



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333360

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20101070	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.05.27 PCT/US1999/011920
(22)	Inng.dag	2010.07.27	(85)	Videreføringssdag	2010.07.27
(24)	Løpedag	1999.05.27	(30)	Prioritet	1998.06.03, US, 60/087,787
(41)	Alm.tilgj	2001.02.05			
(45)	Meddelt	2013.05.13			
(62)	Avdelt fra	20006007, med inndato 2000.11.28			
(73)	Innehaver	Alza Corp, P O Box 7210, US-CA94039-7210 MOUNTAIN VIEW, USA			
(72)	Oppfinner	Andrew C Lam, 56 Baypark Circle, US-CA94080 SAN FRANCISCO, USA Atul Devdatt Ayer, 931 Bautista Court, US-CA94303 PALO ALTO, USA Jeri Dawn Wright, 11305 Rolling Hills Drive, US-CA94568 DUBLIN, USA Carol A Christopher, 2638 Belmont Canyon Road, US-CA94002 BELMONT, USA Diane R Guinta, 3588 Arbutus Avenue, US-CA94303 PALO ALTO, USA Suneel K Gupta, 1331 Elsona Drive, US-CA94087 SUNNYVALE, USA Lawrence G Hamel, 1215 Arbor Court, US-CA94040 MOUNTAIN VIEW, USA Zahedeh Hatamkhany, 652 Villa Centre Way, US-CA95128 SAN JOSE, USA Samuel R Saks, 2404 Hillside Drive, US-CA94010 BURLINGAME, USA Padmaja Shivanand, 870 East el Camino Real #44, US-CA94040 MOUNTAIN VIEW, USA Richard G Weyers, 1487 Fallen Leaf Lane, US-CA94024 LOS ALTOS, USA			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge			

(54)	Benevnelse	Doseringsform til dosering av et medikament, samt anvendelse.		
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9806380 A2 WO 9814168 A2		
(57)	Sammendrag			

Det omtales fremgangsmåter og anordninger for å opprettholde en ønsket terapeutisk medikamentvirkning over et forlenget terapitidsrom. Særlig frembringes det orale doseringsformer som frigir medikament i den gastrointestinale kanal ved en stigende frigivningshastighet over et forlenget tidsrom. Doseringsformene kan dessuten omfatte en medikamentdose som frigis umiddelbart.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

1. Oppfinnelsen område.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en oral
5 doseringsform for effektiv behandling av konsentrasjons-
sviktlidelse (ADD) eller konsentrasjonssvikt med hyper-
aktive tilstander (ADHD) i et subjekt samt en anvendelse av
doseringsformen.

Anordningen og anvendelsen er egnet for å opprettholde
10 en ønsket terapeutisk medikamentvirkning over et forlenget
terapitidsrom. Særlig vedrører oppfinnelsen anvendelser og
anordninger som frembringer medikamentfrigivelse i den
gastrointestinale kanal med en økende frigivelseshastighet
over et forlenget tidsrom. På denne måte frigis
15 medikamentet ved en økende hastighet over en del av
medikamentets administreringstidsrom som er tilstrekkelig
til å opprettholde en ønsket terapeutisk medikamentvirkning
over et forlenget terapitidsrom.

20 2. Beskrivelse av relatert teknologi innbefattende
informasjon inngitt i samsvar med 37 CFR 1.97 og 1.98

Et medikament må, for å kunne frembringe sin
farmakologiske virkning, gjøres tilgjengelig i passende
konsentrasjoner ved virkningsstedet i kroppen. Denne
25 tilgjengelighet påvirkes av et stort antall faktorer
innbefattende den medikamentmengde som administreres,
størrelsen og hastigheten hvormed medikamentet absorberes
fra sitt administreringsområde, dets distribusjon, binding
eller lokalisering i vevet, dets biotransformasjon og dets
30 ekskresjon. En vanlig anvendt indikator på medikament-
tilgjengelighet er konsentrasjonen av medikamentet som
oppnås i blod eller plasma, eller andre aktuelle kropps-
fluider eller vev, hos en pasient etter at medikamentet er
administrert. Hensiktsmessig kan denne konsentrasjonen
35 betegnes som »plasmamedikamentkonsentrasjon» og som i det
etterfølgende skal regnes som å inkludere den medikament-
konsentrasjon som måles i et aktuelt kroppsfluid eller vev.
Målinger av plasmamedikamentkonsentrasjon gir svært nyttig

informasjon innbefattende, for eksempel, komparativ informasjon med hensyn til forskjellige doseringer av medikamentformer og/eller ulike rutiner for medikamentadministrering. Dessuten er ulike medikamentvirkninger innbefattende både ønskede farmakologiske virkninger, dvs. terapeutiske medikamentvirkninger, og uønskede farmakologiske virkninger, dvs. bivirkninger, blitt korrelert med spesifikke medikamentkonsentrasjoner i plasma eller områder for medikamentkonsentrasjoner i plasma.

10 For oralt administrerte doseringsformer av medikament, skjer absorpsjonen i den gastrointestinale kanal («g.i.») og den påvirkes av mange faktorer innbefattende fysiokjemiske egenskaper og lokalt mikromiljø, så som overflateareal, blodstrøm og membranegenskaper (som kan variere betydelig i ulike deler av g.i.-trakten), medikamentenhetens fysiokjemiske egenskaper, medikamentkonsentrasjon, nærvær og aktiviteten av de medikamentspesifikke transportmekanismer, etc. En viktig faktor for absorpsjonshastigheten til et legemiddel som administreres som en oral doseringsform, er hastigheten hvorved medikamentet frigis fra doseringsformen. Avgivelseshastigheter for medikament i orale doseringsformer måles vanligvis som en in vitro oppløsningshastighet, dvs. en mengde medikament som frigis fra doseringsformen per tidsenhet.

25 Konvensjonelle orale doseringsformer kan beskrives som umiddelbart frigivende som følge av at stort sett hele medikamentdosen generelt frigis fra doseringsformen i løpet av et svært kort tidsrom, for eksempel i løpet av minutter, etter administreringen. Etter hvert som denne dose av frigitt medikament absorberes, stiger medikamentkonsentrasjonen i plasmaet vanligvis hurtig til en maksimal eller toppkonsentrasjon og avtar deretter etter hvert som medikamentet distribueres, bindes eller lokaliseres i vev, biotransformeres og/eller utskilles. Tidsrommet for dette fallet varierer for forskjellige medikamenter og avhenger av mange faktorer, men tidsrommet vil være karakteristisk for et gitt medikament. Under en gitt del av dette tidsrom hvor plasmamedikamentkonsentrasjonen stiger, topper seg og

avtar, utøver medikamentet generelt sin terapeutiske virkning, dvs. at plasmamedikamentkonsentrasjonen oppnår eller overskrider en effektiv konsentrasjon. På et gitt tidspunkt i løpet av dette tidsrom, forsvinner dessuten de
5 terapeutiske virkninger, dvs. når plasmamedikamentkonsentrasjonen synker til et nivå som er under en effektiv konsentrasjon. Dessuten hender det ofte at i løpet av en del av det tidsrom rundt det tidsrom hvor toppkonsentrasjonen oppnås, dvs. når plasmamedikamentkonsentrasjonen har
10 sin høyeste verdi, at uønskede bivirkninger kan være tydelige.

I lys av det ovenstående skal det forstås at en vedvarende medikamenteffektivitet skjer i det tidsrom hvor plasmamedikamentkonsentrasjonen er innenfor det effektive
15 plasmamedikamentkonsentrasjonsområdet. Som følge av at plasmamedikamentkonsentrasjonen avtar over tid, må det imidlertid administreres et antall doseringer av doseringsformer som umiddelbart avgir medikament ved passende tidsrom for å sikre at plasmamedikamentkonsentrasjonen
20 opprettholdes i eller, igjen stiger til det virkningsfulle konsentrasjonsområde. Samtidig er det imidlertid behov for å unngå eller minimalisere plasmamedikamentkonsentrasjoner som stiger til, og/eller som opprettholdes for lenge innenfor de høyere områder hvor bivirkninger blir tydelige.
25 Følgelig må det for mange medikamenter administreres multiple separate doser av doseringsformen som umiddelbart frigir medikament ved passende intervaller for å opprettholde en tilfredsstillende balanse mellom ønskede og uønskede farmakologiske virkninger over et forlenget
30 terapitidsrom.

Et stort arbeid for å forbedre medikamentterapien, har blitt rettet mot dette å frembringe orale medikamentdoseringsformer som ikke umiddelbart frigir medikamentet og som påvirker absorpsjonen av medikamentet primært ved å
35 endre medikamentets avgivelseshastighet fra doseringsformen. Eksempler på slike avgivelsessystemer med ikke umiddelbar avgivelse innbefatter systemer med forsinket avgivelse og langvarig avgivelse. Doseringsformer med

langvarig avgivelse frigir generelt medikamentet over et forlenget tidsrom sammenlignet med doseringsformer hvor medikamentet frigis umiddelbart. Innenfor teknikkens stilling er det kjent mange tilnærminger til dette å frembringe langvarig frigivelse av medikamenter fra orale doseringsformer. Disse forskjellige tilnærmelsene innbefatter for eksempel diffusjonssystemer så som reservoar-anordninger og matriseanordninger, oppløsningssystemer så som innkapslede oppløsningssystemer (innbefattende for eksempel korttidsvirkende piller (tiny time pills) og matriseoppløsningssystemer, kombinerte diffusjons/ oppløsningssystemer, osmosesystemer og ionebytter harpikssystemer som beskrevet i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1990 utg., sider 1682-1685.

Det antas å være særlig ønskelig å frembringe orale doseringsformer for forlenget frigivelse som gir en medikamentfrigivelse med en stort sett konstant avgivelses-hastighet over et forlenget tidsrom. På denne måte stiger, for mange legemidler, plasmamedikamentkonsentrasjonen innledningsvis i et kort tidsrom når medikamentfrigivelsen starter og opprettholdes deretter stort sett konstant over et lengre tidsrom når medikamentavgivelsen fortsetter med en konstant hastighet. For mange medikamenter samsvarer denne stort sett konstante plasmamedikamentkonsentrasjon med den stort sett konstante medikamentvirkning over et forlenget terapitidsrom. Dessuten, som følge av at man unngår en initiell relativt høy øvre plasmamedikament-konsentrasjon, kan bivirkninger utgjøre et mindre problem. Følgelig innbefatter fordelene med de konstant frigivende doseringsformer at antallet doseringer av et medikament som trenger å administreres over et tidsrom, kan nedsettes, og det gir en bedre balanse mellom medikamentets ønskede og uønskede farmakologiske virkninger.

Særlig har osmotiske doseringsformer vært spesielt vellykkede i dette å frembringe konstant frigivelse av medikament over forlengede tidsrom. Osmotiske doseringsformer utnytter generelt osmotisk trykk for å generere en drivende kraft for å suge fluid inn i et kammer som dannes

i det minste delvis av en semipermeabel vegg som tillater fri diffusjon av fluid, men ikke medikament eller osmotiske midler dersom slike er tilstede. Det kan oppnås en stort sett konstant medikamentavgivelseshastighet ved å

5 konstruere systemet til å frembringe et relativt konstant osmotisk trykk og som omfatter hensiktsmessige utløpsanordninger for medikamentformuleringen slik at medikamentformuleringen kan frigis ved en hastighet som motsvarer hastigheten hvormed fluidet suges inn som et resultat av

10 det stort sett konstante osmotiske trykk. En betydelig fordel med osmotiske systemer er at funksjonen er pH-uavhengig og fortsetter derfor ved den osmotisk bestemte hastighet gjennom hele det forlengede tidsrom selv når doseringsformen føres gjennom den gastrointestinale kanal

15 og møter ulike mikromiljøer som kan ha betydelig ulike pH-verdier.

Innenfor teknikkens stilling er det kjent overraskende enkle men meget effektive osmotiske anordninger som omfatter medikament i en blanding med eksipienter, eventuelt

20 innbefattende en osmotisk aktiv komponent eller komponenter, inne i kammeret. Selv om de er virkningsfulle for mange medikamenter, avtar frigivelseshastigheten fra disse anordninger over tid og en fullstendig frigivelse av medikamentmengden skjer ikke ofte. En mer sofistisert type

25 osmotisk anordning omfatter to komponentsjikt inne i kammeret dannet av den semipermeable vegg. Et komponentsjikt omfatter medikament i en blanding med eksipienter, eventuelt innbefattende osmotisk aktiv komponent eller aktive komponenter, som vil danne en avgivbar medikament-

30 formulering inne i kammeret og det andre komponentsjikt omfatter osmotisk aktiv komponent eller komponenter men inneholder ikke medikament. Den eller de osmotisk aktive komponenter i det andre komponentsjikt omfatter typisk osmopolymere som har relativt høye molekylvekter og som

35 oppviser svelling etter hvert som fluid trekkes inn slik at frigivelsen av disse komponenter gjennom medikamentformuleringsutløpsanordningen ikke vil skje. Det andre komponentsjikt betegnes som et »skyv«-sjikt siden osmo-

polymeren eller polymerene, etter hvert som fluid trekkes inn, sveller og skyver mot den avgivbare medikamentformulering i det første komponentsjikt for således å lette frigivelsen av medikamentformuleringen ved en stort sett

5 konstant hastighet. De ovenfor beskrevne anordninger er kjent for eksempel fra de følgende US patenter tilhørende Alza Corporation: 4327725; 4612008; 4783337 og 5082668 idet det skal refereres til hver av disse.

WO 98/06380 omhandler en doseringsenhet beregnet for å

10 administrere et legemiddel i økende dose over tid omfattende et laminat hvor de forskjellige sjiktene inneholder ulike mengder av legemiddel. Sjiktene er omgitt av en semi-permeabel vegg som har en åpning hvor legemiddel kan slippe ut.

15 Også WO 98/14168 omhandler en doseringsenhet som er beregnet på å administrere et legemiddel i økende dose over tid. Doseringsenheten omfatter en gelmatriks inneholdende multiple piller som avgir en første legemiddeldose og deretter en økende dose av legemiddel over tid, eller flere

20 sjikt, hvor hvert av sjiktene har en økende dose av legemiddel, eller en konsentrasjonsgradient av legemiddel belagt fra en lav til en høy dose på et polymersubstrat.

Selv om doseringsformer med konstant frigivelse har vist seg å være virkningsfulle for mange forskjellige

25 medikamentterapier, finnes det kliniske situasjoner hvor disse ikke har vært helt tilfredsstillende. Det har vist seg at for enkelte pasienter som behandles med konstantavgivende doseringsformer for enkelte tilstander eller sykdommer, avtar den terapeutiske virkningsgrad for

30 medikamentet i tidsrom før avslutningen av den ønskede terapiperiode trass i at det ble opprettholdt en stort sett konstant medikamentfrigivelse som ble forventet å skulle frembringe en fortsatt virkning. Følgelig er det fortsatt et behov for å frembringe fremgangsmåter og anordninger for

35 å opprettholde en ønsket terapeutisk medikamentvirkning over et ønsket forlenget terapitidsrom så lenge doseringsformer for vedvarende frigivelse som frigir medikament ved

en stort sett konstant hastighet over et forlenget tidsrom, ikke fungerer tilfredsstillende.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

5

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en oral doseringsform for effektiv behandling av konsentrasjons-
sviktlidelse (ADD) eller konsentrasjonssvikt med hyper-
aktive tilstander (ADHD) i et subjekt. Doseringsformen er
10 kjennetegnet ved at den har en tosjikts langstrakt
komprimert tablettkjerne (LCT) inkluderende:

et første bestanddelsjikt omfattende en
vedvarende frigivelsesporasjon omfattende metyl-
fenidat eller et farmasøytisk akseptabelt salt
15 derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, og

et andre skyvsjikt omfattende en fluid-
eksponderbar osmopolymer og eksipienter,

20 og hvori nevnte to sjikt er i et kammer som dannes av en
semipermeabel membran og har utløpsorganer for avgivelse av
medikament fra kammeret, og hvori en umiddelbar fri-
givelsesporasjon omfattende metylfenidat eller et farma-
søytisk akseptabelt salt derav, er påført på overflaten av
25 den semipermeable membranen, og hvori nevnte doseringsform
frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon
av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt
derav fra 2,5 timer etter administrasjon til 5,5 timer
etter administrasjon.

30

Nevnte første bestanddelsjikt kan omfatte poly(etylen)oksid
av antallsmidlere molekylvekt 200000 og hvori nevnte andre
skyvsjikt omfatter poly(etylen)oksid av antallsmidlere
molekylvekt 7000000.

35

Nevnte skyvsjikt kan omfatte et osmmiddel.

Nevnte osmmiddel kan være natriumklorid.

Fortrinnsvis frembringer nevnte doseringsform en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav opp til 5,5 timer etter administrasjon.

Der er også foretrukket at nevnte doseringsform frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav opp til 6,5 timer etter administrasjon.

Videre er det foretrukket at nevnte doseringsform frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav opp til 8 timer etter administrasjon.

Videre er det foretrukket at nevnte doseringsform frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav fra 2,5 timer etter administrasjon til 6,5 timer etter administrasjon.

Det er også foretrukket at nevnte doseringsform frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav fra 2,5 timer etter administrasjon til 8 timer etter administrasjon.

Det er også foretrukket at nevnte doseringsform frembringer en blodplasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav som er større ved omtrent 8 timer etter administrasjon enn ved 2,5 timer etter administrasjon.

Nevnte porsjon for vedvarende frigivelse kan omfatte metylfenidathydroklorid.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en anvendelse av doseringsform ifølge et av de foregående avsnitt for fremstilling av et medikament for behandling av konsentrasjons-
sviktlidelse (ADD) eller konsentrasjonssvikt med hyper-
5 aktive tilstander (ADHD) i et subjekt.

Gjennom den foreliggende oppfinnelse muliggjøres en forbedret medikamentterapi for slike kliniske situasjoner hvor den terapeutiske virkningsgrad til en administrert medikamentterapi uventet synker i tidsperioder før avslut-
10 ningen av det tiltenkte terapitidsrom. Det har ifølge en forsøksvis klinisk situasjon overraskende vist seg at administrering av medikament ved en avgivelseshastighet som stiger, i stedet for å være stort sett konstant, over et forlenget tidsrom, frembrakte terapeutisk virkning som ikke
15 avtok før avslutningen av det forlengede terapitidsrom.

Med oppdagelsen av at administreringen av et medikament ved en avgivelseshastighet som i betydelig grad stiger, kan gi en forbedret medikamentterapi, oppstår det et behov for orale doseringsformer for vedvarende fri-
20 givelse som er tilpasset til å frembringe en slik avgivelseshastighet over et hensiktsmessig forlenget tidsrom. I den foreliggende oppfinnelse frembringes følgelig orale doseringsformer for vedvarende avgivelse som frembringer en økende medikamentavgivelseshastighet over et
25 forlenget tidsrom, fremgangsmåter til fremstilling av slike doseringsformer og anvendelser av slike doseringsformer for å opprettholde terapeutisk virkningsgrad i et ønsket forlenget terapitidsrom.

Det har overraskende vist seg at det kan frembringes
30 orale osmotiske doseringsformer som oppviser en økende medikamentavgivelseshastighet over et forlenget tidsrom. Særlig vedrører oppfinnelsen osmotiske doseringsformer som omfatter to sjikts tablettkjerner som er tilpasset til å frembringe økende medikamentavgivelseshastigheter over et
35 forlenget tidsrom. Dessuten, for å frembringe en initiell hurtig start på medikamentvirkningen, vedrører den foreliggende oppfinnelse også doseringsformer som i tillegg omfatter en medikamentdosering for umiddelbar frigivelse.

De tosjikts orale osmotiske doseringsformer ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter et første bestanddel sjikt, omfattende et utvalgt medikament og eksipienter for å danne en avgivbar medikamentbestanddel når den hydratiseres, og et andre skyvsjikt omfattende en fluidekspanderbar osmopolymer og eksipienter, som rommes i et kammer som dannes av en semipermeabel membran og omfatter utløpsorganer for avgivelse av medikament fra kammeret. De to sjiktene komprimeres til tosjikts tablettkjerner før den semipermeable membran påføres og det tilformes en egnet åpning for medikamentavgivelsen gjennom denne. Det er vesentlig at tosjikts tablettkjernene som omtales her, dannes når to komponentsjikt komprimeres sammen for å frembringe en langstrakt komprimert tablettkjerne («LCT») som har en kapselformet konstruksjon med et forskjellig sjikt i hver smalere ende.

Kombinasjonen av trekk innbefattende de osmotiske egenskaper til komponentsjiktene, fluidflukseegenskapene til den semipermeable membran og konstruksjonen av tablettkjernen sikrer at medikamentet frigis ved en stigende hastighet over et forlenget tidsrom. Ifølge en foretrukket utførelse frembringes det en tilstrekkelig aktivitet i skyvsjiktet ved anvendelse av en relativt høy konsentrasjon (i det minste ca. 35%) av en osmotisk virkningsfull løsning, eller et osmmiddel, så som natriumklorid. Dessuten inkluderes fortrinnsvis sorbitol i det første komponentsjikt.

De tre sjikts orale osmotiske doseringsformer som også beskrives i sammenheng med den foreliggende oppfinnelse innbefatter en ny tresjikts tablettkjerne som er omsluttet av en semipermeabel membran og som omfatter en egnet utløpsinnretning for frigivelse av medikamentformuleringen gjennom den semipermeable membran. Den nye tresjikts tablettkjerne omfatter et første medikamentholdig sjikt, et andre medikamentholdig sjikt og et tredje skyvsjikt. I funksjon frigis medikament, ved samvirkning mellom doseringsformkomponentene, suksessivt fra det første medikamentholdige sjikt og deretter fra det andre

medikamentholdige sjikt. Det har vist seg at en medikamentkonsentrasjonsgradient letter oppnåelsen av en økende medikamentfrigivelseshastighet over et forlenget tidsrom. Følgelig kan de andre eksipienter i de medikament-

5 holdige sjikt varieres mer fleksibelt og reguleres for andre formål, så som hva som er fremstillingsmessig hensiktsmessig og farmasøytisk tiltalende. På denne måte kan det på en pålitelig og effektiv måte fremstilles doseringsformer som oppviser pålitelig medikamentavgivelse,

10 og som har den ønskede vedvarende og stigende avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom.

Det foretrekkes å anvende den såkalte LCT-kjernekonstruksjon som beskrevet ovenfor, for å forbedre hydratiseringen av tresjiktskjernen. Dessuten inkluderes det

15 fortrinnsvis et fluksfremmende middel i det semipermeable veggmateriale. Kombinasjonen av trekk innbefattende LCT-tresjiktskjernekonstruksjonen gir en hensiktsmessig medikamentkonsentrasjonsgradient mellom de første og andre komponentsjikt, de osmotiske egenskapene til komponent-

20 sjiktene og fluidflukseegenskapene til den semipermeable membran, den ønskede økte medikamentavgivelseshastighet over et forlenget tidsrom.

Det finnes et stort antall kliniske situasjoner og medikamentterapi som kan forbedres ved anvendelse av

25 doseringsformene som frembringer en vedvarende og stigende avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom. Eksempler på doseringsformer som er beskrevet her, innbefatter CNS-virkende medikamenter og kardiovaskulært virkende medikamenter. En fagkyndig på dette området vil forstå at

30 oppfinnelsen kan anvendes i forbindelse med mange medikamenttyper og medikamentterapi. Eksempler på egnede medikamenttyper innbefatter, men er ikke begrenset til, antiinfektiva, analgesika, anestetika, antiartritika, antiastmatika, antikvulsanter, antidepressanter, anti-

35 diabetika, antidiarreler, antihistaminer, antiinflammatorier, antimigrenemidler, antineoplastika, anti-parkinsonismer, antipruritika, antipsykotika, antipyretika, antispasmodika, antikolinergika, sympatomimetika, kalsium-

kanalblokkere, betablokkere, antiarrytmika, antihypertensiva, ACE-inhibitorer, diuretika, vasodilatorer, dekongestanter, hormoner, hypnotika, immunosuppresiver, parasympatomimetika, prostaglandiner, proteiner, peptider, 5 sedativer og tranquiliserende midler.

Den kliniske situasjon som er beskrevet her som et eksempel innbefatter behandling av ADHD med metylfenidat-terapi. Følgelig vedrører den foreliggende oppfinnelse også fremstilling av orale doseringsformer for langvarig 10 avgivelse av metylfenidat og som frembringer en langvarig og stigende avgivelseshastighet av et medikament over et forlenget tidsrom.

Det har videre vist seg at orale doseringsformer for langvarig frigivelse av metylfenidat og som frembringer en 15 økende frigivelseshastighet av et medikament over et forlenget tidsrom, kan anvendes til å frembringe en effektiv ADHD-terapi en gang om dagen. Således vedrører den foreliggende oppfinnelse også en forbedring av medikamentterapi for ADHD ved at behovet for multiple daglige doseringer av 20 metylfenidat elimineres, samtidig som at det kan frembringes en terapeutisk virkning over hele dagen som kan sammenlignes med den terapeutiske virkning som frembringes ved hjelp av flere doseringer av metylfenidat som frigis umiddelbart.

25 De ovenfor beskrevne trekk og fordeler, så vel som andre trekk, vil bli tydeligere ut fra den etterfølgende detaljerte beskrivelse av oppfinnelsen og de etterfølgende patentkrav.

Selv om den foreliggende oppfinnelse er illustrert her 30 som eksempel ved hjelp av doseringsformer som inneholder spesifikke eksempelvis medikamenter, fremgangsmåte til fremstilling av slike doseringsformer og anvendelser av metylfenidatholdige doseringsformer for å frembringe et ønsket terapeutisk resultat, er oppfinnelsen ikke begrenset 35 av de eksempelvis utførelser. Oppfinnelsen dekker stort sett orale doseringsformer for langvarig frigivelse og som frembringer en stigende medikamentfrigivelseshastighet over et forlenget tidsrom, fremgangsmåter til fremstilling av

slike doseringsformer og anvendelser av slike doserings-
former for å opprettholde terapeutiske virkninger over et
ønsket forlenget terapitidsrom med hensyn til ethvert
ønsket medikament og medikamentterapi som vil være
5 selvsagt for en fagkyndig innenfor denne teknologi i lys av
den foreliggende beskrivelse.

KORT BESKRIVELSE AV ULIKE SNITT AV TEGNINGENE

Fig. 1 viser et tverrsnitt av en tosjikts osmotisk
10 doseringsform ifølge foreliggende oppfinnelse.

Fig. 2 viser et tverrsnitt av en tresjikts osmotisk
doseringsform, som i tillegg omfatter et overtrekk med et
øyeblikkelig frigjørbart medikament og estetisk tiltalende
overtrekk.

15 Fig. 3 viser en kurve som illustrerer mengden av
frigitt medikament over tid som beskrevet i eksempel 6.

Fig. 4 viser en grafisk fremstilling av plasma-
medikamentkonsentrasjonen over tid som oppnås etter
administrering av metylfenidat ifølge en eksperimentell kur
20 (åpne firkanter) og en standardkur (lukkede sirkler) som
beskrevet i eksempel 7.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Mange effektive medikamentterapi anvender orale
25 doseringsformer med umiddelbar frigivelse og som admini-
streres ved adskilte intervaller for å frembringe og opp-
rettholde en ønsket terapeutisk virkning over et forlenget
terapitidsrom. Dessuten er det kjent doseringsformer for
langvarig frigivelse for mange medikamenter, og særlig er
30 det kjent orale doseringsformer for konstant frigivelse.
Det finnes mange eksempler på effektive medikamentterapi
som anvender konstant frigjørende orale doseringsformer for
å frembringe en ønsket terapeutisk virkning over et for-
lenget terapitidsrom. I mange tilfeller gir disse medika-
35 menter fordeler sammenlignet med medikamentterapi som
anvender umiddelbart frigjørende orale doseringsformer
administrert ved adskilte tidsrom. Det finnes imidlertid
kliniske situasjoner hvor den konstant frigivende

doseringsform oppviser uventede nedganger i terapeutisk virkningsgrad ved tidsrom før avslutningen av det ønskede forlengede terapitidsrom.

Et eksempel på en klinisk situasjon hvor medikament-
5 terapi med orale medikamentdoseringsformer med langvarig frigivelse som frembringer en stort sett konstant frigivelseshastighet av medikamentet over et forlenget tidsrom, ikke har vært helt tilfredsstillende, gjelder anvendelse av medikamenter for å stimulere sentralnervesystemet (CNS) for behandling av forskjellige tilstander og
10 lidelser innbefattende konsentrasjonssvikt lidelse (ADD) og konsentrasjonssvikt med hyperaktive tilstander (ADHD). Disse lidelser er vanlige diagnoser hos barn men kan også forekomme hos voksne. Behandling av disse og andre fysiologiske tilstander med CNS-stimulerende medikamenter har en
15 lang historie. For ca. 25 år siden erstattet metylfenidat amfetamin som det primære stimuleringsmiddel som ble foreskrevet til behandling av ADHD hos barn.

Metylfenidatterapi hos barn med ADHD har vært gjenstand for omfattende studier og virkningen og sikkerheten med denne behandling er veletablert. Metylfenidatterapien har også vist seg å være svært effektiv til å redusere symptomene til hyperaktivitet, ukonsentrasjon og impulsivitet hos barn med ADHD. Formålet med medikament-
25 terapien er å kontrollere adferdssymptomene om dagen når pasientene er på skolen eller på andre måter involvert i aktiviteter hvor systemkontroll hjelper pasientens evne til å lære og/eller på annen positiv måte, og til å delta i aktiviteter. Som følge av bekymring med hensyn til bivirkninger avsluttes imidlertid medikamentterapien typisk over
30 minst en del av kvelden og om natten hos de fleste pasienter. Avhengig av de bestemte omstendigheter rundt hver pasient, kan medikamentterapien fortsette eller avbrytes også i helgene.

35 Ved behandlingen anvendes det vanligvis umiddelbart frigjørbar metylfenidat som administreres to eller tre ganger om dagen. Av forskjellige grunner opplever pasienter ofte vanskeligheter med å følge administreringsplanen. Som

følge av muligheten for misbruk, er metylfenidat en kontrollert substans og følgelig er det en spesiell bekymring med hensyn til adgangen til medikament. Denne doseringsplanen krever vanligvis at minst en dose 5 administreres i løpet av skoledagen og, som en regel, tillates ikke barna selv å administrere medikamentet på skolen. Av denne grunn overtar vanligvis autorisert skolepersonell generelt ansvaret for administreringen av medikamentet til barn i skoletiden. Imidlertid reiser denne tilnærming 10 nærmelse problemstillinger som gjelder privatlivets fred når det gjelder medisin og muligheten for at barnet stigmatiseres av sine klassekamerater. Dessuten kompliseres dette av at transporten, lagringen og leveringen av medikamentet typisk må dokumenteres og/eller overvåkes, og 15 timeplanene til de forskjellige involverte, det vil si barnet, lærerne og skolens autoriserte personell må koordineres og akkomoderes. Et uheldig resultat er at dosene kan bli gitt sent eller glemmes noe som fører til at terapien får nedsatt virkning.

20 Av alle de årsaker som er nevnt ovenfor, vil det være tydelig at en oral doseringsform for langvarig frigivelse av metylfenidat som kan frembringe en stort sett konstant medikamentfrigivelse over et forlenget tidsrom for derved å eliminere behovet for doseringsadministrering på skolen, 25 vil utgjøre en velkommen forbedring. I virkeligheten har slike doseringsformer for langvarig frigivelse av metylfenidat vært kommersielt tilgjengelige i flere år. Kliniske erfaringer med denne doseringsform har imidlertid vært skuffende som følge av at adferdssymptomene hos pasienter 30 som tar doseringsformer med kontrollert frigivelse, er mindre velkontrollert senere på dagen sammenlignet med de pasienter som tar flere doser av doseringsformer som gir en umiddelbar frigivelse. Dessuten er den langsommere start på virkningen av doseringsformen med kontrollert frigivelse, 35 sammenlignet med doseringsformen som umiddelbart frigir medikament, utilfredsstillende for mange pasienter.

Det har overraskende vist seg at administrering av metylfenidat med en frigivelseshastighet som stiger

vesentlig, i stedet for at den er stort sett konstant, over et forlenget tidsrom kan gi en terapeutisk virkning som tilsvarer den virkning som oppnås med flere doser av doseringsformer som umiddelbart frigir metylfenidat.

5 Detaljer med denne oppdagelse er omtalt i samtidige US patentsøknad 910.593 av 31. juli 1997, hvorfra den foreliggende søknad er en continuation-in-part søknad. For kort å gjennomgå denne ble det i et klinisk studium gjennomført en sammenligning av adferd, konsentrasjon og
10 kognitiv virkning av placebo og administrert metylfenidat ifølge tre forskjellige opplegg for frigivelseshastigheten, det vil si umiddelbar frigivelse, konstant frigivelse og stigende frigivelse. Det umiddelbart frigitte metylfenidat ble administrert som to innbyrdes adskilte doseringer.
15 Konstant frigivelseskuren ble administrert som en initiell doseringsmengde med den gjenværende totalmengde administrert i like, mindre doseringer ved tett adskilte tidsintervaller som forløp forbi administreringstidsrommet for den andre umiddelbart frigitte dose. Kuren med stigende
20 frigivelse ble administrert som en initiell doseringsmengde med den gjenværende totale mengde administrert i økende små doseringer ved tett adskilte tidsrom som forløp utover administreringstiden for den andre umiddelbart frigjørbare dosering.

25 Under dette studium ble det observert at kuren med konstant frigivelse hadde nedsatt klinisk virkningsgrad sammenlignet med kuren med umiddelbar frigivelse ved evalueringstidsrommet etter administrering av den andre umiddelbart frigjørende dosering. På den andre side
30 demonstrerte kuren med økende frigivelse sammenlignbare kliniske virkninger med kuren for umiddelbar frigivelse under disse evalueringstidsrom. Således unngikk kuren med stigende frigivelse nedgangen i terapeutisk virkning som viser seg ved kuren med konstant frigivelse i de senere
35 tidsrom av den forlengede terapiperiode.

Selv om man ikke skal komme med noen påstand når det gjelder mekanismen eller mekanismene til virkningen ifølge den foreliggende oppfinnelse, skal det bemerkes at

utviklingen av akutt toleranse for metylfenidat har vært foreslått som en forklaring på den utilfredsstillende nedgang i den terapeutiske virkningsgrad som har blitt observert i enkelte tilfeller. Støtte for denne teori ble demonstrert i en andre klinisk studie hvor nedgangen i virkningsgraden til metylfenidat ble observert over en forlenget terapiperiode både når det ble anvendt en kur med konstant frigivelse så vel som når det ble administrert innbyrdes tidsmessig svært tette doseringer av doseringsformer med umiddelbar frigivelse av metylfenidat. En kur med økende frigivelse viste seg imidlertid å opprettholde terapeutisk virkning over hele den forlengede terapiperiode.

Med den oppdagelse at medikamentvirkning over en forlenget terapiperiode kan forbedres i enkelte tilfeller med administreringen av medikament med en økende frigivelseshastighet over et forlenget tidsrom, er det oppstått et behov for orale doseringsformer for langvarig frigivelse og som er tilpasset til å frembringe en slik frigivelseshastighet. Ifølge et aspekt ved den foreliggende oppfinnelse har det overraskende vist seg at tosjikts orale osmotiske doseringsformer kan tilpasses til å tilfredsstille dette behov. Det har også overraskende vist seg at oral osmotiske doseringsformer for langvarig frigivelse og som omfatter tresjiktskjerner, kan fremstilles idet de også frembringer langvarig frigivelse av medikamentformuleringer ved en økende hastighet over et forlenget tidsrom.

Som det tidligere er kjent krever osmotiske doseringsformer som omfatter komprimerte tablettkjerner et kort tidsrom etter administreringen hvor det hydratiseres tilstrekkelig til å starte frigjøringen av medikament. I enkelte medikamentterapi er en forsinkelse i den umiddelbare medikamentfrigivelse ikke tilfredsstillende. Dette problem overvinnes ved tilsats av en initie medikamentdose som tilføres i form av et umiddelbart frigjørende overtrekk som er påført på overflaten til den semipermeable membranen. Ifølge beskrevne utførelser av den foreliggende oppfinnelse slik det omtales her, påføres et

slikt umiddelbart avgivbart medikamentovertrekk på overflaten av de tosjikts eller tresjikts osmotiske doseringsformer.

For formålet ved den foreliggende beskrivelse gjelder
5 følgende definisjoner: Det er tydelig og hensiktsmessig å
anvende konvensjonen hvor man bestemmer tiden for
medikamentadministreringen som null timer ($t=0$ timer) og
tidspunktene etter administreringen i form av hensikts-
messige tidsenheter, for eksempel $t=30$ minutter eller $t=2$
10 timer, etc.

Slik det anvendes her betegner begrepet medikament
generelt en farmakologisk aktiv substans som, når den gis i
en levende organisme, produserer en ønsket, vanligvis en
fordelaktig, virkning. Medikamentbestanddeler anvendes
15 generelt klinisk i form av farmasøytisk akseptable salter
derav. Dessuten oppviser enkelte medikamentbestanddeler
speilvendte former (kiralitet) og har således flere enn en
optisk isomer. Som følge av at ulike optiske isomerer kan
oppvise forskjellige farmakologiske virkninger, kan det
20 være fordelaktig å anvende en stort sett ren form av en
optisk isomer av et medikament, eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav. Følgelig refererer betegnelsen
medikament til en klinisk anvendelig form av en medikament-
bestanddel innbefattende et farmasøytisk akseptabelt salt
25 derav og innbefattende en hovedsakelig ren isomer av
medikamentbestanddelen og et farmasøytisk akseptabelt salt
derav. Selv om det er representert et begrenset antall
medikamenter i de eksempelvis utførelser her, skal
oppfinnelsen ikke begrenses til de eksempelvis utførelser,
30 men skal fullt ut kunne være anvendelig på ethvert egnet
medikament slik det vil forstås av en fagkyndig på området.

Mengden medikament som innbefattes i doseringsformen
ifølge den foreliggende oppfinnelse varierer avhengig av
det bestemte medikament, den terapeutiske indikasjon og det
35 ønskede administreringstidsrom, for eksempel hver 12. time,
hver 24. time etc. Avhengig av dosen av medikament som er
ønskelig å administrere, kan det administreres en eller
flere doseringsformer.

Et medikaments avgivelseshastighet betegner mengden av medikamentet som frigis fra en doseringsform per tidsenhet, for eksempel milligram av medikament frigitt per time (mg/t). Medikamentavgivelseshastigheter beregnes under
5 testbetingelser i form av in vitro doseringsformopløsning slik det er kjent. Slik det anvendes her betegner medikamentfrigivelseshastighet som oppnås ved et spesifikt tidspunkt etter administrering, den in vitro medikamentavgivelseshastighet som oppnås ved det spesifikke tidspunkt
10 etter implementeringen av en passende oppløsningstest. Oppløsningstesten som ble anvendt ved eksemplene som er beskrevet her, blir gjennomført på doseringsformer plassert i en metallspoleprøveholder festet til et USP type VII badindekser og neddykket i ca. 50 ml surgjort vann (pH=3)
15 brakt til likevekt i et vannbad for konstant temperatur ved 37°C. Alikvoter av frigivelseshastighetsløsninger ble injisert i et kromatografisk system for å kvantifisere mengdene av medikament frigjort under testintervallene.

En vanlig anvendt referansemåling for evaluering av
20 medikamentfrigivelse fra orale doseringsformer gjelder tiden hvormed 90% av medikamentet i en doseringsform er frigitt. Denne måling betegnes som doseringsformens »T₉₀».

En umiddelbart frigitt dosering av et medikament betegner en dosering som stort sett fullstendig frigis
25 innen et tidsrom på ca. 1 time eller mindre, og fortrinnsvis innen ca. 30 minutter eller mindre. En umiddelbart frigitt dosering av medikament påført som et belegg på overflaten av en doseringsform, slik det anvendes her, betegner en medikamentdose preparert i en hensiktsmessig
30 farmasøytisk akseptabel bærer for å danne en beleggløsning som vil løses opp hurtig ved administreringen for derved å frembringe en umiddelbar frigivelse av medikamentdoseringen. Slik det er vel kjent kan slike medikamentovertrekk for umiddelbar frigivelse inneholde det samme eller
35 et forskjellig medikament eller medikamenter som rommes i den underliggende doseringsform.

En periodisk avgivelseshastighet betegner mengden av medikament som frigis fra en doseringsform i løpet av et

spesifikt periodisk intervall slik det er bestemt ved avslutningen av det spesifikke periodiske intervall, det vil si ved hvert periodisk intervall når det gjennomføres en bestemmelse, idet medikamentmengden frigitt representerer den periodiske frigivelseshastighet under det periodiske intervall. For eksempel representerer medikamentmengden som frigis som bestemt ved $t=1$ time, den periodiske frigivelseshastighet fra doseringsformen i løpet av den første time etter administreringen, og mengden av medikament som er frigitt som bestemt ved $t=2$ timer representerer den periodiske frigivelseshastighet i løpet av den andre time etter administreringen, etc.

En økende avgivelseshastighet betegner en periodisk avgivelseshastighet som øker utover den umiddelbart forutgående periodiske avgivelseshastighet, hvor de periodiske intervaller er de samme. For eksempel, når mengden av medikament som frigis fra en doseringsform måles i timeintervaller og mengden frigitt medikament i løpet av den 5. time etter administrering (bestemt ved $t=5$ timer) er høyere enn mengden medikament frigitt fra doseringsformen i løpet av den fjerde time etter administrering (bestemt ved $t=4$ timer), har det skjedd en økende avgivelseshastighet fra den fjerde time til den femte time.

Det skal forstås at den første målte periodiske avgivelseshastighet, for eksempel den periodiske avgivelseshastighet ved $t=1$ time (ellers lik 0), alltid vil være høyere enn avgivelseshastigheten i løpet av det forutgående tidsrom, for eksempel timen før doseringsformen ble administrert, og således vil den første periodiske avgivelseshastighet alltid innebære en forekomst av en økende avgivelseshastighet.

De økende avgivelseshastigheter som er beskrevet her, refererer til avgivelseshastigheten fra en doseringsform som er tilpasset å frembringe vedvarende avgivelse av medikament og innbefatter ikke medikamentavgivelse fra et umiddelbart avgivbart medikamentbelegg som måtte være påført doseringsformen. I doseringsformutførelser som ytterligere omfatter en umiddelbar avgivbar dosering av et

medikament påført som et belegg på den underliggende doseringsform, vil medikamentavgivelsen målt ved $t=1$ time generelt reflektere både medikament avgitt fra det umiddelbart avgivbare medikamentbelegg og et medikament som avgis
5 fra den underliggende doseringsform, imidlertid skal mengden av medikament som frigis fra medikamentovertrekket ses bort ifra når man bestemmer hvorvidt medikamentavgivelseshastighet ved $t=2$ timer er høyere enn medikamentavgivelsen ved $t=1$ time.

10 Slik det anvendes her, under henvisning til tidsrommet hvorved det frembringes en økende avgivelseshastighet, refererer et forlenget tidsrom til en tidsperiode som begynner ved $t=0$ timer og fortsetter gjennom minst midtpunktet, og fortrinnsvis forbi midtpunktet til doseringsformens relevante T_{90} . Som følge av at doseringsformene
15 ifølge foreliggende oppfinnelse er tiltenkt å frembringe vedvarende medikamentavgivelse, er en hensiktsmessig T_{90} for formålet med foreliggende oppfinnelse, minst ca. 6 timer, og følgelig er det forlengede tidsrom hvorved det
20 frembringes en økt avgivelseshastighet på minst 3 timer.

I samsvar med den foran angitte definisjoner, betegner »en øket avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom», økte avgivelseshastigheter av medikament som er oppnådd fra tidspunktet for administrering av doseringsformen, gjennom
25 og fortrinnsvis forbi midtpunktet til doseringsformens relevante T_{90} . For å illustrere kan man tenke seg en situasjon hvor en doseringsform har en T_{90} på ca. 8 timer. I denne situasjon »oppnås det en økende avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom» når avgivelseshastigheten for
30 hver time gjennom $t=4$ timer er høyere enn avgivelseshastigheten i den umiddelbart forutgående time. Fortrinnsvis fortsetter avgivelseshastigheten å øke i løpet av tidsrom forbi $t=4$ timer.

Tosjiktts orale osmotiske doseringsformer og fremgangsmåte til fremstilling og anvendelse av slike doseringsformer er kjent, for eksempel som beskrevet og patent-søkt i de følgende US patentskrifter tilhørende Alza Corporation: 4327725; 4612008; 4783337; og 5082668, idet

det skal refereres til hver av disse i sin helhet. De tidligere kjente tosjikts osmotiske doseringsformer frembringer vedvarende avgivelse av medikamentformuleringer hvorved en relativt kort initiell periode med økende
5 avgivelseshastigheter etterfølges av stort sett konstante avgivelseshastigheter over en hoveddel av T_{90} -perioden. Oppnåelse av en økende avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom på minst 50% T_{90} -perioden er ikke tidligere funnet kjent. Doseringsformene ifølge den
10 foreliggende oppfinnelse er anvendelige for å frembringe kontinuerlig virkningsfull medikamentterapi over et forlenget terapitidsrom uten å oppvise en avtagende virkningsgrad i løpet av den siste del av det forlengede terapitidsrom.

15 De tosjikts oral osmotiske doseringsformer ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter et første material-sjikt, omfattende et utvalgt medikament og eksipienter for å danne et avgivbart medikamentmateriale når dette hydratiseres, og et andre skyvsjikt omfattende en fluid-
20 ekspanderbar osmopolymer og eksipienter, hvori de to sjikt komprimeres til tosjikts tablettkjerner før den semi-permeable membran påføres og det dannes en egnet åpning for å avgi medikamentet gjennom denne. Kombinasjonen av trekk innbefattende de osmotiske egenskapene til material-
25 sjiktene, fluidflukseegenskapene til den semipermeable membran og konstruksjonen til tablettkjernen sikrer at medikamentet frigis med en økende hastighet over et forlenget tidsrom.

Det er vesentlig av de tosjikts tablettkjerner ifølge
30 den foreliggende oppfinnelse konstrueres slik at hvert materialsjikt har et stort og et rundt tverrsnitt med en omkretsbredde og en lengde mellom en topp- og en bunnende. De to sjiktene komprimeres sammen lengdeveis slik at den resulterende tosjikts tablettkjerne har samme omkretsbredde
35 som materialsjiktene og en lengde som er summen av lengdene til materialsjiktene. Totalkonstruksjonen kan beskrives som en kapselform hvor tosjiktstablettkjernen har en omkrets-bredde som er mindre enn dens lengde og har en avrundet

innsnevret toppende og en avrundet innsnevret bunnende og hvor hver innsnevret ende omfatter et forskjellig materialsjikt av tabletten.

For formålet med denne beskrivelse betegnes de ovenfor
5 beskrevne tablettkjerner som langstrakte komprimerte
tablettkjerner («LCT»). Denne LCT-konstruksjonen sikrer at
når skyvsjiktet ekspanderer lengdeveis inne i rommet som
dannes av den semipermeable membran, økes overflatearealet
til skyvsjiktet til kontakt med den semipermeable membran
10 mer enn når det anvendes andre konstruksjoner.

Ifølge en foretrukket utførelse oppnås det en til-
strekkelig aktivitet i skyvsjiktet ved å anvende en
relativt høy konsentrasjon (minst ca. 35%) av osmotisk
effektiv løsning, eller osmmiddel, så som natriumklorid.
15 Følgelig har skyvsjiktet en relativt stor størrelse og kan
være noe større enn det første materialsjikt som inneholder
medikamentet og eksipientene. Dessuten har sorbitol for
enkelte utførelser vist seg å være en anvendelig eksipient
i det første materialsjikt. Det har overraskende vist seg
20 at kombinasjonen av de ovenfor beskrevne trekk, innbefatt-
ende LCT-kjernekonstruksjonen, den relativt høye prosent av
osmmiddel og, i noen eksempelvis utførelser, frembringer
anvendelse av sorbitol som en eksipient den ønskede økede
avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom fra de
25 tosjikts orale osmotiske doseringsformer. Eksempelvis ut-
førelser av slike tosjikts osmotiske doseringsformer er
beskrevet i detalj nedenfor i eksemplene 1-3.

En utførelse av en tosjikts oral osmotisk doserings-
form 15 er vist i tverrsnitt på fig. 1. Materialene er ikke
30 tegnet i korrekt skala. Den tosjikts LCT-kjerne omfatter et
første materialsjikt 21 som inneholder medikament og
utvalgte eksipienter, og et andre skyvsjikt 29 inneholdende
minst en fluidekspanderbar osmopolymer og inneholder
eventuelt minst et osmmiddel sammen med utvalgte eksipi-
35 enter. Velegnede eksipienter er kjent innenfor denne
teknikk og innbefatter diluenter, bærere, bindemidler,
fyllstoffer og bearbeidingsmidler. En semipermeabel membran
57 omslutter tosjikts tablettkjernen til dannelselse av et rom

og en kanal 55 med en passende dimensjon tilformes gjennom den semipermeable membran og inn i det første materialsjikt 21 for å muliggjøre at medikamentformulering kan frigis innenfra rommet. Som illustrert er kanalen 55 formet i den
5 innsnevrede ende av doseringsformen som omfatter det første materialsjikt. I funksjon, ved samvirkning av materialet i den tosjikts osmotiske doseringsform, frigis medikament fra det første medikamentholdige sjikt ved en forøket avgiv-
elseshastighet over et forlenget tidsrom. Selv om det ikke
10 er vist på fig. 1, kan det frembringes en medikament- dosering for umiddelbar frigivelse ved påføring av et medikamentholdig overtrekk til en tosjikts doseringsform om ønskelig som beskrevet andre steder heri.

I tillegg til de ovenfor beskrevne tosjikts osmotiske
15 doseringsformer, har det overraskende vist seg at orale osmotiske doseringsformer som oppviser en forøket medikamentavgivelseshastighet over et forlenget tidsrom også kan frembringes med en ny tresjikts tablettkjerne som omsluttet med en semipermeabel membran og som har en
20 passende utløpsinnretning for avgivelse av medikament- formulering gjennom den semipermeable membran. Den nye tresjikts tablettkjerne har et første medikamentholdig sjikt, et andre medikamentholdig sjikt og et tredje skyv-
sjikt. I bruk avgis medikament suksessivt under samvirkning
25 mellom de ulike bestanddeler i doseringsformer, på en ved- varende og kontrollert måte, fra det første medikament- holdige sjikt og deretter fra det andre medikamentholdige sjikt, slik at det oppnås en økende avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom.

30 Det har vist seg at en medikamentkonsentrasjons- gradient mellom de første og andre medikamentholdige sjikt i tresjiktskjernen, letter frembringelsen av en forøket medikamentavgivelseshastighet over et forlenget tidsrom fra den tresjikts osmotiske doseringsform. Følgelig kan de
35 andre eksipienter i de medikamentholdige sjikt varieres mer fleksibelt og reguleres for andre formål så som at de kan fremstilles på en hensiktsmessig måte og være farmasøytisk tiltalende. For eksempel unngår de tresjikts osmotiske

doseringsformer fortrinnsvis anvendelse av sorbitol som en eksipient. Dette frembringer rasjonell fremstilling og fordeler når det gjelder produktets holdbarhet siden sorbitol er svært hygroskopisk og tiltrekker seg fuktighet under lagring, noe som kan gi problemer under håndtering og fremstilling samt når det gjelder langtidsstabiliteten. Dessuten kan man oppnå tilstrekkelig aktivitet i skyvsjiktet med anvendelse av en relativt lav konsentrasjon (mindre enn ca. 25%) av osmotisk effektiv løsning slik at størrelsen på skyvsjiktet kan være mindre i forhold til størrelsen til de to medikamentholdige sjikt. Fortrinnsvis er skyvsjiktet mindre enn summen av størrelsen på de første og andre medikamentholdige sjikt. En fordel i forhold til et skyvsjikt med mindre dimensjoner er at det om ønskelig kan gis plass til større medikamentdoseringsformer uten at doseringsformens totalstørrelse blir så stor at den fremkaller fremstillingsmessige utfordringer og/eller at den blir uakseptabel for pasienter.

Hydratiseringsgraden til den tresjikts osmotiske doseringsform forbedres ved at det inkluderes et fluksfremmende middel i den semipermeable membran. Dessuten foretrekkes det å anvende den langsgående komprimerte tablettkonstruksjon for kjernen («LCT»), som beskrevet ovenfor, for de tresjikts osmotiske doseringsformer for også å fremme hydratiseringen. Kombinasjonen av trekkinnbefattende LCT-tresjiktskjernekonstruksjon, en vel-egnet medikamentkonsentrasjonsgradient mellom det første og andre materialsjikt, de osmotiske egenskapene til materialsjiktene og fluidflukseegenskapene til den semipermeable membran vil gi den ønskede forøkte avgivelseshastighet over et lengre tidsrom. Fortrinnsvis vil slike beskrevne utførelser oppvise konsistente og pålitelige flukseegenskaper og kan effektivt fremstilles på en storskalabasis.

En beskrevet utførelse av en tresjikts oral osmotisk doseringsform innbefatter i tillegg en umiddelbar avgivbar dose av medikament påført som et overtrekk og et estetisk tiltalende overtrekk 14 er vist i tverrsnitt på fig. 2. Den tresjikts LCT-kjernen omfatter et første materialsjikt 20,

inneholdende et utvalgt medikament i en farmasøytisk akseptabel form sammen med utvalgte eksipienter, et andre materialsjikt 18, inneholdende en høyere medikament-konsentrasjon sammen med utvalgte eksipienter, og et tredje skyvsjikt 28 inneholdende minst en osmopolymer og eventuelt inneholdende minst et osmmiddel sammen utvalgte eksipien-
5 enter. En semipermeabel membran 56 omslutter den tresjikts tablettkjernen for å danne et rom og det tilformes en kanal 54 med egnet dimensjon gjennom den semipermeable membran og
10 inn i det første materialsjikt for å muliggjøre at medikamentformulering kan frigis innenfra rommet. Som vist er utløpet 54 fortrinnsvis fremstilt i den innsnevrede ende av doseringsformen omfattende det første materialsjikt. I bruk frigis medikament suksessivt under samvirkning mellom
15 komponentene i den tresjikts osmotiske doseringsform, på en vedvarende og kontrollert måte, fra det første medikamentholdige sjikt og deretter fra det andre medikamentholdige sjikt ved en stigende avgivelses-hastighet over et forlenget tidsrom.

20 Som vist på fig. 2 omfatter den beskrevne utførelse videre en umiddelbar frigjørbar dosering av medikament som befinner seg inne i et overtrekk 60 som er påført på overflaten til den tresjikts osmotiske doseringsform. Medikamentet blandes med egnede eksipienter så som for eksempel
25 hydroksypropylmetylcellulose, for å frembringe en løsning for belegning på overflaten av den semipermeable membran av den tresjikts osmotiske doseringsform, og som hurtig løses opp og frigir medikament etter administreringen.

Som vist på fig. 2 kan det frembringes et eventuelt
30 estetisk tiltalende overtrekk 62 på overflaten av det medikamentholdige overtrekk 60. Som det er kjent innenfor denne teknikk gir slike estetisk tiltalende overtrekk fordeler innbefattende smaksmaskeringer, forbedret utseende og glidbarhet for å lette svelgingen og dessuten frem-
35 stillingstrinnene så som utstansning, pakning, etc. Eksempler på utførelser av tresjikts osmotiske doseringsformer som oppviser en vesentlig stigende avgivelses-

hastighet over et forlenget tidsrom er detaljert beskrevet i eksemplene 4-6 og eksemplene 8 og 9.

Den fortsatte opprettholdelse av terapeutisk effektivitet over et forlenget terapitidsrom ved administreringen av de orale osmotiske doseringsformer som oppviser stigende avgivelseshastighet over et forlenget tidsrom ifølge foreliggende oppfinnelse, er blitt demonstrert. Et eksempel er beskrevet nedenfor i eksempel 7. Spesielt har det vist seg at slike osmotiske doseringsformer som inneholder metylfenidat kan anvendes til å frembringe en effektiv en-gang-for-dagen-terapi for ADHD. Denne oppdagelse representerer en viktig forbedring innenfor medikamentterapi for ADHD idet man eliminerer behovet for flere daglige doseringer av metylfenidat samtidig som at man opprettholder den terapeutiske virkning gjennom hele dagen, og som kan sammenlignes med den terapeutiske virkning som frembringes ved hjelp av et flertall doser med umiddelbar frigitt metylfenidat.

20 Eksempel 1

Det ble fremstilt tosjikts orale osmotiske doseringsformer i samsvar med konvensjonelle fremstillingsmetoder som er kjent innenfor denne teknologi og som er omtalt i detalj i samtidige US patentsøknad 967.606 (10. november 1997) i forhold til hvilken den foreliggende oppfinnelse representerer en fortsettelsessøknad. Kort forklart blir det separat fremstilt et første materialsjikt inneholdende metylfenidathydroklorid og utvalgte eksipienter, og et andre skyvsjikt inneholdende egnede osmopolymerer, 40 vekt% av et osmmiddel og utvalgte eksipienter ved hjelp av granuleringsmetoder. Deretter ble det første materialsjikt og det andre skyvsjikt fremstilt ved granuleringene komprimert langsgående sammen for å danne tosjikts LCT-kjerner. En utvalgt semipermeabel membran ble deretter belagt rundt tosjikts LCT-kjernene og en egnet åpning på 3 miller for frigivelse av medikament, ble utformet gjennom denne og inn i det første materialesjikt.

Hver doseringsform som ble fremstilt omfattet:

Første materialsjikt

14,08 mg	Metylfenidathydroklorid
90,26 mg	poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 200000)
5,5 mg	poly(vinylpyrrolidon) (antallsmidlere molekylvekt 40000)
0,11 mg	Magnesiumstearat
0,555 mg	butylert hydroksytoluen

Andre skyvsjikt

71,032 mg	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 7000000)
52,8 mg	Natriumklorid
6,6 mg	Poly(vinylpyrrolidin) (antallsmidlere molekylvekt 40000)
1,32 mg	Rød jern-III-oksid
0,132 mg	Magnesiumstearat
0,555 mg	Butylert hydroksytoluen

Semipermeabel membran

15,3 mg	Celluloseacetat (acetylinnhold 39,8%)
1,7 mg	Poly(etylenglykol) (antallsmidlere molekylvekt 3350)

De periodiske avgivelseshastigheter fra doserings-
 5 formen ble bestemt hver time i 10 timer under anvendelse av
 in vitro oppløsningstester. En restmengde av medikament på
 0,72 mg forble i doseringsformen. Resultatene er vist i
 tabell 1 sammen med en indikasjon om hvorvidt det forekom
 en stigende avgivelseshastighet.

Tabell 1		
Tid (timer)	Mengde frigitt medikament (mg)	Forekomst av økende avgivelseshastighet
1	0,22	Ja
2	1,45	Ja
3	1,72	Ja
4	1,84	Ja
5	2,05	Ja
6	2,21	Ja
7	2,13	Nei
8	1,26	Nei
9	0,39	Nei
10	0,09	Nei

Som det fremgår av tabell 1 ble medikament avgitt fra doseringsformene ved en økende hastighet over et forlenget tidsrom, dvs. mer enn 90% av medikamentet ble frigitt ved t=8 timer og økende avgivelseshastigheter forekom over t=6 timer, et forlenget tidsrom godt over midtpunktet for t_{90} .

Eksempel 2

10 Det ble fremstilt tosjikts orale osmotiske doseringsformer i samsvar med konvensjonelle fremstillingsmetoder som kjent innenfor denne teknologi, og omtalt i detalj i samtidige US patentsøknad 967.606 (av 10. november 1997) og som den foreliggende oppfinnelse er en fortsettelsessøknad
15 av. Kort blir det separat fremstilt ved granuleringsmetoder et første komponentsjikt, inneholdende metylfenidathydroklorid, sorbitol og utvalgte eksipienter, og et andre skyvsjikt, inneholdende egnede osmopolymere, 40 vekt% av et osmmiddel og utvalgte eksipienter. Deretter blir det
20 første materialsjikt og det andre skyvsjikt fremstilt ved granuleringsmetoder lengdeveis komprimert sammen for dannelse av tosjikts LCT-kjerner. En utvalgt semipermeabel membran blir deretter lagt rundt tosjikts LCT-kjernene og

en egnet utløpsåpning på 30 miller for avgivelse av medikament ble fremstilt.

Hver doseringsform som fremstilt omfattet:

5

Første materialsjikt (110 mg)

12,8%	Metylfenidathydroklorid
54,75%	poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 200000)
25,4%	Sorbitol
5%	hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 11200)
2%	magnesiumstearat
0,05%	butylert hydroksytoluen

Andre skyvsjikt (132 mg)

53,85%	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 7000000)
40%	Natriumklorid
5%	hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 11200)
1%	Rød jern-III-oksid
0,1%	Magnesiumstearat
0,05%	Butylert hydroksytoluen

Semipermeabel membran (42 mg)

47,5%	Celluloseacetat (acetylinnhold 39,8%)
47,5%	celluloseacetat (acetylinnhold 32%)
5%	Poly(etylenglykol) (antallsmidlere molekylvekt 3350)

De periodiske avgivelseshastigheter fra doseringsformen ble bestemt hver time over 12 timer. Det ble ikke funnet restmengder av medikament i doseringsformen.

10

Resultatene er vist på fig. 2 sammen med en indikasjon på forekomster av økende avgivelseshastighet.

Tabell 2		
Tid (timer)	Mengde frigitt medikament (mg)	Forekomst av økende avgivelseshastighet
1	0,13	Ja
2	1,16	Ja
3	1,53	Ja
4	1,61	Ja
5	1,75	Ja
6	1,79	Ja
7	2,13	Ja
8	2,18	Ja
9	1,07	Nei
10	0,43	Nei
11	0,17	Nei
12	0,13	Nei

5 Som det fremgår av tabell 2 var mer enn 90% av medikamentet avgitt ved t=9 timer og man oppnådde økende avgivelseshastigheter over t=8 timer, et forlenget tidsrom godt over midtpunktet på T₉₀.

10 Eksempel 3

Det ble fremstilt tosjikts orale osmotiske doseringsformer som ytterligere omfattet en umiddelbar avgivbar dosering av medikament påført som et overtrekk på den semipermeable membran i samsvar med konvensjonelle fremstillingsmetoder som kjent innenfor denne teknologi, og omtalt i detalj i samtidige US patentsøknad 967.606 (av 10. november 15 1997) og som den foreliggende oppfinnelse er en fortsettelsessøknad av. Kort beskrevet ble det separat fremstilt ved granuleringsmetoder et første materialesjikt, inneholdende metylfenidathydroklorid, sorbitol og utvalgte 20 eksipienter og et andre skyvsjikt, inneholdende egnede osmopolymerer, 39,8 vekt% osmmiddel og utvalgte eksipi-

enter. Deretter ble det første materialsjikt og det andre skyvsjikt som granuleringsfremstillinger lengdeveis komprimert sammen for dannelsen av tosjikts LCT-kjerner. En utvalgt semipermeabel membran ble deretter lagt rundt
 5 tosjikts LCT-kjernene og en egnet 30 miller åpningskanal for avgivelse av medikament ble dannet gjennom denne. En medikamentholdig overtrekksblanding ble fremstilt og belagt på den semipermeable membran til den osmotiske doseringsform. Eventuelt blir det også påført et smaksmaskerende
 10 overtrekk.

Hver osmotisk tosjiktsdoseringsform som ble fremstilt, omfattet:

Første materialsjikt

14 mg	Metylfenidathydroklorid
61 mg	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 200000)
27,5 mg	Sorbitol
5,5 mg	Polyvinylpyrrolidin
2,2 mg	Magnesiumstearat
0,055 mg	butylert hydroksytoluen

Andre skyvsjikt

72 mg	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 7000000)
53 mg	Natriumklorid
6,6 mg	Polyvinylpyrrolidin
1,3 mg	Rød jern-III-oksid
0,132 mg	Magnesiumstearat
0,066 mg	Butylert hydroksytoluen

Semipermeabel membran

20 mg	Celluloseacetat (acetylinnhold 39,8%)
20 mg	Celluloseacetat (acetylinnhold 32%)

2 mg Poly(etylenglykol) (antallsmidlere
molekylvekt 4000)

Et medikamentholdig overtrekk for umiddelbar avgivelse inneholdende 60% hydroksypropylmetylcellulose og 40% metylfenidathydroklorid ble fremstilt og en sluttløsning på 10 mg (dvs. inneholdende 4 mg metylfenidatsalt) ble lagt på den osmotiske doseringsformens semipermeable membran.

De periodiske avgivelseshastigheter fra medikamentovertrekket og den osmotiske doseringsform ble bestemt ved 30 minutter, 1 time og deretter for hver time over de neste 9 timer. 4 mg metylfenidat i medikamentovertrekket ble avgitt i løpet av de første 30 minutter og den periodiske avgivelseshastighet viste at ved $t=1$ time på 0,41 mg utgjør medikamentavgivelsen fra den tosjikts osmotiske doseringsform i løpet av det andre intervall på 30 minutter. Ingen restmengder av medikament var tilbake i doseringsformen. Resultatene for hver time er vist i tabell 3 sammen med en indikasjon av forekomsten av økende avgivelseshastighet.

Tid (timer)	Mengde frigitt medikament (mg)	Forekomst av økende avgivelseshastighet
1	0,41	Ja
2	1,05	Ja
3	1,49	Ja
4	1,57	Ja
5	1,71	Ja
6	1,75	Ja
7	2,09	Ja
8	2,14	Ja
9	1,32	Nei
10	0,48	Nei

Som det vil fremgå av tabell 3 var, sett bort i fra det umiddelbart avgivbare medikamentovertrekk, mer enn 90% av medikamentet avgitt ved $t=9$ timer og det ble oppnådd

økende avgivelseshastigheter over $t=8$ timer, et forlenget tidsrom godt over midtpunktet på T_{90} .

Eksempel 4

5 Det ble fremstilt tresjikts orale osmotiske doseringsformer i samsvar med konvensjonelle fremstillingsmetoder som kjent innenfor denne teknologi, og omtalt i detalj i samtidige US patentsøknad 937.336 (av 19. august 1997) og som den foreliggende oppfinnelse er en fortsettelsesøknad av. Kort beskrevet ble det ved hjelp av
10 granuleringsmetoder separat fremstilt et første materialsjikt, inneholdende pseudofedrinhydroklorid og utvalgte eksipienter, et andre materialsjikt inneholdende en høyere konsentrasjon av pseudofedrinhydroklorid og utvalgte
15 eksipienter, og et tredje skyvsjikt inneholdende egnede osmopolymere, et osmmiddel og utvalgte eksipienter. Deretter ble det første materialsjikt, det andre materialsjikt og det tredje skyvsjikt som granuleringsfremstillinger lengdeveis komprimert sammen for å danne tresjikts LCT-kjerner. En utvalgt semipermeabel membran ble
20 deretter belagt rundt tresjikts LCT-kjernene og gjennom disse ble det utformet en egnet åpning på 3 miller for avgivelse av medikament.

Hver av de fremstilte doseringsformer omfattet:

25

Første materialsjikt

4,4 mg	Pseudoefedrinhydroklorid
15,3 mg	poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 300000)
1,1 mg	Hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 9200)
1,1 mg	Polyoksyetylen 40 stearat
0,11 mg	Magnesiumstearat

Andre materialsjikt

13,5 mg	Pseudoefedrinhydroklorid
2,59 mg	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 300000)
0,9 mg	Hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 9200)
0,9 mg	Polyoksyetylen 40 stearat
0,018 mg	Rød jern-III-oksid
0,09 mg	Magnesiumstearat

Tredje skyvsjikt

22,2 mg	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 7000000)
12 mg	Natriumklorid
2 mg	Hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 9200)
2 mg	Polyoksyetylen 40 stearat
1,2 mg	Formettet akrylsyrepolymer
0,4 mg	Rød jern-III-oksid
0,2 mg	Magnesiumstearat

Semipermeabel membran

11,4 mg	Celluloseacetat (39,8% acetylinnhold)
0,6 mg	Polyetylglycol (antallsmidlere molekylvekt 3350)

De periodiske avgivelseshastigheter fra den osmotiske doseringsform ble bestemt hver time over 7 timer og resultatene er vist i tabell 4 sammen med en indikasjon av forekomsten av økende avgivelseshastighet.

Tabell 4		
Tid (timer)	Mengde frigitt medikament (mg)	Forekomst av økende avgivelseshastighet
1	0,13	Ja
2	0,65	Ja
3	2,2	Ja
4	2,78	Ja
5	3,24	Ja
6	3,14	Ja
7	3,43	Ja

Som det fremgår av tabell 4 var ca. 87% av medikamentet avgitt i løpet av de første 7 timer og det ble oppnådd økende avgivelseshastigheter gjennom hele denne perioden.

Eksempel 5

Det ble fremstilt tresjiktts orale osmotiske doseringsformer med en medikamentkonsentrasjonsgradient hvor medikamentkonsentrasjonen var høyere i det andre materialsjikt enn i det første materialsjikt og også med viskositetsgradienter hvorved viskositeten i det første materialsjikt var lavere enn viskositeten i det andre materialsjikt mens viskositeten i det andre materialsjikt var lavere enn viskositeten i det tredje skyvsjikt, i samsvar med konvensjonelle fremstillingsmetoder som kjent innenfor denne teknologi, og omtalt i detalj i samtidige US patentsøknad 937.336 (av 19. august 1997) og som den foreliggende oppfinnelse er en fortsettelsessøknad av.

Hver av de fremstilte doseringsformer omfattet:

Første materialsjikt (350 mg)

8,6%	nicardipin
54,8%	sorbitol

36,8%	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 200000)
	<u>Andre materialsjikt (120 mg)</u>
45%	nicardipin
50%	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 300000)
5%	Hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 9200)
	<u>Tredje skyvsjikt (350 mg)</u>
68,75%	Poly(etylen)oksid (antallsmidlere molekylvekt 7000000)
20%	Natriumklorid
5%	hydroksypropylmetylcellulose (antallsmidlere molekylvekt 9200)
5%	Fornettet akrylsyrepolymer
1%	jern-III-oksid
0,25%	Magnesiumstearat
	<u>Semipermeabel membran (43,5 mg)</u>
95%	Celluloseacetat (39,8% acetylinnhold)
5%	Polyetylenglycol (antallsmidlere molekylvekt 3350)

Doseringsformene hadde utløpsåpninger på 25 miller utformet gjennom den semipermeable membran for å muliggjøre avgivelse av medikamentformulering innefra rommet. Med 5 doseringsformene ifølge eksempel 5 ble det oppnådd en økt avgivelseshastighet for et forlenget tidsrom på ca. 16 timer.

Eksempel 6

10 Utførelser av tresjikts osmotiske doseringsformer som dessuten omfattet en umiddelbart avgivbar dosering av

medikament påført som et overtrekk, som vist på fig. 2, ble fremstilt i samsvar med konvensjonelle fremstillingsprosesser for osmotiske tabletter.

Det første materialsjikt inneholdt de følgende
5 bestanddeler basert på vekt%: 9,40% metylfenidathydroklorid, 83,71% polyetylenoksid (Polyox N-80 merkevare fra Union Carbide, Danbury, CT), 5% polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, et produkt fra BASF Corp., Mt. Olive, NJ), 1,34% ravsyre, 0,5% stearinsyre, og 0,05% butylert
10 hydroksytoluen.

Det andre materialsjikt inneholdt følgende basert på vekt%: 13,65% metylfenidathydroklorid, 78,80% polyetylenoksid (Polyox N-80 merkevare fra Union Carbide, Danbury, CT), 5% polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, et produkt fra
15 BASF Corp., Mt. Olive, NJ), 1,95% ravsyre, 0,5% stearinsyre, 0,05% butylert hydroksytoluen, og 0,05% gult jern-III-oksid som fargestoff.

Det tredje skyvsjikt inneholdt følgende basert på vekt%: 73,7% polyetylenoksid med høy molekylvekt (Polyox
20 303, merkevare fra Union Carbide, Danbury, CT), 20% natriumklorid, 5% polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, merkevare fra BASF Corp., Mt. Olive, NJ), 0,25% stearinsyre, 0,05% butylert hydroksytoluen, og 1% grønt jern-III-oksid, som fargestoff.

25 Hver av de første materialsjikt, andre materialsjikt og det tredje skyvsjikt ble fremstilt separat som granulerte materialer i en virvelsjiktgranulator. De granulerte materialer ble deretter komprimert sekvensielt og langsgående på en roterende tablettpresse for å fremstille de
30 tresjikts LCT-kjerner. For hver doseringsform ble først 40 mg av den første materialsjiktgranulering og 75 mg av den andre materialsjiktgranulering sekvensielt fylt og stampet i formen ved 100 newtons. Deretter ble 90 mg av den tredje skyvsjiktgranulering tilsatt til formen og slutt-
35 komprimeringer ble gjennomført ved 1500 newtons.

Sammensetningen av den semipermeable membran var på 83 vekt% celluloseacetat (CA 398-10, med et acetylinnhold på 39,8%, et produkt fra Eastman Chemical, Kingsport, TN)

og 17 vekt% kopolymer av etylen- og propylenoksid (Poloxamer 188, et merkevareprodukt fra BASF Corp., Mt. Olive, NJ), tilsatt som en fluksfremmer. De to bestanddelene ble oppløst i en blanding av 99,5% aceton og 0,5% vann for å danne en løsning med 5% tørrstoff. I en pannebelegger ble løsningen deretter sprøytet på tresjikts LCT-kjernene til en vekt på 25,7 mg og en tykkelse på 4-5 miller.

Etter at den semipermeable membran var påført for å danne et rom inneholdende de tresjikts LCT-kjerner, ble det utboret en kanal på 0,76 mm (40 miller) gjennom den semipermeable membran ved en avsmalnende ende av rommet tilstøtende til det første materialsjikt for derved å danne de foretrukne tresjikts osmotiske doseringsformer hver inneholdende 14 mg metylfenidat. Hver doseringsform hadde en lengde på ca. 12 mm og en diameter på tilnærmet 5,3 mm.

Medikamentovertrekket for å frembringe en umiddelbar avgivbar initiell dosering av medikament inneholdt tilnærmet 30 vekt% metylfenidat hydroklorid, tilnærmet 70 vekt% hydroksypropylmetylcellulose (Methocel E3, merkevareprodukt fra Dow Chemical Co., Midland, MI), og en spormengde av fosforsyre (dvs. 20 ml fosforsyre tilsatt til 87 kg medikament i løsningen). En vandig beleggløsning ble fremstilt ved å oppløse og blande bestanddelene i vann for å danne en løsning med 10% tørrstoffinnhold. I en pannebelegger ble løsningen deretter sprøytet på de semipermeable membraner av de tresjikts osmotiske doseringsformer til en vekt på ca. 14,0 mg omfattende en umiddelbar avgivbar dosering av metylfenidat på ca. 4 mg.

Et avsluttende materiale av et estetisk tiltalende overtrekk veide 16,9 mg og inneholdt et undersjikt av Opadry II, gul (merkenavnprodukt av Colorcon, West Point, PA) og et overtrekk av Opadry, klar, med en spormengde av carnaubavoks, et glidemiddel, fremstilt og påført som følger: første ble 10% Opadry II suspendert i 90% vann og sprøytet på de medikamentovertrukne doseringsformer, deretter ble 5% klar Opadry suspendert i 95% vann og sprøytet på de medikament- og Opadry II-overtrukne

doseringsformer, og til slutt ble doseringsformene tumlet i beleggapparatet med carnaubavoks i 10 minutter slik at ca. 100 ppm voks ble jevnt fordelt på det klare Opadry-overtrekk.

5 Mange farmasøytiske doseringsformer anvender medikamenter i saltform så som hydrokloridsaltet av metylfenidat som anvendes her, slike saltformer av medikamenter fremstilt i vandige løsninger er imidlertid utsatt for nedbrytning og oppviser derfor ofte stabilitets- og holdbarhetsproblemer. Det har vist seg at tilsats av et hensiktsmessig pH-regulerende middel til den vandige løsning reduserer uønsket nedbrytning og forbedrer produktets stabilitet. Særlig i foretrukne utførelser av tresjikts osmotiske doseringsformer omfattende metylfenidathydroklorid har det 10 vist seg at nedbrytningen av medikamentbestanddelene kan minimaliseres ved tilsats av egnede antinedbrytningsmidler, for eksempel ravsyre i det første og andre materialsjikt og fosforsyre i medikamentovertrekket. Andre egnede antinedbrytningsmidler innbefattende forbindelser som løses opp 15 i et vandig medium, er farmasøytisk akseptable, dvs. at de er ikke-toksiske og egnede for oral administrering til mennesker, og som oppviser tilstrekkelig pH-regulerende evne, dvs. har en pH på ikke over 4 og fortrinnsvis på 3 eller lavere. Ytterligere eksempler innbefatter kalium- 20 fosfat, natriumfosfat, fumarsyre, sitronsyre, vinsyre, maleinsyre, saltsyre, asparaginsyre, glutaminsyre, oksal- 25 syre, melkesyre, malonsyre, glycerinsyre og askorbinsyre.

De periodiske avgivelseshastigheter for 24 prøver av doseringsformer fremstilt som beskrevet ble bestemt for 30 hver time over 12 timer og er presentert i grafisk form på fig. 3. De midlere avgitte mengder for hver time er vist i tabell 5 sammen med en indikasjon av forekomsten av en økt avgivelseshastighet. Det skal bemerkes at hele den umiddelbar avgivbare dosering på 4 mg ble stort sett frigitt i 35 løpet av den første time og denne mengde er sett bort fra med hensyn til bestemmelsen av hvorvidt det forelå en økende avgivelseshastighet ved $t=2$ timer, dvs. den midlere mengde ved $t=2$ timer ble sammenlignet med den midlere

mengde ved t=1 time minus 4 mg som representerte den umiddelbart avgivbare dosering.

Tabell 5		
Tid (timer)	Mengde frigitt medikament (mg)	Forekomst av økende avgivelseshastighet
1	4,098	Ja
2	1,138	Ja
3	1,650	Ja
4	1,993	Ja
5	2,043	Ja
6	2,099	Ja
7	1,966	Nei
8	1,763	Nei
9	0,428	Nei
10	0,174	Nei
11	0,084	Nei
12	0,061	Nei

5 Som det fremgår av tabell 5, sett bort ifra det umiddelbart avgitte medikamentovertrekk, var mer enn 90% av medikamentet avgitt ved t=8 timer og det forelå økende avgivelseshastigheter over t=6 timer, et forlenget tidsrom godt over midtpunktet T_{90} .

10

Eksempel 7

15 Terapeutisk effekt til enkelt doseringer av tresjikts osmotiske doseringsformer inneholdende 14 mg metylfenidat og dessuten omfattende et umiddelbart avgivbart medikamentovertrekk inneholdende 4 mg metylfenidat, ble studert og sammenlignet med multiple doseringer av umiddelbart avgivbart metylfenidat. Parametere som sikkerhet og terapeutisk effektivitet ble evaluert over en 12 timers periode hos de samme subjekter som ble behandlet med den følgende behandlingsplan på ulike dager: den eksperimentelle behandlingsplan hvor den tresjikts osmotiske doseringsform ble administrert en gang ved t=0 timer og den standard behandlings-

20

plan hvorved umiddelbart avgivbart metylfenidat (Ritalin®) ble administrert tre ganger, ved $t=0$ timer, $t=4$ timer og $t=8$ timer. Som følge av at subjektene for tiden var metylfenidatbrukere, ble doseringene av metylfenidat som ble
5 administrert for hver behandlingsplan, variert noe for å tilpasses så nær som mulig til den vanlige dosering som hvert subjekt rutinemessig ble administrert med. For sammenligningsformål ble de aktuelle doseringer normalisert til en enkelt 18 mg dosering av den tresjikts osmotiske
10 dosering og til 15 mg Ritalin® administrert som tre 5 mg-doseringer.

Medikamentkonsentrasjoner i plasma ble bestemt i alle subjekter ved samme tidspunkt under forsøksperiodene for hver behandlingsplan. De utvalgte tidspunkter samsvarte med
15 tiden like forut for, og 1,5 timer og 2,5 timer etter, administreringen av de første to doseringer av umiddelbart avgitt metylfenidat (dvs. ved $t=0$ timer, $t=1,5$ timer, $t=2,5$ timer, $t=4$ timer, $t=5,5$ timer, $t=6,5$ timer), og like før og 1,5 timer og 3,5 timer etter administrering av den tredje
20 dose (dvs. ved $t=8$ timer, $t=9,5$ timer og $t=11,5$ timer).

På fig. 4 er det i grafisk form vist plasmamedikamentkonsentrasjonene som ble oppnådd fra en gruppe av studerte deltakere ($n=16$) mens behandlet med den eksperimentelle
25 behandlingsplan (vist med åpne firkanter) og mens behandlet med den standard behandlingsplan (vist med lukkede sirkler). En sammenligning av figurene 3 og 4 demonstrerer en korrelasjon mellom de in vitro avgivelseshastigheter over ca. $t=8$ timer og de in vivo plasmamedikamentkonsentrasjoner over ca. $t=9,5$ timer.

Som det vises på fig. 4, stiger plasma-medikamentkonsentrasjonen etter hver administrering av en umiddelbar avgitt dosering, relativt hurtig og avtar deretter ved en generelt karakteristisk hastighet inntil den neste dosering ble administrert. Plasma-medikamentkonsentrasjonen etter
35 administrering av den tresjikts osmotiske doseringsform oppviser også en initiell relativt rask stigning hovedsakelig som følge av avgivelse av medikamentet fra det umiddelbart avgivbare medikamentovertrekk. Plasma-

medikamentkonsentrasjonen avtar imidlertid ikke deretter, men fortsetter å i vesentlig grad øke (ved unntak for et svakt fall mellom $t=5,5$ timer og $t=6,5$ timer) over et tidsrom på 9,5 timer. Særlig slående er forskjellen over
5 tidsrommene innenfor ca. 1 time før og en ca. 1,5 timer etter administrering av den andre og den tredje umiddelbart avgitte dosering. Med den standard behandlingsplan i løpet av disse tidsrom, faller plasma-medikamentkonsentrasjonen til en bølgedalkonsentrasjon og stiger deretter igjen til
10 en toppkonsentrasjon. Med den eksperimentelle behandlingsplan, over de samme tidsrom, er plasma-medikamentkonsentrasjonen hovedsakelig jevnt økende og oppviser ingen topper og bunner.

Sikkerhet og terapeutiske parametere, innbefattende
15 adferd, oppmerksomhet og kognitive funksjoner ble bedømt for hver time i løpet av de første tre timer og de siste tre timer av den studerte periode og ved 2-timers intervaller mellom disse. Den kliniske virkningsgrad til den eksperimentelle behandlingsplan var nær sammenlignbar med
20 den kliniske virkningsgrad til den standard behandlingsplan over hele studieperioden på 12 timer. En effektiv en-gang-for-dagen-terapi for ADHD frembringer mange fordeler og gir en signifikant forbedring i medikamentterapien ved at man eliminerer behovet for multiple daglige doseringer av
25 metylfendiat samtidig som at det frembringes kontinuerlig terapeutisk virkning hele dagen gjennom.

Eksempel 8

Det ble fremstilt tresjikts orale osmotiske doseringsformer i samsvar med fremstillingsmetodene ifølge
30 eksempel 6, men hvor det isteden ble anvendt to ganger så mye metylfenidat, dvs. en totalmengde på 28 mg metylfenidat i de første og andre materialsjikt og 8 mg metylfenidat i medikamentovertrekket. Alle de resterende bestanddeler ble
35 også doblet slik at vekt% er de samme som i eksempel 6. Det tredje skyvsjikt ble også doblet. Den semipermeable membran hadde samme sammensetning som i eksempel 6 men det ble anvendt en vekt på ca. 34 mg.

Disse doseringsformer oppviste avgivelse av 36 mg metylfenidat hvor ca. 8 mg ble avgitt umiddelbart og de resterende 28 mg ble avgitt ved en økende avgivelses-
hastighet over et forlenget tidsrom.

5

Eksempel 9

De tresjiktts orale osmotiske doseringsformer ble fremstilt i samsvar med fremstillingsprosessene ifølge eksempel 6, men omfattet en total på 42 mg metylfenidat i
10 de første og andre materialsjikt og 12 mg metylfenidat i medikamentovertrekket. Det første materialsjikt inneholdt følgende basert på vekt%: 11,5% metylfenidathydroklorid, 81,6% polyetylenoksid (Polyox N-80, merkevareprodukt fra Union Carbide, Danbury, CT), 5% polyvinylpyrrolidon
15 (Kolidon 29-32, et produkt fra BASF Corp., Mt. Olive, NJ), 1,3% ravsyre, 0,5% stearinsyre, 0,05% butylert hydroksytoluen, og 0,05% gult jern-III-oksid som fargestoff. Det andre komponentsjikt inneholdt følgende basert på vekt%: 19,8% metylfenidathydroklorid, 72,7% polyetylenoksid
20 (Polyox N-80, merkevareprodukt fra Union Carbide, Danbury, CT), 5% polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, et produkt fra BASF Corp., Mt. Olive, NJ), 1,95% ravsyre, 0,5% stearinsyre, og 0,05% butylert hydroksytoluen. Det tredje skyvsjikt var doblet fra eksempel 6 og den semipermeable
25 membran hadde samme sammensetning som i eksempel 6 men ble påført med en vekt på ca. 34 mg.

Disse doseringsformer oppvist avgivelse av 54 mg metylfenidat med ca. 12 mg som ble avgitt umiddelbart og de resterende 42 mg ble avgitt ved en økende avgivelses-
30 hastighet over et forlenget tidsrom.

Selv om det er beskrevet og påpekt trekk og fordeler med oppfinnelsen, som ifølge de foreliggende eksempler, vil en fagkyndig på området forstå at det kan gjennomføres et stort antall modifiseringer, endringer, tillegg og utelatelser i beskrivelsen innenfor spesifikasjonen, uten å
35 avvike fra oppfinnelsens ramme.

P A T E N T K R A V

1. Oral doseringsform for effektiv behandling av konsen-
trasjonsviktlidelse (ADD) eller konsentrasjonssvikt med
5 hyperaktive tilstander (ADHD) i et subjekt,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den har en tosjikts
langstrakt komprimert tablettkjerne (LCT) inkluderende:
et første bestanddelsjikt omfattende en
vedvarende frigivelsesporasjon omfattende metyl-
10 fenidat eller et farmasøytisk akseptabelt salt
derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, og
et andre skyvsjikt omfattende en fluid-
ekspanderbar osmopolymer og eksipienter,
15 og hvori nevnte to sjikt er i et kammer som dannes av en
semipermeabel membran og har utløpsorganer for avgivelse av
medikament fra kammeret, og hvori en umiddelbar
frigivelsesporasjon omfattende metylfenidat eller et
20 farmasøytisk akseptabelt salt derav, er påført på over-
flaten av den semipermeable membranen, og hvori nevnte
doseringsform frembringer en stort sett stigende blod-
plasmakonsentrasjon av nevnte metylfenidat eller farma-
søytisk akseptabelt salt derav fra 2,5 timer etter
25 administrasjon til 5,5 timer etter administrasjon.
2. Doseringsformen i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte første
bestanddelsjikt omfatter poly(etylen)oksid av antallsmidlere
30 molekylvekt 200000 og hvori nevnte andre skyvsjikt omfatter
poly(etylen)oksid av antallsmidlere molekylvekt 7000000.
3. Doseringsformen i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte
35 skyvsjikt omfatter et osmmiddel.

4. Doseringsformen i samsvar med krav 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte
osmmiddel er natriumklorid.
- 5 5. Doseringsform i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte doseringsform
frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon
av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt
derav opp til 5,5 timer etter administrasjon.
- 10
6. Doseringsform i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte doseringsform
frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon
av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt
15 derav opp til 6,5 timer etter administrasjon.
7. Doseringsform i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte doseringsform
frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon
20 av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt
derav opp til 8 timer etter administrasjon.
8. Doseringsform i samsvar med krav 1, k a r a k t e r
i s e r t v e d a t nevnte doseringsform frembringer en
25 stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon av nevnte
metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav fra
2,5 timer etter administrasjon til 6,5 timer etter
administrasjon.
- 30 9. Doseringsform i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte doseringsform
frembringer en stort sett stigende blodplasmakonsentrasjon
av nevnte metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt
derav fra 2,5 timer etter administrasjon til 8 timer etter
35 administrasjon.

10. Doseringsform i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte doseringsform
frembringer en blodplasmakonsentrasjon av nevnte
metylfenidat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav som
5 er større ved omtrent 8 timer etter administrasjon enn ved
2,5 timer etter administrasjon.
11. Doseringsform i samsvar med krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte porsjon for
10 vedvarende frigivelse omfatter metylfenidathydroklorid.
12. Anvendelse av doseringsform ifølge et av de foregående
krav for fremstilling av et medikament for behandling av
konsentrasjonssviktlidelse (ADD) eller konsentrasjonssvikt
15 med hyperaktive tilstander (ADHD) i et subjekt.

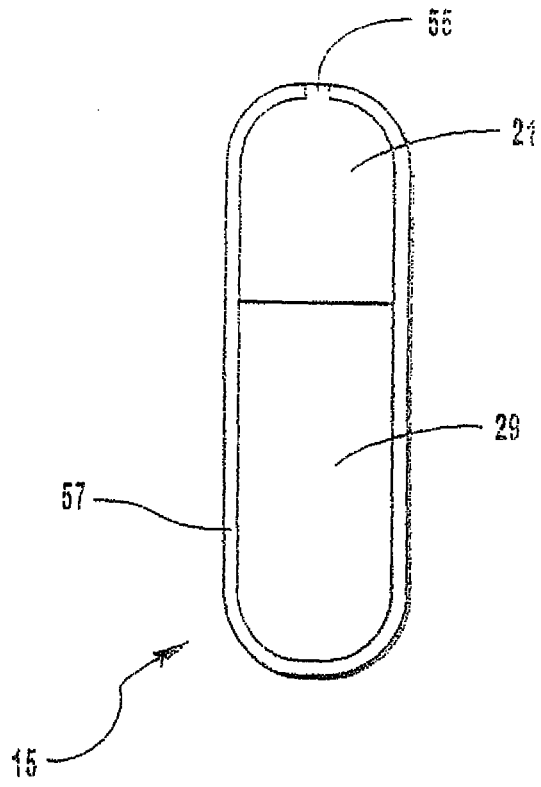


FIG 1

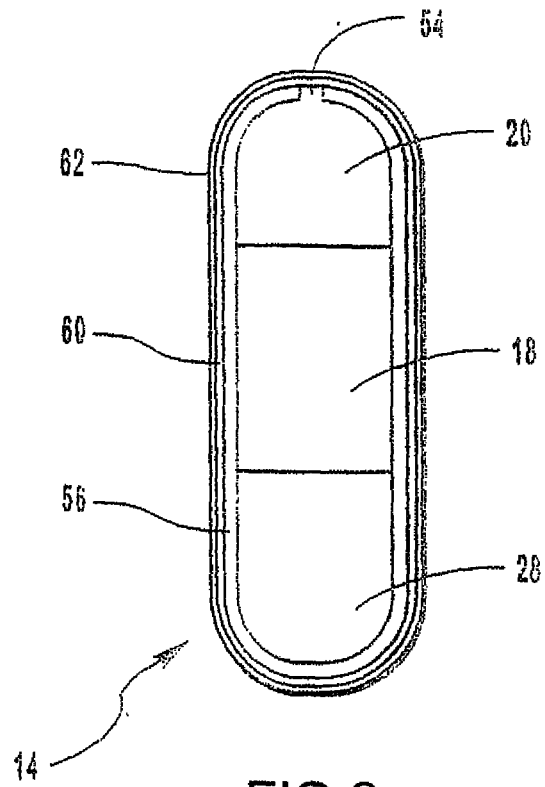


FIG 2

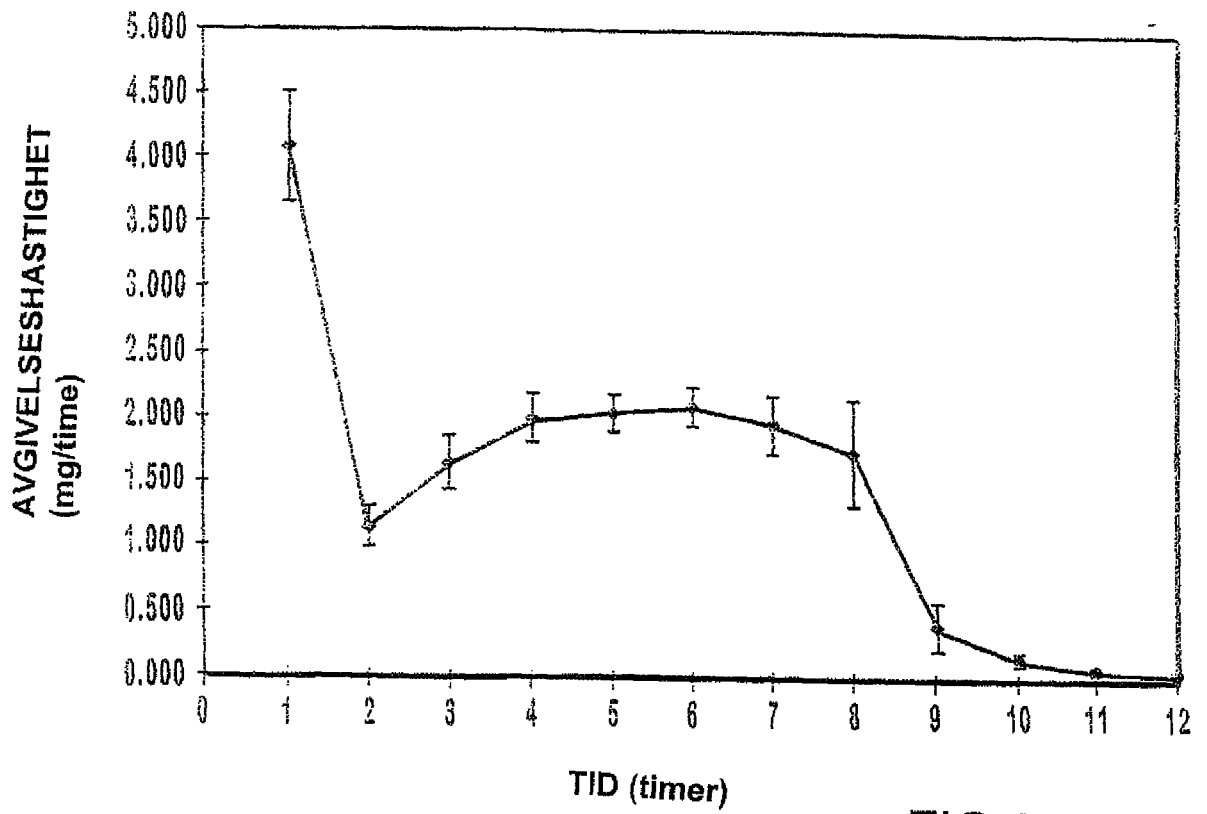


FIG 3

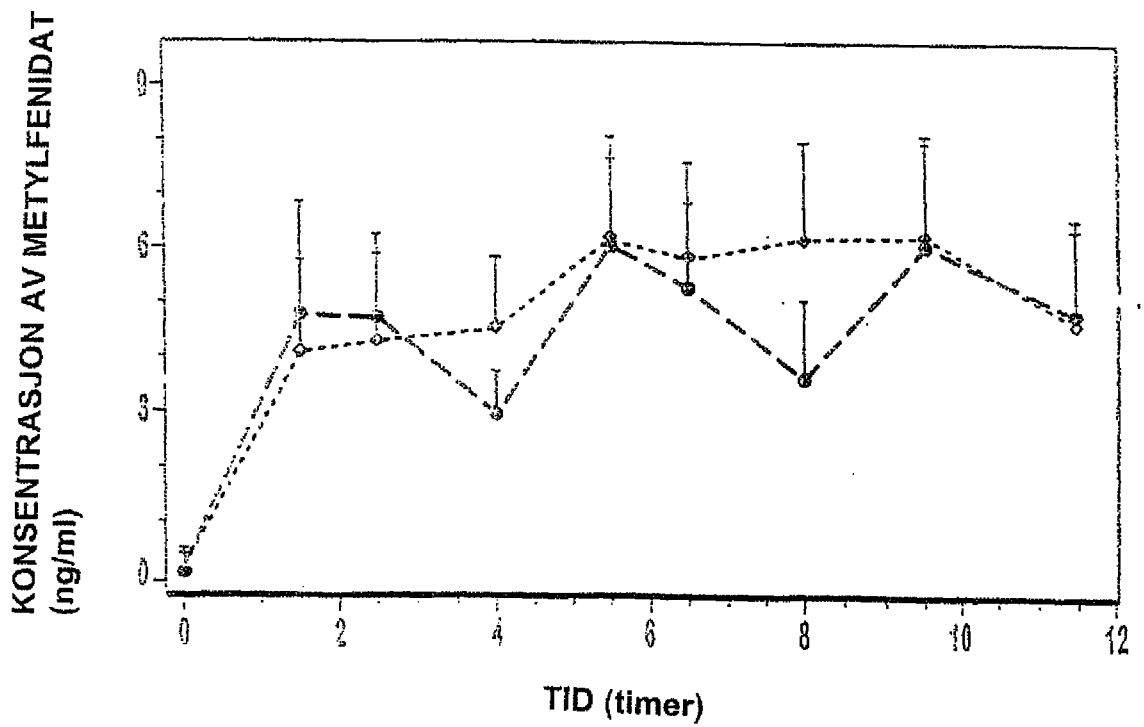


FIG 4