumstearaatti NF	<u>3,00</u>
10	<u>Kokonaismäärä</u>	375,00

Esimerkki 3Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 20 %

		<u>mg</u>
	Oxazepam USP	30,00
15	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2208 USP	112,00
	Mikrokiteinen selluloosa NF	94,00
	Laktoosi USP vesipitoinen	131,75
	Kolloidinen piidioksidi NF	3,75
	Magnesium stearaatti NP	<u>3,00</u>
20	<u>Kokonaismäärä</u>	374,50

Esimerkki 4Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 25 %

		<u>mg</u>
	Ciramadol-vetykloridi	68,80
25	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2208 USP	112,50
	Mikrokiteinen selluloosa NF	110,26
	Laktoosi USP vesipitoinen	152,27
	Kolloidinen piidioksidi NF	4,50
	Magnesium stearaatti NF	<u>1,67</u>
30	<u>Kokonaismäärä</u>	450,00

Kolloidinen piidioksidi NF

1,75

Esimerkki 5Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 60 %

		<u>mg</u>
	Guanabenz-asetatti	20,20
5	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2208 USP	90,00
	Laktoosi USP vesipitoinen	39,05
	Magnesiumstearaatti NF	<u>0,75</u>
	<u>Kokonaismäärä</u>	150,00

Esimerkki 610 Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 40 %

		<u>mg</u>
	Lorazepam	2,00
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2208 USP	40,00
	Mikrokiteinen selluloosa NF	30,00
15	Laktoosi USP vesipitoinen	27,50
	Magnesiumstearaatti NF	<u>0,50</u>
	<u>Kokonaismäärä</u>	100,00

20 Kussakin edellä esitetyssä esimerkissä aineet sekoitettiin keskenään Twin-shell[®] sekoittimessa 10 minuuttia, jauhettiin Fritz Mill[®] myllyn läpi ja sekoitettiin jälleen 10 minuuttia samassa sekoittimessa. Tämän jälkeen seos täytettiin koviin kelatiinikapseleihin käyttäen Zanasi LZ64 kapselintäyttökoneetta.

25 Edellä esitetyillä valmisteilla oli pitkittynyt vapautuminen, joka kesti 6 - 12 tuntia elävän organismin ulkopuolella kuten esitetään taulukossa I. Liukenemisen nopeuden tutkimus taulukossa I esitettyjen tietojen saamiseksi suoritettiin laitteistossa, joka koostuu laitteistosta, joka on esitetty laitteena 2 US PharmacopeiaXX :ssa

30 sivulla 959 (1980) siinä esitetyllä menetelmällä, 50 tai 100 kierrosta minuutissa. Liukenemisväline oli 500 ml 0,1N HCl ensimmäisen tunnin aikana, jonka jälkeen lisättiin 500 ml fosfaattipuskuria, jotta pH:n arvoksi saatiin 7,4, joka on verrattavissa suolen pH:n arvoon. Kierrejousta

35 käytettiin kapselien upottamiseen ja sen varmistamiseksi, että ne eivät kelluneet.

Taulukko I

Liukenemistiedot erilaisille pitkävaikutteisille kapseleille, jotka sisältävät hydroksipropyylimetyylisel-luloosa-kantajapohjan. (% lääkeainetta liuennut, kuuden kapselin keskiarvona)

5

Valmiste

<u>Esimerkki nro</u>	<u>1 tunti</u>	<u>2 tuntia</u>	<u>4 tuntia</u>	<u>6 tuntia</u>	<u>8 tuntia</u>	<u>12 tuntia</u>
1	20	57	90	97	-	-
2	26	56	79	86	88	94
10 3	15	36	55	69	79	92
4	37	60	82	95	100	-
5	28	47	68	84	93	94
6	20	32	50	67	82	94

15

Puristettujen kapseleiden ja tämän keksinnön kapselien, jotka käyttävät samaa valmistetta, vertailtavien liukenemisnopeuksien esittämistä varten, saatiin seuraavat tulokset sopivilla alkaisemmin esitetyillä valmisteilla, ja esimerkissä 7 esitetyillä valmisteella.

Esimerkki 7

20

Hydroksipropyylimetyylisel-luloosa 38,6 %

Gunnabenz-asettaatti	20,2 mg
Hydroksipropyylimetyylisel-luloosa 2208, USP	61,7 mg
Magnesiumstearaatti, NF	0,55 mg
Mikrokiteinen selluloosa, NF	22,0 mg
25 Laktoosi, USP	45,6 mg
Natriumtärkkelysglykolaatti, NF	<u>10,0 mg</u>
<u>Kokonaismäärä</u>	
	160,0 mg

30

Tabletit valmistettiin tavanomaisella tavalla ja kapselit valmistettiin konetäytöllä kuten aikaisemmin on esitetty. Menetelmä, jolla saatiin nämä liukenemisnopeuden tiedot oli sama kuin aikaisemmin esitettiin, paitsi että guanabentsia käyttävä koe suoritettiin kokonaan hapossa (0,1N HCl) ilman puskurin lisäämistä ja kaikki näytteet käsiteltiin sekoittimen nopeudella 50 kierrosta minuutissa.

35

Taulukko II

Liukenemistiedot verrattaessa tabletteja ja kapseleita, jotka on valmistettu samasta jauheseoksesta tai rakeista. (%) liuennut, keskiarvona kuudesta kapselistä tai tabletista)

	Aika (tunteja)	<u>Oxazepam ja 20 % HPMC 2208 USP</u>		<u>Guanabenz ja 38,6 % HPMC 2208 USP</u>		<u>Ciramadol ja 25 % HPMC 2208 USP</u>	
		tabletit	kapselit	tabletit	kapselit	tabletit	kapselit
10	1	12,5	13,5	35,0	37,5	26,5	37
	2	22,5	22,5	52,0	56,0	41,5	60
	4	33,0	32,0	77,0	80,0	57,5	82
	6	40,0	39,0	93,0	92,0	75,0	95
	8	46,0	46,0	93,0	98,0	85,0	
15	10	52,5	52,0	95,5	98,0	93,5	
	12	56,5	55,5	97,0	96,0	96,5	

Sen esittämiseksi, että ei ole olemassa ominaisuuksia, jotka liittyisivät tähän keksintöön kapselointikoneen vaikutuksesta, sisältävät taulukossa III esitetyt tiedot käsin täytettyjen kapseleiden liukenemisnopeudet, kun niissä käytetään samoja koostumuksia kuin täytettäessä Zanasi LZ64 kapselointikoneella. Koostumukset, joita käytettiin, olivat samat kuin esitetään esimerkeissä 2 ja 6.

Taulukko III

Käsin täytettyjen ja koneella täytettyjen kapseleiden liukeneminen (% liuennut, keskiarvona kuudesta kapselistä)

	Aika (tunteja)	<u>Oxazepam (Esimerkki 2)</u>		<u>Lorazepam (Esimerkki 6)</u>	
		käsitäyttö	konetäyttö	käsitäyttö	konetäyttö
30	1	17	26	24	20
	2	44	56	37	32
	4	68	79	55	50
	6	80	86	71	67
	8	81	88	88	82
35	12	84	94	99	94
	20	91	98	100	94

Näistä tiedoista voidaan edullisen määrätyn hydrok-
sipropyyylimetyyyliselluloosan määrän yleistä sekoittamista
varten farmaseuttisiin koostumuksiin kapselointia varten
nähdä olevan noin 10- noin 50 paino-%. Yksittäisille tässä
5 esitetyille lääkeaineille on määrätyn hydroksipropyylime-
tyyyliselluloosan määrä noin 15 - 40 paino-% oxazepamille;
noin 20 - 50 paino-% lorazepamille ja noin 15 - 50 paino-%
ciramadolille.

Täten sellaisten kapseliannosmuotojen edut, joissa
10 ei ole pitkittyneen lääkeainevapautumisen nopeuden mene-
tystä verrattuna tällä hetkellä puristetuissa tableteissa
oleviin nopeuksiin, on selvästi ominaista tämän keksinnön
hyödyllisyydelle.

Patenttivaatimukset:

1. Maha-suoli, pH-riippumaton, pitkittyneen vapautumisen omaava farmaseuttinen yksikköannosmuoto, joka
5 sisältää kovan kelatiinikapselin, jossa on jauhemaista seosta, jossa on terapeuttista aktiivista lääkeainetta; 10 - 60 paino-% vähintään yhtä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, jonka metoksi pitoisuus on 16 - 24 paino-%, hydroksipropyyli sisältö 4 - 32 paino-% ja keskimääräinen
10 molekyylipaino vähintään 50 000; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää, eifarmakologisesti vaikuttavaa apuainetta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen yksikköannosmuoto, jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on läsnä määränä noin 10 - noin 50 paino-%.

15 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen pitkittyneen vapautumisen omaava, kapselimuodossa suun kautta tapahtuvaan oxazepamin annosteluun tarkoitettu farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti tehokkaan määrän oxazepamia sekoitettuna hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa, jossa kyseisen hydroksipropyylimetyyliselluloosan metoksipitoisuus on noin 16 - 24 %, hydroksi-
20 propyylipitoisuus noin 4 - 32 % ja keskimääräinen molekyylipaino yli 50 000 ja jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on noin 10 - 60 paino-% kyseisen kapselin sisällöstä.
25

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen farmaseuttinen koostumus kapselimuodossa, jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on 15 - 40 % kyseisen kapselin sisällöstä.

30 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen pitkitetyn vapautumisen omaava farmaseuttinen koostumus kapselimuodossa lorazepamin suun kautta tapahtuvaa annostelua varten, jossa on farmaseuttisesti tehokas määrä lorazepamia sekoitettuna hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa,
35 jossa kyseisen hydroksipropyylimetyyliselluloosan metoksipitoisuus on noin 16 - 24 %, hydroksipropyylipitoisuus

noin 4 - 32 % ja keskimääräinen molekyylipaino yli 50 000 ja jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on 10 - 60 paino-% kyseisen kapselin sisällöstä.

5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen farmaseuttinen valmiste kapselimuodossa, jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on noin 20 - 50 % kapselin sisällöstä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen pitkittyneen vapautumisen omaava farmaseuttinen koostumus kapselimuodossa ciramadolin suun kautta tapahtuvaa annostelua varten, jossa on farmaseuttisesti tehokas määrä ciramadolia sekoitettuna hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa, jossa kyseinen hydroksipropyylimetyyliselluloosan metoksi-
10 pitoisuus on noin 16 - 24 %, hydroksipropyylipitoisuus noin 4 - 32 % ja keskimääräinen molekyylipaino yli 50 000 ja jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on
15 10 - 60 paino-% kyseisen kapselin sisällöstä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen farmaseuttinen koostumus kapselimuodossa, jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on noin 15 - noin 50 % kyseisen kapselin sisällöstä.
20

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen pitkitetyn vapautumisen omaava farmaseuttinen koostumus kapselimuodossa guanabenzin suun kautta tapahtuvaa annostelua varten, joka sisältää farmaseuttisesti tehokkaan määrän guanabenziä sekoitettuna hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa, jossa kyseisen hydroksipropyylimetyyliselluloosan metoksi-
25 pitoisuus on noin 16 - 24 %, hydroksipropyylipitoisuus on noin 4 - 32 % ja keskimääräinen molekyylipaino yli 50 000 ja jossa kyseistä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa on
30 noin 10 - noin 60 % kyseisen kapselin sisällöstä.

Patentkrav

1. Gastrointestinal, pH-oberoende, farmaceutisk enhetsdosform med förlängd utlösning, k ä n n e t e c k n a d
5 därav, att den omfattar en hård gelatinkapsel som innehåller en pulverformad blandning av ett terapeutiskt aktivt läkemedel; Ca. 10-60 vikt% av åtminstone en hydroxipropylmetylcellulosa, vilken har ett metoxi-innehåll av 16-24 vikt%, ett hydroxi-
10 av åtminstone 50,000; och ett farmaceutiskt godtagbart, icke-farmakologiskt funktionellt hjälpämne.

2. Farmaceutisk enhetsdosform enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda hydroxipropylmetylcellulosa är närvarande i en mängd av ca. 10-50 vikt%.

15 3. Farmaceutisk komposition med förlängd utlösning i kapselform enligt patentkravet 1 för oral administration av oxazepam, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en farmaceutiskt effektiv mängd av oxazepam i blandning med en hydroxipropylmetylcellulosa, varvid hydroxipropylmetyl-
20 cellulosan har ett metoxylinnehåll av ca 16-24%, ett hydroxi-propoxylinnehåll av ca 4-32% och en medelmolekylvikt över 50,000 och nämnda hydroxipropylmetylcellulosa bildar mellan ca 10 och 60 vikt% av den nämnda kapselns innehåll.

4. Farmaceutisk komposition i kapselform enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda hydroxipropylmetylcellulosa bildar mellan ca 15 och ca 40% av den nämnda kapselns innehåll.

5. Farmaceutisk komposition med förlängd utlösning i kapselform enligt patentkravet 1 för oral administration av
30 lorazepam, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en farmaceutisk effektiv mängd av lorazepam i blandning med en hydroxipropylmetylcellulosa, varvid hydroxipropylmetylcellulosan har ett metoxylinnehåll av ca 16-24%, ett hydroxi-
35 pylinnehåll av ca 4-32% och en medelmolekylvikt över 50,000 och nämnda hydroxipropylmetylcellulosa bildar mellan ca 10

och 60 vikt% av den nämnda kapselns innehåll.

5 6. Farmaceutisk komposition i kapselform enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att hydroxipropylmetylcellulosan bildar mellan ca 20 och ca 50% av den nämnda kapselns innehåll.

10 7. Farmaceutisk komposition med förlängd utlösning i kapselform enligt patentkravet 1 för oral administration av ciramadol, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en farmaceutisk effektiv mängd av ciramadol i blandning med en hydroxipropylmetylcellulosa, varvid hydroxipropylmetylcellulosan har ett metoxylinnehåll av ca 16-24%, ett hydroxi-
propoxylinnehåll av ca 4-32% och en medelmolekylvikt av över 50,000 och hydroxipropylmetylcellulosan bildar mellan ca 10 och 60% av den nämnda kapselns innehåll.

15 8. Farmaceutisk komposition i kapselform enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att hydroxipropylmetylcellulosan bildar mellan ca 15 och 50% av den nämnda kapselns innehåll.

20 9. Farmaceutisk komposition med förlängd utlösning i kapselform enligt patentkravet 1 för oral administration av guanabenz, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en farmaceutisk effektiv mängd av guanabenz i blandning med en hydroxipropylmetylcellulosa, varvid hydroximetylcellulosan har ett metoxylinnehåll av ca 16-21%, ett hydroxi-
25 propoxylinnehåll av ca 4-32% och en medelmolekylvikt av över 50,000 och hydroxipropylmetylcellulosan bildar mellan ca 10 och 60 vikt% av den nämnda kapselns innehåll.