



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 20 689 T2** 2005.02.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 083 879 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 20 689.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/11920**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 955 212.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/062496**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **29.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.02.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/00**  
**A61K 9/22, A61K 31/21**

(30) Unionspriorität:

<b>87787 P</b>	<b>03.06.1998</b>	<b>US</b>
<b>253317</b>	<b>19.02.1999</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Alza Corp., Mountain View, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Berendt und Kollegen, 81667 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**AYER, D., Atul, Palo Alto, US; CHRISTOPHER, A.,  
Carol, Belmont, US; GUINTA, R., Diane, Palo Alto,  
US; GUPTA, K., Suneel, Sunnyvale, US; HAMEL,  
G., Lawrence, Mountain View, US; HATAMKHANY,  
Zahedeh, San Jose, US; LAM, C., Andrew, S. San  
Francisco, US; SAKS, R., Samuel, Burlingame,  
US; SHIVANAND, Padmaja, Mountain View, US;  
WEYERS, G., Richard, Los Altos, US; WRIGHT, D.,  
Jeri, Dublin, US**

(54) Bezeichnung: **Vorrichtungen zum Aufrechterhalten eines gewünschten therapeutischen Medikamenteneffekts  
über einen verlängerten Therapiezeitraum**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG****1. Technisches Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft Vorrichtungen zum Aufrechterhalten eines gewünschten therapeutischen Medikamenteneffekts über einen verlängerten Therapiezeitraum. Insbesondere betrifft die Erfindung Vorrichtungen, die eine Medikamentenfreisetzung in den Magen-Darm-Trakt mit einer ansteigenden Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen. Auf diese Weise wird ein Medikament mit einer ansteigenden Rate während eines Teils des Verabreichungszeitraums des Medikaments, der ausreicht, um einen therapeutischen Medikamenteneffekt über einen verlängerten Therapiezeitraum aufrechtzuerhalten, freigesetzt.

**2. Beschreibung des verwandten Standes der Technik, einschließlich der Informationen, die unter 37 CFR 1.97 und 1.98 beschrieben sind**

**[0002]** Um seine pharmakologische Wirkungen zu entfalten, muss ein Medikament an der Wirkungsstelle im Körper verfügbar sein. Diese Verfügbarkeit wird durch eine Vielzahl von Faktoren bewirkt, einschließlich der Menge des verabreichten Medikaments, des Ausmaßes und der Rate seiner Absorption aus der Verabreichungsstelle, seine Verteilung, Bindung oder Lokalisierung in Geweben, seiner Biotransformation und seiner Ausscheidung. Ein herkömmlich verwendeter Indikator für die Medikamentenverfügbarkeit ist die Konzentration des Medikaments, die im Blut oder Plasma oder in einer anderen geeigneten Körperflüssigkeit oder im Gewebe eines Patienten nach der Verabreichung des Medikaments erhalten wird. Zur Vereinfachung wird diese Konzentration nachstehend als "Plasmamedikamentenkonzentration" bezeichnet, was die Medikamentenkonzentration einschließen soll, die in irgendeiner Körperflüssigkeit oder in irgendeinem Gewebe gemessen wird. Messungen der Plasmamedikamentenkonzentration stellen sehr nützliche Informationen zur Verfügung, einschließlich beispielsweise einer vergleichenden Information über unterschiedliche Medikamentendosierungsformen und/oder unterschiedliche Verabreichungswege der Medikamente. Darüber hinaus wurden für viele Medikamente verschiedene Medikamentenwirkungen, einschließlich gewünschter pharmakologischer Wirkungen, d. h. therapeutischer Medikamentenwirkungen, als auch unerwünschter pharmakologischer Wirkungen, d. h. Nebenwirkungen, mit spezifischen Plasmamedikamentenkonzentrationen oder Bereichen von Plasmamedikamentenkonzentrationen korreliert.

**[0003]** Bei oral verabreichten Medikamentendosierungsformen findet die Absorption im Magen-Darm-Trakt (MD-Trakt) statt und wird durch viele Faktoren beeinflusst, einschließlich den physikochemischen Eigenschaften des lokalen Mikromilieus, wie beispielsweise Oberfläche, Blutfluß und Membraneigenschaften, welche in den verschiedenen Teilen des MD-Trakts erheblich variieren, der physikochemischen Eigenschaften der Medikamenteneinheit, der Medikamentenkonzentration, des Vorhandenseins und der Aktivität von medikamentenspezifischen Transportmechanismen usw. Ein wichtiger Faktor bei der Absorptionsrate eines Medikaments, das als orale Dosierungsform verabreicht wird, ist die Rate, mit der das Medikament aus der Dosierungsform freigesetzt wird. Medikamentenfreisetzungsraten für orale Dosierungsformen werden normalerweise als in vitro-Rate der Auflösung, d. h. eine Menge an Medikament, die aus der Dosierungsform pro Zeiteinheit freigesetzt wird, gemessen.

**[0004]** Herkömmliche orale Dosierungsformen können mit "sofortige Freisetzung" beschrieben werden, da im allgemeinen die gesamte Dosis des Medikaments aus der Dosierungsform in einem sehr kurzen Zeitraum, d. h. Minuten nach der Verabreichung, freigesetzt wird. Wenn dieser Bolus des freigesetzten Medikaments absorbiert ist, steigt die Plasmamedikamentenkonzentration normalerweise schnell auf eine maximale oder Peak-Konzentration an und nimmt anschließend ab, wenn das Medikament verteilt, gebunden oder im Gewebe lokalisiert, biotransformiert und/oder ausgeschieden ist. Der Zeitraum dieser Abnahme variiert für verschiedene Medikamente und hängt von vielen Faktoren ab, wobei aber dieser Zeitraum für ein spezielles Medikament charakteristisch ist. Im allgemeinen entfaltet das Medikament innerhalb dieses Zeitraums, in dem die Plasmamedikamentenkonzentration ansteigt, den Spitzenwert erreicht und abfällt, seine therapeutischen Wirkungen, d. h. die Plasmamedikamentenkonzentration erreicht oder überschreitet eine wirksame Konzentration. An einem Punkt innerhalb dieses Zeitraums verschwinden darüber hinaus die therapeutischen Wirkungen, nämlich wenn die Plasmamedikamentenkonzentration bis auf einen Wert abnimmt, der unter der effektiven Konzentration liegt. Während eines Teils dieser Zeit in der Nähe des Zeitpunkts, an dem die Peak-Konzentration erreicht wird, d. h. wenn die Plasmamedikamentenkonzentration ihren höchsten Bereich erreicht hat, können auch unerwünschte Nebeneffekte auftreten.

**[0005]** Im Hinblick auf das oben Gesagte wird davon ausgegangen, dass fortdauernde Medikamentenwirksamkeit während des Zeitraums auftritt, in dem die Plasmamedikamentenkonzentration in ihrem wirksamen Bereich liegt. Da die Plasmamedikamentenkonzentration mit der Zeit abnimmt, müssen mehrfache Dosen der Dosierungsform, die das Medikament sofort freisetzt, in geeigneten Intervallen verabreicht werden, um zu gewährleisten, dass die Plasmamedikamentenkonzentration im wirksamen Konzentrationsbereich bleibt oder wieder dahin ansteigt. Gleichzeitig besteht jedoch der Bedarf, Plasmamedikamentenkonzentrationen zu vermeiden oder zu verringern, die bis zu den höheren Bereichen ansteigen oder zu lange dort verbleiben, wo Nebenwirkungen auftreten. Demgemäß müssen bei vielen Medikamenten mehrfache separate Dosen der Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung in geeigneten Intervallen verabreicht werden, um ein zufriedenstellendes Gleichgewicht der gewünschten und unerwünschten pharmakologischen Wirkungen über einen verlängerten Therapiezeitraum aufrechtzuerhalten.

**[0006]** Ein wesentlicher Punkt der Versuche, die Medikamententherapie zu verbessern, betrifft das Bereitstellen von oralen Medikamentendosierungsformen mit nicht-sofortiger Freisetzung, die die Absorption des Medikaments hauptsächlich durch Verändern der Freisetzungsrates des Medikaments aus der Dosierungsform beeinflussen. Beispiele für solche Abgabesysteme mit nicht-sofortiger Freisetzung umfassen Systeme mit verspäteter und verzögerter Freisetzung. Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung setzen das Medikament im allgemeinen über einen verlängerten Zeitraum im Vergleich zu einer Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung frei. Es gibt viele Wege, um die verzögerte Freisetzung von Medikamenten aus Dosierungsformen zu erreichen, die im Stand der Technik bekannt sind. Diese verschiedenen Wege umfassen beispielsweise Diffusionssysteme, wie beispielsweise Reservoirvorrichtungen und Matrixvorrichtungen, Auflösungssysteme, wie beispielsweise eingekapselte Auflösungssysteme (einschließlich beispielsweise "kleine Zeitpillen") und Matrixauflösungssysteme, kombinierte Diffusions-/Auflösungssysteme, osmotische Systeme und Ionenaustauscherharzsysteme, wie in Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, S. 1682–1685 beschrieben.

**[0007]** Es wird als besonders wünschenswert angesehen, orale Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen, die die Medikamentenfreisetzung mit einer praktisch konstanten Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen. Auf diese Weise steigt bei vielen Medikamenten die Plasmamedikamentenkonzentration anfänglich über einen kurzen Zeitraum an, wenn die Medikamentenfreisetzung beginnt, und bleibt dann über einen verlängerten Zeitraum praktisch konstant, wenn die Medikamentenfreisetzung mit konstanter Rate fortgesetzt wird. Bei vielen Medikamenten korreliert diese praktisch konstante Medikamentenkonzentration mit der praktisch konstanten Medikamentenwirksamkeit über einen verlängerten Therapiezeitraum. Darüber hinaus sind Nebenwirkungen weniger ein Problem, da die anfängliche relativ hohe Konzentration des Medikaments im Plasma vermieden wird. Demgemäß umfassen Vorteile der Dosierungsformen mit konstanter Freisetzung das Verringern der Anzahl an Dosen eines Medikaments, das über einen Zeitraum verabreicht werden muss, und das Bereitstellen einer besseren Balance zwischen erwünschten und unerwünschten pharmakologischen Wirkungen des Medikaments.

**[0008]** Insbesondere sind osmotische Dosierungsformen bemerkenswert erfolgreich beim Bereitstellen von Medikamenten mit konstanter Freisetzung über verlängerte Zeiträume. Osmotische Dosierungsformen verwenden im allgemeinen einen osmotischen Druck, um eine Antriebskraft zu erzeugen und eine Flüssigkeit in eine Kammer aufzunehmen, die zumindest teilweise durch eine semipermeable Wand gebildet ist, die eine freie Diffusion von Flüssigkeit, aber nicht von Medikamenten oder, falls vorhanden, osmotischen Mitteln ermöglicht. Eine praktisch konstante Rate der Medikamentenfreisetzung kann erreicht werden, indem das System so konstruiert ist, dass ein relativ konstanter osmotischer Druck zur Verfügung gestellt wird und geeignete Auslassvorrichtungen für die Medikamentenformulierung vorhanden sind, um es der Medikamentenformulierung zu ermöglichen, mit einer Rate freigesetzt zu werden, die der Rate an aufgenommener Flüssigkeit als Ergebnis des relativ konstanten osmotischen Drucks entspricht. Ein wesentlicher Vorteil der osmotischen Systeme ist, dass die Durchführung pH-Wert-unabhängig ist und somit bei einer osmotisch bestimmten Rate über einen verlängerten Zeitraum sogar dann fortgesetzt wird, wenn die Dosierungsform den Magen-Darm-Trakt durchläuft und auf verschiedene Mikromilieus mit erheblich unterschiedlichen pH-Werten trifft.

**[0009]** Überraschend einfache, aber hochwirksame osmotische Vorrichtungen, die ein Medikament im Gemisch mit Hilfsmitteln, gegebenenfalls zusammen mit einer osmotisch aktiven Komponente (Komponenten), in einer Kammer umfassen, sind im Stand der Technik bekannt. Obgleich dies bei vielen Medikamenten wirksam ist, nimmt die Freisetzungsrates in diesen Vorrichtungen oft mit der Zeit ab, und es kann sein, dass die Medikamentenbeladung nicht vollständig abgegeben wird. Ein anspruchsvollerer Typ der osmotischen Vorrichtung umfasst zwei Komponentenschichten in der durch die semipermeable Wand gebildeten Kammer. Eine Komponentenschicht umfasst ein Medikament im Gemisch mit Trägersubstanzen, gegebenenfalls auch einer osmotisch aktiven Komponente bzw. Komponenten, die zusammen eine abgebbare Medikamentenformulierung

in der Kammer bilden, und die zweite Komponentenschicht umfasst eine osmotisch aktive Komponente (Komponenten), aber enthält kein Medikament. Die osmotisch aktive Komponente (Komponenten) in der zweiten Komponentenschicht umfasst normalerweise ein Osmopolymere (Osmopolymere) mit relativ hohen Molmassen, die ein "Aufquellen" zeigen, wenn die Flüssigkeit aufgenommen wird, so dass eine Freisetzung dieser Komponenten durch die Ausgangsvorrichtung für die Medikamentenformulierung nicht stattfindet. Die zweite Komponentenschicht wird als "Ausstoßschicht" bezeichnet, da das Osmopolymere (Osmopolymere) bei Aufnahme von Flüssigkeit aufquillt und gegen die abgebbare Medikamentenformulierung der ersten Komponentenschicht drückt, um dadurch die Freisetzung der Medikamentenformulierung mit einer praktisch konstanten Rate zu erleichtern. Die oben beschriebenen Vorrichtungen sind beispielsweise aus den folgenden US-Patenten, erteilt an Alza Corporation, bekannt: 4 327 725, 4 612 008, 4 783 337 und 5 082 668.

**[0010]** WO 98/06380 beschreibt eine Dosierungsform zum Erzielen eines ansteigenden Plasmakonzentrationsprofils nach Verabreichung an einen Patienten über einen verlängerten Zeitraum, umfassend

- (a) eine erste Schicht, die eine Medikamentendosis umfasst;
- (b) eine zweite Schicht, die eine Medikamentendosis umfasst, wobei die zweite Schicht mehr Medikament als die erste Schicht umfasst;
- (c) eine dritte Schicht zum Verdrängen der ersten Schicht und dann der zweiten Schicht aus der Dosierungsform;
- (d) eine semipermeable Wand, die die drei Schichten umgibt; und
- (e) einen Durchgang in der Wand, der mit der ersten Medikamentenschicht verbunden ist, um die erste Medikamentenschicht und dann die zweite Medikamentenschicht aus der Dosierungsform, abzugeben.

**[0011]** WO 98/14168 beschreibt eine Dosierungsform zum Erzielen eines ansteigenden Plasmakonzentrationsprofils nach Verabreichung an einen Patienten über einen verlängerten Zeitraum, umfassend:

eine Hydrogelmatrix, die eine Vielzahl an sehr kleinen Pillen enthält, welche eine Anfangsmedikamentendosis und nachfolgend ansteigende Medikamentendosen über einen Zeitraum freisetzt, oder eine Vielzahl an Schichten, wobei jede Schicht charakterisiert ist durch eine ansteigende Medikamentendosis oder einen Medikamentenkonzentrationsgradienten, der mit einer niedrigen Dosis bis zu einer hohen Dosis auf ein Polymersubstrat aufgetragen ist, umfasst.

**[0012]** Obgleich nachgewiesen wurde, dass Dosierungsformen mit konstanter Freisetzung für viele verschiedene Medikamententherapien wirksam sind, gab es klinische Situationen, in denen diese nicht ganz zufriedenstellend sind. Es wurde festgestellt, dass bei einigen Patienten, die bei Beschwerden oder Krankheiten mit Dosierungsformen mit konstanter Freisetzung behandelt wurden, die therapeutische Wirksamkeit der Medikamente zu Zeitpunkten vor dem Ende des gewünschten Therapiezeitraums abnahmen, obgleich die praktisch konstante Medikamentenfreisetzung, von der angenommen wird, dass sie kontinuierliche Wirksamkeit zur Verfügung stellt, aufrechterhalten wurde. Demgemäß besteht weiterhin ein Bedarf an Verfahren und Vorrichtungen zur Aufrechterhaltung einer gewünschten therapeutischen Medikamentenwirkung über einen gewünschten verlängerten Therapiezeitraum, falls Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die ein Medikament mit einer praktisch konstanten Rate über einen verlängerten Zeitraum freisetzen, nicht zufriedenstellend sind.

#### KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Bereitstellen einer verbesserten Medikamententherapie für diejenigen klinischen Situationen, wo die therapeutische Wirksamkeit einer verabreichten Medikamententherapie unerwarteterweise in den Zeiträumen vor dem Ende des beabsichtigten Therapiezeitraums abnimmt. Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass in einer beispielhaften klinischen Situation das Verabreichen eines Medikaments mit einer Freisetzungsrate, die ansteigt, statt über einen verlängerten Zeitraum praktisch konstant ist, eine therapeutische Wirksamkeit zur Verfügung stellt, die nicht vor dem Ende des verlängerten Therapiezeitraums abnimmt.

**[0014]** Mit der Feststellung, dass die Verabreichung eines Medikaments bei einer Freisetzungsrate, die praktisch ansteigt, eine verbesserte Medikamententherapie zur Verfügung stellt, erhöht sich der Bedarf an oralen Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die geeignet sind, eine solche Freisetzungsrate über einen geeigneten verlängerten Zeitraum bereitzustellen. Demgemäß umfassen andere Aspekte der vorliegenden Erfindung das Bereitstellen von oralen Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die eine ansteigende Medikamentenfreisetzungsrate über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen, sowie Verfahren zur Herstellung solcher Dosierungsformen und Verfahren zur Verwendung solcher Dosierungsformen, um die therapeutische Wirksamkeit über einen gewünschten verlängerten Therapiezeitraum aufrechtzuerhalten.

**[0015]** Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass orale osmotische Dosierungsformen, die eine ansteigende Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum aufweisen, verwirklicht werden können. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung osmotische Dosierungsformen mit doppelschichtigen oder dreischichtigen Tablettenkernen, die geeignet sind, ansteigende Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung zu stellen. Um darüber hinaus einen schnellen Beginn der Medikamentenwirkung zur Verfügung zu stellen, betrifft die vorliegende Erfindung Dosierungsformen, die zusätzlich eine Medikamentendosis zur sofortigen Freisetzung umfassen.

**[0016]** Die doppelschichtigen oralen, osmotischen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen eine erste Komponentenschicht, die ein ausgewähltes Medikament und Trägersubstanzen zur Bildung einer abgebbaren Medikamentenzusammensetzung beim Hydratisieren enthält, und eine zweite Ausstoßschicht, die ein flüssigkeitsexpandierbares Osmopolymer und Trägersubstanzen enthält, die in der Kammer enthalten sind, die durch eine semipermeable Membran gebildet wird, sowie eine Ausgangsvorrichtung zur Medikamentenfreisetzung aus der Kammer. Die zwei Schichten werden in Längsrichtung zu zweischichtigen Tablettenkernen gepresst, welche eine Umfangsbreite, die kleiner als die Länge ist, und schmalere abgerundete Enden haben, worin eines der Enden die medikamentenhaltige Schicht und das andere Ende die Ausstoßschicht umfasst, bevor die semipermeable Membran aufgetragen wird und eine geeignete Öffnung für die Medikamentenfreisetzung durch sie hindurch geformt wird. Es ist wichtig, dass die hier beschriebenen doppelschichtigen Tablettenkerne gebildet werden, indem zwei Komponentenschichten zusammengepresst werden, um einen in Längsrichtung gepressten Tabletten("LCT"(longitudinally compressed core))kern mit einer unterschiedlichen Schicht an jedem schmalen Ende zur Verfügung zu stellen.

**[0017]** Die Kombination von Merkmalen, einschließlich der osmotischen Eigenschaften der Komponentenschichten, der Flüssigkeitsflüsseigenschaften der semipermeablen Membran und der Konfiguration des Tablettenkerns gewährleisten, dass das Medikament mit einer ansteigenden Rate über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ausreichende Aktivität in der Ausstoßschicht erreicht, indem eine relativ hohe Konzentration (mindestens etwa 35%) eines osmotisch effektiv gelösten Stoffes oder eines osmotischen Mittels, wie beispielsweise Natriumchlorid, verwendet wird. Darüber hinaus ist vorzugsweise Sorbit in der ersten Komponentenschicht enthalten.

**[0018]** Die dreischichtigen oralen, osmotischen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen einen neuartigen dreischichtigen Tablettenkern, der von einer semipermeablen Membran umgeben ist und mit einer geeigneten Ausgangsvorrichtung zum Freisetzen der Medikamentenformulierung durch die semipermeable Membran ausgestattet ist. Der neuartige dreischichtige Tablettenkern hat eine erste medikamentenhaltige Schicht, eine zweite medikamentenhaltige Schicht und eine dritte Ausstoßschicht und eine Umfangsbreite, die kleiner als seine Länge ist und schmalere abgerundete Enden hat, wobei eines der Enden eine medikamentenhaltige Schicht und das andere Ende die Ausstoßschicht umfasst.

**[0019]** Bei der Wirkung wird das Medikament durch die Kooperation der Komponenten der Dosierungsform aus der ersten medikamentenhaltigen Schicht und dann aus der zweiten medikamentenhaltigen Schicht nacheinander freigesetzt. Es wurde festgestellt, dass ein Medikamentenkonzentrationsgradient das Erreichen einer ansteigenden Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum erleichtert. Demzufolge können die anderen Trägersubstanzen in den medikamentenhaltigen Schichten flexibler variiert werden und für andere Zwecke, wie beispielsweise zur Herstellungsvereinfachung und pharmazeutischen Verbesserung angepasst werden. Auf diese Weise können Dosierungsformen, die eine verlässliche Medikamentenabgabe mit der gewünschten und verzögerten und ansteigenden Rate über einen verlängerten Zeitraum zeigen, zuverlässig und effizient hergestellt werden.

**[0020]** Die LCT-Kernkonfiguration, wie oben beschrieben, verbessert die Hydratisierung des Dreischichtenkerns. Vorzugsweise ist auch ein flußverstärkendes Mittel in der semipermeablen Wandzusammensetzung enthalten. In einer gegenwärtig bevorzugten Ausführungsform bewirkt die Kombination von Merkmalen, einschließlich der LCT-Dreischichtenkernkonfiguration, einem geeigneten Medikamentenkonzentrationsgradienten zwischen den ersten und zweiten Komponentenschichten, den osmotischen Eigenschaften der Komponentenschichten und den Flüssigkeitsflüsseigenschaften der semipermeablen Membran die gewünschte ansteigende Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum.

**[0021]** Es gibt viele klinische Situationen und Medikamententherapien, die durch die Verwendung von Dosierungsformen, die eine verzögerte und ansteigende Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen, verbessert werden können. Beispielhafte Dosierungsformen, wie hier beschrieben, umfassen CNS-wirkende Medikamente und kardiovaskulär wirkende Medikamente. Es wird Fachleuten auf dem Gebiet

klar sein, dass die Erfindung auf viele andere Medikamentenarten und Medikamententherapien anwendbar ist. Beispiele für geeignete Medikamentenarten umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Mittel gegen Infektionen, Analgetika, Anästhetika, Antiarthritika, Antiasthmatica, krampflösende Mittel, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antihistamine, entzündungshemmende Mittel, Mittel gegen Migräne, Antineoplastika, Anti-Parkinson- Mittel, Mittel gegen Juckreiz, Antipsychotika, fiebersenkende Mittel, Spasmolytika, Anticholinergika, Sympathomimetika, Calciumkanalblocker, Betablocker, Antiarrhythmika, blutdrucksenkende Mittel, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Vasodilatoren, abschwellende Mittel, Hormone, Hypnotika, Immunsuppressiva, Parasympathomimetika, Prostaglandine, Proteine, Peptide, Beruhigungsmittel und Tranquilizer.

**[0022]** Die hier beschriebene beispielhafte klinische Situation beinhaltet die Behandlung von ADHD mit Methylphenidat-Therapie. Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch orale Methylphenidat-Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die eine verzögerte und ansteigende Freisetzungsrates eines Medikaments über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen.

**[0023]** Es wurde weiterhin festgestellt, dass orale Methylphenidat-Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die eine ansteigende Freisetzungsrates eines Medikaments über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen, verwendet werden können, um eine wirksame einmal-tägliche-Therapie für ADHD bereitzustellen. Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch das Verbessern der Medikamententherapie für ADHD, indem die Notwendigkeit für mehrfach tägliche Methylphenidat-Dosen entfällt und gleichzeitig die therapeutische Wirksamkeit über den Tag zur Verfügung gestellt wird, was der therapeutischen Wirksamkeit entspricht, die durch mehrfache Dosen des sofort freigesetzten Methylphenidats bereitgestellt wird.

**[0024]** Die oben beschriebenen Merkmale und Vorteile sowie andere werden anhand der folgenden genauen Beschreibung der Erfindung und der anhängigen Ansprüche offensichtlich werden.

**[0025]** Obgleich die vorliegende Erfindung durch beispielhafte Dosierungsformen mit spezifischen beispielhaften Medikamenten, Verfahren zur Herstellung dieser Dosierungsformen und Verfahren zur Verwendung Methylphenidat-haltiger Dosierungsformen, um ein gewünschtes therapeutisches Ergebnis zu erhalten, veranschaulicht wird, ist die Erfindung nicht auf die beispielhaften Ausführungsformen beschränkt. Die Erfindung umfasst im weitesten Sinne orale Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die eine ansteigende Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum bereitstellen, um die therapeutische Wirksamkeit über einen gewünschten verlängerten Therapiezeitraum im Hinblick auf alle geeigneten Medikamente und Medikamententherapien zu erhalten, was für den Fachmann auf dem Gebiet im Hinblick auf die Beschreibung offensichtlich sein wird.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER VERSCHIEDENEN FIGURENANSICHTEN

**[0026]** Fig. 1 ist eine Querschnittsansicht einer doppelschichtigen osmotischen Dosierungsform gemäß der vorliegenden Erfindung.

**[0027]** Fig. 2 ist eine Querschnittsansicht einer dreischichtigen osmotischen Dosierungsform, die zusätzlich einen Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung und einen ästhetischen Überzug gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst.

**[0028]** Fig. 3 ist ein Diagramm, das die Menge an Medikament veranschaulicht, die über einen Zeitraum aus einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wie in Beispiel 6 beschrieben, freigesetzt wird.

**[0029]** Fig. 4 ist ein Diagramm, das die Plasmamedikamentenkonzentration über einen Zeitraum darstellt, die nach Verabreichung von Methylphenidat gemäß den Versuchsbedingungen (weiße Rauten) und Standardbedingungen (schwarze Kreise) erhalten wird, wie in Beispiel 7 beschrieben.

#### GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0030]** Viele wirksame Medikamententherapien verwenden orale Dosierungsformen mit sofortiger Freisetzung, die in Intervallabständen verabreicht werden, um eine gewünschte therapeutische Wirkung über einen verlängerten Therapiezeitraum zur Verfügung zu stellen und aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus sind Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung für viele Medikamente bekannt, und insbesondere sind orale Dosierungsformen mit konstanter Freisetzung bekannt. Es gibt viele Beispiele für wirksame Medikamententherapien, die orale Dosierungsformen mit konstanter Freisetzung verwenden, um eine gewünschte therapeutische

Wirkung über einen verlängerten Therapiezeitraum zur Verfügung zu stellen. In vielen Fällen bieten diese Medikamententherapien Vorteile gegenüber Medikamententherapien, die orale Dosierungsformen mit sofortiger Freisetzung verwenden, die in Intervallabständen verabreicht werden. Es gibt jedoch klinische Situationen, in denen die Dosierungsform mit konstanter Freisetzung unerwartet die Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit in Zeiträumen vor dem Ende des gewünschten Therapiezeitraums zeigte.

**[0031]** Ein Beispiel einer klinischen Situation, wo eine Medikamententherapie mit oralen Medikamentendosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die eine praktisch konstante Rate der Medikamentenfreisetzung über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellen, nicht vollständig zufriedenstellend war, ist die Verwendung von Stimulanzmedikamenten des zentralen Nervensystems (CNS), um verschiedene Zustände und Erkrankungen zu behandeln, einschließlich des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADD/Attention Deficit Disorder) und des hyperkinetischen Syndroms (ADHD/Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Diese Störungen werden im allgemeinen bei Kindern diagnostiziert, aber können auch bei Erwachsenen auftreten. Die Behandlung dieser und anderer physiologischer Zustände mit CNS-Stimulanzmedikamenten hat eine lange Geschichte. Vor etwa 25 Jahren ersetzte Methylphenidat die Amphetamine als primäres Stimulans, das zur Behandlung von ADHD bei Kindern verschrieben wurde.

**[0032]** Die Methylphenidat-Therapie bei Kindern mit ADHD wurde ausgiebig untersucht, und die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlung ist sichergestellt. Es wurde gezeigt, dass die Methylphenidat-Therapie sehr wirksam ist bei der Verringerung der Symptome der Hyperaktivität, der Unaufmerksamkeit und der Impulsivität bei Kindern mit ADHD. Ziel der Medikamententherapie ist die Kontrolle der Verhaltenssymptome am Tag, während der Patient in der Schule ist oder an anderen Aktivitäten teilnimmt, indem die Symptomkontrolle die Fähigkeit des Patienten, zu lernen und/oder an sonstigen Aktivitäten positiv teilzunehmen, günstig beeinflusst. Aufgrund von Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen wird jedoch die Medikamententherapie bei den meisten Patienten normalerweise zumindest während eines Teils des Abends und in der Nacht unterbrochen. In Abhängigkeit von den besonderen Umständen des Patienten kann die Medikamententherapie auch über die Wochenenden eingestellt werden oder auch nicht.

**[0033]** Die Behandlung verwendet im allgemeinen Methylphenidat mit sofortiger Freisetzung, das zwei- oder dreimal täglich während des Tages verabreicht wird. Aus verschiedenen Gründen haben Patienten häufig Probleme mit diesem Verabreichungsschema. Aufgrund des Missbrauchspotentials ist Methylphenidat eine kontrollierte Substanz, und somit ist der Medikamentenzugang ein spezielles Problem. Das Verabreichungsschema erfordert im allgemeinen, daß mindestens eine Dosis während des Schultages verabreicht wird und es ist die Regel, dass Kinder sich das Medikament in der Schule nicht selbst verabreichen dürfen. Aus diesem Grunde tragen autorisierte Schulmitarbeiter im allgemeinen die Verantwortung für die Verabreichung des Medikaments an Kinder während des Schultages, was jedoch Fragen aufwirft hinsichtlich der medizinischen Privatsphäre und der möglichen Stigmatisierung von Kindern durch Gleichaltrige. Darüber hinaus wird das Einhalten dieser Punkte weiterhin kompliziert, da der Transport, die Lagerung und die Verabreichung des Medikaments normalerweise protokolliert und/oder dokumentiert werden müssen, und der Zeitplan der verschiedenen beteiligten Parteien, d. h. des Kindes, des Erziehers und des autorisierten Schulpersonals, koordiniert und aufeinander abgestimmt sein muss. Das ungünstige Ergebnis ist, dass die Dosen spät verabreicht werden oder vergessen werden, was insgesamt zu einer verringerten Wirksamkeit der Therapie führt.

**[0034]** Aus den oben genannten Gründen ist es offensichtlich, dass eine orale Methylphenidat-Dosierungsform mit verzögerter Freisetzung, die eine praktisch konstante Medikamentenfreisetzung über einen verlängerten Zeitraum zur Verfügung stellt, wodurch die Notwendigkeit zur Dosisverabreichung während des Schultages wegfällt, eine willkommene Verbesserung wäre. In der Tat war eine solche Methylphenidat-Dosierungsform mit verzögerter Freisetzung einige Jahre lang kommerziell erhältlich. Klinische Untersuchungen mit dieser Dosierungsform waren jedoch auch dahingehend enttäuschend, dass die Verhaltenssymptome bei Patienten, die die Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung einnahmen, später am Tag weniger gut kontrolliert waren im Vergleich zu den Patienten, die mehrfache Dosen der Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung einnahmen. Darüber hinaus ist der langsamere Wirkungsbeginn der Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung im Vergleich zur Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung für viele Patienten nicht zufriedenstellend.

**[0035]** Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Verabreichung von Methylphenidat bei einer Freisetzungsrate, die im wesentlichen ansteigt statt praktisch konstant zu sein, über einen verlängerten Zeitraum eine therapeutische Wirksamkeit zur Verfügung stellt, die vergleichbar mit der Wirksamkeit ist, die mit mehrfachen Dosen der Methylphenidat-Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung erhalten wird. Zur kurzen Übersicht wurde in einer klinischen Untersuchung ein Vergleich der Verhaltens-, Aufmerksamkeits- und kognitiven Wirksamkeit eines Placebos und des Methylphenidats, das bei Behandlungen mit drei verschiedenen

Freisetzungsraten, d. h. sofortige Freisetzung, konstante Freisetzung und ansteigende Freisetzung, verabreicht wurde, durchgeführt. Das Methylphenidat mit sofortiger Freisetzung wurde in zwei aufeinanderfolgenden Dosen verabreicht. Die Behandlung mit konstanter Freisetzung wurde als Anfangsbeladungsdosis verabreicht, wobei die verbleibende Gesamtmenge in gleichen kleinen Dosen in kleinen Zeitintervallen verabreicht wurde, die sich an die Verabreichungszeit der zweiten Dosis mit sofortiger Freisetzung anschlossen. Die Behandlung mit ansteigender Freisetzung wurde als Anfangsbeladungsdosis verabreicht, wobei die verbleibende Gesamtmenge in ansteigenden kleinen Dosen mit geringen Intervallabständen verabreicht wurde, die sich an die Verabreichungszeit der zweiten Dosis mit sofortiger Freisetzung anschlossen.

**[0036]** In dieser Untersuchung wurde beobachtet, dass die Behandlung mit konstanter Freisetzung eine verringerte klinische Wirksamkeit zeigte im Vergleich zur Behandlung mit sofortiger Freisetzung bei Bewertungszeiträumen nach Verabreichung der zweiten Dosis mit sofortiger Freisetzung. Andererseits zeigte die Behandlung mit ansteigender Freisetzung eine vergleichbare klinische Wirksamkeit gegenüber der Behandlung mit sofortiger Freisetzung während dieser Bewertungszeiträume. Somit umging die Behandlung mit ansteigender Freisetzung die Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit, die bei der Behandlung mit konstanter Freisetzung in späteren Zeiträumen während des verlängerten Therapiezeitraums beobachtet wird.

**[0037]** Während nichts über den Mechanismus bzw. die Mechanismen der Wirkung der vorliegenden Erfindung ausgesagt wird, sollte erwähnt werden, dass die Entwicklung der akuten Toleranz gegenüber Methylphenidat als Erklärung für die unbefriedenstellende Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit, die in einigen Fällen beobachtet wurde, vorgeschlagen wurde. Diese Theorie wurde durch eine zweite klinische Untersuchung gestützt, in der eine Abnahme der Wirksamkeit von Methylphenidat über einen verlängerten Therapiezeitraum beobachtet wurde, sowohl bei Anwendung der Behandlung mit konstanter Freisetzung als auch bei der Anwendung sehr kurzer Dosisabstände der Methylphenidat-Dosierungsformen mit sofortiger Freisetzung. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Behandlung mit ansteigender Freisetzung die therapeutische Wirksamkeit über den verlängerten Therapiezeitraum aufrechterhält.

**[0038]** Mit dem Befund, dass die Medikamentenwirksamkeit über einen verlängerten Therapiezeitraum in einigen Fällen durch Verabreichung von Medikamenten mit einer ansteigenden Freisetzungsrate über einen verlängerten Zeitraum verbessert werden kann, entsteht ein Bedarf an oralen Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung, die geeignet sind, eine solche Freisetzungsrate zur Verfügung zu stellen. In einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise festgestellt, dass doppelschichtige orale, osmotische Dosierungsformen so angepasst werden können, dass sie dieses Erfordernis erfüllen. In einem anderen Aspekt wurde überraschenderweise festgestellt, dass orale, osmotische Dosierungsformen mit verzögerter Freisetzung und mit neuartigen Dreischichtenkernen so hergestellt werden können, dass auch die verzögerte Freisetzung von Medikamentenformulierungen mit einer ansteigenden Rate über einen verlängerten Zeitraum erreicht werden kann.

**[0039]** Wie aus dem Stand der Technik bekannt ist, benötigen osmotische Dosierungsformen, die gepresste Tablettenkerne enthalten, nach der Verabreichung einen kurzen Zeitraum, in dem sie ausreichend hydratisiert werden, um mit der Freisetzung des Medikaments zu beginnen. Bei einigen Medikamententherapien ist eine leichte Verzögerung der anfänglichen Medikamentenfreisetzung nicht zufriedenstellend. Dieses Problem wird überwunden durch Zugabe einer Anfangsdosis des Medikaments, die in einem Überzug mit sofortiger Freisetzung bereitgestellt wird, der auf die Oberfläche der semipermeablen Membran aufgebracht wird. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung, wie hier beschrieben, wird ein solcher Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung auf die Oberfläche der osmotischen Doppelschicht- oder Dreifachschicht-Dosierungsform aufgebracht.

**[0040]** Zum Zwecke der Beschreibung gelten die folgenden Definitionen:

**[0041]** Zur Verdeutlichung und aus praktischen Gründen wird die Übereinkunft getroffen, dass die Zeit der Medikamentenverabreichung als Null Stunden ( $t = 0$  Stunden) und die Zeiten nach der Verabreichung in geeigneten Zeiteinheiten, beispielsweise  $t = 30$  Minuten oder  $t = 2$  Stunden usw. gekennzeichnet werden.

**[0042]** Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Medikament" im allgemeinen auf eine pharmakologisch aktive Substanz, die bei Abgabe an einen lebenden Organismus einen gewünschten, im allgemeinen nützlichen Effekt erzeugt. Medikamentenzusammensetzungen werden im allgemeinen klinisch in Form eines pharmazeutisch geeigneten Salzes verwendet. Darüber hinaus zeigen einige Medikamentenzusammensetzungen Chiralität und haben somit mehr als ein optisches Isomer. Da die verschiedenen optischen Isomere verschiedene pharmakologische Wirkungen zeigen können, kann es vorteilhaft sein, eine praktisch reine Form eines



optischen Isomere eines Medikaments oder dessen pharmazeutischen geeigneten Salzes zu verwenden. Demgemäss bezeichnet der Begriff "Medikament" eine klinisch nützliche Form einer Medikamentenzusammensetzung, einschließlich dessen pharmazeutisch geeigneten Salzes, und umfasst ein praktisch reines Isomer der Medikamentenzusammensetzung und ein pharmazeutisch geeignetes Salz davon. Obgleich eine begrenzte Anzahl an Medikamenten in den beispielhaften Ausführungsformen hier dargestellt sind, ist die Erfindung nicht auf die beispielhaften Ausführungsformen beschränkt, sondern sie ist insgesamt auf andere geeignete Medikamente anwendbar, wie es von Fachleuten auf dem Gebiet verstanden wird.

**[0043]** Die Menge an Medikament, die in den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung enthalten ist, variiert in Abhängigkeit vom speziellen Medikament, der therapeutischen Indikation und dem gewünschten Verabreichungszeitraum, beispielsweise alle 12 Stunden, alle 24 Stunden, usw. In Abhängigkeit von der gewünschten Medikamentendosis, die verabreicht werden soll, können eine oder mehrere Dosierungsformen verabreicht werden.

**[0044]** Medikamenten-"Freisetzungsrates" bedeutet die Menge des Medikaments, das aus einer Dosierungsform pro Zeiteinheit freigesetzt wird, beispielsweise Milligramm des Medikaments pro Stunde (mg/h). Medikamentenfreisetzungsraten werden unter Testbedingungen der in vitro-Auflösung der Dosierungsformen, die aus dem Stand der Technik bekannt sind, berechnet. Wie hier verwendet, bezieht sich eine Medikamentenfreisetzungsrates, die bei einer speziellen Zeit "nach der Verabreichung" erhalten wird, auf die in vitro-Medikamenten-Freisetzungsrates, die zu einer speziellen Zeit nach der Durchführung eines geeigneten Auflösungstests erhalten wird. Der Auflösungstest, der in den hier beschriebenen Beispielen verwendet wurde, wurde an Dosierungsformen durchgeführt, die in Metallspulen-Probenhalter eingesetzt waren, die an einem USP-Typ VII Badanzeigergerät befestigt und in etwa 50 ml angesäuertes Wasser (pH = 3) eingetaucht wurden, das auf eine konstante Wasserbadtemperatur von 37°C äquilibriert worden war. Aliquots der Freisetzungsrateslösungen wurden in ein chromatographisches System injiziert, um die Menge des freigesetzten Medikaments während der Testintervalle quantitativ zu bestimmen.

**[0045]** Eine herkömmlich verwendete Bezugsmessung zum Bewerten der Medikamentenfreisetzung aus oralen Dosierungsformen ist die Zeit, bei der 90% des Medikaments aus der Dosierungsform freigesetzt wurden. Diese Messung wird als " $T_{90}$ " für die Dosierungsform bezeichnet.

**[0046]** Eine Medikamentendosierung mit "sofortiger Freisetzung" bedeutet eine Dosis, die innerhalb eines Zeitraums von etwa einer Stunde oder weniger, und vorzugsweise etwa 30 Minuten oder weniger praktisch vollständig abgegeben wird. Eine Medikamentendosis mit sofortiger Freisetzung, die als Überzug auf die Oberfläche einer Dosierungsform, wie hier verwendet, aufgebracht wurde, bedeutet eine Medikamentendosis, die in einen geeigneten pharmazeutischen Träger eingebracht wurde, um eine Überzugslösung zu bilden, die sich nach Verabreichung schnell auflöst, und dadurch eine sofortige Freisetzung der Medikamentendosis zur Verfügung stellt. Wie im Stand der Technik bekannt ist, können solche Medikamentenüberzüge mit sofortiger Freisetzung das gleiche oder ein anderes Medikament oder Medikamente enthalten, wie es in der darunterliegenden Dosierungsform enthalten ist.

**[0047]** Eine "periodische Freisetzungsrates" bedeutet die Menge an Medikament, die aus einer Dosierungsform während eines bestimmten periodischen Intervalls abgegeben wird, die am Ende des bestimmten periodischen Intervalls bestimmt wird; d. h., bei jedem periodischen Intervall, bei dem die Bestimmung durchgeführt wird, repräsentiert die Menge an freigesetztem Medikament die periodische Freisetzungsrates während des periodischen Intervalls. Beispielsweise repräsentiert die Menge an freigesetztem Medikament bei  $t = 1$  h die periodische Freisetzungsrates aus der Dosierungsform während der ersten Stunde nach Verabreichung, und die Menge an freigesetztem Medikament bei  $t = 2$  h die periodische Freisetzungsrates während der zweiten Stunde nach Verabreichung, usw.

**[0048]** Eine "ansteigende Freisetzungsrates" bedeutet eine periodische Freisetzungsrates, die gegenüber der unmittelbar vorangehenden periodischen Freisetzungsrates erhöht ist, wobei die periodischen Intervalle gleich sind. Wenn beispielsweise die Menge an freigesetztem Medikament aus einer Dosierungsform in stündlichen Intervallen gemessen wird und die Menge an freigesetztem Medikament während der fünften Stunde nach Verabreichung (bei  $t = 5$  Stunden) größer ist als die Menge des freigesetzten Medikaments aus der Dosierungsform während der vierten Stunde nach Verabreichung (bei  $t = 4$  Stunden), ist eine ansteigende Freisetzungsrates von der vierten Stunde bis zur fünften Stunde aufgetreten. Es wird davon ausgegangen, dass die erste periodische Freisetzungsrates, die gemessen wurde, beispielsweise die periodische Freisetzungsrates bei  $t = 1$  Stunde (wenn nicht gleich 0) immer größer sein wird als die Freisetzungsrates während der vorangegangenen Periode, beispielsweise die Stunde, bevor die Dosierungsform verabreicht wurde, und somit zeigt die erste pe-

riodische Freisetzungsraten immer ein Auftreten einer ansteigenden Freisetzungsraten an.

**[0049]** Die hier beschriebenen ansteigenden Freisetzungsraten bedeuten die Freisetzungsraten aus einer Dosierungsform, die geeignet ist, die verzögerte Freisetzung eines Medikaments zur Verfügung zu stellen, und umfasst nicht die Freisetzung des Medikaments aus irgendeinem Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung, der auf die Dosierungsform aufgebracht werden kann. In Ausführungsformen der Dosierungsform, die zusätzlich eine Medikamentendosis mit sofortiger Freisetzung umfassen, die als Überzug auf die darunterliegende Dosierungsform aufgebracht sind, spiegelt die Medikamentenfreisetzung, die bei  $t = 1$  Stunde gemessen wurde, im allgemeinen sowohl das Medikament, das aus dem Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung freigesetzt wurde, als auch alles andere Medikament, das aus der darunter liegenden Dosierungsform freigesetzt wurde, wieder, wobei jedoch die Menge an Medikament, das aus dem Medikamentenüberzug freigesetzt wird, bei der Bestimmung, ob die Medikamentenfreisetzungsraten bei  $t = 2$  Stunden größer ist als die Medikamentenfreisetzung bei  $t = 1$  Stunde, weggelassen wird.

**[0050]** Wie hier verwendet, bedeutet im Hinblick auf den Zeitraum, in dem eine ansteigende Freisetzungsraten stattfindet, "ein verlängerter Zeitraum" einen Zeitraum, der bei  $t = 0$  Stunden beginnt und sich mindestens bis zum Mittelpunkt und vorzugsweise über den Mittelpunkt der relevanten  $T_{90}$  der Dosierungsform erstreckt. Da die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung die verzögerte Freisetzung eines Medikaments zur Verfügung stellen soll, beträgt die geeignete  $T_{90}$  für die Zwecke dieser Erfindung mindestens etwa 6 Stunden, und demzufolge beträgt der "verlängerte Zeitraum", in dem eine ansteigende Freisetzungsraten zur Verfügung gestellt wird, mindestens drei Stunden.

**[0051]** In Übereinstimmung mit den oben genannten Definitionen bedeutet eine "ansteigende Freisetzungsraten über einen verlängerten Zeitraum" ansteigende Freisetzungsraten des Medikaments, die von der Zeit der Verabreichung der Dosierungsform, die über den Mittelpunkt der relevanten  $T_{90}$  für die Dosierungsform und vorzugsweise darüber hinaus erhalten werden. Zur Veranschaulichung wird eine Situation betrachtet, in der eine Dosierungsform eine  $T_{90}$  von etwa 8 Stunden hat. In dieser Situation wird eine "ansteigende Freisetzungsraten über einen verlängerten Zeitraum" erreicht, wenn die Freisetzungsraten bei jeder Stunde über  $t = 4$  Stunden größer ist als die Freisetzungsraten in der unmittelbar vorangehenden Stunde. Vorzugsweise steigt die Freisetzungsraten während der Zeiträume nach  $t = 4$  Stunden weiter an.

**[0052]** Doppelschichtige orale, osmotische Dosierungsformen und Verfahren zur Herstellung und Verwendung solcher Dosierungsformen sind aus dem Stand der Technik bekannt, wie beispielsweise in den folgenden US-Patenten, erteilt an Alza Corporation, beschrieben und beansprucht: 4 327 725; 4 612 008; 4 783 337 und 5 082 668. Die doppelschichtigen osmotischen Dosierungsformen aus dem Stand der Technik erreichen die verzögerte Freisetzung der Medikamentenformulierungen, wobei auf eine relativ kurze Anfangsperiode ansteigender Freisetzungsraten eine praktisch konstante Freisetzungsraten über den Hauptteil des  $T_{90}$ -Zeitraums folgt. Das Erzielen einer ansteigenden Freisetzungsraten über einen verlängerten Zeitraum von mindestens 50% des  $T_{90}$ -Zeitraums findet sich nicht im Stand der Technik. Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind nützlich für die Bereitstellung einer kontinuierlich wirksamen Medikamententherapie über einen verlängerten Therapiezeitraum, ohne eine Abnahme der Wirksamkeit während des letzten Teils des verlängerten Therapiezeitraums zu zeigen.

**[0053]** Die doppelschichtigen oralen, osmotischen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen eine erste Komponentenschicht, die ein ausgewähltes Medikament und Trägersubstanzen zur Bildung einer abgebbaren Medikamentenzusammensetzung beim Hydratisieren enthält, und eine zweite Ausstoßschicht, die ein flüssigkeitsexpandierbares Osmopolymer und Trägersubstanzen enthält, wobei die zwei Schichten in Längsrichtung zu zwei doppelschichtigen Tablettenkernen gepresst werden, mit einer Umfangsweite, die kleiner als die Länge ist und mit schmaleren, abgerundeten Enden, wobei eines der Enden eine medikamentenhaltige Schicht und das andere Ende die Ausstoßschicht umfasst, bevor die semipermeable Membran aufgebracht wird, und eine geeignete Öffnung zur Medikamentenfreisetzung durch sie hindurch gebildet wird. Die Kombination dieser Merkmale, einschließlich der osmotischen Eigenschaften der Komponentenschichten, der Flüssigkeitsflüsseigenschaften der semipermeablen Membran und der Konfiguration des Tablettenkerns gewährleistet, dass das Medikament mit einer ansteigenden Rate über einen verlängerten Zeitraum abgegeben wird.

**[0054]** Es ist wichtig, dass die doppelschichtigen Tablettenkerne der vorliegenden Erfindung so konfiguriert sind, dass jede Komponentenschicht im Querschnitt praktisch rund ist, mit einer Umfangsbreite und einer Länge zwischen einem oberen und einem unteren Ende. Die zwei Schichten werden in Längsrichtung zusammengepresst, so dass der erhaltene doppelschichtige Tablettenkern die gleiche Umfangsbreite hat wie die Kompo-

nentenschichten, und eine Länge, die die Längen der Komponentenschichten kombiniert. In der Gesamtkonfiguration hat der zweischichtige Tablettenkern eine Umfangsbreite, die kleiner als die Länge ist, und er hat ein gerundetes "schmaleres", oberes Ende und ein gerundetes "schmaleres", unteres Ende, wobei jedes schmale Ende eine unterschiedliche Tablettenschichtkomponente umfasst.

**[0055]** Zum Zwecke dieser Beschreibung werden die oben beschriebenen Tablettenkerne als in Längsrichtung gepresste Tabletten("LCT")kerne bezeichnet. Diese LCT-Konfiguration gewährleistet, dass sich die Oberfläche der Ausstoßschicht, die mit der semipermeablen Membran in Kontakt steht, stärker erhöht, wenn die Ausstoßschicht in Längsrichtung in die durch die semipermeable Membran gebildete Kammer expandiert, als wenn andere Konfigurationen verwendet werden.

**[0056]** In einer bevorzugten Ausführungsform wird ausreichende Aktivität in der Ausstoßschicht durch Verwendung einer relativ hohen Konzentration (mindestens etwa 35%) eines osmotisch wirksam gelösten Stoffes oder eines osmotischen Mittels, wie beispielsweise Natriumchlorid, erreicht. Demzufolge ist die Größe der Ausstoßschicht relativ groß und kann geringfügig größer sein als die erste Komponentenschicht, die das Medikament und die Trägersubstanzen enthält. Darüber hinaus wurde bei bestimmten Ausführungsformen festgestellt, dass Sorbit ein nützlicher Träger in der ersten Komponentenschicht ist. Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Kombination der oben beschriebenen Merkmale, einschließlich der LCT-Kernkonfiguration, des relativ hohen Prozentgehalts an osmotischem Mittel, und in einigen beispielhaften Ausführungsformen die Verwendung von Sorbit als Trägerstoff die gewünschte ansteigende Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum aus zweischichtigen oralen, osmotischen Dosierungsformen zur Verfügung stellt. Beispielhafte Ausführungsformen solcher doppelschichtigen osmotischen Dosierungsformen sind nachstehend in den Beispielen 1–3 genauer beschrieben.

**[0057]** Eine Ausführungsform einer doppelschichtigen oralen, osmotischen Dosierungsform **15** ist im Querschnitt in **Fig. 1** gezeigt. Die Komponenten sind nicht maßstabsgetreu gezeichnet. Der doppelschichtige LCT-Kern umfasst eine erste Komponentenschicht **21**, die ein Medikament und ausgewählte Trägermaterialien enthält, und eine zweite Ausstoßschicht **29**, die mindestens ein flüssigkeitsexpandierbares Osmopolymer und gegebenenfalls mindestens ein osmotisches Mittel zusammen mit ausgewählten Trägersubstanzen enthält. Geeignete Trägersubstanzen sind im Stand der Technik bekannt und umfassen Verdünnungsmittel, Träger, Bindemittel, Füllstoffe und Verarbeitungshilfsmittel. Eine semipermeable Membran **57** umgibt den doppelschichtigen Tablettenkern, um eine Kammer zu bilden, und eine Öffnung **55** in geeigneter Größe ist durch die semipermeable Membran und in die erste Komponentenschicht **21** geformt, um es der Medikamentenformulierung zu ermöglichen, aus der Kammer freigesetzt zu werden. Wie veranschaulicht, ist die Öffnung **55** vorzugsweise im schmalen Ende der Dosierungsform, das die erste Komponentenschicht umfasst, geformt. Bei der Wirkung wird durch Kooperation der doppelschichtigen osmotischen Dosierungsformkomponenten das Medikament aus der ersten medikamentenhaltigen Schicht mit einer ansteigenden Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt. Obgleich nicht in **Fig. 1** gezeigt, kann eine Medikamentendosis mit sofortiger Freisetzung durch Aufbringen eines medikamentenhaltigen Überzugs auf eine doppelschichtige Dosierungsform, falls erwünscht, zur Verfügung gestellt werden, wie an anderer Stelle hier beschrieben wurde.

**[0058]** Zusätzlich zu den oben beschriebenen doppelschichtigen, osmotischen Dosierungsformen wurde überraschenderweise festgestellt, dass orale osmotische Dosierungsformen, die eine ansteigende Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zeigen, auch mit einem neuartigen dreischichtigen Tablettenkern, der von einer semipermeablen Membran umgeben ist und eine geeignete Ausgangsvorrichtung zur Freisetzung der Medikamentenformulierung durch die semipermeable Membran hat, hergestellt werden können. Der neuartige dreischichtige Tablettenkern hat eine erste medikamentenhaltige Schicht, eine zweite medikamentenhaltige Schicht und eine dritte Ausstoßschicht. Bei der Durchführung wird durch Kooperation der Dosierungsformkomponenten das Medikament Schritt für Schritt in einer verzögerten und kontrollierten Weise aus der ersten medikamentenhaltigen Schicht und dann aus der zweiten medikamentenhaltigen Schicht so freigesetzt, dass eine ansteigende Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum erreicht wird.

**[0059]** Es wurde festgestellt, dass ein Medikamentenkonzentrationsgradient zwischen der ersten und der zweiten medikamentenhaltigen Schicht des dreischichtigen Kerns das Erreichen einer ansteigenden Medikamentenfreisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum aus der dreischichtigen osmotischen Dosierungsform erleichtert. Demzufolge können andere Trägersubstanzen in den medikamentenhaltigen Schichten flexibler variiert und für andere Zwecke, wie beispielsweise Vereinfachung bei der Herstellung und zur pharmazeutischen Verbesserung angepasst werden. Beispielsweise vermeiden dreischichtige osmotische Dosierungsformen vorzugsweise die Verwendung von Sorbit als Trägersubstanz. Dieses führt zu Herstellungseffizienz und zu Vorteilen bei der Produkthaltbarkeit, da Sorbit sehr hygroskopisch ist und Feuchtigkeit während der Lage-

rung anzieht, was Schwierigkeiten bei der Handhabung und bei der Herstellung sowie Probleme mit der Langzeitstabilität aufwirft. Darüber hinaus kann ausreichende Aktivität in der Ausstoßschicht durch Verwendung einer relativ niedrigen Konzentration (weniger als etwa 25%) eines osmotischen effektiv gelösten Stoffes erreicht werden, so dass die Größe der Ausstoßschicht im Vergleich zur Größe der zwei medikamentenhaltigen Schichten kleiner sein kann. Vorzugsweise ist die Ausstoßschicht kleiner als die kombinierte Größe der ersten und zweiten medikamentenhaltigen Schichten. Ein Vorteil gegenüber einer kleineren Ausstoßschicht ist, dass größere Medikamentendosen, falls gewünscht, untergebracht werden können, ohne dass die gesamte Größe der Dosierungsform so groß wird, dass Probleme bei der Herstellung entstehen und/oder sie von den Patienten nicht geschluckt werden können.

**[0060]** In einer gegenwärtig bevorzugten Ausführungsform wird die Hydratationsrate der dreischichtigen osmotischen Dosierungsform durch Aufnahme eines flußverstärkenden Mittels in der semipermeablen Membran verbessert. Darüber hinaus verbessert auch, wie oben beschrieben, die in Längsrichtung gepresste Tabletten("LCT")-Kernkonfiguration der dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen die Hydratation. In einer gegenwärtig bevorzugten Ausführungsform erreicht die Kombination der Merkmale, einschließlich der dreischichtigen LCT-Kernkonfiguration, eines geeigneten Medikamentenkonzentrationsgradienten zwischen der ersten und zweiten Komponentenschicht, den osmotischen Eigenschaften der Komponentenschichten und den Flusseigenschaften der semipermeablen Membran, die gewünschte ansteigende Rate der Medikamentenfreisetzung über einen verlängerten Zeitraum. Vorteilhafterweise zeigen solche bevorzugten Ausführungsformen eine gleichbleibende und zuverlässige Wirkung, und sie können im großen Maßstab effektiv hergestellt werden.

**[0061]** Eine bevorzugte Ausführungsform einer dreischichtigen oralen, osmotischen Dosierungsform, die zusätzlich eine Medikamentendosis mit sofortiger Freisetzung, aufgebracht als Überzug, und einen ästhetischen Überzug **14** umfasst, ist im Querschnitt in **Fig. 2** gezeigt. Der dreischichtige LCT-Kern umfasst eine erste Komponentenschicht **20** mit einem ausgewählten Medikament in einer pharmazeutisch geeigneten Form zusammen mit ausgewählten Trägersubstanzen; eine zweite Komponentenschicht **18** mit einer höheren Konzentration an Medikament, zusammen mit ausgewählten Trägersubstanzen; und eine dritte Ausstoßschicht **28** mit mindestens einem Osmopolymer und gegebenenfalls mit mindestens einem osmotischen Mittel, zusammen mit ausgewählten Trägersubstanzen. Eine semipermeable Membran **56** umgibt den dreischichtigen Tablettenkern, um eine Kammer zu bilden, und eine Öffnung **54** mit geeigneter Größe ist durch die semipermeable Membran und in die erste Komponentenschicht geformt, um es der Medikamentenformulierung zu ermöglichen, aus der Kammer freigesetzt zu werden. Wie gezeigt, wird die Öffnung **54** vorzugsweise im schmalen Ende der Dosierungsform, die die erste Komponentenschicht umfasst, gebildet. Bei der Durchführung wird das Medikament durch Kooperation der dreischichtigen osmotischen Dosierungsformkomponenten nacheinander in verzögerter, kontrollierter Weise aus der ersten medikamentenhaltigen Schicht und dann aus der zweiten medikamentenhaltigen Schicht mit einer ansteigenden Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt.

**[0062]** Wie in **Fig. 2** gezeigt, umfasst die bevorzugte Ausführungsform weiterhin eine Medikamentendosis mit sofortiger Freisetzung, die im Überzug **60** enthalten ist, der auf die Oberfläche der dreischichtigen osmotischen Dosierungsform aufgebracht wurde. Das Medikament ist vermischt mit geeigneten Trägersubstanzen, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, um eine Lösung zur Beschichtung der Oberfläche der semipermeablen Membran der dreischichtigen osmotischen Dosierungsform zur Verfügung zu stellen, die sich schnell auflöst und nach Verabreichung das Medikament freisetzt.

**[0063]** Wie in **Fig. 2** gezeigt, ist es auch bevorzugt, einen optionalen ästhetischen Überzug **62** zur Verfügung zu stellen, der auf die Oberfläche des medikamentenhaltigen Überzugs **60** aufgebracht wird. Wie aus dem Stand der Technik bekannt ist, stellen solche ästhetischen Überzüge Vorteile zur Verfügung, einschließlich der Geschmacksmaskierung, verbesserten Aussehens und "Gleitfähigkeit" zur Erleichterung des Herunterschluckens, und bei Verarbeitungsschritten, wie beispielsweise Bedrucken, Verpacken usw. Beispielhafte Ausführungsformen dieser dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen, die eine praktisch ansteigende Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zeigen, sind in den Beispielen 4–6 und den Beispielen 8 und 9 genauer beschrieben.

**[0064]** Das kontinuierliche Aufrechterhalten der therapeutischen Wirksamkeit über einen verlängerten therapeutischen Zeitraum durch Verabreichung der oralen osmotischen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung, die eine ansteigende Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum zeigen, wurde gezeigt. Eine Veranschaulichung ist in Beispiel 7 nachstehend beschrieben. Es wurde insbesondere festgestellt, dass solche osmotischen Dosierungsformen mit Methylphenidat verwendet werden können, um eine wirksame einmal-tägliche-Therapie für ADHD zur Verfügung zu stellen. Dieser Befund stellt eine wichtige Verbesserung in der Me-

dikamententherapie für ADHD zur Verfügung, indem die Notwendigkeit mehrmals täglicher Dosen an Methylphenidat wegfällt, wobei dennoch die therapeutische Wirksamkeit über den Tag zur Verfügung gestellt wird, die der therapeutischen Effektivität vergleichbar, die durch mehrfache Dosen an sofort freigesetztem Methylphenidat zur Verfügung gestellt wird.

#### Beispiel 1

**[0065]** Doppelschichtige orale, osmotische Dosierungsformen wurden nach herkömmlichen Herstellungsverfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, durchgeführt. Kurz gesagt wurden eine erste Komponentenschicht mit Methylphenidathydrochlorid und ausgewählten Trägersubstanzen und eine zweite Ausstoßschicht mit geeigneten Osmopolymeren, 40 Gew.-% eines osmotischen Mittels und ausgewählten Trägersubstanzen getrennt voneinander durch Granulierverfahren hergestellt. Anschließend wurden die Granulatpräparate der ersten Komponentenschicht und der zweiten Ausstoßschicht in Längsrichtung zusammengepresst, um doppelschichtige LCT-Kerne zu bilden. Eine ausgewählte semipermeable Membran wurde dann um die doppelschichtigen LCT-Kerne aufgebracht, und eine geeignete Öffnung von 0,57 mm (30 mil) für die Medikamentenabgabe wurde durch sie hindurch und in die erste Komponentenschicht geformt.

**[0066]** Jede so hergestellte Dosierungsform umfasste:

#### Erste Komponentenschicht

14,08 mg	Methylphenidathydrochlorid
90,26 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 200000)
5,5 mg	Poly(vinylpyrrolidon) (Zahlenmittel der Molmasse 40000)
0,11 mg	Magnesiumstearat
0,555 mg	butyliertes Hydroxytoluol

#### Zweite Ausstoßschicht

71,032 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 7000000)
52,8 mg	Natriumchlorid
6,6 mg	Poly(vinylpyrrolidon) (Zahlenmittel der Molmasse 40000)
1,32 mg	rotes Eisen(III)oxid
0,132 mg	Magnesiumstearat
0,555 mg	butyliertes Hydroxytoluol

#### Semipermeable Membran

15,3 mg	Celluloseacetat (39,8% Acetylgehalt)
1,7 mg	Poly(ethylenglycol) (Zahlenmittel der Molmasse 3350)

**[0067]** Die periodischen Freisetzungsraten aus der Dosierungsform wurden stündlich über 10 Stunden unter Verwendung eines in vitro-Auflösungstests bestimmt. Eine Restmenge an Medikament von 0,72 mg verblieb in der Dosierungsform. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1, zusammen mit der Angabe, ob eine ansteigende Freisetzungsrates auftrat, gezeigt.

Tabelle 1		
Zeit (Stunden)	Menge des freigesetzten Medikaments (mg)	Auftreten einer ansteigenden Freisetzungsrates
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	NEIN
8	1,26	NEIN
9	0,39	NEIN
10	0,09	NEIN

**[0068]** Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, wurde das Medikament aus den Dosierungsformen mit einer ansteigenden Rate über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt, d. h. mehr als 90% des Medikaments waren bis  $t = 8$  Stunden freigesetzt, und die ansteigenden Freisetzungsrates traten bis  $t = 6$  Stunden auf, ein verlängerter Zeitraum, der schon weit hinter dem Mittelpunkt von  $T_{90}$  lag.

#### Beispiel 2

**[0069]** Doppelschichtige orale, osmotische Dosierungsformen wurden nach den herkömmlichen Herstellungsverfahren, die aus dem Stand der Technik bekannt sind, hergestellt. Kurz gesagt, eine erste Komponentenschicht mit Methylphenidathydrochlorid, Sorbit und ausgewählten Trägersubstanzen und eine zweite Ausstoßschicht mit geeigneten Osmopolymeren, 40 Gew.-% eines osmotischen Mittels und ausgewählten Trägersubstanzen wurden separat durch Granulierungsverfahren hergestellt. Anschließend wurden die Granulatpräparate der ersten Komponentenschicht und der zweiten Ausstoßschicht zusammen in Längsrichtung gepresst, um doppelschichtige LCT-Kerne zu bilden. Eine ausgewählte semipermeable Membran wurde dann um die doppelschichtigen LCT-Kerne aufgebracht, und eine geeignete Öffnung von 0,57 mm (30 mil) zur Medikamentenfreisetzung wurde durch sie hindurch gebildet. Jede so hergestellte Dosierungsform umfasste:

#### Erste Komponentenschicht (110 mg)

12,8%	Methylphenidathydrochlorid
54,75%	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 200000)
25,4%	Sorbit
5%	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 11200)
2%	Magnesiumstearat
0,05%	butyliertes Hydroxytoluol

## Zweite Ausstoßschicht (132 mg)

53,85%	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 7000000)
40%	Natriumchlorid
5%	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 11200)
1%	rotes Eisen(III)oxid
0,1%	Magnesiumstearat
0,05%	butyliertes Hydroxytoluol

## Semipermeable Membran (42 mg)

47,5%	Celluloseacetat (39,8% Acetylgehalt)
47,5%	Celluloseacetat (32% Acetylgehalt)
5%	Poly(ethylenglycol) (Zahlenmittel der Molmasse 3350).

**[0070]** Die periodischen Freisetzungsraten aus der Dosierungsform wurden stündlich über 12 Stunden bestimmt. Keine Restmenge an Medikament verblieb in der Dosierungsform. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2, zusammen mit der Angabe des Auftretens einer ansteigenden Freisetzungsrates, gezeigt.

Tabelle 2		
Zeit (Stunden)	Menge des freigesetzten Medikaments (mg)	Auftreten einer ansteigenden Freisetzungsrates
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	NEIN
10	0,43	NEIN
11	0,17	NEIN
12	0,13	NEIN

**[0071]** Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass mehr als 90% des Medikaments bis  $t = 9$  Stunden freigesetzt waren und die ansteigenden Freisetzungsrates bis  $t = 8$  Stunden anstiegen, ein verlängerter Zeitraum, der weit hinter dem Mittelpunkt von  $T_{90}$  lag

## Beispiel 3

**[0072]** Doppelschichtige orale, osmotische Dosierungsformen, die zusätzlich eine Medikamentendosis zur sofortigen Freisetzung umfassten, die als Überzug auf der semipermeablen Membran aufgebracht war, wurden nach herkömmlichen Herstellungsverfahren hergestellt, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Kurz gesagt, wurden eine erste Komponentenschicht aus Methylphenidathydrochlorid, Sorbit und ausgewählten

Trägersubstanzen und eine zweite Ausstoßschicht aus geeigneten Osmopolymeren, 39,8 Gew.-% eines osmotischen Mittels und ausgewählten Trägersubstanzen, durch Granulierungsverfahren getrennt hergestellt. Anschließend wurden die Granulatpräparate der ersten Komponentenschicht und der zweiten Ausstoßschicht zusammen in Längsrichtung gepresst, um doppelschichtige LCT-Kerne zu bilden. Eine ausgewählte semipermeable Membran wurde dann um die doppelschichtigen LCT-Kerne aufgebracht, und eine geeignete Öffnung von 0,57 mm (30 mil) zur Medikamentenfreisetzung wurde durch sie hindurch geformt. Ein medikamentenhaltiges Überzugsgemisch wurde hergestellt und auf die semipermeable Membran der osmotischen Dosierungsform aufgebracht. Wahlweise kann auch ein geschmacksmaskierender Überzug aufgebracht werden. Jede so hergestellte osmotische, doppelschichtige Dosierungsform umfasste:

#### Erste Komponentenschicht

14 mg	Methylphenidathydrochlorid
61 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 2000000)
27,5 mg	Sorbit
5,5 mg	Polyvinylpyrrolidon
2,2 mg	Magnesiumstearat
0,055 mg	butyliertes Hydroxytoluol

#### Zweite Ausstoßschicht

72 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 7000000)
53 mg	Natriumchlorid
6,6 mg	Polyvinylpyrrolidon
1,3 mg	rotes Eisen(III)oxid
0,132 mg	Magnesiumstearat
0,066 mg	butyliertes Hydroxytoluol

#### Semipermeable Membran

20 mg	Celluloseacetat (39,8% Acetylgehalt)
20 mg	Celluloseacetat (32% Acetylgehalt)
2 mg	Poly(ethylenglycol) (Zahlenmittel der Molmasse 4000)

**[0073]** Ein medikamentenhaltiger Überzug mit sofortiger Freisetzung, umfassend 60% Hydroxypropylmethylcellulose und 40% Methylphenidathydrochlorid wird hergestellt, und eine fertige Lösung von 10 mg (d. h. mit 4 mg Methylphenidatsalz) wird auf die semipermeable Membran der osmotischen Dosierungsform aufgebracht.

**[0074]** Die periodischen Freisetzungsraten aus dem Medikamentenüberzug und der osmotischen Dosierungsform wurden bei 30 Minuten, 1 Stunde und dann stündlich über die nächsten 9 Stunden bestimmt. Die 4 mg Methylphenidat, die im Medikamentenüberzug enthalten waren, wurden innerhalb der ersten 30 Minuten freigesetzt, und die periodische Freisetzungsraten von 0,41 mg bei  $t = 1$  Stunde ist auf das Medikament zurückzuführen, das aus der zweischichtigen osmotischen Dosierungsform während des zweiten 30-minütigen Intervalls freigesetzt wurden. Keine Restmenge an Medikament verblieb in der Dosierungsform. Die stündlichen Ergebnisse sind in Tabelle 3, zusammen mit der Angabe des Auftretens einer ansteigenden Freisetzungsraten gezeigt.



Tabelle 3		
Zeit (Stunden)	Menge des freigesetzten Medikaments (mg)	Auftreten einer ansteigenden Freisetzungsrates
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	NEIN
10	0,48	NEIN

**[0075]** Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass abgesehen vom Medikamentenüberzug mit der sofortigen Freisetzung mehr als 90% des Medikaments bis  $t = 9$  Stunden freigesetzt waren, und dass ansteigende Freisetzungsrates bis  $t = 8$  Stunden auftraten, ein verlängerter Zeitraum, der weit hinter dem Mittelpunkt von  $T_{90}$  lag.

#### Beispiel 4

**[0076]** Dreischichtige orale, osmotische Dosierungsformen wurden nach herkömmlichen Herstellungsverfahren hergestellt, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Kurz gesagt, wurde eine erste Komponentenschicht aus Pseudoephedrinhydrochlorid und ausgewählten Trägersubstanzen, eine zweite Komponentenschicht mit einer höheren Konzentration an Pseudoephedrinhydrochlorid und ausgewählten Trägersubstanzen, und eine dritte Ausstoßschicht aus geeigneten Osmopolymeren, einem osmotischen Mittel und ausgewählten Trägersubstanzen durch Granulierungsverfahren getrennt hergestellt. Anschließend wurden die Granulatpräparate der ersten Komponentenschicht, der zweiten Komponentenschicht und der dritten Ausstoßschicht in Längsrichtung zusammengepresst, um dreischichtige LCT-Kerne zu bilden. Eine ausgewählte semipermeable Membran wurde dann um die dreischichtigen LCT-Kerne aufgebracht und eine geeignete Öffnung von 0,57 mm (30 mil) zur Medikamentenfreisetzung wurde durch sie hindurch geformt.

**[0077]** Die so hergestellte Dosierungsform umfasste:

#### Erste Komponentenschicht

4,4 mg	Pseudoephedrinhydrochlorid
15,3 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 300000)
1,1 mg	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 9200)
1,1 mg	Polyoxyethylen-40-stearat
0,11 mg	Magnesiumstearat

## Zweite Komponentenschicht

13,5 mg	Pseudoephedrinhydrochlorid
2,59 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 300000)
0,9 mg	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 9200)
0,9 mg	Polyoxyethylen-40-stearat
0,018 mg	rotes Eisen(III)oxid
0,09 mg	Magnesiumstearat

## Dritte Ausstoßschicht

22,2 mg	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 7000000)
12 mg	Natriumchlorid
2 mg	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 9200)
2 mg	Polyoxyethylen-40-stearat
1,2 mg	quervernetztes Acrylsäurepolymer
0,4 mg	rotes Eisen(III)oxid
0,2 mg	Magnesiumstearat

## Semipermeable Membran

11,4 mg	Celluloseacetat (39,8% Acetylgehalt)
0,6 mg	Polyethylenglycol (Zahlenmittel der Molmasse 3350)

**[0078]** Die periodischen Freisetzungsraten aus der osmotischen Dosierungsform wurden stündlich über 7 Stunden bestimmt, und die Ergebnisse sind in Tabelle 4, zusammen mit der Angabe des Auftretens einer ansteigenden Freisetzungsrates, gezeigt.

Tabelle 4		
Zeit (Stunden)	Menge des freigesetzten Medikaments (mg)	Auftreten einer ansteigenden Freisetzungsrates
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

**[0079]** Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, dass etwa 87% des Medikaments während der ersten 7 Stunden freigesetzt wurden und dass ansteigende Freisetzungsrates über diesen Zeitraum erzielt wurden.

## Beispiel 5

**[0080]** Dreischichtige orale, osmotische Dosierungsformen mit einem Medikamentenkonzentrationsgradienten, worin die Medikamentenkonzentration in der zweiten Komponentenschicht größer war als in der ersten

Komponentenschicht und die auch Viskositätsgradienten aufwiesen, worin die Viskosität der ersten Komponentenschicht niedriger war als die Viskosität der zweiten Komponentenschicht, und die Viskosität der zweiten Komponentenschicht niedriger war als die Viskosität der dritten Ausstoßschicht, wurden nach herkömmlichen Herstellungsverfahren hergestellt, die aus dem Stand der Technik bekannt sind.

**[0081]** Jede der so hergestellten Dosierungsformen umfasste:

Erste Komponentenschicht (350 mg)

8,6%	Nicardipin
54,8%	Sorbit
36,8%	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 200000)

Zweite Komponentenschicht (120 mg)

45%	Nicardipin
50%	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 300000)
5%	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 9200)

Dritte Ausstoßschicht (350 mg)

68,75%	Poly(ethylen)oxid (Zahlenmittel der Molmasse 7000000)
20%	Natriumchlorid
5%	Hydroxypropylmethylcellulose (Zahlenmittel der Molmasse 9200)
5%	quervernetztes Acrylsäurepolymer
1%	Eisen(III)oxid
0,25%	Magnesiumstearat

Semipermeable Membran (43,5 mg)

95%	Celluloseacetat (39,8% Acetylgehalt)
5%	Polyethylenglycol (Zahlenmittel der Molmasse 3350)

**[0082]** Die Dosierungsformen hatten Öffnungen von 0,48 mm (25 mil), die durch die semipermeable Membran geformt waren, um die Freisetzung der Medikamentenformulierung aus der Kammer zu ermöglichen. Eine ansteigende Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum von etwa 16 Stunden wurde mit den Dosierungsformen aus Beispiel 5 erreicht.

Beispiel 6

**[0083]** Bevorzugte Ausführungsformen der dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung, die zusätzlich eine Medikamentendosis mit sofortiger Freisetzung umfasst, die als Überzug aufgebracht war, wie in **Fig. 2** gezeigt, wurden nach herkömmlichen Herstellungsverfahren für osmotische Tabletten hergestellt.

**[0084]** Die erste Komponentenschicht enthielt die folgenden Bestandteile (Gewichtsprozent): 9,40% Methylphenidathydrochlorid, 83,71% Polyethylenoxid (Polyox N-80, Markenprodukt von Union Carbide, Danbury, CT), 5% Polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, Produkt von BASF Corp., Mt. Olive, NJ); 1,34% Bernsteinsäure, 0,5% Stearinsäure und 0,05% butyliertes Hydroxytoluol.

**[0085]** Die zweite Komponentenschicht enthielt die folgenden Bestandteile (Gewichtsprozent): 13,65% Methylphenidathydrochlorid, 78,80% Polyethylenoxid (Polyox N-80, Markenprodukt von Union Carbide, Danbury, CT), 5% Polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, Produkt von BASF Corp., Mt. Olive, NJ); 1,95% Bernsteinsäure, 0,5% Stearinsäure, 0,05% butyliertes Hydroxytoluol; und 0,05% gelbes Eisen(III)oxid als Färbemittel.

**[0086]** Die dritte Ausstoßschicht enthielt die folgenden Bestandteile (Gewichtsprozent): 73,7% Polyethylenoxid mit hoher Molmasse (Polyox 303, Markenprodukt von Union Carbide, Danbury, CT), 20% Natriumchlorid, 5% Polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, Markenprodukt von BASF Corp., Mt. Olive, NJ); 0,25% Stearinsäure, 0,05% butyliertes Hydroxytoluol; und 1% grünes Eisen(III)oxid als Färbemittel.

**[0087]** Die erste Komponentenschicht, die zweite Komponentenschicht und die dritte Ausstoßschicht wurden jeweils getrennt voneinander in einem Fließbettgranulator zu granulierten Zusammensetzungen verarbeitet. Die granulierten Zusammensetzungen wurden dann nacheinander und in Längsrichtung auf einer Rotations-tablettenpresse gepresst, um die dreischichtigen LCT-Kerne zu bilden. Für jede Dosierungsform wurden 40 mg des ersten Komponentenschichtgranulats und 75 mg des zweiten Komponentenschichtgranulats zunächst nacheinander in die Düse eingefüllt und dann bei 100 Newton in die Düse gepresst. Anschließend wurden 90 mg des dritten Ausstoßschichtgranulats in die Düse gegeben, und das endgültige Pressen wurde bei 1500 Newton durchgeführt.

**[0088]** Die Zusammensetzung der semipermeablen Membran betrug 83 Gew.-% Celluloseacetat (CA 398-10 mit einem Acetylgehalt von 39,8%, Produkt von Eastman Chemical, Kingsport, TN) und 17 Gew.-% Copolymer aus Ethylen und Propylen (Poloxamer 188, Markenprodukt von BASF Corp., Mt. Olive, NJ), das als Flußverstärker zugegeben wurde. Diese zwei Bestandteile wurden dann in einer Mischung aus 99,5% Aceton und 0,5% Wasser aufgelöst, um eine Lösung mit 5% Feststoffgehalt zu bilden. In einem Pfannenbeschichter wurde die Lösung dann bis zu einem Gewicht von 25,7 mg und einer Dicke von 0,076–0,095 mm (4–5 mil) auf die dreischichtigen LCT-Kerne aufgesprüht.

**[0089]** Nachdem die semipermeable Membran aufgebracht worden war, um eine Kammer mit den dreischichtigen LCT-Kernen zu bilden, wurde eine Öffnung von 0,76 mm (40 mil) durch die semipermeable Membran am schmalen Ende der Kammer, das sich in der Nähe der ersten Komponentenschicht befand, gebohrt, um so die bevorzugten dreischichtigen, osmotischen Dosierungsformen zu bilden, die jeweils 14 mg Methylphenidat enthielten. Jede Dosierungsform war ungefähr 12 mm lang mit einem Durchmesser von etwa 5,3 mm.

**[0090]** Der Medikamentenüberzug zum Bereitstellen einer Anfangsmedikamentendosis mit sofortiger Freisetzung enthält etwa 30 Gew.-% Methylphenidathydrochlorid, etwa 70 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E3, Markennamenprodukt von Dow Chemical Co., Midland, MI) und eine Spur Phosphorsäure (d. h. 20 ml Phosphorsäure, die zu 87 kg Medikament in Lösung zugegeben wurden). Eine wässrige Beschichtungslösung wird dann durch Auflösen und Mischen der Bestandteile in Wasser hergestellt, um eine Lösung der Zusammensetzung mit 10% Feststoffgehalt zu bilden. In einem Pfannenbeschichter wurde die Lösung dann auf die semipermeablen Membranen der dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen bis zu einem Gewicht von etwa 14,0 mg gesprüht, die eine Methylphenidatdosis mit sofortiger Freisetzung von etwa 4 mg umfassten.

**[0091]** Die endgültige ästhetische Überzugszusammensetzung, die 16,9 mg wog, und eine Unterschicht von Opadry II gelb (Markennamenprodukt von Colorcon, West Point, PA) und ein Überzug aus klarem Opadry mit einer Spur Carnaubawachs, ein Gleitmittel, wird hergestellt und wie folgt aufgebracht: Zunächst wurde Opadry II (10%) in Wasser (90%) suspendiert und dann auf die mit Medikament überzogenen Dosierungsformen gesprüht; anschließend wurde klares Opadry (5%) in Wasser (95%) suspendiert und auf die mit Medikament und Opadry II beschichteten Dosierungsformen gesprüht; schließlich wurden die Dosierungsformen in einen Beschichter 10 Minuten lang mit dem Carnaubawachs verwirbelt, um etwa 100 ppm des Waxes gleichmäßig auf den klaren Opadry-Überzug zu verteilen.

**[0092]** Viele pharmazeutische Dosierungsformen verwenden das Medikament in Salzform, wie beispielsweise das hier verwendete Hydrochloridsalz des Methylphenidats. Solche Salzformen der Medikamente, die in wässriger Lösung hergestellt werden, werden leicht abgebaut, und somit haben sie häufig Stabilitäts- und Haltbarkeitsprobleme. Es wurde festgestellt, dass die Zugabe eines geeigneten Mittels zur pH-Einstellung zu der wässrigen Lösung diesen unerwünschten Abbau verringert und die Stabilität des Produkts verbessert. Insbesondere wurde in bevorzugten Ausführungsformen der dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen, die Methylphenidathydrochlorid umfassen, festgestellt, dass der Abbau des Medikamentenbestandteils reduziert werden kann, indem geeignete Antiabbaumittel wie Bernsteinsäure zu den ersten und zweiten Komponentenschichten und Phosphorsäure zum Medikamentenüberzug zugegeben werden. Andere geeignete Antiabbaumittel umfassen Verbindungen, die sich in einem wässrigen Medium auflösen und pharmazeutisch geeignet sind, d. h. nicht toxisch und für die orale Verabreichung an Menschen geeignet sind, und eine ausreichende pH-Anpassungsfähigkeit zeigen, d. h. einen pH-Wert, der nicht größer als 4 und vorzugsweise 3 oder weniger haben. Weitere Beispiele umfassen Kaliumphosphat, Natriumphosphat, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäu-

re, Äpfelsäure, Salzsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Oxasäure, Milchsäure, Malonsäure, Glycerinsäure und Ascorbinsäure.

**[0093]** Die periodischen Freisetzungsraten für 24 Dosierungsformproben, die wie beschrieben hergestellt wurden, wurden stündlich über 12 Stunden bestimmt und sind in graphischer Form in **Fig. 3** dargestellt. Die durchschnittlichen freigesetzten Mengen in jeder Stunde sind in Tabelle 5 zusammen mit einer Angabe des Auftretens einer ansteigenden Freisetzungsrates gezeigt. Es sollte erwähnt werden, dass die gesamte Dosis mit sofortiger Freisetzung von 4 mg praktisch in der ersten Stunde freigesetzt wird, und diese Menge wird im Hinblick auf die Bestimmung, ob eine ansteigende Freisetzungsrates bei  $t = 2$  Stunden auftritt, nicht berücksichtigt, d. h. die mittlere Menge bei  $t = 2$  Stunden wurde mit der mittleren Menge bei  $t = 1$  Stunde minus 4 mg, was die Dosis mit sofortiger Freisetzung darstellt, verglichen.

Tabelle 5		
Zeit (Stunden)	Menge des freigesetzten Medikaments (mg)	Auftreten einer ansteigenden Freisetzungsrates
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	NEIN
8	1,763	NEIN
9	0,428	NEIN
10	0,174	NEIN
11	0,084	NEIN
12	0,061	NEIN

**[0094]** Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, dass außer dem Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung mehr als 90% des Medikaments bis  $t = 8$  Stunden freigesetzt wurden, und dass die ansteigenden Freisetzungsrates bis  $t = 6$  Stunden auftreten, ein verlängerter Zeitraum, der deutlich hinter dem Mittelpunkt von  $T_{90}$  liegt.

#### Beispiel 7

**[0095]** Die therapeutische Wirksamkeit von Einzeldosen der dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen mit 14 mg Methylphenidat, die weiterhin einen Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung mit 4 mg Methylphenidat enthielten, wurde untersucht und mit mehrfachen Dosen des Methylphenidats mit sofortiger Freisetzung verglichen. Die Sicherheits- und therapeutischen Wirksamkeitsparameter wurden über einen 12-stündigen Zeitraum bei den gleichen Patienten, die mit den folgenden Behandlungen an verschiedenen Tagen therapiert wurden, bewertet: die experimentelle Behandlung, worin die dreischichtigen osmotischen Dosierungsformen einmal bei  $t = 0$  Stunden verabreicht wurden, und die Standardbehandlung, worin das Methylphenidat (Ritalin®) mit sofortiger Freisetzung dreimal bei  $t = 0$  Stunden,  $t = 4$  Stunden und  $t = 8$  Stunden verabreicht wurde. Da die Patienten gegenwärtige Methylphenidatanwender waren, variierten die Methylphenidatdosen, die während der jeweiligen Behandlung verabreicht wurden, geringfügig, um so genau wie möglich der "üblichen Dosis" eines jeden Patienten zu entsprechen, die routinemäßig verabreicht wurde. Zu Vergleichszwecken wurden die aktuellen Dosen auf eine Einzeldosis von 18 mg der dreischichtigen osmotischen Dosierungsform und auf 15 mg Ritalin®, das in Form von drei 5 mg-Dosen verabreicht wurde, normalisiert.

**[0096]** Die Plasmamedikamentenkonzentrationen wurden in allen Patienten zu gleichen Zeiten während der Untersuchungszeiträume für jede Behandlung bestimmt. Die ausgewählten Zeiten entsprachen der Zeit direkt vor und 1,5 Stunden und 2,5 Stunden nach Verabreichung der ersten beiden Dosen von Methylphenidat mit sofortiger Freisetzung (d. h. bei  $t = 0$  Stunden,  $t = 1,5$  Stunden,  $t = 2,5$  Stunden,  $t = 4$  Stunden,  $t = 5,5$  Stunden,  $t = 6,5$  Stunden) und direkt vor und 1,5 Stunden und 3,5 Stunden nach Verabreichung der dritten Dosis (d. h. bei  $t = 8$  Stunden,  $t = 9,5$  Stunden und  $t = 11,5$  Stunden).

**[0097]** In **Fig. 4** sind die Plasmamedikamentenkonzentrationen, die aus einer Gruppe von Untersuchungsteilnehmern ( $n = 16$ ) erhalten wurden, während diese mit den experimentellen Behandlungen (dargestellt durch weiße Rauten) und mit den Standardbehandlungen (dargestellt durch schwarze Kreise) behandelt wurden, in graphischer Form dargestellt. Ein Vergleich der **Fig. 3** und **4** zeigt eine Beziehung zwischen den in vitro-Freisetzungsraten über etwa  $t = 8$  Stunden und den in vivo-Plasmamedikamentenkonzentrationen über etwa  $t = 9,5$  Stunden.

**[0098]** Wie in **Fig. 4** gezeigt ist, erhöht sich die Plasmamedikamentenkonzentration nach jeder Verabreichung einer Dosis mit sofortiger Freisetzung relativ schnell und nimmt dann mit einer allgemein charakteristischen Rate ab, bis die nächste Dosis verabreicht wird. Die Plasmamedikamentenkonzentration nach Verabreichung der dreischichtigen osmotischen Dosierungsform zeigt auch einen anfänglich relativ schnellen Anstieg aufgrund der Freisetzung von Medikament aus dem Medikamentenüberzug mit sofortiger Freisetzung. Danach fällt die Plasmamedikamentenkonzentration jedoch nicht ab, sondern steigt im wesentlichen über einen Zeitraum von 9,5 Stunden weiter an (abgesehen von einem leichten Abfall zwischen  $t = 5,5$  Stunden und  $t = 6,5$  Stunden). Besonders bemerkenswert ist der Unterschied während der Zeiträume zwischen etwa einer Stunde vor und etwa 1,5 Stunden nach Verabreichung der zweiten und der dritten Dosis mit sofortiger Freisetzung. Bei der Standardbehandlung während dieser Zeiträume fällt die Plasmakonzentration auf eine niedrige Konzentration ab und steigt dann wieder auf eine maximale Konzentration an. Bei der experimentellen Behandlung während dieser Zeiträume steigt die Plasmamedikamentenkonzentration praktisch gleichmäßig an und zeigt keine Peaks und keine Täler.

**[0099]** Die Sicherheits- und therapeutischen Parameter, einschließlich Verhaltens-, Aufmerksamkeits- und kognitiven Funktionen, wurden stündlich während der ersten drei Stunden und der letzten drei Stunden des Untersuchungszeitraums und in Zweistundenintervallen zwischendurch beurteilt. Die klinische Wirksamkeit der experimentellen Behandlung war sehr gut vergleichbar mit der klinischen Wirksamkeit der Standardbehandlung während des 12-stündigen Untersuchungszeitraums. Eine effektive einmal-täglich-Therapie für ADHD stellt viele Vorteile zur Verfügung und bietet eine signifikante Verbesserung bei der Medikamententherapie, indem das Erfordernis für mehrmals tägliche Methylphenidatdosen wegfällt, während eine kontinuierliche therapeutische Wirksamkeit über den Tag zur Verfügung gestellt wird.

#### Beispiel 8

**[0100]** Dreischichtige orale, osmotische Dosierungsformen wurden nach den Herstellungsverfahren aus Beispiel 6 hergestellt, aber umfassen zweimal so viel Methylphenidat, d. h. eine Gesamtmenge von 28 mg Methylphenidat, die in den ersten und zweiten Komponentenschichten enthalten ist, und 8 mg Methylphenidat im Medikamentenüberzug. Alle übrigen Bestandteile werden auch verdoppelt, so dass die Gewichtsprozente die gleichen sind wie in Beispiel 6. Die dritte Ausstoßschicht ist auch verdoppelt. Die semipermeable Membran hatte die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 6, aber wurde bis zu einem Gewicht von etwa 34 mg aufgebracht. Diese Dosierungsformen zeigen die Freisetzung von 36 mg Methylphenidat, wobei etwa 8 mg sofort freigesetzt wurden, und die restlichen 28 mg mit einer ansteigenden Freisetzungsrates über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt werden.

#### Beispiel 9

**[0101]** Die dreischichtigen oralen, osmotischen Dosierungsformen wurden nach Herstellungsverfahren aus Beispiel 6 hergestellt, aber umfassten eine Gesamtmenge von 42 mg Methylphenidat in den ersten und zweiten Komponentenschichten und 12 mg Methylphenidat im Medikamentenüberzug. Die erste Komponentenschicht enthielt die folgenden Bestandteile (Gewichtsprozent): 11,5% Methylphenidathydrochlorid, 81,6% Polyethylenoxid (Polyox N-80, Markenprodukt von Union Carbide, Danbury, CT), 5% Polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, Produkt von BASF Corp., Mt. Olive, NJ); 1,3% Bernsteinsäure; 0,5% Stearinsäure; 0,05% butyliertes Hydroxytoluol; und 0,05% gelbes Eisen(III)oxid als Färbemittel. Die zweite Komponentenschicht enthielt die folgenden Bestandteile (Gewichtsprozent): 19,8% Methylphenidathydrochlorid, 72,7% Polyethylenoxid (Polyox N-80, Markenprodukt von Union Carbide, Danbury, CT), 5% Polyvinylpyrrolidon (Kolidon 29-32, Produkt von

BASF Corp., Mt. Olive, NJ); 1,95% Bernsteinsäure; 0,5% Stearinsäure und 0,05% butyliertes Hydroxytoluol. Die dritte Ausstoßschicht aus Beispiel 6 wird verdoppelt, und die semipermeable Membran hatte die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 6, aber wurde bis zu einem Gewicht von etwa 34 mg aufgebracht.

**[0102]** Diese Dosierungsformen zeigen eine Freisetzung von 54 mg Methylphenidat, wobei etwa 12 mg sofort freigesetzt wurden, und die übrigen 42 mg mit einer ansteigenden Freisetzungsrate über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt wurden.

### Patentansprüche

1. Dosierungsform (**14**, **15**) zum Erzielen eines ansteigenden Plasmakonzentrationsprofils über einen verlängerten Zeitraum nach Verabreichung an einen Patienten, umfassend:

(a) einen in Längsrichtung komprimierten, osmotisch aktiven Tablettenkern, der mindestens eine medikamentenhaltige Schicht (**21** oder **20**, **18**) und eine Ausstoßschicht (**29**, **28**) umfasst, worin die Ausstoßschicht (**29**, **28**) ein geeignetes flüssiges, expandierbares Polymer umfasst, und worin der Tablettenkern eine Umfangsweite hat, die kleiner ist als seine Länge, und schmalere abgerundete Enden hat, wobei eines der Enden eine medikamentenhaltige Schicht und das andere Ende die Ausstoßschicht umfasst;

(b) eine semipermeable Membran (**57**, **56**), die den Tablettenkern umgibt, um eine Kammer zu bilden; und

(c) eine Öffnung (**55**, **54**), die durch die semipermeable Membran (**57**, **56**) und im Tablettenkern an einer Stelle gebildet ist, die an mindestens eine Medikamentenschicht (**21** oder **20**, **18**) angrenzt, so dass das Medikament als Reaktion auf den osmotischen Durchgang von Flüssigkeit in den Tablettenkern aus dem Inneren der Kammer in die äußere Flüssigkeitsumgebung freigesetzt werden kann.

2. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin der Tablettenkern eine Doppelschicht (**14**) ist, die eine einzelne medikamentenhaltige Schicht (**21**) und die Ausstoßschicht (**29**) umfasst.

3. Dosierungsform nach den Ansprüchen 1 oder 2, worin die Ausstoßschicht weiterhin mindestens ein osmotisches Mittel umfasst.

4. Dosierungsform nach Anspruch 3, worin das osmotische Mittel Natriumchlorid ist.

5. Dosierungsform nach den Ansprüchen 3 oder 4, worin mindestens 35% der Ausstoßschicht das osmotische Mittel umfassen.

6. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Dosierungsform weiterhin einen Medikamentenschichtüberzug (**60**) zur sofortigen Freisetzung umfasst.

7. Dosierungsform nach Anspruch 6, worin der Überzug weiterhin ein Antizersetzungsmittel umfasst.

8. Dosierungsform nach Anspruch 7, worin das Antizersetzungsmittel Phosphorsäure ist.

9. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die semipermeable Membran (**57**, **56**) Celluloseacetat und ein flussverstärkendes Mittel umfasst.

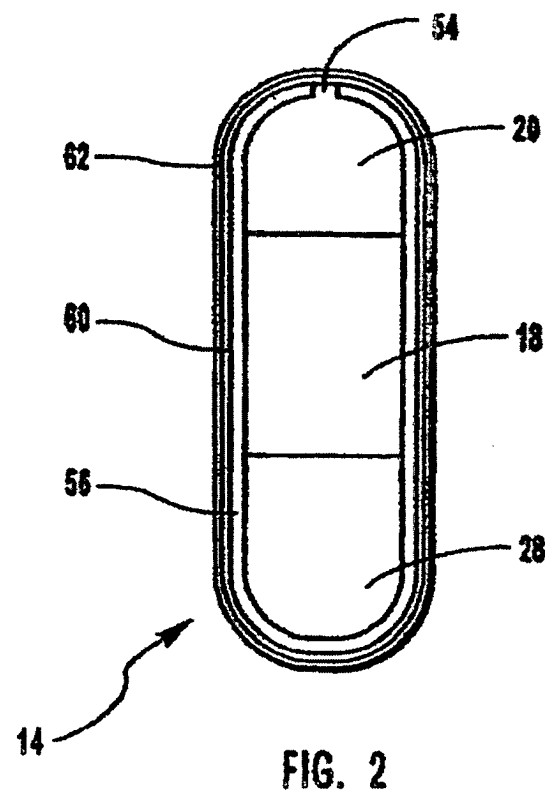
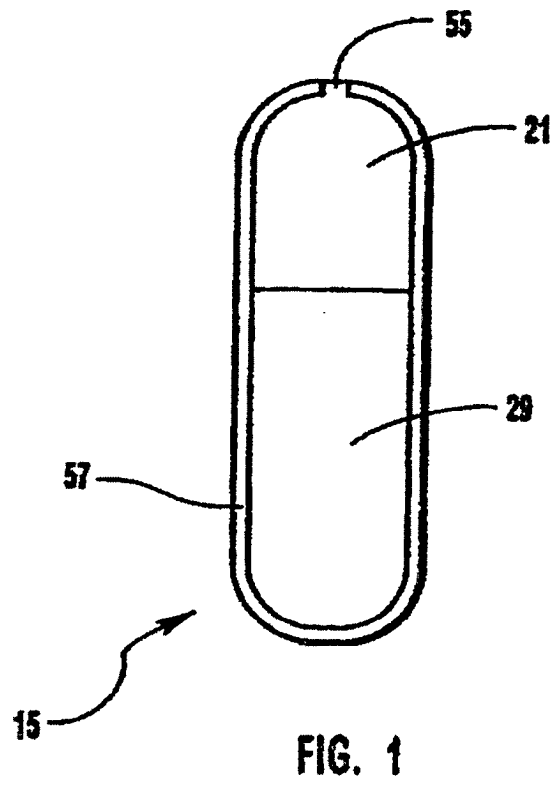
10. Dosierungsform nach Anspruch 9, worin das flussverstärkende Mittel ein Copolymer aus Ethylen und Propylenoxid ist.

11. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die ein Medikament umfasst, das auf das zentrale Nervensystem wirkt.

12. Dosierungsform nach Anspruch 11, worin das auf das zentrale Nervensystem wirkende Medikament ausgewählt ist aus Methylphenidat, d-Threomethylphenidat, Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Phenylisopropylamin und Pemolin.

13. Dosierungsform nach Anspruch 12, worin das Medikament Methylphenidat oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz davon ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen





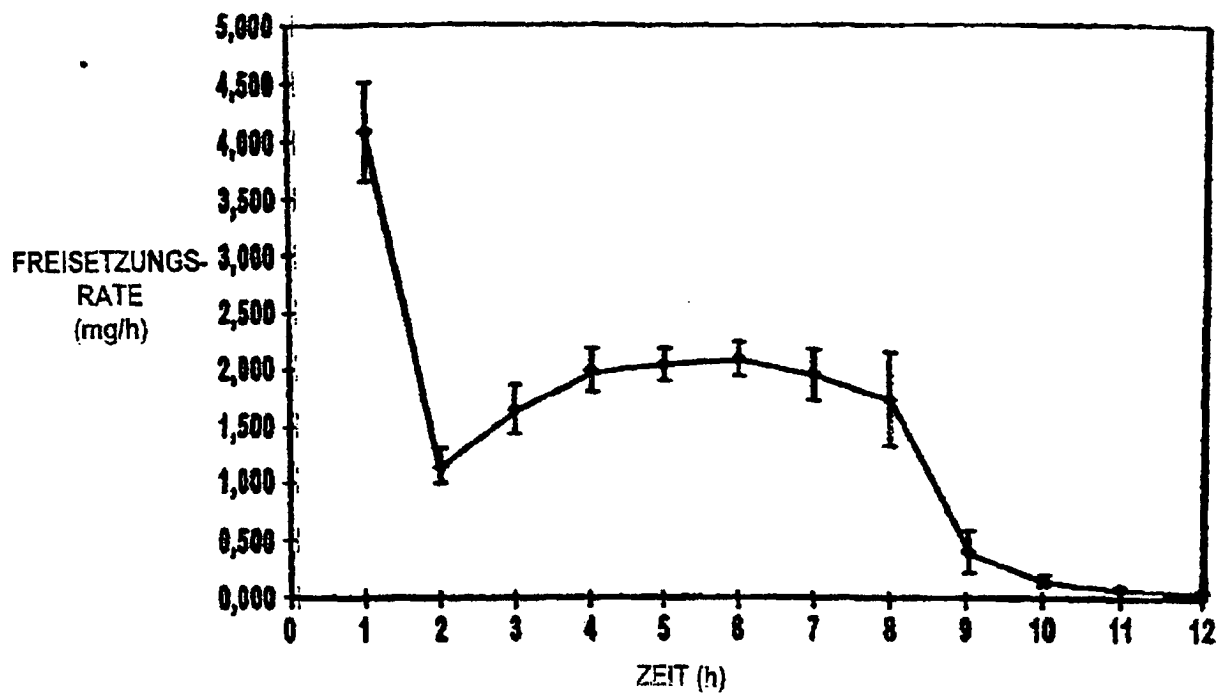


FIG. 3

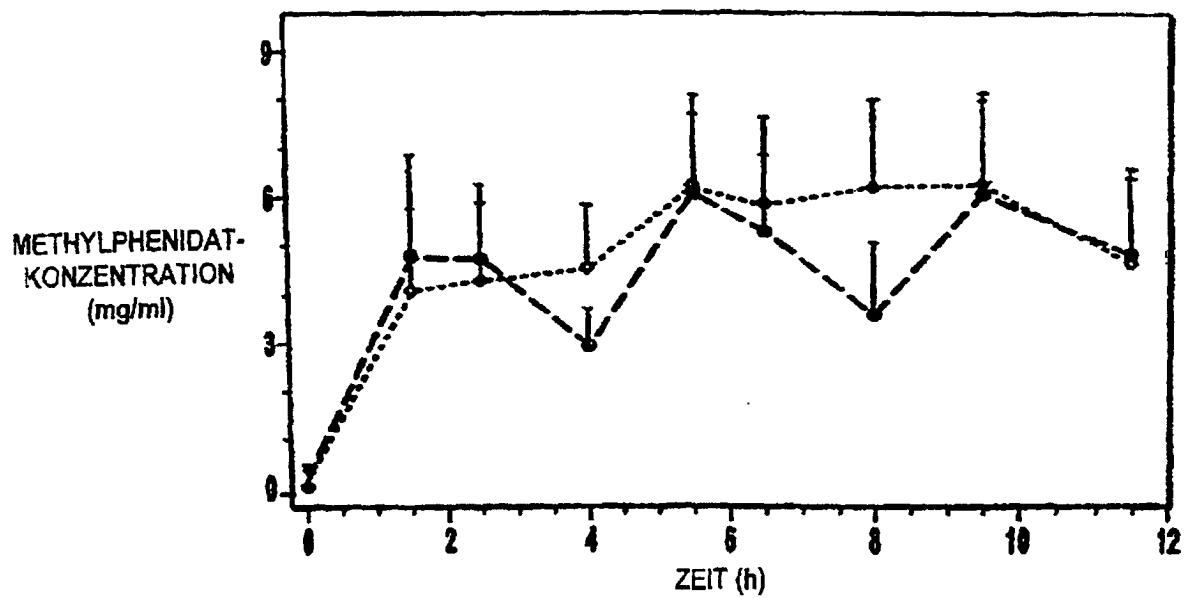


FIG. 4