(12) **PATENT**

(19) NO (11) **332155** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 9/48 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20020464	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.07.27 PCT/EP2000/07295
(22)	Inng.dag	2002.01.29	(85)	Videreføringsdag	2002.01.29
(24)	Løpedag	2000.07.27	(30)	Prioritet	1999.07.30, GB, 9917772 1999.07.30, GB, 9917774 1999.07.30, GB, 9917775 1999.07.30, GB, 9917777
(41)	Alm.tilgj	2002.03.20			
(45)	Meddelt	2012.07.09			

(73) Innehaver: Capsugel Belgium NV, Rijksweg 11, BE-2880 BORNEM, Belgia
(72) Oppfinner: Allan J Clarke, King of Prussia, PA, US-, USA
Teodoro Fonio, Baranzate di Bollate, IT-, Italia
Geoffrey Arthur Harris, Worthing, West Sussex, England, GB-, Storbritannia
Ron Kift, Harlow, Essex, England, GB-, Storbritannia
Donald Lightfoot, Collegeville, PA, US-, USA
Shane McGinley, Collegeville, PA, US-, USA
Thomas Ofsharick, Collegeville, PA, US-, USA
Margaret Mary Szymczack, Philadelphia, PA, US-, USA
(74) Fullmektig: Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse: **Flere-komponents farmasøytisk doseringsform samt fremstilling derav**

(56) Anførte publikasjoner: US 5074426 A, US 4738817 A, US 5674530 A

(57) Sammendrag

En flerkomponents farmasøytisk doseringsform som omfatter mange medikamentsubstanser - inneholdende enkeltenheter, idet de er kapselrom og/eller faste enkeltenheter som omfatter en fast matrise av en polymer som inneholder en medikamentsubstans, idet enkeltenhetene er koblet sammen i den sammenstilte doseringsformen av en sveiseskjøt mellom delene i den sammenstille doseringsformen.

Denne oppfinnelse vedrører farmasøytiske formuleringer som omfatter mange medikamentsubstanser – inneholdende kapselrom som kan frigjøre sin medikamentsubstans i gastro-intestinal-miljøet. Det er en doseringsform omfattende to eller flere sammenkoblede enkeltenheter, spesielt for oral dosering.

Forskjellige typer av farmasøytiske doseringsformer er kjent for oral dosering. Farmasøytiske kapsler er velkjente, idet de generelt er ment for oral dosering. Slike kapsler omfatter generelt en innkapslende vegg av et farmasøytisk akseptabelt, som kan inntas for eksempel oralt, polymermateriale så som gelatin, selv om andre materialer for kapselvegger, for eksempel stivelse- og celulosebaserte polymerer, også er kjent. Slike kapsler har generelt myke vegger fremstilt ved å lage en film på en kapselform, som deretter får tørke. Kapsler med stive vegger dannet ved sprøytestøping er også kjent, se for eksempel US 4.576.284, US 4.591.475, US 4.655.840, US 4.738.724, US 4.738.817 og US 4.790. 881 (alle tilhørende Warner Lambert). Disse beskriver spesifikke konstruksjoner av kapsler laget av gelatin, stivelse og andre polymerer, og fremgangsmåter for fremstilling av dem ved sprøytestøping av hydrofile polymer-vannblandinger. US 4.576.284 beskriver spesifikt slike kapsler tilveiebragt med et lokk som lukker kapselen, og som er dannet in situ på den fylte kapselen ved støping. US 4.738.724 beskriver et stort utvalg av stive kapselformer og –deler.

Kapsler med flere rom, innbefattende dem av typen hvor hvert rom har forskjellige medikament-frigjørings-karakteristikker eller for eksempel inneholder en forskjellig medikamentsubstans eller –formulering er også kjent, for eksempel fra US 4.738.724 (Warner-Lambert), US 5.672.359 (University of Kentucky), US 5.443.461 (Alza Corp.), WO 9516438 (Cortecs Ltd.), WO 9012567 (Helminthology Inst.), DE-A-3.727.894, BE 900.950 (Warner Lambert), FR 2.524.311, NL 7.610.038 (Tapanhony NV), FR 28646 (Pluripharm), US 3.228.789) Glassman), US 3.186.910 (Glassman), blant andre. US 4.738.817 beskriver en kapsel med mange rom med en lignende konstruksjon som dem i US 3.228.789 og US 3.186.910, laget av en vann-plastifisert gelatin.

Farmasøytiske doseringsformer er også kjent, som omfatter en matrise av en fast polymer, hvor medikamentsubstansen er dispergert, innesluttet eller oppløst som en faststoff-løsning. Slike matriser kan bli dannet ved en sprøyte-støpingsprosess. Denne teknologi er omtalt i Cuff G og Raouf F, Pharmaceutical

Technology, juni 1998, s. 96-106. Noen spesifikke formuleringer for slike doseringsformer er for eksempel beskrevet i US 4.678.516, US 4.806.337, US 4.764.378, US 5.004.601, US 5.135.752, US 5.244.668, US 5.139.790, US 5.082.655, blant andre, hvor en polyetylenglykol- ("PEG") matrise blir benyttet og faste doseringsformer fremstilles ved sprøytestøping.

Det er et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en alternativ og forbedret farmasøytisk doseringsform som tilveiebringer blant annet større fleksibilitet i fremstillingen av en doseringsform tilpasset en pasients spesifikke administrerings-behov, og for enklere fremstilling. Andre formål og fordeler ved oppfinnelsen vil fremkomme fra den følgende beskrivelse.

I henhold til denne oppfinnelse tilveiebringes det en fler-komponents farmasøytisk doseringsform som omfatter mange medikamentsubstanser – inneholdende kapselrom som kan frigjøre sin medikamentsubstans i gastro-intestinal-miljøet, kjennetegnet ved:

et kapselrom – koblingsenhet – kapselsammenstilling hvor minst to kapselrom, som hvert har en munnåpning, er koblet sammen med en koblingsenhet posisjonert mellom nærliggende par av de nevnte kapselrom, idet koblingsenheten har to koblingsbare, motsatt vendte pluggdeler som kobles sammen på plugg- og sokkelmåte med munnåpningen til de to kapselrommene, for derved å danne den nevnte sammenstilling, idet hver pluggdel har en tilstøtende overflate for å definere og begrense i hvilken grad hver pluggdel kan strekke seg inn i den åpne enden av et kapselrom ved å butte mot kanten i munnåpningen til et kapselrom når pluggdelen strekker seg i passende grad inn i kapsel-munnåpningen,

et kapselrom og en koblingsenhet som er koblet sammen med en sveiseskjøt i den sammenstilte doseringsformen og holdes sammen av sveiseskjøten minst før administrering til en pasient.

Sammenkoblingsnaturen til disse enkeltenheter gjør fordelaktig forskjellige enkeltenheter som har forskjellige medikamentfrigjørings-karakteristikker og/eller innhold i stand til å bli sammenstilt og koblet sammen for å frembringe en doseringsform. I en foretrukket form har enkeltenhetene felles, innbyrdes utskift-bare, innbyrdes sammenkoblingsbare deler, slik at enkeltenhetene i henhold til oppfinnelsen kan sammenstilles i forskjellige kombinasjoner. Dette kan lette den raske prototyping av en doseringsform omfattende en kombinasjon av forskjellige

medikamentsubstanser i respektive enkeltenheter, og/eller kombinasjoner av like eller forskjellige medikamentsubstanser med forskjellige frigjørings-karakteristikker, mens formuleringsprosedyren forenkles.

I en første utførelsesform av denne oppfinnelse, omfatter den farmasøytiske doseringsformen følgelig et kapselrom – koblingsenhet – kapselsammenstilling hvor minst to kapselrom, som hvert har en munnåpning, er koblet sammen med en koblingsenhet posisjonert mellom nærliggende par av de nevnte kapselrom, idet koblingsenheten har to koblingsbare, motsatt vendte pluggdeler som kobles sammen på plugg- og sokkelmåte med munnåpningen til de to kapselrommene, for derved å danne den nevnte sammenstilling, idet hver pluggdel har en tilstøtende overflate for å definere og begrense i hvilken grad hver pluggdel kan strekke seg inn i den åpne enden av et kapselrom ved å butte mot kanten i munnåpningen til et kapselrom når pluggdelen strekker seg i passende grad inn i kapsel-munnåpningen,

et kapselrom og en koblingsenhet som er koblet sammen med en sveiseskjøt i den sammenstilte doseringsformen og holdes sammen av sveiseskjøten minst før administrering til en pasient.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at sveiseskjøten er en varme-sveiseskjøt, en induktiv sveiseskjøt eller en klebemiddel-sveiseskjøt.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at sveiseskjøten er en ultralyd-sveiseskjøt.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved to kapselrom som hvert har en generelt sylindrisk form og som har en munnåpning og en motsatt, lukket ende, arrangert i en sammenstilling med sine respektive åpne ender vendt mot hverandre, og koblet sammen av en koblingsenhet som har en pluggdel koblet sammen på en plugg- og sokkelmåte med hver åpne ende.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at et mellomliggende kapselrom med to motsatt vendte, åpne ender, og to koblingsenheter koblet via henholdsvis én hver av sine plugg-koblingsdeler med en åpen ende av det mellomliggende kapselrom.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at nærliggende deler av doseringsformen

mellom hvilke ultralyd-sveiseskjøten er dannet, er profilert og dimensjonert til å lette en ultralyd-skjærsammenføyning.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at en pluggdel på en koblingsenhet og sokkelkoblingsdel på en munnåpning til et kapselrom, som omfatter inngripende tappdeler, hvor lengden av én tapp er mindre enn lengden til den andre tappdelen, og under ultralydsveiseoperasjonen kan materialet i delene falle sammen inntil tappdelene går i langsgående inngrep.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at den omfatter et kapselrom-koblingsenhet-kapselrom i et lineært arrangement og er koblet sammen ved hjelp av minst én ultralyd-sveiseskjøt dannet mellom et kapselrom og koblingsenheten.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at veggen i kapselrommet er fortrinnsvis ca. 0,3-0,5 mm tykk.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at enderommene hver er i form av en sylinder som har én åpen ende og én ende lukket av en generelt halvkuleformet endevegg, idet sideveggene avsmalner svakt på en grunn, konisk måte, idet tverrsnittet er størst ved den åpne enden, og den sentrale delen av den avrundede, lukkede ende er avflatet for å lette anvendelsen av ultralyd-energi under sveiseoperasjonen.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at koblingsenheten er i form av en fast vegg med motsatt vendte plugg-koblingsdeler.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at koblingsenheten omfatter et generelt sylindrisk, fast legeme, idet dets motsatt vendte ender er pluggdeler, med to motsatt vendte, tilstøtende overflater som hver er en overflate av en fremspringende kant dannet rundt omkretsen av det sylindriske legemet.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at koblingsenheten totalt er i form av et sylindrisk legeme avflatet i sin lengderetning og med et diameter : lengdeforhold i området 4:1 til 1,5:1.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at en kapselrom-vegg i form av en sylinder som har én åpen ende og én lukket ende, og minst 5% av den ytre overflaten av den lukkede enden er i det vesentlige plan.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at to eller flere kapselrom som er forskjellige i tykkelse mellom rommene, slik at rommene med de tykkere veggene nedbrytes saktere enn rom med tynnere vegger.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at ett eller flere kapselrom som har svakhetsområder eller -punkter som fortrinnsvis oppløses.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at minst én av kapselrommene eller koblingsenheten er en fast enkeltenhet som omfatter et fast underlag av en polymer som inneholder en medikamentsubstans, idet polymeren er løselig, dispergerbar eller nedbrytbar i pasientens gastro-intestinal-miljø, for derved å frigjøre medikamentsubstansen, og hvor koblingen er tilveiebragt av en sveiseskjøt mellom deler av den sammenstilte doseringsformen.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at de minst to kapselrommene er i det vesentlige tønneformet, med en basis lukket av en basisvegg, og sidevegger som strekker seg oppover fra basisveggen.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at et kapselrom, en koblingsenhet eller fast enkeltenhet laget av en farmasøytisk akseptabel polymer som generelt anses som trygg for oralt inntak og er i stand til å bli utformet til den ønskede form.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at ett eller flere kapselrom, koblingsenheter eller faste enkeltenheter er i det vesentlige av typen umiddelbar frigjøring.

I en ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er ovenfor angitte doseringsform kjennetegnet ved at ett eller flere kapselrom, koblingsenheter eller faste enkeltenheter er av typen vedvarende frigjøring eller pulset frigjøring.

Bekvemt er det i den sammenstilte doseringsform minst to, for eksempel tre eller flere, for eksempel fire enkeltenheter. En slik sammenstilt doseringsform kan omfatte tre eller fire enkeltenheter omfattende en, to eller tre faste enkeltenheter, kombinert med, uavhengig, én, to eller tre kapselenkeltenheter. Tre eller flere slike enkeltenheter kan for eksempel være lineært plassert i den sammenstilte doseringsformen, for eksempel i et arrangement omfattende to ende-enkeltenheter på motsatte ender av linjen, og én eller flere mellomliggende enkeltenheter. For eksempel kan en slik sammenstilt doseringsform omfatte en fast enkeltenhet koblet til et kapselrom; en fast enkeltenhet mellom to ende-kapselrom; et ende-kapselrom, et mellomliggende kapselrom og en fast ende-enkeltenhet; et ende-kapselrom, en mellomliggende, fast enkeltenhet og en fast ende-enkeltenhet; eller et mellomliggende kapselrom mellom to faste ende-enkeltenheter. En sammenstilt dosering av fire slike enkeltenheter kan omfatte to faste ende-enkeltenheter, en mellomliggende, fast enkeltenhet og et mellomliggende kapselrom. Alternativt kan den omfatte to faste ende-enkeltenheter med to mellomliggende kapsel-enkeltenheter, eller andre kombinasjoner av enkeltenheter.

Uttrykket sylindrisk form innbefatter former som har et sirkelformet, ovalt eller flattrykt ("oblat") rundt tverrsnitt på tvers av den langsgående aksen, og former som har parallelle eller avsmalnende, for eksempel med sidevegger som avsmalner konisk over minst en del av sin utstrekning. Faste enkeltenheter kan også være i det vesentlige sylindriske i form. Slike i det vesentlige sylindriske enkeltenheter kan bli tilveiebragt med sammenkoblingsdeler på én eller begge av deres på lengden plasserte ender, slik at den sammenstilte doseringsform også totalt sett kan være av en i det vesentlige sylindrisk form.

En foretrukket form for en fler-komponents doseringsform i henhold til denne oppfinnelse, omfatter to kapselrom.

Det kan også være individuelle enkeltenheter, for eksempel individuelle kapselrom eller faste enkeltenheter tilpasset anvendelsen i den sammenstilte doseringsformen.

I den sammenstilte doseringsformen er de nærliggende enkeltenheter, enten de er kapselrom, faste enkeltenheter eller kombinasjoner derav, koblet sammen ved hjelp av en sveiseskjøt i området hvor to nærliggende deler av doseringsformen, for eksempel enkeltenheter, er i kontakt, for eksempel en varme-

sveiseskjøt, en ultralyd- eller induktiv sveiseskjøt, eller en klebesveiseskjøt (for eksempel herdbare klebemidler så som UV-herdbart klebemiddel). En varme-sveiseskjøt kan for eksempel oppnås ved å bringe enkeltenheter i nærliggende kontakt og anvende lokal oppvarming, for eksempel frembragt ved å rette en laserstråle eller en tynn strøm av varm gass, for eksempel nitrogen, mot området hvor to nærliggende enkeltenheter er i kontakt. Ved varme-, induktiv- og ultralyd-sveising inntreffer normalt lokal sammensmelting av materialene i nærliggende deler av doseringsformen som er i kontakt, og ved påfølgende størkning av materialene dannes en binding mellom de nærliggende delene. En klebesveise-skjøt kan oppnås ved å anvende et klebemiddel (for eksempel herdbare klebe-midler så som UV-herdbart klebemiddel) på deler av doseringsformen, som, når doseringsformen er sammenstilt er i kontakt, og deretter bevirke eller tillate at klebemidlet fester seg.

Fler-komponents-doseringsformen i henhold til foreliggende oppfinnelse er spesielt egnet for en fremstillingsform som benytter ultralyd-sveising.

Ultralyd-sveising er en kjent teknikk som innebærer anvendelse av høy-frekvent lydenergi for å mykne eller smelte et termoplastisk materiale på stedet hvor en sammenføyning med materialet kreves. En generell beskrivelse av ultralyd-sveising kan for eksempel finnes i publikasjonen "Ultrasonic Welding of Thermoplastics" (TWI Ltd., Abington, Cambridgeshire GB, (1997)). Deler som skal sammenføyes holdes sammen under trykk og utsettes deretter for ultralyd-vibrasjoner, vanligvis ved en frekvens på 20-40 kHz. Den faktiske mekanisme som er ansvarlig for frembringelse av varme ved sammenføyningsstedet er ikke godt forstått. En ultralyd-sveisemaskin omfatter fem hovedkomponenter, som er en krafttilførsel, et kontrollsystem, et sveisehode, fiksering for å holde delene som skal sveises, og et system for å anvende det påkrevede trykk. Krafttilførelsen omdanner elektrisitet til høyfrekvent elektrisk kraft som driver en transduser, for eksempel en piezoelektrisk transduser, som omdanner elektrisk energi, for eksempel fra hovedtilførselen, til mekanisk, dvs. ultralyd-, energi. Mellom transduseren og delene som skal sveises er det plassert en forsterker og hornsystem, som er en vanligvis metallisk komponent som tjener til å forsterke ultralydbølgene (forsterkerhornet), overføre fastspenningstrykket og levere lyd-energien til den delen som skal sveises (sonotroden eller sveisehornet). For

vellykket ultralyd-sveising er det viktig med nøyaktig utførelse av delene som skal sveises og oppsett av sveiseutstyret.

Nærliggende deler av doseringsformen i henhold til oppfinnelsen, for eksempel nærliggende enkeltenheter, kan ha trekk for å lette sammenkoblingen av delene, spesielt for å bistå eller supplementere sveiseskjøten.

For eksempel kan nærliggende deler, for eksempel enkeltenheter, av doseringsformen ha i det vesentlige plane områder på overflaten sin som kan bli bragt i kontakt og deretter kan sveise-skjøten dannes, eller kan ha områder på overflaten sin av komplementære former, som fortrinnsvis kan kobles innbyrdes, og derved lette sammenkoblingen av enkeltenheter ved inngrep av disse komplementært utformede delene.

Fortrinnsvis kan ytterligere eller alternative, nærliggende enkeltenheter bli utstyrt med henholdsvis innbyrdes koblingsbare første og andre koblingsdeler, slik at den første koblingsdelen på én enkeltenhet kan kobles med den andre koblingsdelen på en nærliggende del av doseringsformen, for eksempel en nærliggende enkeltenhet i en egnet konfigurasjon, for eksempel i ovennevnte lineære konfigurasjon. Denne innbyrdes koblingen kan bidra til styrken i bindingen oppnådd ved sveiseskjøten, eller kan ytterligere eller alternativt hjelpe til å holde nærliggende deler av doseringsformen sammen før og når det er klart for å danne sveiseskjøten og bidrar til å holde de nærliggende enkeltenhetene sammen, for eksempel via et friksjonshold, trykklås, skrue eller annen type av tilpasning mellom koblingsdelene. Koblingsdelene kan være slik at de letter sammenstillingen av enkeltenhetene i foretrukne konfigurasjoner, for eksempel kan koblingsdelen(e) på én eller flere enkeltenheter være slik at de(n) bare kan kobles med en tilsvarende koblingsdel på andre utvalgte enkeltenheter, men ikke med ikke tilsvarende koblingsdeler på andre enkeltenheter. Alternativt kan koblingsdelene på enkeltenhetene være vanlige og innbyrdes utbyttbare, slik at enkeltenhetene kan bli koblet sammen i veldig mange forskjellige kombinasjoner. Dette betyr blant annet at ellers forskjellige kapselrom eller faste enkeltenheter kan ha gjensidig koblende deler slik at de forskjellige kapselrom eller faste enkeltenheter kan kobles sammen i forskjellige kombinasjoner av faste enkeltenheter eller faste enkeltenheter og kapselrom.

For eksempel kan de henholdsvis første og andre sammenkoblingsdeler være tett inn i hverandre gripende deler. For eksempel kan den første eller andre

del være en sokkeldel, og den tilsvarende andre eller første koblingsdel kan være en tilsvarende plugg-del som passer inn i sokkelen med et friksjonshold, trykklås, skrue eller annen type av tett inn i hverandre gripende tilpasning. Hvis for eksempel disse plugg- og sokkeldeler er vanlige, så kan enhver plugg-del på enhver fast enkeltenhet eller kapselrom innbyrdes kobles med enhver sokkeldel eller en annen fast enkeltenhet eller kapselrom.

I en friksjonstilpasning kan for eksempel pluggdelen være noe større enn sokkelen, slik at det er nødvendig å påføre kraft overfor den naturlige spenst og kontaktfriksjon hos plugg- og sokkeldelene for å forårsake at pluggdelen går inn i sokkelen, og slik at lignende kraft er nødvendig å påføre for å skille dem. I en trykklås kan for eksempel plugg- og sokkeldelene være tilveiebragt med henholdsvis konkavitet og tilsvarende konveksitet, så som en opphøyet kam og et spor, som låses sammen når delene tvinges sammen mot den naturlige spenst i delene. En slik opphøyet kam og spor kan for eksempel omfatte en samarbeidende omkretsmessig eller delvis omkretsmessig kant ("bead") og spor for eksempel lokalisert rundt omkretsen av en plugg- og sokkeldel for sammenkobling.

Ovennevnte US 4.576.284 og US 4.738.724 for eksempel, beskriver en rekke tett inn i hverandre gripende deler av denne generelle type, ved hjelp av hvilke kapselrom kan fremstilles for å gripe tett inn i hverandre. Se for eksempel fig. 1, 2 og 3 i US 4.576.284, som beskriver tett inn i hverandre gripende deler, ved hjelp av hvilke et lokk kan bli holdt på munningen av en kapsel, og fig. 4–43 i US 4.738.724, som beskriver tallrike tett inn i hverandre gripende deler, ved hjelp av hilke kapselskall-deler kan gripe tett inn i hverandre og bli holdt sammen som en sammenstilt, fullstendig kapsel.

Ovennevnte første og andre koblingsdeler letter sammenstillingen av enkeltenheter på forskjellige måter.

Én eller flere enkeltenheter som er kapselrom, kan for eksempel være i det vesentlige tønneformede, dvs. ha en basis lukket av en basisvegg, og sidevegger som strekker seg fra basisveggen (heretter referert til som en "oppadrettet" retning) og en øvre, åpen munn. Med en slik konstruksjon kan kapselrom kobles sammen ved basis av et første rom som er passer inn i den åpne munnen av et nærliggende, andre kapselrom, slik at munnen i det nærliggende kapselrom lukkes, og slik at basisveggen til det første rommet fysisk adskiller rommene. I en

slik konstruksjon omfatter basisen i det første rommet en plugg-koblingsdel, og munnåpningen av det andre rommet omfatter en sokkel-koblingsdel.

Én eller flere slike enkeltenheter kan for eksempel være formet til å passe som en plugg inn i, eller et lokk over, den åpne munnen til et nærliggende kapselrom, slik at det fungerer som en lukning for munnen. Alternativt kan én eller flere enkeltenheter og den ytre overflaten av basisveggen til et kapselrom bli utformet for å passe nærliggende til og kobles med hverandre. For eksempel kan basisen til et slikt tønneformet kapselrom bli tilveiebragt med en utvendig plugg- eller sokkeldel og en nærliggende, fast enkeltenhet kan bli tilveiebragt utvendig med en tilsvarende sokkel- eller pluggdel som griper tett inn i hverandre. Ett eller flere kapselrom kan være utformet med en basisdel som kan kobles med munn-åpningen til et nærliggende kapselrom, slik at det tjener som en lukning for munnen på ovenfor beskrevne måte.

For eksempel kan basisdelen til det første rommet bli utformet til å være i inngrep med en nærliggende, fast enkeltenhet, for eksempel ved å forme en sokkel-inngrepsdel på den nærliggende del av den faste enkeltenheten som kan gå i inngrep med basisen til kapselrommet. En sveiseskjøt mellom enkeltenheten kan deretter bli dannet i kontaktområdet, for eksempel mellom basisen til det første rommet eller en fast enkeltenhet, og munnen til det andre rommet. I tillegg eller alternativt kan for eksempel enkeltenhetene bli utstyrt med koblingsdeler for å muliggjøre en friksjonsholdeinnretning, trykklås, skrue eller annen type av tett inn i hverandre gripende tilpasning.

I en slik sammenstilling kan et kapselrom få sin munnåpning lukket av basisveggen av et nærliggende rom eller av en del av en fast enkeltenhet som passer inn i dens åpne munn på samme måte som ved en plugg-lukning, eller over munnåpningen på samme måte som ved en lokk-lukning.

Alternativt kan et kapselenderom bli utstyrt med andre typer av lukning for dets munnåpning, spesielt hvis det er tilkoblet ved sin basis til en nærliggende enkeltenhet. Lukningen kan for eksempel lages av samme, eller en forskjellig, polymer som polymermaterialet i rommet. Denne lukningen kan for eksempel omfatte et lokk som ligger over, som for eksempel passer rundt den ytre overflate av sideveggene i rommet, som på den generelle måte beskrevet i US 4.196.565 eller US 4.250.097, eller alternativt kan lukningen omfatte en lukning av pluggtype. Ovennevnte US 4.576.284 beskriver noen egnede typer av lukning for kapselrom,

som er egnet for anvendelse heri. Lukningen kan bli holdt på plass på munnåpningen av rommet med en sveiseskjøt, for eksempel som beskrevet ovenfor, eller i tillegg eller alternativt, kan lukningen og munnåpningen bli utstyrt med trekk som muliggjør en friksjonsholdeinnretning, trykklås, skrue eller annen type av tett inn i hverandre gripende tilpasning.

Nærliggende, faste enkeltenheter kan for eksempel ha henholdsvis plugg- og sokkelkoblingsdeler som kan gripe tett inn i hverandre for å forbinde slike nærliggende deler i den sammenstilte doseringsform.

For eksempel kan ett eller flere kapselrom, fremfor å ha en åpen munn som lukkes av nærværet av et nærliggende rom, fremstilles lukket og for eksempel inneholdende medikamentsubstansen, og kan i denne lukkede form bli koblet, på den måten som er beskrevet ovenfor, med den ene eller flere nærliggende enkeltenhet(er).

For eksempel kan ett eller flere kapselrom bli laget i form av romskall i to deler, idet hvert romskall omfatter en lukket ende og sidevegger og har en munn-åpning i motsatt ende av den lukkede enden, som er koblet sammen, for eksempel på de måter som er omtalt ovenfor, med munnåpningene sine vendt mot hverandre for å danne kapselrommet, og én eller begge av de lukkede endene kan ha en ekstern koblingsdel. Én eller begge av de lukkede endene kan kobles med en nærliggende enkeltenhet, som kan være en fast enkeltenhet eller et kapselrom, for eksempel på de måter som er omtalt ovenfor. For eksempel hvis doseringsformen omfatter en lineær sammenstilling av enkeltenheter, kan én eller begge lukkede ender av et mellomliggende kapselrom bli koblet til en ende-enkeltenhet. For eksempel kan hver ende-enkeltenhet være et i det vesentlige tønneformet kapselrom som beskrevet ovenfor, og kan ha en munnåpning som kan kobles til den lukkede enden på den måten som er beskrevet ovenfor, eller kan være en fast enkeltenhet.

For eksempel kan doseringsformen innbefatte én eller flere koblingsenheter posisjonert mellom nærliggende par av enkeltenheter. Minst én sveiseskjøt i doseringsformen kan være mellom en enkeltenhet og en slik koblingsenhet. En slik koblingsenhet kan for eksempel ha koblingsdeler som kan kobles til de ovennevnte første og/eller andre koblingsdeler på de nærliggende enkeltenhetene. For å gjøre en lineær sammenstilling av enkeltenheter i doseringsform enklere, kan en koblingsenhet ha sine koblingsdeler i motsatte, lineært rettede retninger. En slik

koblingsenhet kan omfatte en lukning for munnåpningen av et kapselrom, for eksempel for å kobles med kapselrommet på samme måte som en plugg eller et lokk for dens munnåpning, og ha en koblingsdel som muliggjør kobling til en nærliggende enkeltenhet, for eksempel et annet kapselrom.

Koblingsenheten kan ha én eller to koblingsdeler som kobles med munnåpningen til et kapselrom. For eksempel kan en slik koblings-enhet ha to koblingsdeler som er motsatt vendte pluggdeler og som kan kobles på plugg- og sokkelmåte med munnåpningen til to motsatt vendte kapselrom, for derved å danne en kapsel-koblingsenhet-kapsel-sammenstilling. Egnede sveise-skjøter, for eksempel ultralyd-sveiseskjøter, kan bli dannet mellom begge kapsel-rommene og koblingsenheten mellom dem i en slik doseringsform.

Når for eksempel et kapselrom har en lukning for munnåpningen, så kan denne lukningen omfatte en koblingsenhet som har én eller flere første og/eller andre koblingsdeler, slik at den første eller andre del av lukningen kan kobles med henholdsvis den andre eller den første del på en nærliggende enkeltenhet i en egnet konfigurasjon.

For eksempel kan, i én form, en slik lukning være utstyrt med to motsatt vendte plugg-koblingsdeler som kan kobles med to sokkel-koblingsdeler på nærliggende enkeltenheter, for eksempel munnåpningene til motsatt vendte kapselrom. En slik lukning kan derved tjene som en koblingsenhet mellom to kapselrom med munnåpningene sine motsatt vendt, i et lineært kapselrom-koblingsenhet-kapselrom-arrangement. For eksempel kan dette arrangementet være et enderom-koblingsenhet-enderom-arrangement.

Andre måter som en slik koblingsenhet kan anvendes på i en doserings-form i henhold til oppfinnelsen, vil være åpenlyse. For eksempel kan et mellom-liggende kapselrom være i form av en generelt sylindrisk utforming med to motsatt vendte, åpne ender, og to koblingsenheter kan kobles via henholdsvis én hver av sine koblingsdeler med en åpen ende av sylinderen, noe som etterlater den andre koblingsdelen tilgjengelig for kobling til henholdsvis en annen enkeltenhet.

For å danne en ultralys-sveiseskjøt mellom nærliggende deler av doseringsformen i henhold til denne oppfinnelse, er det foretrukket at nærliggende deler av doseringsformen, mellom hvilke ultralyd-sveiseskjøten dannes, for eksempel nærliggende kapselrom og/eller faste enkeltenheter som er i kontakt, eller nærliggende deler av en koblingsenhet og et kapselrom eller en fast enhet

som er i kontakt, spesielt ende-kapselrom med en koblingsenhet mellom, er profilert og dimensjonert for å lette en ultralyd-skjærsammenføyning. En skjærsammenføyning er én type av sveisestruktur som kan benyttes ved ultralyd-sveising av polymermaterialer. Nærliggende deler som skal bringes i kontakt og sveises, er dimensjonert og profilert til å tilveiebringe et lite, innledende kontakt-område, deretter inntreffer et kontrollert inngrep langs sammenføyningen etter hvert som delene faller sammen under anvendelse av ultralyd-energi.

For eksempel er en egnet profil utstyrt med plugg- og sokkel-koblingsdeler som omfatter inngripende tappdeler (for eksempel motsatt vendte, komplementære trinn), hvor lengden av én tapp er mindre enn lengden av den andre tappdelen, og under ultralyd-sveiseoperasjonen kan materialet i delene falle sammen inntil tappdelene inngriper i hverandre på langs.

Flerkomponents-doseringsformen i henhold til denne oppfinnelse, som omfatter et lineært kapselrom-koblingsenhet-kapselrom-arrangement og som er koblet sammen ved hjelp av minst én ultralyd-sveis dannet mellom et kapselrom og koblingsenheten, er en spesiell form av denne oppfinnelse, og noen foretrukne trekk ved denne formen er omtalt nedenfor.

Fordelaktige trekk ved kapselrommene er blitt tilegnet det å lette sammenstilling og/eller ultralyd-sveising av doseringsformen i henhold til denne oppfinnelse.

Veggen i kapselrommet er fortrinnsvis ca. 0,3-0,5 mm, tykk, i det minste i de sylindriske sideveggene av rommet, idet denne tykkelsen generelt er funnet egnet som et minimum for å redusere risikoen for skade på rommet av ultralyd-energi under sveiseoperasjonen. En tykkelse på 0,45 ± 0,05 mm er spesielt foretrukket som en balanse mellom styrke for sveising og medikamentinnhold-frigjøring. Enderommene i en slik to-roms kapsel er bekvemt hver i form av en sylinder som har én åpen ende og én lukket ende. Den lukkede enden er bekvemt lukket ved en generelt avrundet, for eksempel halvkuleformet endevegg, for eksempel en åpen-endet "bøtte"- eller "tønne"-form. Bekvemt avsmalnes sideveggene svakt på en grunn, konisk måte, idet tverrsnittet er størst i den åpne enden (for eksempel blant annet for å lette fjerning fra en sprøyte-støpingsform). Bekvemt kan den sentrale delen av den avrundede enden av en slik bøtte- eller tønne-form bli avflatet for å lette anvendelsen av ultralyd-energi under sveiseoperasjonen.

Fortrinnsvis er minst én, fortrinnsvis begge, koblingsdelene på konblingsenheten en pluggdel som passer på en plugg- og sokkel-måte i den åpne enden av et kapselrom. Derfor er en slik pluggdel typisk av sylindrisk utforming, tett tilsvarende den indre utforming av den åpne enden av et kapselrom som ligger nær den åpne enden.

Fortrinnsvis er koblingsenheten i form av en fast veggdel med motsatt vendte plugg-koblingsdeler, motsatt vendte endeoverflater på pluggdelene som strekker seg generelt på tverrs av den langsgående retningen av koblingsenheten. Fortrinnsvis er hver pluggdel en stram friksjonstilpasning inn i den åpne enden av et kapselrom. Fortrinnsvis er hver pluggdel utstyrt med en tilstøtende overflate for å definere og begrense i hvilken grad hver pluggdel kan strekke seg inn i den åpne enden av et kapselrom ved å støte opp mot flensen i den åpne enden av et kapselrom når pluggdelen strekker seg i passende grad inn i kapselmunnen.

I en foretrukket konstruksjon omfatter koblingsenheten et generelt sylindrisk, fast legeme, idet de motsatt vendte ender derav er pluggdeler, med to motsatt vendte, tilstøtende overflater som hver er en overflate av et fremspring dannet rundt omkretsen av det sylindriske legemet og generelt plant i et plan perpendikulært til lengderetningen. Et slikt fremspring kan typisk være ringformet, med dets plan perpendikulært til lengderetningen av kapselen. Med en slik koblingsenhet kan den sammenstilte doseringsformen omfatte to kapselrom, hver i form av en sylinder med én åpen ende og én lukket ende (for eksempel de ovenfor beskrevne tønne- eller bøtteformer), med sine åpne ender i et motsatt vendt forhold, med en koblingsenhet mellom dem, idet hver av de motsatt vendte pluggdeler til koblingsenheten passer på plugg- og sokkel-måte inn i den åpne enden av et kapselrom, idet en ultralyd-sveiseskjøt er dannet mellom en pluggdel og/eller en tilstøtende overflate av koblingsenheten og romveggen i den umiddelbare nærhet av den åpne enden, for eksempel flensen i den åpne enden.

En annen sammenstilt doseringsform kan omfatte tre kapselrom, idet to er enderom, hver i form av en sylinder med én åpen ende og en lukket ende, idet deres åpne ender er vendt motsatt i forhold til hverandre, med et mellomliggende rom i lengderetningen mellom de to enderommene, med en koblingsenhet mellom hvert enderom og det mellomliggende rom og idet hver av de motsatt vendte pluggdelene på koblingsenheten passer på plugg-og-sokkel-måte i den åpne enden av kapselrommet, med en ultralyd-sveiseskjøt dannet mellom en pluggdel

og/eller en tilstøtende overflate på koblingsenheten og romveggen i umiddelbar nærhet av den åpne enden, for eksempel flensen i den åpne enden.

Fordelaktige trekk ved koblingsenheten er også blitt tilegnet det å lette sammenstilling og/eller ultralyd-sveising av doseringsformen i henhold til denne oppfinnelse.

Koblingsenheten kan være totalt i form av et sylindrisk legeme avflatet i sin lengderetning, for eksempel med et diameter : lengdeforhold i området 4:1 til 1,5:1. Legemet kan ha en endeoverflate som er i det vesentlige plan over minst 50% av sin utstrekning, for å lette ultralyd-sveising, siden en slik plan overflate er funnet å hjelpe til i overføringen av ultralyd-energi fra et sveisehorn til området hvor ultralyd-sveiseskjøten skal dannes, når pluggdelen av koblingsenheten er tilpasset i den åpne enden. For eksempel kan en slik plan overflate være en ringformet overflate som omgir en sentral konkavitet. I et fler-kapselrom, som er i størrelsesorden som konvensjonelle kapsler, synes det å være fordelaktig for en slik plan overflate å strekke seg kontinuerlig over en dimensjon på minst 2 mm, for eksempel over et minst 4 mm^2 område, for å la ultralyd-energi påføres på en slik overflate ved hjelp av et ultralyd-sveisehorn, idet risikoen for skade, for eksempel sprekking av koblingsenheten, minimaliseres. Det synes også å være fordelaktig for koblingsenheten å ha en lengde på minst 2 mm, for å la ultralyd-energi bli påført til koblingsenheten ved hjelp av et ultralyd-sveisehorn, idet risikoen for skade på koblingsenheten minimaliseres. Lik kapselromveggen har formen av en sylinder én åpen ende og én lukket ende, idet det igjen er foretrukket at minst 5% av den ytre overflaten av den lukkede enden er i det vesentlige plan, for å lette påføringen av ultralyd-energi. Igjen synes det å være fordelaktig for en slik plan overflate å strekke seg kontinuerlig over en dimensjon på minst 2 mm, for eksempel over et minst 4 mm^2 område.

En pluggdel på en slik koblingsenhet kan typisk ha en lengde på opptil ca. 45% av lengden til koblingsenheten, for eksempel opptil ca. 25%.

Generelt kan, for ultralyd-sveiseoperasjonen å danne en ultralyd-sveise-skjøt på en fler-komponents-doseringsform av den ovenfor beskrevne type som, omfatter et lineært kapselrom-koblingsdel-kapselrom-arrangement, av en størrelse typisk for en farmasøytisk kapsel, en konvensjonell (for eksempel Branson, Rainbow) ultralyd-sveisemaskin som opererer ved 20-40 KHz, produsere en egnet sveiseskjøt på ca. 500 ms.

En ytterligere utførelsesform i henhold til denne oppfinnelse er en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, som omfatter et kapselrom-koblingsenhet-kapselrom i et lineært arrangement, kjennetegnet ved trinnene:

første å fylle et første kapselrom med en passende mengde av en medikamentsubstans;

å innføre en første pluggdel av en koblingsenhet i den åpne enden av det første kapselrommet og sveise på dette stedet;

å fylle et andre kapselrom inneholdende en passende mengde av en medikamentsubstans;

å innføre den motsatte, andre pluggdel av koblingsenheten i den åpne enden av det andre kapselrommet og sveise koblingsenheten og det andre kapselrommet sammen.

Sveiseskjøten er fortrinnsvis en ultralyd-sveiseskjøt.

Delene av doseringsformen i henhold til denne oppfinnelse, for eksempel en kapselrom-vegg, en fast enkeltenhet eller en lukning eller koblingsenhet som beskrevet ovenfor, kan omfatte en hvilket som helst farmasøytisk akseptabel polymer (og klebemateriale hvis klebe-sveiseskjøter dannes) som generelt regnes som trygg, for eksempel for oralt inntak, og er i stand til å bli dannet i den ønskede form av en kapselrom-vegg, en fast enkeltenhet eller en lukning eller koblingsenhet som beskrevet ovenfor. En foretrukket fremgangsmåte for å tildanne polymermaterialet i den ønskede form er sprøytestøping, som kan være en varm eller kald flyt-sprøytestøpe-prosess. Egnede sprøytestøpingsmaskiner for en slik fremgangsmåte er kjent.

I fremgangsmåten med sprøytestøping blir en fluid polymer injisert under trykk inn i et nøyaktig utformet stålform-hulrom i en støpeblokk. Sprøytestøpe-prosesser kan muliggjøre at enkeltenhetene kan lages med den presisjon som er nødvendig for å oppnå forbindelse ved stram friksjons-tilpasset eller trykklås-tilpasset, tett inngrep og for å opprettholde passende kontakt mellom nærliggende deler for å lette sveisingen. Egnede teknikker for sprøytestøping er kjent for eksempel fra teknikkene med å fremstille små plastkomponenter, for eksempel små deler av LEGO™-leker. Fremgangsmåter så som dem beskrevet i Cuff. G og Raouf. F (op. cit.) kan benyttes til å fremstille slike faste enkeltenheter og kapsel-rom via sprøytestøping. En støpeform eller stålform kan ha et støpeform-hulrom som

svarer til utformingen av enkeltenheten. Støpeformer kan bli laget ved kjente metall-inngraveringsprosesser så som gnist-erosjon, og det er generelt foretrukket å anvende støpeformer laget av farmasøytisk akseptable metaller, for eksempel stål av den typen som er kjent for anvendelse i tablett-kompresjons-stålformer.

Egnede polymerer for delene av doseringsformen heri innbefatter: polyvinylalkohol (PVA), naturlige polymerer (så som polysakkarider som pullulan, carrageenan, xantan, chitosan eller agar-gummier), polyetylenglykoler (PEG), polyetylenoksider (PEO), blandinger av PEG'er og PEO'er, hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), metylcellulose, hydroksyetyl-cellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, metakrylsyre-kopolymer (så som Eudragit E™, Eudragit L™ og/eller Eudragit S™), ammoniummetakrylat-kopolymerer (så som Eudragit RL™ og/eller Eudragit RS™), karboksymetyl-cellulose, povidon (polyvinylpyrrolidon), polyglykolyserte glycerider (så som Gelucire 44/14™, Gelucire 50/02™, Gelucire 50/13™ og Gelucire 53/10™), karboksyvinyl-polymerer (så som Carbopols™), polyoksyetylen-polyoksypropylen-kopolymerer (så som Poloxamer 188™).

Akryl- og/eller metakrylsyre-baserte polymerer som er løselige i tarmfluider og som kan bli formet til kapsler, er for eksempel beskrevet i US 5.705.189 (Roehm GmbH), idet innholdet av dette herved er inntatt ved referanse. Eudragit™-polymerene omtalt ovenfor for eksempel, er ekstruderbare og kan for eksempel bli plastifisert med for eksempel trietylcitrat eller glycerylmonostearat.

Det er også kjent å utforme faste legemer som er egnet for de faste enkelt-enhetene i henhold til denne oppfinnelse, ved anvendelse av pulverkompresjons-prosesser. For slike prosesser kan amylose, tverrbundet amylose og amylose-pektin-kombinasjoner være egnet.

Foretrukne polymerer er polymerer som kan inntas oralt og innbefatter polyvinylalkohol, hydroksypropyl-metylcellulose og andre cellulose-baserte polymerer. Foretrukne polymerer innbefatter også polymermaterialer som fortrinnsvis oppløses eller nedbrytes på forskjellige steder i fordøyelseskanalen. Slike polymerer innbefatter de kjente akryl- og/eller metakrylsyre-baserte polymerer som er løselige i tarmfluider, for eksempel Eudragit™-seriene av kommersielt tilgjengelige polymerer. Eksempler på disse innbefatter Eudragit E™, så som Eudragit E 100™, som fortrinnsvis oppløses i den surere pH i mage-sekken, eller enteriske polymerer så som Eudragit L™ og/eller Eudragit S™, som

fortrinnsvis oppløses i den mer alkailske pH i tarmen, og foretrukne polymerer innbefatter også polymerer som oppløses sakte, for eksempel i en forhåndsbestemt hastighet i fordøyelseskanalen, så som Eudragit RL™, for eksempel Eudragit RL 100™ og/eller Eudragit RS™, for eksempel Eudragit R100™ og/eller blandinger av slike Eudragit™-polymerer.

Polymermaterialet/polymermaterialene kan innbefatte andre substanser for å modifisere deres egenskaper og for å tilpasse dem til forskjellige anvendelser, innbefattende for eksempel følgende generelle klasser av substanser. Overflateaktive midler så som Polysorbate 80™, natriumlaurylsulfat og Polyoxyl 40™-hydrogenert ricinusolje. Absorpsjons-forbedrende midler, så som Labrasol™, Transcutol™; glidemidler, så som stearylalkohol, talkum, magnesiumstearat, silikondioksid, amorf kiselsyre, avrøket silisiumdioksyd, Simeticone™; mykgjøringsmidler, så som trietylcitrat, acetyltrietylcitrat, tributylcitrat, acetyltributylcitrat, glyceryl-monostearat, dietylftalat, dibutylftalat, propylenglykol, triacetin og ricinusolje; stoffer for frigjøringsmodifisering, så som etylcellulose og cellulose-acetatftalat; sprengingsmidler, så som natriumstivelse-glykolat, "croscarmellose"-natrium, crospovidone (tverrbundet polyvinylpyrrolodon), farvemidler, smakssettende midler og søtningsmidler.

Enkeltenhetene kan i tillegg innbefatte materialer i polymermaterialene som de er laget av, for å gjøre det enda enklere å sveise dem sammen. Enkeltenhetene kan i tillegg bli utstyrt med konstruksjonstrekk og/eller innbefatte materialer i polymermaterialene som de er laget av, for å gjøre det enda enklere å sveise dem sammen, for eksempel opacitetsmaterialer, så som karbon (for eksempel 0,2-0,5%), jernoksider eller titandioksid (for eksempel 0,5-1,0%), for å hjelpe polymeren å absorbere laser-energi. Slike opacitets-materialer anses generelt som trygge.

For eksempel kan hver av mange enkeltenheter, for eksempel i kapselrom, faste enkeltenheter eller kombinasjoner derav, omfatte lik eller forskjellig polymer.

For eksempel kan hver av mange enkeltenheter, for eksempel kapselrom, faste enkeltenheter eller kombinasjoner derav, omfatte lik eller forskjellig medikamentsubstans.

For eksempel kan hver enkeltenhet inneholde samme medikamentsubstans, men som frigjøres i gastro-intestinal-kanalen i pasienten i forskjellig hastighet, til forskjellig tid etter administrering til pasienten eller på forskjellige

steder i pasientens gastro-intestinal-system. Alternativt kan hver enkeltenhet inneholde en forskjellig medikamentsubstans, idet hver kan bli frigjort i lik eller forskjellig hastighet eller tid etter administrering eller sted i pasientens gastro-intestinal-system.

For eksempel kan to eller flere enkeltenheter, for eksempel to kapselrom, hver inneholde forskjellige medikamentsubstanser og/eller forskjellige medikamentsubstansformuleringer og/eller det samme medikamentet i forskjellige formuleringer, slik at en kombinasjon av to eller flere medikamentsubstanser eller -formuleringer kan bli administrert til en pasient.

Doseringsformen i henhold til denne oppfinnelse gjør sammenstillingen av enkeltenhetene, som er forskjellig fra hverandre i sitt medikamentinnhold og/eller medikamentinnhold-frigjøringskarakteristikker, i stand til å tilveiebringe en doseringsform som er skredderskydd til spesifikke administrerings-behov.

Dimensjonene og utformingen av hver av enkeltenhetene og dermed den totale, sammenstilte doseringsform, kan bli bestemt av naturen til og mengden av materialet som skal inneholdes deri, og den påtenkte administreringsmåte og påtenkte resipienter. For eksempel kan en doseringsform ment for oral administrering, være av en form og størrelse lik den til kjente kapsler ment for oral administrering.

Doseringsformen er spesielt egnet for presentering som en oral doseringsform som inneholder én eller flere medikamentsubstanser som er egnet for oral administrering, og synes å være egnet for alle typer av slike medikament-substanser.

Som forklart i Cuff G. og Raouf F. (op. cit.), kan medikamentsubstansen i matrisen av faste-enkeltenheter være til stede i forskjellige tilstander. For eksempel kan den omfatte adskilte partikler dispergert i matrisen, for eksempel i tilfelle av partikler som ikke lett oppløses i den fluide polymer. Alternativt kan medikamentsubstansen være til stede som en faststoffløsning i faststoffpolymeren i matrisen. Alternativt kan noe av medikamentsubstansen omfatte adskilte partikler og noe kan være til stede som en faststoffløsning i polymeren. Når to eller flere faste enkeltenheter er til stede, kan medikamentsubstansen som er til stede i hver faste enkeltenhet være i like eller forskjellig tilstander, for eksempel ha forskjellige medikamentsubstans-frigjøringskarakteristikker.

Medikamentsubstansen(e) som inneholdes i hvert kapselrom kan være til stede i enhver egnet, for eksempel konvensjonell, form, for eksempel som et pulver, granuler, kompakt, mikrokapsler, gel, sirup eller flytende, forutsatt at kapselrom-veggmaterialet er tilstrekkelig inert til det flytende innholdet av de siste tre formene. Innholdet i rommene, for eksempel medikamentsubstanser, kan bli innført i rommene ved standard metoder, så som dem som konvensjonelt benyttes for fylling av kapsler, så som doseringsnåler eller kokille-fylling.

Enkeltenhetene kan være forskjellige fra hverandre i sine medikament-innhold-frigjøringskarakteristikker, og dette kan oppnås på forskjellige måter.

For eksempel kan én eller flere faste enkeltenheter og/eller kapselrom være av typen umiddelbar frigjøring, dvs. de frigjør medikament-innholdet i det vesentlige umiddelbart etter inntak eller når den når magen. Dette kan for eksempel oppnås ved hjelp av at matrisepolymeren eller kapselrom-veggen oppløses, sprenges eller på annen måte ødelegges for å frigjøre medikament-innholdet i det vesentlige umiddelbart. Generelt blir enkeltenheter for umiddelbar frigjøring fortrinnsvis tilveiebragt ved å være kapselrom.

For eksempel kan én eller flere faste enkeltenheter og/eller kapselrom være enkeltenheter med vedvarende frigjøring. Fortrinnsvis er disse faste enkelt-enheter, siden en polymermatrise med stor masse sannsynligvis oppløses eller dispergeres saktere for å frigjøre sitt medikament-innhold enn en tynnvegget kapsel.

For eksempel kan én eller flere faste enkeltenheter og/eller kapselrom være puls-frigjørings-enkeltenheter som for eksempel frigjør sitt medikamentinnhold på et forhåndsbestemt punkt i en pasients gastro-intestinal-system. Dette kan oppnås ved anvendelse av polymerematerialer som oppløses eller dispergeres kun ved definerte pH-miljøer, så som de ovennevnte Eudragit™-polymerer.

I tilfelle av det ovenfor beskrevne, lineære arrangement av enkeltenheter, bekvemt en av ende-enkeltenhetene, kan spesielt et kapselrom være et rom for vesentlig umiddelbar frigjøring, slik at sammenbruddet av denne ende-enkeltenhet har liten eller ingen innvirkning på de andre enkeltenhetene, for eksempel den andre ende-enkeltenheten eller den mellomliggende enkeltenhet(er) i sammen-stillingen. I et slikt tilfelle kan den andre enden og den mellomliggende enkelt-enheten(e) være forsinket- eller puls-frigjørings-enkeltenheter, dvs. de frigjør sitt medikamentinnhold til forsinket tid etter administrering. For eksempel i tilfelle av

oral administrering, kan disse forsinket-frigjørings-enkeltenhetene frigjøre sitt medikament-innhold i magen, tynn- eller tykktarmen.

For eksempel i den ovenfor beskrevne kapselrom-koblingsenhet-kapselrom-doseringsform, kan et kapselrom ha effektiv, umiddelbar frigjøring og den andre kan ha vedvarende, forsinket eller puls-frigjøring. For å oppnå dette kan for eksempel ett kapselrom være laget av polymermaterialer som forårsaker at kapselrommet frigjør sitt medikament-innhold i magesekken eller øvre del av fordøyelseskanalen, og koblingsenheten (som tjener som en lukning for det andre rommet) og det andre rommet i seg selv være laget av materialer, for eksempel de ovenfor beskrevne, enteriske polymerer, som frigjør sitt medikament-innhold bare i tarm-miljøet.

Bestemmelse av tiden eller lokaliseringen inne i gastro-intestinal-kanalen som en enkeltenhet frigjør sitt medikamentsubstansinnhold på, kan bli oppnådd for eksempel ved naturen til enkeltenhetsmaterialet, for eksempel en fast enkeltenhet-matrisepolymer eller et kapselrom-veggmateriale, eller i tilfelle av et enderom som er lukket ved en lukning, av naturen til materialet i lukningen. For eksempel kan veggen til forskjellige, for eksempel nærliggende, rom, være laget av polymerer som er forskjellige eller som på annen måte er forskjellige i sine oppløsnings- eller sprengningskarakteristikker, for å oppnå forskjellige rom med forskjellige medikament-frigjøringskarakteristikker. Likeledes kan for eksempel polymermatrise-materialet til forskjellige, for eksempel nærliggende, faste enkeltenheter, være laget av polymerer som er forskjellige eller som på annen måte er forskjellige fra hverandre i sine oppløsnings- eller sprengnings-karakteristikker, for å oppnå forskjellige faste enkeltenheter med forskjellige medikament-frigjøringskarakteristikker.

For eksempel kan matrise-, vegg- eller lukningsmaterialet være en polymer som oppløses eller dispergeres ved magesekkens pH, for å frigjøre medikament-substansen i magesekken. Alternativt kan veggmaterialet til forskjellige rom være forskjellig, slik at forskjellige rom har forskjellige frigjøringskarakteristikker.

For eksempel kan en fast enkeltenhet eller et kapselrom ha henholdsvis en matrise eller en vegg eller en lukning som omfatter en enterisk polymer som oppløses eller dispergeres ved pH i tynn- eller tykktarmen, for å frigjøre medikamentsubstansen i tarmen. Egnede slike polymerer er blitt beskrevet ovenfor, for eksempel med henvisning til US 5.705.189.

I tillegg eller alternativt kan veggmaterialet være forskjellig i tykkelse mellom rommene, slik at rom med tykkere vegger bryter sammen saktere enn rom med tynnere vegger.

I tillegg eller alternativt kan romveggene eller lukningen ha svake områder eller punkter som fortrinnsvis oppløses, og derved kan bestemme tiden for i gangsettingen og/eller hastigheten av frigjøringen av medikamentsubstansinnholdet. For eksempel kan slike svake punkter omfatte hull, for eksempel små hull, for eksempel laser-drillede hull i romveggene eller lukningen, idet disse hullene er lukket og/eller dekket med en film av et polymermateriale som oppløses på et forhåndsbestemt punkt i fordøyelseskanalen, for eksempel et enterisk polymermateriale. For eksempel kan slike svake punkter omfatte fortynnede deler i kapselromveggen dannet under støpeoperasjonen hvor kapselrommet dannes.

Enkeltenhetene kan i tillegg eller alternativt ha overflate- eller andre konstruksjonstrekk som modifiserer deres medikament-frigjøringskarakteristikker. For eksempel kan faste enkeltenheter være utstyrt med indre hulrom eller kanaler for å skape et stort overflateareal. For eksempel kan faste enkeltenheter være i form av hule sylindere, slik som smultringformer eller toruser, idet disses utforming er kjent for å tendere mot første ordens oppløsning eller erosjon i flytende medier og tilsvarende å tendere mot første ordens frigjøring av medikament-innhold dispergert deri.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet ved hjelp av eksempler, bare med henvisning til:

Fig. 1 viser et langsgående utsnitt av en doseringsform i henhold til oppfinnelsen, sammenstilt.

Fig. 2 viser et langsgående utsnitt av en annen doseringsform i henhold til oppfinnelsen, sammenstilt.

Fig. 3 viser et langsgående utsnitt av en annen doseringsform i henhold til oppfinnelsen, sammenstilt.

Fig. 4 viser et langsgående utsnitt av en doseringsform i henhold til oppfinnelsen, sammenstilt.

Fig. 5 viser et langsgående utsnitt av en annen doseringsform i henhold til oppfinnelsen, sammenstilt.

Fig. 6 viser langsgående utsnitt og tverrsnitt og en forstørrelse av del av en annen doseringsform i henhold til oppfinnelsen.

Fig. 7 viser en sammenstilt sekvens av en doseringsform ifølge fig. 6.

Idet det henvises til fig. 1, er det vist en doseringsform 11 som omfatter tre enkeltenheter 12, 13, 14 lineært plassert i den sammenstilte doseringsform, i et arrangement som omfatter to enderom 12, 14 på motsatte ender av linjen, og én mellomliggende, fast enkeltenhet 13. Rommene 12 og 14 og den faste enkeltenheten 13 er i det vesentlige sylindriske. Rommene 12 og 14 er i det vesentlige tønne-formet, dvs. hver har en basis lukket av en basisvegg 12A, 14A, og hver har sidevegger 2B, 4B som strekker seg oppover fra basisveggen 12A, 14A, og en øvre åpen munn. Hvert av rommene 12 og 14 er laget av polyvinylalkoholpolymer ved sprøytestøping.

Den faste enkeltenheten 13 er også i det vesentlige sylindrisk, og har sin basisende 13A dannet som en pluggform som er i stand til å inngripe med og derved lukke den åpne munnen til hvert rom 12 eller 14. Som vist på fig. 1 passer basisenden 13A til den faste enkeltenheten 13 inn i, og er i inngrep med, munnåpningen av rom 14. Den øvre enden av fast enkeltenhet 13 har sin øvre ende 13B formet som en sokkelkobling som er i stand til å inngripe med utformingen av basis 12A eller 14A på kapselrommet 12 eller 14, som vist på fig. 1, som er i inngrep med basisen til rom 12.

Rommene 12, 14 og fast enkeltenhet 13 kobles sammen ved basis 12A på rom 12 som passer inn i den øvre sokkel 13B på nærliggende, faste enkeltenhet 13, og basis 12A på den faste enkeltenhet 13, som passer inn i den åpne munnen til nærliggende rom 14 for å lukke dens munn. I denne sammenstillingen av enkeltenheter 12, 13, 14 omfatter basisdelen av en øvre enkeltenhet 12, 13 en pluggdel og munnåpningen eller den øvre sokkelen til en lavere enkeltenhet, henholdsvis 13, 14, omfatter en sokkel.

Rom 14 er et enderom 13 og har sin munnåpning lukket av basisenden 13A på fast enkeltenhet 13. Det andre øvre enderom 12 er lukket av en lukning 15 som har en pluggdel 16 som er dimensjonert til å passe inn i munnåpningen til rommet 12.

Basisdelene 12A og 13A og pluggdelen 16 passer inn i de respektive munnåpninger på rommene 12 og 14. En varmesveiseskjøt er dannet mellom basisdelene 12A og 13A, pluggdelen 16 og de respektive munnåpninger og øvre sokkel på rommene 12, 14 og den faste enkeltenheten 13 i området hvor disse delene er i kontakt. Hver av basisdelene 12A, 13A og pluggdelen 16 og de

tilsvarende, respektive munnåpninger og øvre sokkel på rommene 12, 13 og 14, kan i tillegg eller alternativt være utstyrt med trekk (ikke vist) så som en konveks, omkretsmessig kant ("bead") og et tilsvarende omkrets-spor hvori kanten ("the bead") kan passe, slik at basisdelen 12A, 13A, munnåpningene til rommene 12 og 14, den øvre sokkel 13B og pluggdelen 16 og munnåpningen til rom 12, kan kobles sammen ved et tett trykklåsinngrep som overvinner den naturlige spenst til polymermaterialet i basisdelen og munnåpningen.

En varmesveiseskjøt kan bli dannet mellom basisdelene 12A og 13A, pluggdelen 16 og de respektive munnåpninger og øvre sokkel av rommene 12, 14 og den faste enkeltenheten 13, ved å rette en laserstråle mot området hvor disse deler er i kontakt.

Basisdelene 12A, 13A, 14A til rommene 12, 13, 14, munnåpningene til rommene 12 og 14, den øvre sokkel 3B og pluggdelen 16, er alle av vanlige dimensjoner, slik at rommene 12 og 14 og den faste enkeltenheten kan tilpasses hverandre i andre lineære kombinasjoner, og slik at pluggen 15 kan ble benyttet til å lukke munnåpningen til de andre rommene 14.

Likeledes kan to eller flere enn de tre enkeltenheter 12, 13 eller 14, være koblet sammen på analog måte med den vist i fig. 1.

Fig. 2 viser en annen doseringsform-sammenstilling 21. Denne sammenstilling 21 omfatter også tre enkeltenheter 22, 23, 24 i en lineær sammenstilling av et enderom 22, et mellomliggende rom 23 og en fast ende-enkeltenhet 24. Mellomliggende rom 23 er laget i form av romskall-deler 23A og 23B, idet skalldel 23A, 23B omfatter en lukket ende 23C og 23D og sidevegger 23E og 23F, med en munnåpning motsatt til hver lukkede ende 23C og 23D. Munnåpningene til de to delskall 23A og 23B er hver utstyrt med henholdsvis en plugg-koblingsdel 25 og en sokkel-koblingsdel 26. Disse delskall 23A, 23B kobles sammen med sine respektive plugg- og sokkeldeler 25 og 26 som kobles sammen for å danne kapselrom 23. Begge de lukkede endene 23C, 23D er utvendig utstyrt med koblingsdeler 27, 28.

Enderommet 22 er i form av et tønneformet rom og har en munnåpning 29 som omfatter en sokkeldel som tilsvarer i form til koblingsdel 27 på det mellomliggende rom 23, for å koble sammenstillingen 21 sammen.

Den faste ende-enkeltenhet 24 er dannet som et i det vesentlige sylindrisk legeme, som har en koblingsdel 210 i form av en sokkel som kan gå i inngrep med

en hvilken som helst av koblingsdelene 27 eller 28 på mellomliggende kapselrom 23. Som vist på fig. 2 er koblingsdelen 210 på fast enkeltenhet 24 koblet til delen 28 på kapselrommet 23.

Som med doseringsformen på fig. 1, er en varmesveiseskjøt dannet mellom delene 25, 26, 27, 29, 28 og 210 i området hvor disse delene er i konatkt. Hver av disse delene 25, 26, 27, 29, 28 og 210 kan i tillegg eller alternativt være utstyrt med trekk (ikke vist) så som henholdsvis en konveks omkretsmessig kant ("bead") og et omkretsmessig spor som kanten ("the bead") passer inn i, slik at disse tett inn i hverandre gripende deler kan kobles sammen med et trykklås-inngrep.

Fig. 3 viser en annen doseringsform-sammenstilling 31. Denne sammenstilling 31 omfatter fire enkeltenheter 32, 33, 34, 35 i en lineær sammenstilling av en fast ende-enkeltenhet 32, en fast, mellomliggende enkeltenhet 33, et mellomliggende kapselrom 34 og en fast ende-enkeltenhet 35. Den mellomliggende kapselrom-enkeltenheten 34 har en munnåpning 36, og den umiddelbart nærliggende flensen 37 på denne munnåpningen 36 er dannet som en plugg-koblingsdel. Den faste ende-enkeltenheten 35 er i det vesentlige halvkuleformet og er formet som et lukningsdeksel for det tønneformede, mellomliggende kapselrom 34, idet det er formet på sin nedre ende som en sokkel-koblingsdel 38 som passer inn i et forseglende inngrep med delen 37. Den lukkede, nedre ende 34A av rom 34 er utvendig utstyrt med en sokkel-koblingsdel 39.

Den mellomliggende, faste enkeltenhet 33 har sin øvre ende formet som en plugg-koblingsdel 310 som kan inngripe med delen 39 på rommet 34, og en lavere ende formet som en sokkel-koblingsdel 311.

Den faste ende-enkeltenheten 32 er i form av en sylinder med avrundet bunn som har en plugg-koblingsdel 312 som tilsvarer i utforming til koblingsdel 311, 312 på det mellomliggende rom 33. Hver av disse deler 37, 38, 39, 310, 311, 312 kan i tillegg eller alternativt være utstyrt med trekk (ikke vist) så som henholdsvis en konveks omkretsmessig kan ("bead") og et omkretsmessig spor som kanten ("the bead") kan passe til, slik at disse tett inn i hverandre gripende deler kan kobles sammen av et trykklåsinngrep.

Det vises til 313, som er en alternativ konstruksjon av den mellomliggende enkeltenhet 33, idet deler som er felles med enkeltenheten 33 er tilsvarende nummerert. Enkeltenheten 313 har en intern, sylindrisk utboring 314 slik at enkeltenheten 313 er av en generelt hul, sylindrisk form. Utboringen 314 kan

alternativt være av en langsgående avsmalnet, for eksempel generelt sylindrisk, form.

Ved kobling av de forskjellige koblingsdeler 37, 38, 39, 310, 311, 312 kan sammenstillingen 31 bli koblet sammen langs den viste aksen.

Fig. 4 viser en doseringsform 41 som omfatter tre kapselrom 42, 43, 44 lineært anbragt i den sammenstilte doseringsformen, i et arrangement som omfatter to enderom 42, 44 på motsatte ender av linjen, og ett mellomliggende rom 43. Alle rommene 42, 43, 44 er i det vesentlige sylindriske, men med et ovalt tversnitt på tvers av den langsgående akse. Rommene 42, 43, 44 er i det vesentlige tønne-formet, dvs. hvert har en basis lukket av en basisvegg 42A, 43A, 44A, og hvert har sidevegger 42B, 43B, 44B som strekker seg oppover fra basisveggen 42A, 43A, 44A, og en øvre, åpen munn. Hvert av rommene 42, 43 og 44 er laget av en polymer, så som polyvinylalkohol-polymer, ved sprøytestøping.

Rommene er koblet sammen ved basis 42A, 43A på et første rom 42, 43 som passer inn i den åpne munnen til et nærliggende, andre rom, henholdsvis 43, 44, for å lukke munnen, og slik at basisveggen 42A, 43A til det første rommet 42, 43 fysisk adskiller de første og andre rom 42, 43 og 44. I denne sammenstillingen av rom 42, 43, 44 omfatter basisdelen av et øvre rom 42, 43 en pluggdel og munnåpningen av et lavere rom, henholdsvis 43, 44, omfatter en sokkel.

Rom 44 er et enderom og har sin munnåpning lukket av basisveggen 43A til rommet 43. Det andre enderommet 42 er lukket av en lukning 45 som har en pluggdel 46 som er dimensjonert til å passe inn i munnåpningen til rommet 42.

Basisdelene 42A og 43A og pluggdelen 46 passer inn i de respektive munnåpninger til rommene 43, 44 og 42. En sveiseskjøt er dannet mellom basisdelene 42A og 43A, pluggdelen 46 og de respektive munnåpninger til rommene 43, 44 og 42, for eksempel ved anvendelse av lokal oppvarming eller et ultralydhorn (ikke vist) på området hvor disse deler er i kontakt. Hver av basisdelene 42A, 43A og pluggdelen 46 og de tilsvarende munnåpningene til rommene 43, 44 og 42, kan i tillegg eller alternativt, være utstyrt med trekk (ikke vist), så som en konveks, omkretsmessig kant ("bead") og et tilsvarende omkretsmessig spor som kanten ("the bead") kan passe inn i, slik at basisdelen 42A, 43A og munnåpningene til rommene 43 og 44 og pluggdelen 46 og munnåpningen til rom 42

kan kobles sammen av et tett inn i hverandre gripende trykklåsinngrep som overvinner den naturlige spensten i polymermaterialet til basisdelen og munnåpningen.

Basisdelene 42A, 43A, 44A til rommene og munnåpningene til rommene 42, 43, 44 og pluggdelen 46, er alle av vanlige dimensjoner, slik at rommene 42, 43 og 44 kan tilpasses hverandre i andre lineære kombinasjoner, og slik at pluggen 45 kan bli benyttet til å lukke munnåpningen til et hvilket som helst av de andre rommene 42, 43 eller 44.

Likeledes kan to eller flere enn de tre rommene 42, 43 eller 44, være koblet sammen på en analog måte med den som er vist på fig. 4.

Fig. 5 viser en annen doseringsform-sammenstilling 51. Denne sammenstilling 51 omfatter også tre rom 52, 53, 54 i en lineær sammenstilling av to enderom 52, 54 og et mellomliggende rom 53. Det mellomliggende rom 53 er laget i form av romskall-deler 53A og 53B, idet skalldel 53A, 53B omfatter en lukket ende 53C og 53D og sidevegger 53E og 53F, med en munnåpning motsatt til den lukkende enden. Munnåpningene til de to skalldelene 53A og 53B er hver utstyrt med henholdsvis en plugg-koblingsdel 55 og en sokkel-koblingsdel 56. Disse skalldeler 53A, 53B er koblet sammen med sine respektive plugg- og sokkeldeler 55 og 56, som er koblet for å danne kapselrom 53. Begge de lukkede endene 53C, 53D er utvendig utstyrt med plugg-koblingsdeler 57, 58.

Hvert enderom 52, 54 er i form av et tønneformet rom og har en munnåpning, for eksempel 59 som utgjør den til rom 52, som omfatter en sokkeldel som tilsvarer i form til plugg-koblingsdelene 57, 58 på det mellomliggende rom 53, for å koble sammenstillingen 51 sammen.

Som med doseringsformen på fig. 4, er det dannet en sveiseskjøt mellom delene 55, 56, 57, 58 og de respektive munnåpningene til rommene 52, 54 ved anvendelse av lokal oppvarming eller et ultralyd-horn (ikke vist) på området hvor disse deler er i kontakt. Hver av disse deler 55, 56, 57, 58 og de respektive munnåpninger til rommene 52, 54, kan i tillegg eller alternativt være utstyrt med trekk (ikke vist), så som henholdsvis en konveks omkretsmessig kant ("bead") og et omkretsmessig spor som kanten ("the bead") kan passe inn i, slik at disse tett inn i hverandre gripende deler kan kobles sammen ved et trykklåsinngrep.

Hvert av rommene 42, 43, 44, 52, 54 i fig. 4 og 5 kan være laget av den samme eller forskjellig polymer og kan ha de samme eller forskjellige medikamentfrigjørings-karakteristikker. De mellomliggende rom, henholdsvis på

fig. 1 og 2, er mer egnet for et modifisert frigjøringsrom, siden oppløsning eller nedbrytning av enderommene 2, 4, 7 og 9 før de mellomliggende rom 3 og 8 kan inntreffe uten at det forstyrrer disse mellomliggende rom.

Hvert av rommene 42, 43, 44, 53, 54 og 55 i fig. 4 og 5 inneholder lik eller forskjellig medikamentsubstans og/eller –formulering. Denne kan for eksempel være i form av pulver, granulater eller andre faste former. Alternativt kan rommene inneholde væske-, gel- etc. formuleringer (ikke vist).

Fig. 6 viser en annen doseringsform-sammenstilling 61. Som vist i lengde-utsnittet, fig. 6A, og tverrsnittet 6B, omfatter dette en sammenstilling av et ende-kapselrom 62 – koblingsenhet 63 – ende-kapselrom 64 i et lineært arrangement. Hvert enderom 62, 64 er bekvemt utformet som en sylinder som har én åpen ende og én lukket ende. Den lukkede enden er i form av en generelt halvkuleformet endevegg, som danner en åpen-endet "bøtte"- eller "tønne"-form. Sideveggene til hvert kapselrom avsmalnes svakt i en grunn, konisk fasong, hvor tverrsnittet er størst i den åpne enden. Den midtre delen 65 på den avrundede ende på hvert rom 62, 64 er avflatet over minst 5% av endeoverflate-arealet for å lette anvendelse av ultralyd-energi under sveiseoperasjonen. Veggen til hvert kapsel-rom 62, 64 er ca. 0,4 ± 0,05 mm tykk i de sylindriske sideveggene til rommet.

"Koblingsenheten" 63 er tilveiebragt i form av en fast vegg med motsatt vendte overflater 66, 67 som strekker seg på tvers av lengderetningen til koblings-enheten, som er endeoverflatene til de motsatt vendte plugg-koblingsdelene 68, 69 utformet på hver av dens lengde-ender. Koblingsenheten 63 er et generelt sylindrisk legeme avflatet i sin lengderetning med et diameter:lengdeforhold på ca. 3:1. I en spesifikk utførelsesform er diameteren til koblingsenheten 63 ca. 7,5 mm, og dens lengde ca. 3,0 mm. Endeoverflatene 66, 67 er i det vesentlige plane i minst 50% av sin utstrekning, for å lette påføring av ultralyd-energi på dem i sveiseoperasjonen. Den plane overflaten 66, 67 er en ringformet overflate som omgir en sentral konkavitet 610 på hver flate, hvor resten 611 av flyt-sprøyte-støpen (injection moulding runner) er. Den plane overflaten 66, 67 strekker seg kontinuerlig over en dimensjon på minst 2 mm, dvs. den har et overflateareal på minst 4 mm^2. Hver pluggdel 68, 69 er en stram friksjonstilpasning i den åpne enden av et kapselrom 62, 64. Hver pluggdel 68, 69 er utstyrt med en tilstøtende overflate 612, idet hver er en overflate av en fremspringende kant utformet rundt omkretsen av det cylindriske legeme 63. Den fremspringende kanten 612 er en

ringform med sitt plan perpendikulært til lengderetningen av kapselen. Den fremspringende kanten 612 definerer og begrenser i hvilken grad hver pluggdel 68, 69 kan strekke seg inn i den åpne enden av kapselrommet 62, 64, ved å støte mot kanten av den åpne enden av et kapselrom 62, 64. I den spesifikke utførelsesformen er den fremspringende kanten 612 ca. 0,3 mm bred i retningen på tvers av lengde-retningen.

En ultralyd-sveiseskjøt er dannet mellom hver pluggdel 68, 69 og/eller en tilstøtende overflate 612 på koblingsenheten 63 og romveggen 62, 64 i umiddelbar nærhet av den åpne enden, for eksempel kanten i den åpne enden. Det lavere rommet 64 er vist formet på denne måten, idet det øvre rom 62 er vist frakoblet.

For å danne en ultralyd-sveiseskjøt mellom nærliggende kontaktdeler av kapselrommene 62, 64 og koblingsenheten 63, er disse deler profilert og dimensjonert til å lette en ultralyd-skjærsammenføyning, som vist forstørret på fig. 6C. Plugg- 68 og sokkel- 613 koblingsdelene omfatter tett inn i hverandre gripende tappdeler 614, 615, hvor lengden av én tapp 614 (D1 ca. 0,2-0,3 mm) er mindre enn lengden (D2 ca. 0,5-0,6 mm) til den andre tappdelen 615, og under ultralyd-sveiseoperasjonen kan materialet i kapselrommet 62 i området 616 falle sammen, inntil tappdelene går i langsgående inngrep for å danne ultralyd-sveise-skjøten mellom kapselrom 62 og koblingsenheten 63. Sveiseskjøten mellom koblingsenheten 63 og rommet 64 er blitt dannet på lignende måte.

Lengden D2 av pluggdelen, som er ca. 0,55 mm, er ca. 20% av den totale lengde av koblingsenheten 63 mellom endeoverflatene 66 og 67.

Fig. 7 viser en typisk sammenstillings-prosedyre for en doseringsform ifølge fig. 6. Denne omfatter følgende trinn:

(1) et første kapselrom 64 blir posisjonert og støttet på en egnet holde-innretning med munnåpningen pekende oppover, og kapselrommet 64 blir fylt med en passende mengde av en medikamentsubstans.

(2) en første pluggdel 69 av en koblingsenhet 63 blir innført i den åpne enden av det første kapselrommet 64. På denne måten danner koblingsenheten 63 en lukning for munnåpningen til kapselrommet 64.

(3) et ultralyd-horn (ikke vist) som peker nedover anvendes på overflaten 66 på koblingsenheten 63, dvs. på motsatt overflate i forhold til den til den første pluggdelen 69, og en ultralyd-sveiseskjøt mellom koblingsenheten 63 og det første kapselrommet 64 blir dannet.

(4) sammenstillingen som er dannet av første kapselrom 64 og koblingsenhet 63 blir snudd, slik at pluggdelen 68 peker nedover.

(5) et andre kapselrom 62 blir posisjonert og støttet i en egnet holdeinnretning (ikke vist) med munnåpningen pekende oppover, på en måte som er analog med trinn 1, og det andre rommet 62 blir fylt med en passende mengde av medikamentsubstans.

(6) Den motsatte, andre pluggdel 68 på koblingsenheten 63 blir innført i den åpne enden av det andre kapselrommet 62.

(7) Et ultralyd-horn (ikke vist) anvendes på den ytre overflate av det andre rom 62 nedenfra. En ultralyd-sveiseskjøt blir dannet mellom koblingsenheten 63 og det andre kapselrom 62.

I en vist, alternativ måte å sveise på (8) blir et ultralyd-horn (ikke vist) anvendt lateralt, som vist med pilen på siden av kontaktområdet mellom kapselrommet 64 og koblingsenheten 63.

I andre alternative måter (ikke vist), kan varme-, laser- eller klebemiddel-sveiseskjøter bli dannet mellom kapselrommene 62 og 64 og koblingsenheten 63.

Hvert av rommene og enkeltenhetene i fig. 1 til 6 kan bli laget av samme eller forskjellig polymer og kan ha de samme eller forskjellige medikament-frigjørings-karakteristikker. De mellomliggende kapselrommene er mer egnet for et modifisert frigjøringsrom, siden oppløsning eller nedbrytning av enderommene før de mellomliggende rom kan inntreffe uten å forstyrre disse mellomliggende rom.

De faste enkeltenhetene er mer egnet som en enkeltenhet for vedvarende frigjøring, siden oppløsningen av matrisepolymeren sannsynligvis inntreffer saktere enn nedbrytningen av den tynne veggen til kapselrommet. Den hule utboringen i enhet 313 gir den faste enheten 313 en oppløsningshastighet som tenderer mot første-ordens oppløsnings-kinetikk.

Hver av enkeltenhetene 12, 13, 14, 22, 23, 24, 32, 33, 34, 35 kan inneholde den samme eller forskjellig medikamentsubstans og/eller –formulering. Denne kan for eksempel være i form av pulver, granulater eller andre faste former. Alternativt kan kapselrommene 12, 14, 22, 34 inneholde væske-, gel- etc. formuleringer (ikke vist). Ende-enkeltenhetene 35 kan inneholde en medikament-substans eller kan alternativt ganske enkelt omfatte en fast polymerkapsel uten medikamentsubstans.

Patentkrav

1. Fler-komponents farmasøytisk doseringsform som omfatter mange medikamentsubstanser – inneholdende kapselrom som kan frigjøre sin medikamentsubstans i gastro-intestinal-miljøet, karakterisert ved:

et kapselrom – koblingsenhet – kapselsammenstilling hvor minst to kapselrom, som hvert har en munnåpning, er koblet sammen med en koblingsenhet posisjonert mellom nærliggende par av de nevnte kapselrom, idet koblingsenheten har to koblingsbare, motsatt vendte pluggdeler som kobles sammen på plugg- og sokkelmåte med munnåpningen til de to kapselrommene, for derved å danne den nevnte sammenstilling, idet hver pluggdel har en tilstøtende overflate for å definere og begrense i hvilken grad hver pluggdel kan strekke seg inn i den åpne enden av et kapselrom ved å butte mot kanten i munnåpningen til et kapselrom når pluggdelen strekker seg i passende grad inn i kapsel-munnåpningen,

et kapselrom og en koblingsenhet som er koblet sammen med en sveiseskjøt i den sammenstilte doseringsformen og holdes sammen av sveiseskjøten minst før administrering til en pasient.

2. Doseringsform ifølge krav 1, karakterisert ved felles, innbyrdes utskiftbare, innbyrdes sammenkoblingsbare kapselrom og koblingsenheter, slik at kapselrommene og koblingsenhetene kan sammenstilles i forskjellige kombinasjoner.

3. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at sveiseskjøten er en varme-sveiseskjøt, en induktiv sveiseskjøt eller en klebemiddel-sveiseskjøt.

4. Doseringsform ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at sveiseskjøten er en ultralyd-sveiseskjøt.

32 3 33
2

5. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved to kapselrom som hvert har en generelt sylindrisk form og som har en munnåpning og en motsatt, lukket ende, arrangert i en sammenstilling med sine respektive åpne ender vendt mot hverandre, og koblet sammen av en koblingsenhet som har en pluggdel koblet sammen på en plugg- og sokkelmåte med hver åpne ende.

6. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved et mellomliggende kapselrom med to motsatt vendte, åpne ender, og to koblingsenheter koblet via henholdsvis én hver av sine plugg-koblingsdeler med en åpen ende av det mellomliggende kapselrom.

7. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, karakterisert ved at nærliggende deler av doseringsformen mellom hvilke ultralyd-sveiseskjøten er dannet, er profilert og dimensjonert til å lette en ultralyd-skjærsammenføyning.

8. Doseringsform ifølge krav 7, karakterisert ved en pluggdel på en koblingsenhet og sokkelkoblingsdel på en munnåpning til et kapselrom, som omfatter inngripende tappdeler, hvor lengden av én tapp er mindre enn lengden til den andre tappdelen, og under ultralydsveiseoperasjonen kan materialet i delene falle sammen inntil tappdelene går i langsgående inngrep.

9. Doseringform ifølge krav 8, karakterisert ved at den omfatter et kapselrom-koblingsenhet-kapselrom i et lineært arrangement og er koblet sammen ved hjelp av minst én ultralyd-sveiseskjøt dannet mellom et kapselrom og koblingsenheten.

10. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, karakterisert ved at veggen i kapselrommet er fortrinnsvis ca. 0,3-0,5 mm tykk.

11. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at enderommene hver er i form av en sylinder som har én åpen ende og én ende lukket av en generelt halvkuleformet endevegg, idet sideveggene avsmalner svakt på en grunn, konisk måte, idet tverrsnittet er størst ved den åpne enden, og den sentrale delen av den avrundede, lukkede ende er avflatet for å lette anvendelsen av ultralyd-energi under sveiseoperasjonen.

12. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at koblingsenheten er i form av en fast vegg med motsatt vendte plugg-koblingsdeler.

13. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at koblingsenheten omfatter et generelt sylindrisk, fast legeme, idet dets motsatt vendte ender er pluggdeler, med to motsatt vendte, tilstøtende overflater som hver er en overflate av en fremspringende kant dannet rundt omkretsen av det sylindriske legemet.

14. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at koblingsenheten totalt er i form av et sylindrisk legeme avflatet i sin lengderetning og med et diameter : lengdeforhold i området 4:1 til 1,5:1.

15. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d en kapselrom-vegg i form av en sylinder som har én åpen ende og én lukket ende, og minst 5% av den ytre overflaten av den lukkede enden er i det vesentlige plan.

16. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d to eller flere kapselrom som er forskjellige i tykkelse mellom rommene, slik at rommene med de tykkere veggene nedbrytes saktere enn rom med tynnere vegger.

17. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d ett eller flere kapselrom som har svakhetsområder eller -punkter som fortrinnsvis oppløses.

18. Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst én av kapselrommene eller koblingsenheten er en fast enkeltenhet som omfatter et fast underlag av en polymer som inneholder en medikamentsubstans, idet polymeren er løselig, dispergerbar eller nedbrytbar i pasientens gastro-intestinal-miljø, for derved å frigjøre medikamentsubstansen, og hvor koblingen er tilveiebragt av en sveiseskjøt mellom deler av den sammenstilte doseringsformen.

19. Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at de minst to kapselrommene er i det vesentlige tønneformet, med en basis lukket av en basisvegg, og sidevegger som strekker seg oppover fra basisveggen.

20. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d et kapselrom, en koblingsenhet eller fast enkeltenhet laget av en farmasøytisk akseptabel polymer som generelt anses som trygg for oralt inntak og er i stand til å bli utformet til den ønskede form.

21. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at ett eller flere kapselrom, koblingsenheter eller faste enkeltenheter er i det vesentlige av typen umiddelbar frigjøring.

22. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at ett eller flere kapselrom, koblingsenheter eller faste enkeltenheter er av typen vedvarende frigjøring eller pulset frigjøring.

23. Fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, som omfatter et kapselrom-koblingsenhet-kapselrom i et lineært arrangement, k a r a k t e r i s e r t v e d trinnene:

først å fylle et første kapselrom med en passende mengde av en medikamentsubstans;

å innføre en første pluggdel av en koblingsenhet i den åpne enden av det første kapselrommet og sveise på dette stedet;

å fylle et andre kapselrom inneholdende en passende mengde av en medikamentsubstans;

å innføre den motsatte, andre pluggdel av koblingsenheten i den åpne enden av det andre kapselrommet og sveise koblingsenheten og det andre kapselrommet sammen.

Fig.1.

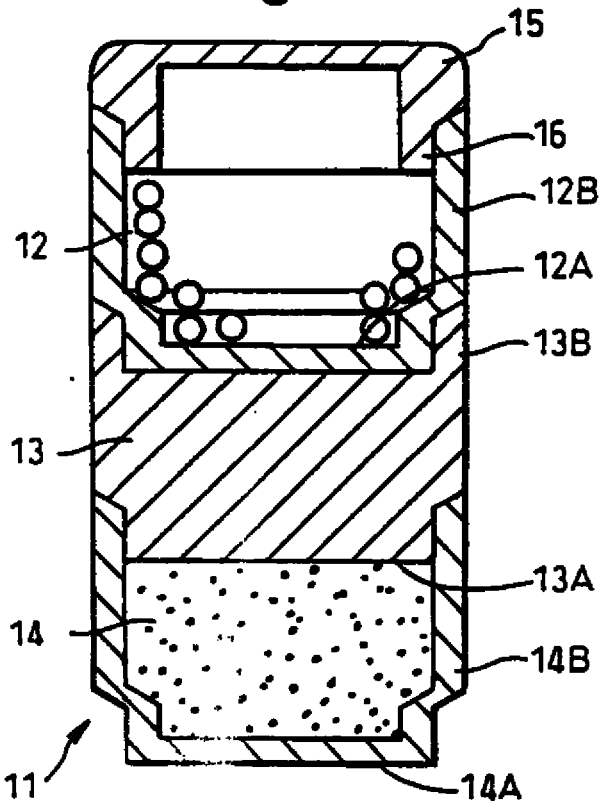
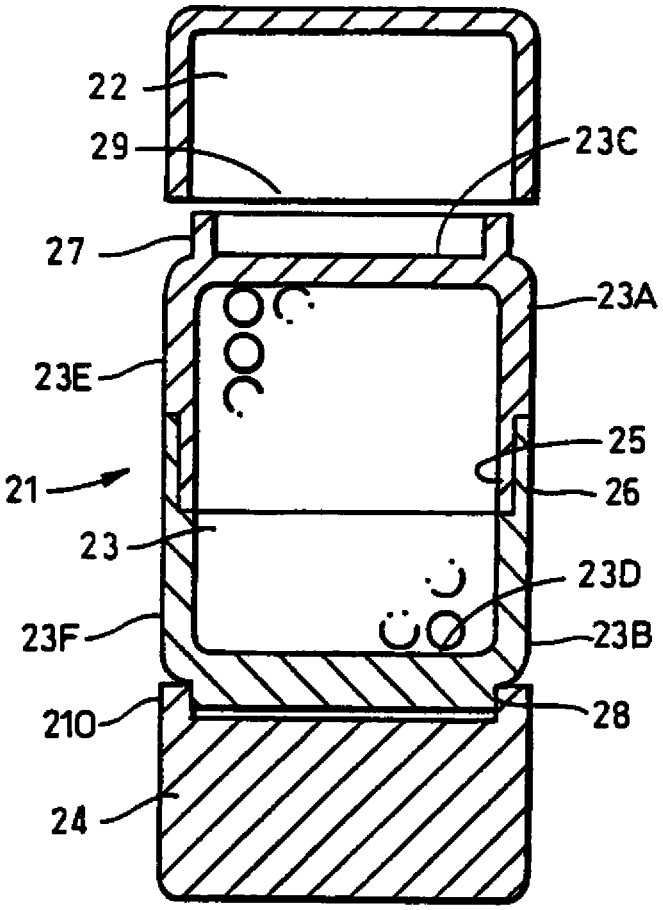

15
16
12B
12
12A
13B
13
13A
14
14B
11
14A

Fig.2.


22
29
23C
27
23A
23E
25
21
26
23
23D
23F
23B
210
28
24

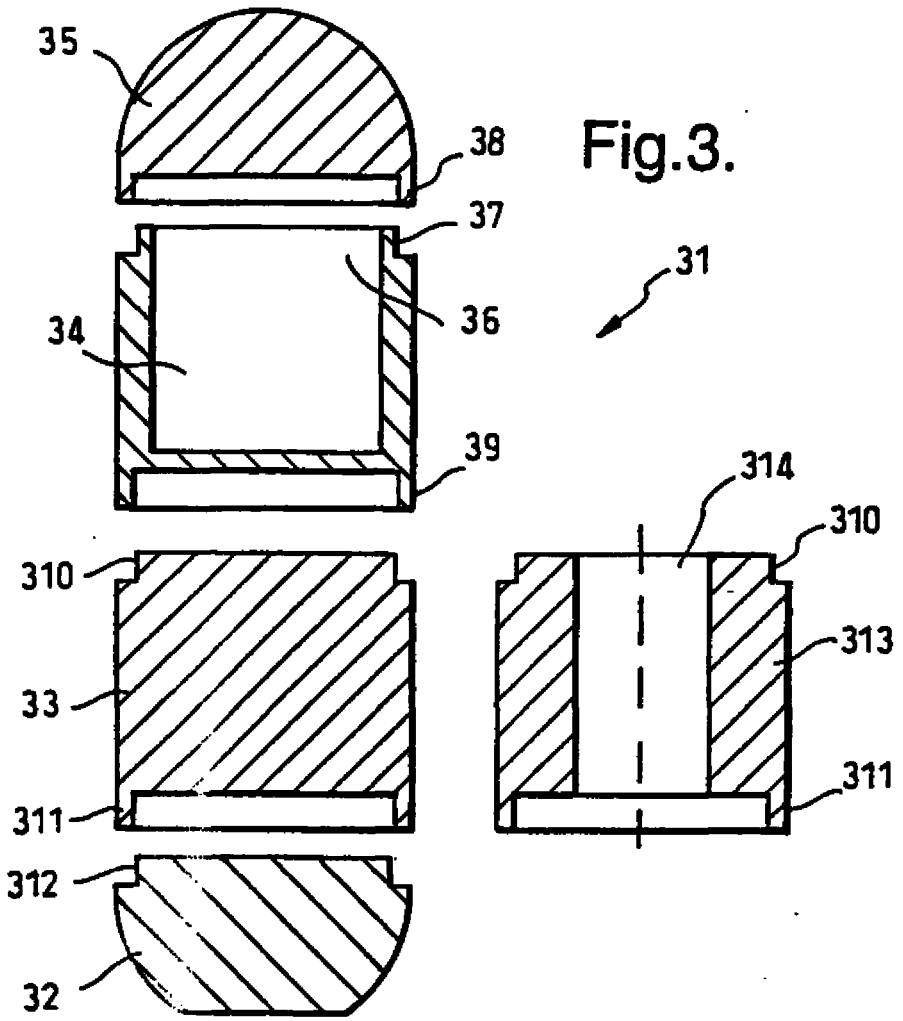

35
38
37
36
34
39
31
314
310
313
311
310
33
311
312
32

Fig.3.

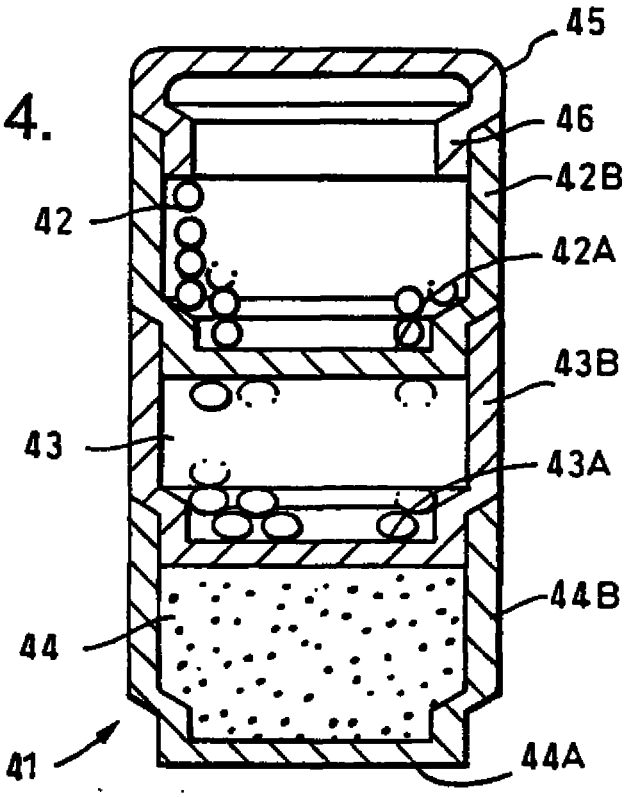

45
46
42B
42
42A
43B
43
43A
44B
44
41
44A

Fig.4.

Fig.5.

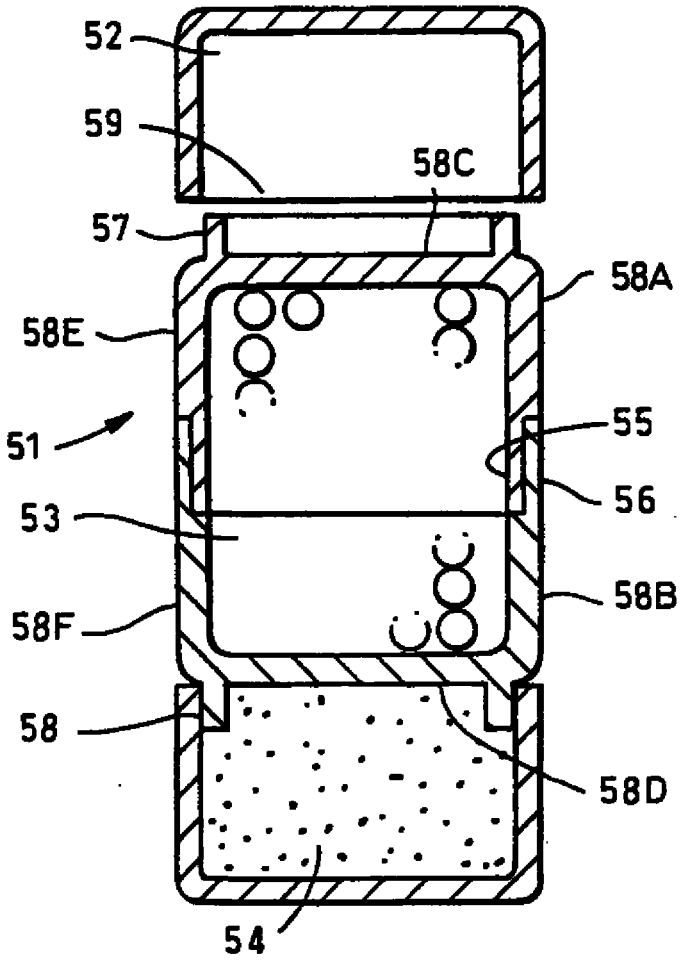


Fig.6A.

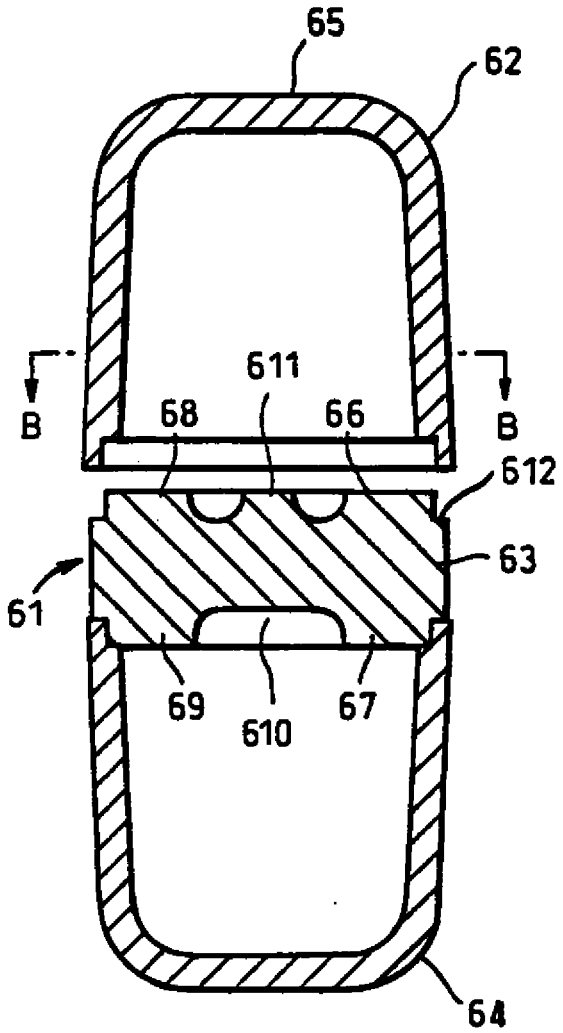


Fig.6B.

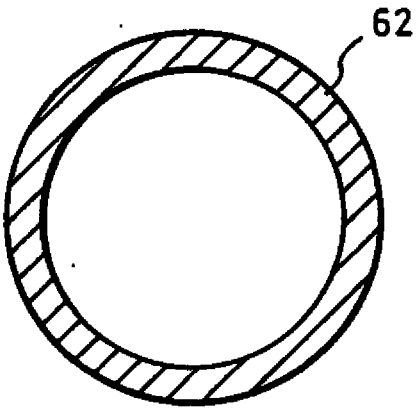


Fig.6C.

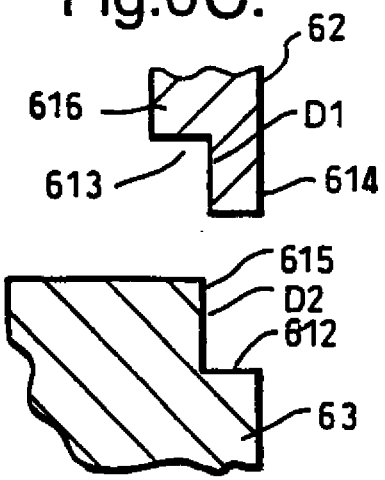


Fig.7.

