



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

89005

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 00 1989

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 31/40, 9/22

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	884245
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.09.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	15.09.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.03.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
24.09.87 US 100501 P	

(71) Hakija - Sökande

1. American Home Products Corporation, 685 Third Avenue, New York, N.Y. 10017, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Michelucci, John Joseph, 16 Sandra Avenue, Plattsburgh, N.Y., USA, (US)
2. Sherman, Deborah Marie, 5 Belmont Avenue, North, Plattsburgh, N.Y., USA, (US)
3. DeNeale, Richard Jay, Lake Shore Road, Willsboro, N.Y., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä hitaasti vapauttavan etodolakin annostusmuodon valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en doseringsform av etodolac med fördröjd utlösning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4369172 (A 61K 9/02), US A 4389393 (A 61K 9/50), US A 3954959 (A 61K 9/22)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee jatkuvasti vapauttavaa etodolakin annostusmuotoa, joka on tabletti, jonka oleelliset komponentit ovat etodolak, hydroksipropyylimetyyli-selluloosa, etyyli-selluloosa ja vapautusnopeutta modifioiva aine kuten natriumdivetyfosfaatti, jolloin hydroksipropyylimetyyliselluloosan hydroksipoksyylisisältö on noin 7,0 - 8,6 paino-%, edullisesti se on 7,5 - 8,0 paino-%.

Uppfinningen avser en kontinuerlig utlösning uppvisande doseringsform av etodolac i gestalt av en tablett, vilken som väsentliga komponenter innehåller etodolac, hydroxipropylmetylcellulosa, etylcellulosa och ett utlösningshastigheten modifierande medel, såsom ett dibasiskt natriumfosfat, varvid hydroxipropylmetylcellulosan har en hydroxi-propylhalt av ca 7,0-8,6 vikt-%, företrädesvis 7,5-8,0 vikt-%.

Menetelmä hitaasti vapauttavan etodolakin annostusmuodon valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeuttisen etodolakin koostumuksen valmistamiseksi, joka pitää yllä lääkkeen tasoa plasmassa yli kahdenkymmenenneljän tunnin ajan. Erityisemmin jatkuvasti vapauttava (SR) annostusmuoto on tabletti, joka sisältää oleellisina aineosina etodolakia, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, etyyeliselluloosaa ja vapautumisnopeutta modifioivaa ainetta kuten natriumdivetyfosfaattia.

Tämän keksinnön vaikuttava aine, 1,8-dietyyli-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indoli-1-etikkahappo tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä suola, on esitetty US-patenttijulkaisussa 3,939,178. Tämän vaikuttavan aineen, josta tästä eteenpäin käytetään sen geneeristä nimeä etodolak, on raportoitu omaavan kipua lievittäviä ja tulehduksen vastaisia ominaisuuksia. US-patenttijulkaisussa 4,533,551 on lisäksi raportoitu sen olevan tehokas hoidettaessa adjuvanttia arttriittia, tulehduksellista artriittimuotoa, joka on herkkä hoidolle ei-steroidisilla tulehduksenvastaisilla lääkkeillä.

Hydroksipropyylimetyyliselluloosaa yksin ja yhdistelmänä etyyeliselluloosan kanssa on ehdotettu aineosaksi jatkuvasti vapauttavaan valmisteeseen terapeuttisten aineiden kaksikymmentäneljä tuntia kestäväää annostelua varten. Katso US-patenttijulkaisu 4,369,172, joka on julkaistu 18. tammikuuta 1983 ja joka esittää annostusmuotoja, joissa kantaja-perusaineena on tietty hydroksipropyylimetyyliselluloosa, eli sellainen, jossa hydroksipropoksyylisisältö on 9 - 12 painoprosenttia, metoksyylisisältö 27 - 30 painoprosenttia ja keskimääräinen molekyylipaino on alle 50 000, yhdessä etyyliasetaatin kanssa, jota on aina 30 painoprosenttiin asti seoksesta. Patenttijulkaisu selittää vertailevat liukenemiskokeet, jotka on suoritettu tableteilla,

jotka on valmistettu tämän kantaja-perusaineen kanssa ja sellaisen kantaja-perusaineen kanssa, joka on tehty hydroksipropyylimetyyliselluloosasta, jonka hydroksipropoksyylisisältö on 8 painoprosenttia. Liukenemiskokeet, jotka on
5 esitetty patenttijulkaisun esimerkeissä 1 - 4 osoittavat, että tabletit, jotka on tehty 8 % hydroksipropoksyyliä sisältävästä aineesta liukenevat nopeammin ja vapauttavat lääkkeen nopeammin kuin tabletit, jotka on valmistettu 10,3 % hydroksipropoksyyliä sisältävästä aineesta.

10 Toinen patenttijulkaisu, US-patenttijulkaisu 4,389,393 esittää säädellysti vapauttavia annostusmuotoja, joissa kantaja-perusaineena on hydroksipropyylimetyyliselluloosa, jonka hydroksipropoksyylisisältö on 4 - 32 painoprosenttia, metoksyylisisältö 16 - 24 painoprosenttia ja
15 keskimääräinen molekyylipaino on vähintään 50 000, yhdessä etyyliasetaatin kanssa, jota on aina 30 painoprosenttiin asti seoksesta.

US-patenttijulkaisu 3,954,959, julkaistu 4. touko-
kuuta 1976, esittää annostusmuotoja, joissa lääke sekoitetaan puskurin kanssa, muovataan pieniksi partikkeleiksi ja
20 sen jälkeen päällystetään kalvon muodostavalla aineella kuten etyyliselluloosalla, ruoansulatuskanavan nesteiden diffuusion vuoksi.

Jatkuvasti vaikuttavat lääkitykset, jotka ovat tehokkaita 24 tuntia, tai kerran päivässä otettavat annokset aiheuttavat valmisteelle ongelmia, jotka johtuvat suhteellisen lyhyestä ajasta, jonka ne ovat läsnä ruoansulatuskanavassa ennen eliminoitumista. Tämä pitää erityisesti paik-
25 kansa lääkityksillä, joilla on lyhyet puoliintumisajat (eli alle kuusi tuntia) ja jotka normaalisti annettaisiin jaettuina annoksina kaksi tai useampia kertoja päivässä. Ikkuna-ajanjakso lääkkeen vapautumiselle potilaan järjestelmään ja sitä kautta verivirtaan vaihtelee potilaasta toiseen, mutta normaalisti se on keskimäärin 10 - 12 tuntia. Siten
30 tällaisen noin 10 - 12 tunnin ikkuna-ajanjakson jälkeen,

jonka kuluessa lääke tulee verivirtaan, läsnä olevasta määrästä puolet metaboloituu aina puoliintumisajan kuluessa, ja siten lääkkeen pitoisuus veressä hupenee noin 16 - 18 tunnin kuluttua. Lisää ongelmia valmisteele aiheutuu, kun
5 lääke on sellainen, jolla on suhteellisen lyhyt eliminoitumisen puoliintumisaika ja jonka liukoisuus on voimakkaasti riippuvainen pH:sta. Etodolak on lääke, jonka puoliintumisaika on noin kahdeksan tuntia ja jonka vesiliukoisuus on
10 kovin pieni ja riippumaton pH:sta, jos pH on alle 3. Sitten liukoisuus kasvaa asteittain pH:n noustessa 5:een ja kasvaa lineaarisesti pH:n kasvaessa 7:ään. On havaittu kolmekymmenkertainen ero liukoisuudessa pH-välillä 5 - 7.

Tämän keksinnön mukaan on valmistettu uusia terapeuttisia tablettiannostusmuotoja, jotka tekevät mahdolliseksi kerran päivässä annettavan etodolakannoksen. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, mitä patenttivaatimuksessa 1 esitetään. Valmiste sisältää etodolakia ja kantaja-perusainetta, joka on valmistettu (i) hydroksipropyylimetyyliselluloosasta, jonka hydroksipropoksyylisisältö on 7,0 - 8,6 paino-%, metoksyylisisältö 19 - 24
20 paino-% ja keskimääräinen molekyylipaino on alle 50 000, (ii) etyyliiselluloosasta, jota on 15 - 28 painoprosenttia seoksen painosta, ja vapautumisnopeutta modifioivaa ainetta kuten natriumdivetyfosfaattia. Etodolak on veteen melko
25 liukenematon pH:n ollessa alle 3 ja vapautumisnopeutta modifioiva aine pitää etodolaktabletin ympäristön sellaisena, että liukoisuuden pH-riippuvuus on minimoitu kautta koko ruoansulatuskanavan.

Näiden uusien annostusmuotojen liukoisuus in vitro osoittaa pidennetyn lääkkeen vapautumisprofiilin 14 tunnin
30 ajan. Yllättäen nämä tablettiannostusmuodot liukenevat nopeammin ja vapauttavat lääkkeen nopeammin kun hydroksipropoksyylisisältö kasvaa testatulla välillä noin 7 - 8,6 %.

Näiden uusien annostusmuotojen arviointi in vivo vahvistaa myös, että lääkkeen tasot plasmassa säilyvät yli
35

kahdenkymmenenneljän tunnin ajan ja ne ovat biologisesti ekvivalentteja tavanomaiseen annostusjärjestykseen verrattuna.

5 Tässä keksinnössä hyödyllinen etodolak on farmaseuttista laatua, ja se on edullisesti mikronisoitu.

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa on United States Farmacopoeian (USP) Substitution Type 2208, jonka viskositeetti 2 % vesiliuoksena on 80 - 120 cP, metoksyylisisältö on 19 - 24 painoprosenttia ja hydroksipropoksyylisisältö on 10 7,0 - 8,6 painoprosenttia. Sopivaa laatua on saatavissa Dow Chemical Companylta, Midlandissa, Michiganissa, ja sitä myydään kauppanimellä Metocel Product Grade K100LV, mutta erityisesti se on sellainen, jonka hydroksipropoksyylisisältö on 7,0 - 8,6 painoprosenttia. Edullinen hydroksipropoksyylisisältö on 15 7,5 - 8,0 prosenttia.

Tässä keksinnössä hyödyllinen etyyyliselluloosa on National Formularyn tai farmaseuttista laatua. Sopivia laatuja ovat keskittyypiset ja standardilaadut, joita myy Dow Chemical Company, Midland, Michigan, kauppanimellä Etocel. 20 Muita sopivia laatuja ovat ne, joita myy Hercules, Inc., Wilmington, Delaware ja New Yorkin Biddle Sawyer Corp., New York. Etocel on orgaanisiin liuottimiin liukeneva selluloosan etyylietteri, joka sisältää 2,25 - 2,58 etoksiryhmää glukoosiyksikköä kohti, mikä vastaa etoksisisältöä 45 - 25 49,5 %.

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja etyyyliselluloosa muodostavat kantaja-perusaineen ja kantaja-perusaineen etyyyliselluloosapitoisuus voi vaihdella välillä noin 15 - 28 paino-%. Kantaja-perusaineen painoprosenttimäärä voi 30 keksinnön mukaisissa tablettiannostusmuodoissa vaihdella välillä noin 18 - 30 paino-%.

Vapautumisnopeutta modifioiva aine valitaan siten, että se antaa annostusmuodolle alkalisen mikroympäristön ja minimoi etodolakin liukoisuuden pH-riippuvuuden, kun se 35 kulkee ruoansulatuskanavan läpi. Vapautumisnopeutta modifi-

oivan aineen tulisi olla fysiologisesti hyväksyttävä ja niitä voivat olla fosforihapon primaariset, sekundaariset tai tertiaariset suolat, ftaalihapon, sitruunahapon ja viinihapon suolat sekä tällaisten puskurisuolojen seokset.

5 Edullinen suola on natriumdivetyfosfaatti.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat uusien te-
peuttisten tablettiannostusmuotojen valmistusta. Näissä
esimerkeissä etyyliiselluloosa oli saatu Dow Chemical Com-
panylta, Midlandissa, Michiganissa. Se oli kuivaa standar-
10 dityyppistä ainetta, jonka viskositeettimerkintä oli 7 cP
ja etoksisisältö 48 - 49,5 %. Hydroksipropyylimetyyli-
selluloosa saatiin myös Dow Chemical Companylta. Myös se oli
kuivaa ainetta ja se oli Metocel Product Grade L100LV, jon-
ka hydroksipropoksyylisisältö oli 7 - 8,6 painoprosenttia.

15 Kantaja-perusaineen (hydroksipropyylimetyyli-
selluloosa ja etyyliiselluloosa) pitoisuus tablettiresepteissä
vaihtelee välillä 21 - 26,4 % (paino/paino). Etyyliisellu-
loosan ja hydroksipropyylimetyyliiselluloosan painosuhte
tablettiresepteissä vaihtelee välillä 1:3,2-1:4,3.

20 Esimerkki 1

Tämä esimerkki havainnollistaa sellaisen tabletin
valmistamista, jossa on 200 milligrammaa etodolakia ja joka
sisältää seuraavia aineosia luetellut määrät tablettia koh-
ti.

25

<u>Aineosa</u>	<u>Milligrammaa</u> <u>tabletissa</u>
etodolak, mikronisoitu	200 mg
hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, USP	75,0 mg
30 natriumdivetyfosfaatti, USP	35,0 mg
laktoosi, NF	18,0 mg
etyyliiselluloosa, NF	17,5 mg
magnesiumstearaatti, NF	3,50 mg
talkki	1,00 mg
35 teoreettinen tabletin paino	= 350 mg

Sekoitetaan kuivana etodolak yhdessä etyyyliselluloosan, hydroksipropyylimetyyliselluloosan, laktoosin, talkin ja natriumdivetyfosfaatin kanssa ja sen jälkeen rakeistetaan liuotinseoksella, jossa on alkoholia, denaturoitu 23A, ja dikloorimetaania. Sitä seuraa granulaatin märkaseulonta, kuivaus ja kuivaseulonta, se sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa. Lopullinen seos puristetaan oikean painoisiksi tableteiksi. Seuraavaksi tabletteihin laitetaan kalvopäällyste-väri-vesisuspensio ja kiiltoliuos. Denaturoitu 23A on etyylialkoholin ja asetonin seos 100:10.

Esimerkki 2

Tämä esimerkki havainnollistaa sellaisen tabletin valmistamista, jossa on 300 milligrammaa etodolakia ja joka sisältää seuraavia aineosia luetellut määrät tablettia kohti.

<u>Aineosa</u>	<u>Milligrammaa</u> <u>tabletissa</u>
etodolak, mikronisoitu	300,0 mg
hydroksipropyylimetyyliselluloosa, USP	112,5 mg
natriumdivetyfosfaatti, USP	52,5 mg
laktoosi, NF	27,0 mg
etyyyliselluloosa, NF	26,25 mg
magnesiumstearaatti, NF	5,25 mg
talkki	1,5 mg
teoreettinen tabletinpaino	= 525 mg

Valmistusmenetelmä oli sama kuin esimerkissä 1.

Esimerkki 3

Tämä esimerkki havainnollistaa sellaisen tabletin valmistamista, jossa on 400 milligrammaa etodolakia ja joka sisältää seuraavia aineosia luetellut määrät tablettia kohti.

	<u>Aineosa</u>	Milligrammaa <u>tabletissa</u>
	etodolak, mikronisoitu	400,0 mg
	hydroksipropyylimetyyliselluloosa, USP	150,0 mg
5	natriumdivetyfosfaatti, USP	70,0 mg
	laktoosi, NF	36,0 mg
	etyyliselluloosa, NF	35,0 mg
	magnesiumstearaatti, NF	7,0 mg
	talkki	2,0 mg
10	teoreettinen tabletin paino	= 700 mg

Valmistusmenetelmä oli sama kuin esimerkissä 1.

Esimerkki 4

Tämä esimerkki havainnollistaa sellaisen tabletin valmistamista, jossa on 600 milligrammaa etodolakia ja joka sisältää seuraavia aineosia luetellut määrät tablettia koh-
ti.

	<u>Aineosa</u>	Milligrammaa <u>tabletissa</u>
20	etodolak, mikronisoitu	600,0 mg
	hydroksipropyylimetyyliselluloosa, USP	168,0 mg
	laktoosi, NF	105,8 mg
	natriumdivetyfosfaatti, USP	105,0 mg
25	etyyliselluloosa, NF	52,5 mg
	magnesiumstearaatti, NF	15,75 mg
	talkki	3,0 mg
	teoreettinen tabletin paino	= 1050 mg

Valmistusmenetelmä oli sama kuin esimerkissä 1.

Alkoholin ja dikloorimetaanin sijasta rakeistusnes-
teinä voidaan käyttää muita nesteitä kuten vesijohtovettä.
Toistettiin esimerkki 3 käyttäen rakeistusnesteinä vettä,
jolloin saatiin kaikissa suhteissa hyvät tulokset.

Tässä valmistettujen uusien terapeuttisten annostusmuotojen ainutlaatuinen liukenemisprofiili on esitetty kuvien 1, 2 ja 3 piirrosten avulla, jotka kartoittavat liukenemisprofiilit 200, 400 ja 600 milligrammaa etodolakia sisältäville tableteille (kokonaispaino 350, 700 ja 1050 mg vastaavasti), jotka oli valmistettu kuten on esitetty esimerkiksi 1 paitsi, että hydroksipropyylimetyyliselluloosalla oli vaihteleva hydroksipropoksyylisisältö, joka vaihteli välillä 7 - 8,6 %. Liukenemistiedot kuvissa 1, 2 ja 3 esitetyissä käyrissä vahvistavat sen, että keksinnön tablettiannostusmuodot liukenevat nopeammin ja vapauttavat lääkkeen nopeammin hydroksipropoksyylisisällön kasvaessa.

Tämän keksinnön uusien annostusmuotojen in vivo tehokkuutta on arvioitu hyötyosuustutkimuksissa verrattuna samanarvoisiin välittömästi vapauttaviin annostusmuotoihin. Tabletti, joka sisälsi 600 mg etodolakia ja joka oli valmistettu yleisesti esimerkin 4 mukaan, annettiin kerran päivässä ja sitä arvioitiin kolmen päivän vakio-olosuhteissa hyötyosuustutkimuksissa verrattuna kapsleihin, jotka sisälsivät 300 mg tavanomaista välittömästi vapautuvaa etodolakia ja joka annettiin kahdesti päivässä. 600 milligramman tabletti osoitti samanlaisen hyötyosuuden referenssikapseleihinsa nähden. Tutkimuksessa mitatut farmakokineettiset parametrit on lueteltu alla taulukossa 1. Taulukon arvojen AUC (0-24) vertailu sekä 600 milligramman tabletille että referenssikapseleille osoittaa 90 % hyötyosuuden 600 milligramman tabletille. Arvot C_{max} ja t_{max} ovat 600 milligramman tableteille, kuten olisi odotettua, alempia ja myöhempiä vastaavasti. Kuvassa 4 esitetään keskimääräiset plasman etodolaktasot hyötyosuustutkimuksessa annostelluille 600 milligramman tableteille että 300 milligramman kapsleille. Sekä 600 milligramman tablettiannokset että 300 milligramman kapseliannokset osoittivat tässä tutkimuksessa samanlaiset keskimääräiset plasman etodolaktasot, eli 6 - 7 µg millilitrassa.

Taulukko I

Suhteellinen vakio-olosuhteinen etodolak SR:n hyötyosuus ja annossuhde verrattuna ekvivalenttiin päiväannokseen välittömästi vapauttavaa etodolakia

5	<u>Parametrit</u>	<u>300 mg bid</u>	<u>600 mg SR</u>
	$C_{max} \pm s_{\bar{x}}$ ($\mu\text{g/ml}$) *	$20,84 \pm 1,53$	$11,86 \pm 1,08$
	% referenssistä	-	57,2
	P	-	0,0001
10	$AUC (0-24) \pm s_{\bar{x}}^{**}$	$162,2 \pm 11,7$	$146,0 \pm 14,4$
	($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)		
	% referenssistä	-	90,0
	P	-	0,0222
15	$t_{max} \pm s_{\bar{x}}(h)^{***}$	$1,7 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,7$
	% referenssistä	-	458,8
	P	-	0,0001
	$C_{max}/C_{min} \pm s_{\bar{x}}$	$7,47 \pm 0,86$	$7,43 \pm 1,02$
	% referenssistä	-	99,5
20	P	-	0,9388

* plasman maksimipitoisuus

** plasman profiilikäyrän alle jäävä ala

*** plasmapiikin maksimin aika

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä hitaasti vapauttavan koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että etodolakia sekoitetaan kantaja-perusaineen ja vapautumisnopeutta modifioivan aineen kanssa, jolloin kantaja-perusaine on hydroksi-propyyylimetyyliselluloosa seoksena etyyliiselluloosan kanssa, jota on 15 - 28 paino-% kantaja-perusaineesta, ja hydroksipropyyylimetyyliselluloosan hydroksipropoksyylisisältö on 7,0 - 8,6 paino-%, metoksyylisisältö 19 - 24 paino-%, 2-%:isen vesipitoisen liuoksen viskositeetti on 80 - 120 mPa.s ja keskimääräinen molekyylipaino on alle 50 000, jolloin vapautumista modifioiva aine on tehokas määrä fysiologisesti hyväksyttävää puskurihappoa, puskurihapon suolaa tai niiden seos, ja että seos muotoillaan ja puristetaan kiinteäksi annosyksikkömuodoksi, jolla on säännöllinen ja pitkittynyt vapautumismuoto sitä annettaessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautumisnopeutta modifioivana aineena käytetään natriumdivetyfosfaattia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kantaja-perusainetta käytetään 18 - 30 paino-% kiinteästä annosyksikkömuodosta.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kantaja-perusainetta käytetään 21 - 26,4 paino-% kiinteästä annosmuodosta.

5. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että etyyliiselluloosan painosuhte hydroksipropyyylimetyyliselluloosaan annosyksikköformulaatioissa on 1 : 3,2 - 1 : 4,3.

6. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään hydroksipropyyylimetyyliselluloosaa, jonka hydroksipropyyliisisältö on 7,5 - 8,0 paino-%.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en komposition med fördröjd utlösning, k ä n n e t e c k n a t därav, att etodolac blandas med ett bärarbasmaterial och ett 5 ämne som modifierar utlösningshastigheten, varvid bärarbasmaterialiet är hydroxipropylmetylcellulosa i blandning med etylcellulosa, som utgör 15 - 28 vikt-% av bärarbasmaterialiet, och hydroxipropylmetylcellulosan har ett hydroxi- 10 propoxylinnehåll på 7,0- 8,6 vikt-%, ett metoxylinnehåll på 19 - 24 vikt-%, viskositeten hos en 2-%:ig vattenlösning är 80 - 120 mPa.s och medelmolekylvikten är mindre än 50 000, varvid ämnet som modifierar utlösningshastigheten utgörs av 15 en effektiv mängd av en fysiologiskt acceptabel buffertsyra, buffertsyrasalt, eller en blandning därav, och av att blandningen formas och pressas till en fast enhetsdosform, vilken har ett regelbundet och fördröjt utlösningssmönster vid administration.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som ämne som modifierar utlösningshastigheten använder natriumdivätefosfat. 20

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att det man använder 18 -30 vikt-% bärarbasmaterial av den fasta enhetsdosformen.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder 21 - 26,4 vikt-% bärarbasmaterial av den fasta enhetsdosformen. 25

5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet mellan etylcellulosan och hydroxipropylmetylcellulosan i enhetsdosformulationen är 1 : 3,2 - 1 : 4,3. 30

6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder hydroxipropylmetylcellulosa vars hydroxipropoxyl- 35 innehåll är 7,5 - 8,0 vikt-%.

FIG 1
ETODOLAK SR 200 mg
LIUKENEMINEN/HP:n VAIKUTUS

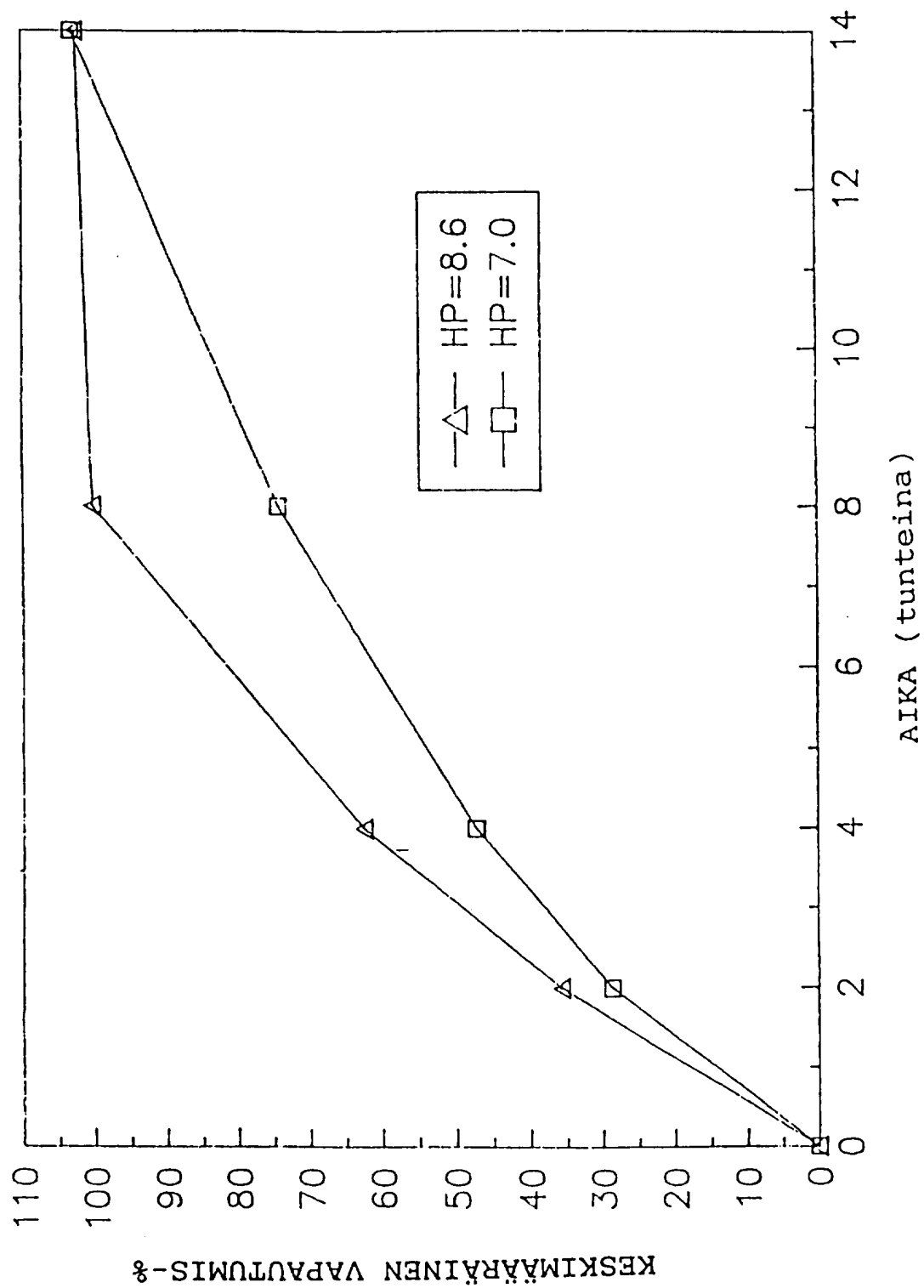


FIG 3
ETODOLAK SR 600 mg
LIUKENEMINEN/HP:n VAIKUTUS

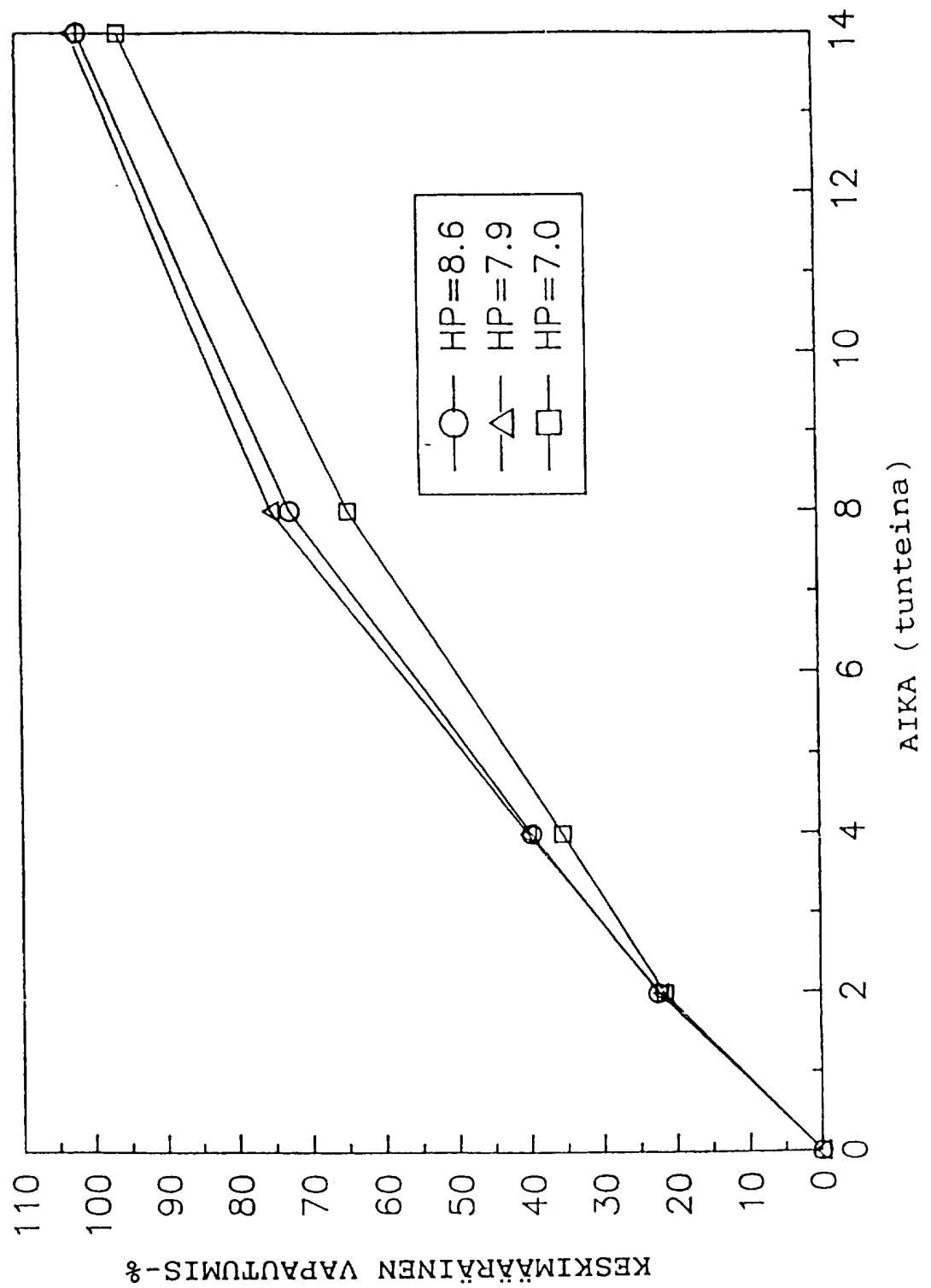


FIG 4

