



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 31 869 T2 2006.07.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 001 772 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 31 869.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/12057

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 926 529.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/003471

(86) PCT-Anmeldetag: 09.06.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 28.01.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.05.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 12.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.07.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

892190 14.07.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Celgene Corp., Summit, N.J., US

(72) Erfinder:

Mehta, Atul M., Mahwah, US; Zeitlin, Andrew L.,
Millington, US; Dariani, Magsoud M., Fanwood, US

(74) Vertreter:

Vonnemann, Kloiber & Kollegen, 81667 München

(54) Bezeichnung: VERBESSERTE VERABREICHUNGSTECHNIK FÜR MULTIPLE MEDIAMENTENGABEN

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 eingelebt, 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**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Dosierung von Medikationen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine verbesserte Dosierung für eine Medikation, wodurch zwei oder mehr wirksame, zeitlich getrennte Dosen durch Verabreichung einer Einzeldosierungs-Einheit geliefert werden können. Die zweite und jede spätere Dosis ist nachfolgend an die Verabreichung zeitverzögert. Basierend auf vorhersagbaren *in vitro* Freisetzungzeiten können Dosisformen formuliert werden, um verzögerte Dosen *in vivo* zu gewünschten Zeitpunkten abzugeben.

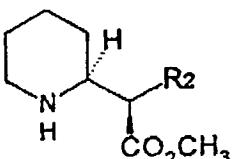
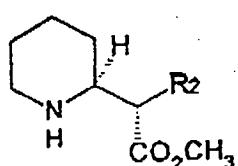
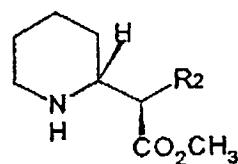
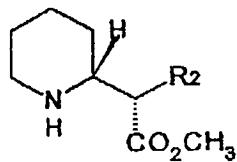
[0002] Die Dosierungsformen und -verfahren der vorliegenden Erfindung sind speziell geeignet zur Verabreichung von Methylphenidat-Hydrochlorid und speziell für die Verabreichung eines einzelnen Isomers d-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid.

[0003] Die Verabreichung von Dosisformen, welche eine unmittelbare Dosis und eine zeitverzögerte Zweitdosis enthalten, ergibt vermindertes Missbrauchspotenzial, verbesserte Verabreichungsbequemlichkeit und bessere Einhaltung durch Patienten, speziell, wenn Methylphenidat verwendet wird, um bestimmte Zentralnervensystemstörungen zu behandeln.

Hintergrund der Erfindung

[0004] Aufmerksamkeitsstörung (ADD), eine gewöhnlich diagnostizierte Nervensystemkrankheit in Kindern wird allgemein behandelt mit Methylphenidat-Hydrochlorid (kommerziell verfügbar zum Beispiel als Ritalin®). Symptome von ADD umfassen Ablenkbarkeit und Impulsivität. Eine verbundene Störung, genannt Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Störung (ADHD) ist heute gekennzeichnet durch Symptome von Hyperaktivität und wird auch behandelt mit Methylphenidat-Hydrochlorid. Methylphenidat-Medikamente sind auch verwendet worden, um kognitiven Abbau in Patienten mit AIDS oder AIDS-verbundenen Zuständen zu behandeln. Siehe zum Beispiel Brown, G. Intl. J. Psych. Med. 25(1): 21–37 (1995; Holmes et al., J. Clin. Psychiatry 50: 5–8 (1989).

[0005] Methylphenidat liegt in vier Isomeren wie folgt vor:

*L-threo**d-threo**d-erythro**L-erythro*

worin R₂ Phenyl ist. Pharmazeutisch verträgliche Salze werden im Allgemeinen klinisch verabreicht. Andere Phenidat-Medikamente, welche auch verabreicht werden können gemäß der Erfindung, umfassen solche, in welchen die Methyl-Gruppe in den obigen Strukturen ersetzt wird durch C₂-C₄ Alkyl und R₂ optional substituiert wird mit C₁-C₄ Alkyl.

[0006] Klinisch wird das threo-Paar von Enantiomeren von Methylphenidat-Hydrochlorid allgemein verabreicht für die Behandlung von ADD und ADHD. Das Hydrochloridsalz wird allgemein einfach bezeichnet als

"Methylphenidat". Wenn nicht anders angezeigt, wird der Ausdruck "Methylphenidat" hier breit verwendet, um Methylphenidat und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zu umfassen, einschließlich Methylphenidat-Hydrochlorid.

[0007] Ein threo-Racemat (Paar von Enantiomeren) von Methylphenidat ist ein mildes Zentralnervensystemstimulationsmittel mit pharmakologischer Aktivität, qualitativ ähnlich zu jener von Amphetaminen. Ungewünschte Nebenwirkungen, die verbunden sind mit der Verwendung des dl-threo-Racemats von Methylphenidat umfassen Anorexie, Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit, Schwindel und Dysphorie. Weiterhin der Racemat, welcher einer Plan II kontrollierte Substanz ist, wenn intravenös oder durch Inhalation oder Verdauung verabreicht einen euphorischen Effekt erzeugt und so zu einem hohen Missbrauchspotenzial führt.

[0008] Srinivas et al. untersuchten die Verabreichung von dl-threo, d-threo und l-threo-Methylphenidat an Kindern, die unter ADHD leiden und berichteten, dass die pharmakodynamische Aktivität von dl-threo-Methylphenidat in dem d-threo Isomer liegt (Clin. Pharmacol. Ther., 52: 561–568 (1992)). Während dl-threo-Methylphenidat daher allgemein therapeutisch verwendet wird, umfasst dieses Racemat, dass l-Isomer, welches offensichtlich keinen signifikanten Beitrag zur pharmakologischen Effizienz des Medikaments bringt, aber wahrscheinlich zu den verbundenen Nebenwirkungen beiträgt. Es ist daher wünschenswert, nur die aktive d-threo Form des Medikaments zu verabreichen.

[0009] Ein zusätzliches Problem ist, dass Kinder, die mit dl-threo-Methylphenidat behandelt worden sind, allgemein eine oder mehrere Dosen über den Tag hinweg einnehmen müssen. Dies erzeugt ein Problem für Verabreichen an der Schule, welche eine kontrollierte Substanz in Schulräumen lagern müssen, mit dem verbundenen Risiko., dass sie für verbotenen Gebrauch gestohlen werden können. Weiterhin können Kinder durch Lästern von Gleichaltrigen traumatisiert werden, wenn sie die Medikation in der Schule einnehmen müssen.

[0010] Anhaltende Freisetzungsformulierungen von dl-threo-Methylphenidat sind entwickelt worden, welche eine langsame Freisetzung des Medikaments über einen Tag hinweg ergeben. Hingegen ist es beobachtet worden, dass Plasmaspitzenkonzentrationen des Medikaments niedriger sind, wenn anhaltende Freisetzungsformulierungen verwendet werden. In einigen Untersuchungen ist gezeigt worden, dass anhaltende Freisetzungsformulierungen von Methylphenidat geringere Effizienz als gewöhnliche Dosierungsformen haben.

[0011] WO-A-9703673 mit dem Titel "Sustained-Release Formulation of D-Threo-Methylphenidate" offenbart eine anhaltende Freisetzungsformulierung von d-threo-Methylphenidat. Hingegen offenbart WO-A-970673 nicht eine Dosierungsform, die ein Freisetzungsprofil mit zwei Pulsen oder zeitlich getrennten Dosen, geliefert durch Verabreichung einer Einzeldosierungs-Einheit aufweist.

[0012] Es verbleibt ein Bedarf für Verfahren zur Abgabe von Methylphenidat mit Maximaleffizienz und einem minimalen Missbrauchspotenzial. Weiterhin ist bestimmt worden, dass es einen Bedarf für eine Dosierungsform gibt, welche in einer Verabreichung eine anfängliche Freisetzung, gefolgt von einer vorhersagbaren Verzögerung durch eine zweite Freisetzung von maximal effizientem Methylphenidat ergibt. Dies wird das Risiko von Diebstahl oder Verschwinden der zweiten Dosis entfernen, unter Minimieren ungewünschter Nebenwirkungen und Maximierung der Verabreichungsleichtigkeit. Die vorliegende Erfindung betrifft diese sowie andere wichtige Ziele.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0013] [Fig. 1](#) bildet eine in vitro Zeit-Konzentrationsbeziehung (Freisetzungsprofil) für bestimmte bevorzugte Dosierungsformen in Übereinstimmung mit der Erfindung ab.

[0014] [Fig. 2](#) bildet eine schematische Darstellung einer in vivo Plasmakonzentration eines Medikaments ab, das freigesetzt ist gemäß dem Freisetzungsprofil, das in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

Zusammenfassung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung ergibt in einer Ausführung eine therapeutische Zusammensetzung zu oraler Verabreichung eines Methylphenidat-Medikaments, umfassend eine Dosierungsform, enthaltend zwei Gruppen von Partikeln, wobei jeder das Methylphenidat-Medikament enthält. Der Ausdruck "Partikel", wie hierin verwendet, umfasst Pellets, Granulate und dergleichen. Die erste Gruppe von Partikeln ergibt eine im Wesentlichen unmittelbare Dosis des Methylphenidat-Medikaments beim Verdau durch ein Säugetier. Die erste Gruppe von Partikeln kann auch eine Beschichtung und/oder eine Versiegelung umfassen. Die zweite Gruppe

von Partikeln umfasst beschichtete Partikel, welche von etwa 2% bis etwa 75%, bevorzugt von etwa 2,5% bis etwa 50% und bevorzugter von etwa 5% bis etwa 20% pro Gewicht der zweiten Gruppe von Partikeln des Methylphenidat-Medikaments im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln umfassen. Die Beschichtung umfasst ein pharmazeutisch verträgliches Ammoniummethacrylat-Copolymer in einer Menge, die ausreichend ist, um eine Verzögerung von 2 Stunden bis 7 Stunden gemäß Verdau vor Freisetzung der zweiten Dosis zu ergeben. Wenn gewünscht, können eine oder mehrere zusätzliche Dosen durch zusätzliche Partikel abgegeben werden, die in ähnlicher Weise beschichtet sind, aber mit einer ausreichenden Menge von Ammoniummethacrylat-Copolymer-Beschichtung, um eine Dosierung nach einer zusätzlichen Verzögerung zu ergeben. Methylphenidat und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, einschließlich Methylphenidat-Hydrochlorid können hergestellt werden in Dosierungsformen der Erfindung.

[0016] In einer Ausführung der vorliegenden Erfindung umfasst die erste Gruppe von Partikeln ein Methylphenidat-Medikament und ergibt eine im Wesentlichen unmittelbare Dosis des Methylphenidat-Medikaments bei Verdau durch ein Säugetier. Die erste Gruppe von Partikeln kann eine Beschichtung und/oder Versiegelungsmittel enthalten. Die zweite Gruppe von Partikeln umfasst beschichtete Partikel, welche etwa 2% bis etwa 75%, vorzugsweise etwa 2,5% bis etwa 50% und am bevorzugtesten von etwa 5% bis etwa 20% pro Gewicht von Partikeln des Methylphenidat-Medikaments im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln umfasst. Die Beschichtung umfasst ein pharmazeutisch verträgliches Ammoniummethacrylat-Copolymer in einer Menge, die ausreichend ist, um eine Dosis von Methylphenidat, verzögert um etwa 2 Stunden bis 7 Stunden nachfolgend an den Verdau zu ergeben.

[0017] Zum Beispiel kann die erste Gruppe von Partikeln ein pharmazeutisch verträgliches Salz von Methylphenidat wie Methylphenidat-Hydrochlorid umfassen, in Pulverform oder beschichteten oder unbeschichteten Partikeln, die das Methylphenidatsalz enthalten. Die Menge von Methylphenidatsalz in jeder Gruppe von Partikeln kann variieren abhängig von den Dosierungserfordernissen des Patienten, an den das Medikament zu verabreichen ist. Allgemein ist das tägliche Dosierungserfordernis für Methylphenidat-Medikamente von etwa 1 mg bis etwa 50 mg pro Tag, bevorzugt von etwa 2 mg bis etwa 20 mg und am bevorzugtesten von etwa 2,5 bis etwa 12 mg pro Tag. Die aktuelle Dosierung, die zu verabreichen ist, wird bestimmt werden durch den beaufsichtigenden Arzt als Routinemaßnahme. Abhängig von den Mengen von Beschichtungen und/oder optionalen Hilfsstoffen oder anderen Zusätzen kann daher die Menge von Methylphenidat-Medikament zum Beispiel von etwa 2% bis etwa 99% pro Gewicht für die erste Gruppe von Partikeln sein. Zusätzlich zum Methylphenidat-Medikamentumfasst die zweite Gruppe von Partikeln einen Füllstoff, wie einen hydrophoben Füllstoff, eines oder mehrere Ammoniummethacrylat-Copolymere und optional Hilfsstoffe und andere Zusätze. Der Füllstoff kann in einer Menge vorliegen von zum Beispiel etwa 35% bis etwa 45% pro Gewicht, basierend auf dem Gesamtgewicht der zweiten Gruppe von Partikeln.

[0018] Eine andere Ausführung der vorliegenden Erfindung ergibt ein Verfahren zum Behandeln einer Krankheit, wie zum Beispiel ADD, ADHD oder AIDS-verbundene Demenz in einem Patienten, der solcher Behandlung bedarf. Diese Behandlung umfasst das Verabreichen an den Patienten in einer Dosierung zum Bereitstellen einmal täglich mit oraler Verabreichung eines Methylphenidat-Medikaments wie Methylphenidat-Hydrochlorid. Diese Dosisform umfasst wenigstens zwei Gruppen von Partikeln, wobei jede das Methylphenidat-Medikament enthält. Die erste Gruppe von Partikeln umfasst etwa 2% bis etwa 99% pro Gewicht des Methylphenidat-Medikaments, abhängig von der gewünschten täglichen Dosis und ergibt eine im Wesentlichen unmittelbare Dosis von Methylphenidat bei Verdau durch ein Säugetier. Die erste Gruppe kann eine Beschichtung und/oder Versiegelungsmittel ergeben. Die zweite Gruppe von Partikeln umfasst beschichtete Partikel. Die beschichteten Partikel umfassen das Methylphenidat-Medikament im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln, worin die Menge von Methylphenidat-Medikament von etwa 2% bis etwa 75%, bevorzugt von etwa 2,5% bis etwa 50% und am bevorzugtesten von etwa 5% bis etwa 20% pro Gewicht der zweiten Gruppe von Partikeln ist und eine Beschichtung, die ein Ammoniummethacrylat-Copolymer in einer Menge umfasst, die ausreichend ist, um eine Dosis von Methylphenidat zu ergeben, die verzögert ist von etwa 2 Stunden bis etwa 7 Stunden, folgend an den Verdau. Die Bestandteile der beiden Gruppen von Partikeln können variieren, wie oben beschrieben. Die Anfangsdosis kann getrennt von der verzögerten Dosis, wenn gewünscht, verabreicht werden.

[0019] Eine weitere Ausführung der vorliegenden Erfindung ergibt Dosierungsformen zur oralen Verabreichung in einer Einzeldosisform oder zwei Dosen eines pharmazeutisch verträglichen Salzes von d-threo-Methylphenidat. Die Dosierungsformen umfassen Partikel, die innerhalb von deren Inneren etwa 2% bis etwa 75%, bevorzugt etwa 2,5% bis etwa 50% und bevorzugter etwa 5% bis etwa 20% d-threo-Methylphenidatsalz im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln enthält. Die Partikel haben eine Beschichtung außerhalb des Methylphenidatsalzes, welche ein Ammoniummethacrylat-Copolymer in einer ausreichenden Menge um-

fasst, um die Freisetzung von d-threo-Methylphenidatsalz zu verzögern, die enthalten ist, innerhalb von etwa 2 Stunden bis 7 Stunden nach Verabreichung. Die Dosierungsformen umfassen auch außen von der Beschichtung eine Außenschicht, die etwa 2% bis etwa 99% pro Gewicht d-threo-Methylphenidatsalz, basierend auf dem Gewicht aller Bestandteile der Außenschicht umfasst, um eine im Wesentlichen unmittelbare Dosis des d-threo-Methylphenidatsalzes bei Verabreichung zu ergeben. Die Schicht, die die unmittelbare Dosis des d-threo-Methylphenidatsalzes umfasst, kann, wenn gewünscht, weiterhin eine äußere Versiegelungsschicht umfassen. Wenn gewünscht, können die beiden Dosen des d-threo-Methylphenidatsalzes annähernd gleich sein.

[0020] Die vorliegende Erfindung ergibt auch Dosierungsformen, die für Plasmakonzentrationsprofile für Methylphenidat mit zwei Maxima umgeben, die zeitlich getrennt voneinander sind um etwa 2 Stunden bis etwa 7 Stunden. Bevorzugt unterscheidet sich die Größe dieser Maxima, um nicht mehr als 30%, bevorzugter nicht mehr als etwa 20% und am bevorzugtesten nicht mehr als etwa 10%.

[0021] "Methylphenidat", wie hier verwendet, umfasst alle vier optische Isomere der Verbindung und aller pharmazeutisch verträglichen Salze davon. Wenn eines oder mehrere Isomere vorgesehen sind, wird das Isomer angezeigt als d-threo, l-threo und so weiter. Die kombinierten threo-Isomere können bezeichnet werden einfach als "threo" und die erythro Isomere als "erythro". Zur therapeutischen Verwendung bei Behandlung von Zuständen, die behandelbar sind durch Methylphenidat-Medikamente wird dl-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid allgemein verwendet, während d-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid bevorzugt gemäß der vorliegenden Erfindung ist.

[0022] Wie diskutiert, haben die vier Isomere variierende Niveaus von therapeutischer Wirkung gezeigt und sind gezeigt worden als sich allgemein beim Erzeugen ungewünschter Nebenwirkungen unterschiedend. Die vorliegende Erfindung ergibt Dosierungsformen, welche therapeutische Effizienz maximieren und ungewünschte Nebenwirkungen minimieren. In bestimmten bevorzugten Ausführungen ergeben die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung Verabreichung von zwei threo-Formen von Methylphenidat. Bei insbesondere bevorzugten Ausführungen ergeben die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung die Verabreichung eines einzelnen Isomers d-threo-Methylphenidat, obgleich in zwei oder mehreren Dosen.

[0023] Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind vorgesehen zur oralen Verdauung durch ein Säugetier, insbesondere ein Mensch. Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind insbesondere geeignet für die Verabreichung von Methylphenidat-Medikamenten in wenigstens zwei Dosen. Am bevorzugtesten ergeben die Dosierungsformen zwei Dosen eines d-threo-Methylphenidat-Medikaments wie d-threo-Methylphenidat-Hydrochlorids. Die zweite Dosis kann verzögert werden von etwa 2 Stunden bis etwa 7 Stunden, bevorzugt von etwa 3 Stunden bis etwa 6 Stunden und am bevorzugtesten von etwa 4 Stunden bis etwa 5 Stunden, nach Einnahme der Dosierungsform durch ein Säugetier. Dies erübrigt den Bedarf für einen Patienten, zum Beispiel einem Kind, das für ADD zu behandeln ist, eine zweite Dosis zur Aufnahme mehrere Stunden nach Aufnahme der ersten Dosis mit sich zu tragen. Der Ausschluss der l-Isomere und des d-erythro Isomers erübrigt die einhergehende Aufnahme von Formen von Methylphenidat, was prinzipiell als mit gegenständigen Nebenwirkungen und/oder verminderter Effizienz verbunden vermutet wird.

[0024] Die zeitliche Trennung der beiden Dosen, die bereitgestellt wird gemäß der vorliegenden Erfindung, kann graphisch wie in [Fig. 1](#) dargestellt werden. [Fig. 1](#) ist ein in vitro Medikamentenfreisetzungs-Profil einer Dosierung der vorliegenden Erfindung. Die Daten wurden erhalten durch Messen der Lösungsgeschwindigkeit des Medikaments als Funktion der Zeit. In dieser Ausführung werden zwei Dosen geliefert. Die Freisetzung der ersten Dosis tritt vorzugsweise im Wesentlichen unmittelbar auf, zum Beispiel innerhalb von 30 Minuten nachfolgend an die Verabreichung. Nachfolgend an einen Zeitraum von geringer oder im Wesentlichen keiner Medikamentenfreisetzung wird eine zweite Dosis freigesetzt. Die beiden Freisetzungen können als "Pulse" bezeichnet werden, und solch ein Freisetzungsprofil wird als "pulsartig" bezeichnet.

[0025] [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung der Plasmakonzentration des Medikaments, resultierend aus einem Freisetzungsprofil gemäß [Fig. 1](#). Die Maximalkonzentration auf Grund der ersten Dosis C_1 tritt bei t_1 , vorzugsweise etwa 1 Stunde bis etwa 3 Stunden nach Einnahme, am bevorzugtesten etwa 2 Stunden nach Einnahme auf. Die Freisetzung der ersten Dosis ist gefolgt durch einen Zeitraum, über den im Wesentlichen kein Medikament freigesetzt wird, welcher annähernd 2 bis 6 Stunden, bevorzugt 3 bis 5 Stunden nach Einnahme dauert. Die zweite Dosis wird dann freigesetzt mit der Maximalkonzentration C_2 bei t_2 , was bevorzugt 6 Stunden nach Einnahme ist. Bevorzugt ist wenigstens etwa 80% ersetzt worden, über etwa 6 Stunden nach Verabreichung. In dieser durch [Fig. 2](#) dargestellten Ausführung sind die Gehalte freigesetzten Medikaments an den beiden Maxima nahezu gleich. Bevorzugt, wenn annähernd gleiche Dosen freigesetzt werden, ergibt

die Freisetzung ein Plasmakonzentrationsprofil mit zwei Maxima, welche voneinander um nicht als 40% in der Größe, bevorzugt nicht mehr als 30% und noch bevorzugter nicht mehr als 25% differieren. Dies wird bestimmt durch die Gleichung:

$$|C_1 - C_2|/C_1$$

[0026] In solchen Ausführungen wird es am meisten bevorzugt, dass die Maxima sich um nicht mehr als 20% unterscheiden. Hingegen sind Ausführungen, in welchen das Maxima der beiden Freisetzung um mehr als 40% differiert, im Rahmen der Erfindung. Die geeigneten relativen Mengen an Medikament vor jeder Freisetzung können direkt bestimmt werden durch einen Fachmann.

[0027] Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ergeben kontrollierte Freisetzung eines Methylphenidat-Medikaments einschließlich pharmazeutisch verträglichen Salzen von Methylphenidat, wodurch eine Anfangsdosis zur unmittelbaren Freisetzung kombiniert werden kann, mit einer verzögerten Freisetzung einer oder mehreren zusätzlichen Dosen. Solche Dosierungsformen können alternativ bezeichnet werden als "pulsartige" Dosierungsformen.

[0028] "Unmittelbare Freisetzung" wie hierin verwendet, bedeutet die Freisetzung innerhalb einer halben Stunde nach Einnahme, vorzugsweise etwa 15 Minuten oder bevorzugt innerhalb 5 Minuten nach Einnahme. "Verzögerte Freisetzung" betrifft ein Freisetzungsprofil, welches einen Zeitraum einschließt, über den nicht mehr als 10% des Medikaments in der partiellen Dosisform freigesetzt wird, gefolgt von einem Zeitraum von etwa 0,5 Stunden bis etwa 2,5 Stunden, bevorzugt etwa 1,5 Stunden, bevorzugt etwa 1 Stunde, in welcher nicht weniger als etwa 70%, vorzugsweise nicht weniger als etwa 80% und bevorzugt nicht weniger als etwa 90% des Medikaments freigesetzt werden. Die Ausdrücke "Medikation" und "Medikament" werden hier austauschbar verwendet.

[0029] Gemäß der vorliegenden Erfindung können Dosierungsformen mit verzögterer Freisetzung kombiniert werden mit Formen, welche unmittelbare Freisetzung eines Medikaments ergeben. Daher werden zwei oder mehr Dosierungsformen kombiniert werden, wobei eine Dosierungsform einen Teil der täglichen Dosierungsbedürfnisse eines Patienten von einem Medikament ergibt und nachfolgende Dosierungsformen zusätzliche Portionen eines täglichen Dosierungsbedarfs eines Patienten ergeben. Zum Beispiel kann ein Medikament an einen Patienten in zwei Dosierungsformen gleichzeitig verabreicht werden oder zum Beispiel etwa 30 bis 50% der Tageserfordernis des Patienten an dem Medikament ergebend und eine zweite, die den Rest des Tageserfordernisses des Patienten liefernd. Alternativ und bevorzugt kann eine einzelne Dosierungsform verabreicht werden, welche eine unmittelbare Dosis von einem Teil von dem Tageserfordernis eines Patienten umfasst und eine oder mehrere verzögerte Dosen, um den verbleibenden Teil oder Teile des Tageserfordernisses des Patienten zu ergeben.

[0030] Dosierungsformen in der vorliegenden Erfindung ergeben eine anfängliche Dosis eines Medikamentes, wie zum Beispiel ein pharmazeutisch verträgliches Salz von d-threo-Methylphenidat (auch hierin bezeichnet als d-MPD), gefolgt von einem Intervall, worin im Wesentlichen kein zusätzliches Medikament freigesetzt wird, gefolgt im Gegenzug von der Freisetzung der zweiten Dosis. Wenn gewünscht, kann ein zweites im Wesentlichen freisetzungsfreies Intervall bereitgestellt werden, das der zweiten Freisetzung folgt, nacheinander gefolgt durch eine dritte Dosis. Dosisformen, die drei oder mehr Dosen ergeben, sind daher durch die vorliegende Erfindung vorgesehen. Hingegen sind Dosisformen, die zwei oder drei Dosen ergeben allgemein bevorzugt zur therapeutischen Verwendung, wobei zwei Dosen bevorzugter sind. Zum Beispiel kann die erste Dosis von etwa 30% bis etwa 70% einer verschriebenen täglichen Aufnahme des Medikaments von einem Patienten ergeben, und eine zweite Dosis ergibt von etwa 70% bis etwa 30%. Wenn annähernd gleiche Dosen gewünscht sind, ergibt die erste Dosis vorzugsweise von etwa 40% bis etwa 60%, und die zweite Dosis ergibt vorzugsweise von etwa 60% bis etwa 40% der Tagesaufnahme des Medikaments. Wenn gewünscht, kann die erste Dosis und zweite Dosis jede etwa 50% einer verschriebenen Tagesaufnahme eines Patienten des Medikaments ergeben. Wie Fachleuten offensichtlich sein wird, kann hingegen die Wirkung von Medikamenten-Metabolismus im Körper die Einstellung von relativen Mengen jeder Dosis erfordern, sodass zum Beispiel die zweite Dosis eingestellt werden muss, um mehr von dem Medikament zu liefern als die erste Dosis, um jegliche Verdrängung zwischen Medikamentfreisetzung und Medikament-Metabolismus auszugleichen. Dies kann beobachtet werden in [Fig. 2](#), welche – wie oben diskutiert – einen Blutplasmagehalt eines Medikaments darstellt, wie ein Methylphenidat-Medikament, abgegeben in einer Dosierungsform, die ein Freisetzungsprofil ergibt, das in [Fig. 1](#) veranschaulicht ist.

[0031] Die anfängliche Dosis eines Methylphenidat-Medikaments in den Dosierungsformen der vorliegenden

Erfindung kann bereitgestellt werden durch Einverleiben des Methylphenidat-Medikaments in einer Form, welche im Wesentlichen unmittelbare Freisetzung des Medikaments erlaubt, wenn die Dosierungsform einmal durch einen Patienten aufgenommen ist. Solche Formen umfassen zum Beispiel Pulver, beschichtete und unbeschichtete Pellets und beschichtete und unbeschichtete Tabletten. Die Dosis zur unmittelbaren Freisetzung kann verabreicht werden in einer Tabletten- oder Kapsel-Form, welche die verzögerte Dosis auch umfassen kann. Zum Beispiel können zwei oder mehr Gruppen von Pellets innerhalb einer Hartgelatinekapsel kombiniert oder in eine Tablette gepresst werden. Pulver können granuliert werden und können mit Pellets und Hilfsstoffen und/oder anderen Zusätzen und enthalten sein innerhalb einer Kapsel oder gepresst in einer Tablette. Diese und andere Dosisformen werden Fachleuten vertraut sein.

[0032] Die verzögerte Dosis eines Methylphenidat-Medikaments bei den Dosierungsformen in der vorliegenden Erfindung wird teilweise durch die Verwendung von bestimmten Copolymeren, bezeichnet als "Ammoniummethacrylat-Copolymere" geliefert. Ammoniummethacrylat-Copolymere umfassen Acryl- und/oder Methacylestergruppen zusammen mit quaternären Ammoniumgruppen. Gemäß der vorliegenden Erfindung werden die Copolymeren in eine Formulierung einverleibt, welche verwendet wird, um Partikel zu beschichten, die eine Medikation enthalten.

[0033] Die "Acryl- und/oder Methacylestergruppen" in den Copolymeren, verwendet in Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung, werden bezeichnet hier kollektiv als "Acrylgruppen". Die Acrylgruppen werden bevorzugt abgeleitet aus Monomeren, gewählt unter C₁-C₆-Alkylestern von Acrylsäure und C₁-C₆ Alkylestern von Methacrylsäure. Bevorzugt sind C₁-C₄-Alkylester von Acrylsäure und geeignete Monomere, umfassend zum Beispiel Methylacrylat, Ethylacrylat, Methyl-Methacrylat und Ethyl-Methacrylat. Ethylacrylat und Methyl-Methacrylat sind bevorzugt und Copolymeren, die Ethylacrylat und Methyl-Methacrylat enthalten, sind hoch bevorzugt. Auch bevorzugt haben die Copolymeren ein Molekulargewicht von etwa 150.000.

[0034] Quaternäre Ammoniumgruppen in Copolymeren, die nützlich sind beim Ausbilden von Beschichtungen zur Verwendung in Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung können abgeleitet werden aus Monomeren, umfassend quaternäre Ammoniumgruppen. Bevorzugt sind die Monomere Alkylester von Acryl- oder Methacrylsäure, umfassend Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylteil. Monomere, die quaternäre Ammoniumgruppen umfassen, können zum Beispiel hergestellt werden durch Reaktion von Monomeren, die Aminogruppen enthalten mit Alkylierungsreagenzien, wie zum Beispiel Alkylhalogenide, insbesondere Methylchlorid. Geeignete Monomere, die Aminogruppen enthalten, umfassen 2-(N,N-Dibutylamino)-Ethylacrylat, 2-(N,N-Dibutylamino)-Ethyl-Methacrylat, 4-Diethylamino-1-Methyl-Butyl-Acrylamid und 4-Diethylamino-1-Methyl-Butyl-Methacrylamid. Andere verwendbare Monomere, die Aminogruppen enthalten, sind offenbar in US-Patent Nr. 5.422.121. Insbesondere bevorzugt als ein Monomer, das eine quaternäre Ammoniumgruppe enthält, ist Trimethylammoniummethyl-Methacrylat-Chlorid (TAMCI).

[0035] Während Ammoniummethacrylat-Copolymere wie jene, die hierin beschrieben sind, verwendet wurden, sind zur verzögerten Abgabe bestimmter Medikamente, das heißt, zur relativ konstanten Verabreichung eines Medikaments, ist es überraschenderweise und unerwarteter Weise gefunden worden, dass Dosierungsformen, die ein Methylphenidat-Medikament enthalten und eine Beschichtung, erzeugt aus einem oder mehreren Ammonium-Methacrylat-Copolymeren und bestimmten Füllstoffen, verzögerte oder pulsartige Freisetzung des Medikaments ergeben können und ein sehr unterscheidbares Phänomen. Methylphenidat-Medikamente sind Amin-haltig, stützen sich auf Körper- oder Membranladung zur Wirksamkeit und sind psychotrop. Das Vermögen, verzögerte Freisetzung eines Methylphenidat-Medikaments unter Verwendung von Ammoniummethacrylat-Copolymeren zu ergeben, ist einer Kombination von Faktoren zuzuschreiben, einschließlich der Zusammensetzung des Ammoniummethacrylat-Copolymers, das verwendet wird und der Menge und Zusammensetzung von Füllstoff.

[0036] Das Verhältnis von Acrylgruppen zu quaternären Ammoniumgruppen in den Ammonium-Methacrylat-Copolymeren beeinflusst die Eigenschaften der Copolymeren, die verwendet werden beim Bilden der Beschichtungen der vorliegenden Erfindung. Zur Verwendung der Dosisformen und Verfahren der vorliegenden Erfindung ist das Verhältnis von Acrylgruppen zu quaternären Ammoniumgruppen in den Copolymeren bevorzugt von etwa 10:1 bis etwa 50:1, bevorzugt auf etwa 15:1 bis etwa 45:1. Bevorzugt beim Herstellen einer Dosisform gemäß der vorliegenden Erfindung werden zwei oder mehr Copolymeren in Kombination verwendet. Auch bevorzugt umfasst eines der Copolymeren Acrylgruppen und quaternäre Ammoniumgruppen im Verhältnis von etwa 25:1 bis etwa 45:1, bevorzugter von etwa 30:1 bis etwa 40:1 und ein anderes der Copolymeren umfasst Acrylgruppen und quaternäre Ammoniumgruppen in einem Verhältnis von etwa 10:1 bis etwa 25:1, bevorzugt auf etwa 15:1 bis etwa 20:1. Noch mehr bevorzugt werden zwei Ammoniummethacrylat-Copolymere verwendet: Ein erstes Copolymer, das Acrylgruppen und quaternäre Ammoniumgruppen in einem Verhältnis

von etwa 30:1 bis etwa 40:1 umfasst und ein zweites Copolymer, das Acrylgruppen und quaternäre Ammoniumgruppen in einem Verhältnis von etwa 15:1 bis etwa 20:1 umfasst. Am bevorzugtesten sind die Copolymeren von Methyl-Methacrylat, Ethylacrylat und TAMCI in Verhältnissen von 2:1:0,1 für das erste Copolymer und 2:1:0,2 für das zweite Copolymer.

[0037] Wenn zwei solcher Ammoniummethacrylat-Copolymere verwendet werden, um Beschichtungen zu bilden, sind die relativen Mengen der beiden Copolymeren teilweise bestimmt für die Verzögerungs- und Freisetzungseigenschaften der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung. Es wird bevorzugt, dass das Verhältnis zwischen dem ersten Polymer mit am bevorzugtesten einer Acrylgruppe/quaternären Ammoniumgruppe in Verhältnis von etwa 30:1 bis etwa 40:1 ist und das zweite Polymer bevorzugt mit einem Verhältnis Acrylgruppe/quaternäre Ammoniumgruppe von etwa 15:1 bis etwa 20:1, welches von etwa 93:7 bis etwa 97:3 ist. Am bevorzugtesten ist das Verhältnis des ersten Polymers zum zweiten Polymer von etwa 96:4 bis etwa 94:6 und am bevorzugtesten etwa um 95:5.

[0038] Ammoniummethacrylat-Copolymere, die in Beschichtungen der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung vorliegen, können hergestellt werden durch Verfahren, die Fachleuten bekannt sind. Exemplarische Verfahren umfassen Emulsions-Polymerisation, Massopolymerisation und Suspensionspolymerisation. Ein geeignetes Verfahren ist beschrieben in US-Patent Nr. 3.979.349, dessen Offenbarung hier als Bezugnahme eingefügt ist. Geeignete Ammonium-Methacrylat-Copolymere sind an sich bekannt und können kommerziell erhalten werden von Lieferanten. Zum Beispiel sind geeignete Ammoniummethacrylat-Polymeren verfügbar von Hüls Amerika unter den Eudragit® Marken. Die Eudragit® Polymere und ähnliche Polymere, einschließlich Verfahren zur Herstellung sind beschrieben in Klaus O. R. Lehmann, "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems", Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., pp. 101–174, James Mc Ginity, Ed., Marcel Dekker, Inc., NY (1996).

[0039] Die Beschichtungen der vorliegenden Erfindung umfassen vorzugsweise einen Füllstoff. Der Füllstoff ist bevorzugt in Pulverform und bevorzugt hydrophob. Exemplarische Füllstoffe umfassend Talk, kolloidales Silica, Rauch-Silica, Gips und Glycerinmonostearat. Talk ist ein insbesondere bevorzugter Füllstoff.

[0040] Die Menge an Füllstoff, die beim Herstellen von Beschichtungen für die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sollte ausreichend sein, um Agglomeration der Partikel zu minimieren. Agglomeration ist höchst unwünschenswert, da die Agglomerate eher als diskrete Teilchen beschichtet werden. Agglomerate sind geeignet, in diskrete Partikel aufzubrechen, welche teilweise unbeschichtet sein werden, was zur ungewünschten Variabilität von Freisetzungsgeschwindigkeiten führt. Bevorzugt ist die Menge an Füllstoff ist etwa 30% bis 50% pro Gewicht, basierend auf dem Gesamtgewicht an Trockenpolymer, allgemein bezeichnet als "Gesamtfeststoffe". Bevorzugter ist die Füllstoffmenge von etwa 35% bis etwa 45% an Gesamtfeststoffen und bevorzugter etwa 40%.

[0041] Beschichtungen, die in Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, umfassen auch bevorzugt ein Material, welches die Bearbeitung der Copolymeren verbessert. Solche Materialien werden allgemein bezeichnet als "Weichmacher" und umfassen zum Beispiel Zitronensäureester, Adipate, Azelate, Benzoate, Citrate, Stearate, Isoebucate, Sebacate, Propanetriolacetat, Polyethylenglykol, Diethylphthalat, Di-butylsebacat, Propylenglykol und Ethylenglykol. Zitronensäureester sind bevorzugt und Triethylcitrat ist besonders bevorzugt. Die Menge an Weichmacher, die verwendet ist in der Beschichtung, liegt vorzugsweise von etwa 10% bis etwa 30%, bevorzugt von etwa 15% bis etwa 25% und am bevorzugtesten etwa 20%, basierend auf dem Gewicht trockenen Polymers, das heißt Gesamtfeststoffen.

[0042] Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen vorzugsweise Partikel, die d-MPD enthalten. In einer Ausführungsform umfasst die Dosierungsform von zwei Gruppen von Partikeln. Eine erste Gruppe von Partikeln ergibt eine Anfangsdosis von d-MPD. Wie oben angegeben, kann die Anfangsdosis Pulver, Pellet oder Partikelform sein und kann unbeschichtet sein. Wenn die Anfangsdosis in Form eines Pulvers oder genügend kleiner Partikel vorliegt, kann es, wenn gewünscht, in eine feste Form wie eine Tablette oder Kapsel gepresst werden. In dieser Ausführung wird die verzögerte Dosis bereitgestellt durch eine zweite Gruppe von Partikeln. Die zweite Gruppe von Partikeln ist bevorzugt in Form von Pellets. Die Pellets können von gleicher Form sein, wie zum Beispiel Kugeln oder Ellipsoide oder können unregelmäßig geformt sein.

[0043] Geeignete Pellets für anfängliche Dosis und/oder zweite Dosis können gebildet werden zum Beispiel durch Abscheiden einer Schicht von Medikament und optional Hilfsstoffen, Trägerstoffen und anderen optionalen Materialien auf kleine, pharmazeutisch verträgliche Partikel, wie Nicht-Wirkstoffe. Solch eine Schicht kann abgeschieden werden durch Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, wie zum Beispiel Sprühen oder Ver-

wendung von Verfahren und Ausrüstung, die Fachleuten bekannt sind. Zum Beispiel ein Wurster-Luftsusensions-Beschichter kann verwendet werden. Sprühen kann vollbracht werden unter Verwendung eines Tiegelbeschichtungssystems, worin das Medikament durch aufeinanderfolgendes Sprühen abgeschieden wird, begleitet von Durchwirbeln in einem Mischer mit rotierender Wanne. Alternativ können Pellets gebildet werden für eine oder beide der anfänglichen und verzögerten Dosen durch Extrusion des Medikaments mit geeigneten Weichmachern oder anderen Bearbeitungshilfen, wenn notwendig.

[0044] Tabletten oder Kapseln (bzw. Capletten) oder andere Festdosierungsformen umfassen die anfängliche Dosis und/oder und verzögerte Dosis oder Dosen und können bequem verabreicht werden. Eine feste Dosisform kann hergestellt werden durch Verfahren, die Fachleuten bekannt sind. Zum Beispiel kann d-MPD, Füllstoff und andere optionale Bestandteile gepresst werden, in Tabletten oder in Kapseln eingeschoben werden. Wenn gewünscht, kann das Medikament und andere Bestandteile der Dosierungsform granuliert werden, unter Verwendung von Bearbeitungshilfen, Füllstoffen, wässrigen oder nicht-wässrigen Lösungsmitteln und Bindemitteln, die Fachleuten bekannt sind. Granulate können, wenn gewünscht, in Kapseln gefüllt werden. Alternativ kann d-MPD gemischt werden mit einem Lösungsmittel und bearbeitet werden durch bekannte Verfahren wie Kugelmanen, Kalandrieren, Röhren oder Walzmalen und dann in eine gewünschte Form gepresst werden. Geeignete Lösungsmittel, die beim Bilden von Partikeln nützlich sind, umfassend d-MPD und andere Bestandteile in der Dosierungsform der Erfindung, umfassen inerte organische und anorganische Lösungsmittel, welche nicht gegenteilig die Komponenten und Dosierungsformen beeinträchtigen. Während Wasser für viele Medikamente verwendet werden kann, einschließlich Methylphenidat, können nützliche Lösungsmittel gewählt werden aus der Gruppe, die besteht aus wässrigen Lösungsmitteln, Alkoholen, Ketonen, Estern, Ethern, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, halogenierten Lösungsmitteln, Zykloaliphaten, aromatischen heterozyklischen Lösungsmitteln und Gemischen davon. Andere Lösungsmittel umfassen Azeton, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutyl-Keton, Methylpropylketon, n-Hexan, n-Heptan, Ethylenglykol, Monoethylether, Ethylenglykol, Monoethylacetat, Methylendichlorid, Ethylendichlorid, Propylendichlorid, Nitroethan, Nitropropan, Tetrachlorethan, Diglym und wässrige und nicht-wässrige Gemische davon, wie Azeton und Wasser, Azeton und Methanol, Azeton und Ethylalkohol und Ethylendichlorid und Methanol.

[0045] Nachfolgend an die Bildung geeigneter Partikel können solche Partikel verwendet werden, um die verzögerte Dosis abzugeben und werden dann beschichtet mit einem Polymer, das Beschichtung wie oben beschrieben enthält. Die Menge an Beschichtung, die verwendet werden muss beim Ausbilden von Dosierungsformen, insbesondere der verzögerten Dosis dieser vorliegenden Erfindung wird bestimmt durch die gewünschten Abgabeeigenschaften, einschließlich der Menge an Medikament, das abzugeben ist, der erforderlichen Verzögerungszeit und der Größe der Partikel. Bevorzugt ist die Beschichtung an Partikeln, welche verzögerte Dosis ergeben, einschließlich aller Feststoffbestandteile der Beschichtung, wie Copolymer, Füllstoff, Weichmacher und optionalen Zusätzen und Bearbeitungshilfen von etwa 10% bis etwa 60%, bevorzugt von etwa 20% bis etwa 50%, am bevorzugtesten von etwa 30% bis etwa 40% des Gesamtgewichts der Partikel. Die geeignete Menge an Beschichtung kann vorteilhaft bestimmt werden unter Verwendung von in vitro Messungen von Medikamentfreisetzung-Geschwindigkeiten, die erhalten werden mit ausgewählten Mengen an Beschichtung. Die Beschichtung kann abgeschieden werden durch jedes Fachleuten wohlbekannte Verfahren, wie Sprühauflösung. Sprühen kann durchgeführt werden durch Topfbeschichten oder unter Verwendung eines Fluidbettes, wie einem Wurster-Fluidbett, das zur Verwendung beim Abscheiden eines Medikaments beschrieben ist.

[0046] Nach Abscheidung des Medikaments kann eine Versiegelung bzw. Versiegelungsmittel aufgebracht werden auf jegliche und/oder sämtliche der Partikel vor Aufbringung der Polymerbeschichtung. Eine Versiegelung ergibt eine physikalische Grenze zwischen dem Medikament und der Beschichtung, um Wechselwirkung zwischen Medikament und Beschichtung zu minimieren oder zu verhindern. Geeignete Versiegelungen können hergestellt werden aus Materialien, wie biologisch inerte, permeablen, pharmazeutisch verträglichen Polymeren, wie zum Beispiel Hydroxypropylalkylcellulosen, worin "Alkyl" C₁-C₆-Kohlenwasserstoffketten betrifft. Exemplarische Materialien umfassen Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylpropylcellulose und Hydroxypropylbutylcellulose. Hydroxypropylmethylcellulose wird bevorzugt. Während andere Materialien Fachleuten bekannt sind zur Verwendung als Versiegelungen, wie zum Beispiel Celluloseacetat-Methylcarbamat, Celluloseacetat-Diethylaminoacetat, semipermeable Polyurethane, semipermeable sulfonierte Polystyrole, semipermeable kreuzvernetzte Polymere wie Poly(Vinylbenzyltrimethyl)Ammoniumchlorid sind diese nicht bevorzugt, da sie die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmter Medikamente einschließlich d-MPD beeinträchtigen können. Eine Versiegelung kann hergestellt werden unter Zusätzen des Materials zu Wasser und Röhren für eine Zeit und bei einer Geschwindigkeit ausreichend, um eine Lösung zu bilden. Die Bildung einer Lösung wird zum Beispiel angezeigt werden durch Transparenz und Abwesenheit von

sichtbar beobachtbarem suspendiertem Material. Die Menge an zugegebenem Material zu dem Wasser ist nicht kritisch, aber wird durch die Viskosität bestimmt. Eine Lösung, welche zu viskos ist, wird Schwierigkeiten beim Sprühen aufweisen. Allgemein sollte die Menge an Material nicht etwa 20% Gew./Vol. überschreiten, das heißt, 20 g Versiegelungsmaterial pro 100 ml Wasser. Bevorzugt ist die Menge an Material im Wasser von etwa 5% bis etwa 15% Gew./Vol.% und bevorzugter etwa 10% Gew./Vol..

[0047] Folgend an die Abscheidung des optionalen Versiegelungsmittels und der Beschichtung, werden die beschichteten Partikel gehärtet. "Härten" bedeutet, dass die Partikel bei einer kontrollierten Temperatur für eine Zeit gehalten werden, die ausreichend ist, um stabile Freisetzungsgeschwindigkeiten zu ergeben. Stabilität bei der Freisetzungsgeschwindigkeit wird angezeigt, wenn weiteres Härteln nicht die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinträchtigt. Dahingegen bedeutet Instabilität der Freisetzungsgeschwindigkeit, dass, wenn die Härtungszeit erhöht wird, die Freisetzungsgeschwindigkeit fortfährt, zu variieren. Härteln für ausreichende Zeit stellt sicher, dass im Wesentlichen die gleiche Freisetzungsgeschwindigkeit mit allen Partikeln oder einer Partikelgröße erhalten wird, die beschichtet ist mit einer vorgegebenen Menge einer vorgegebenen Beschichtungszusammensetzung. Eine geeignete Härtungszeit kann bestimmt werden durch Fachleute, ohne unzumutbares Experimentieren durch Aufzeichnen der Variabilität bei in vitro Freisetzungszeiten, wenn die Härtungszeit variiert wird. Als allgemeine Richtlinie können viele Formulierungen bei etwa 24 Stunden gehärtet werden.

[0048] Das Härteln kann vervollständigt werden zum Beispiel in einem angeheizten Luftofen. Härteln kann ausgeführt werden in jeder Temperatur oberhalb Raumtemperatur, wobei "Raumtemperatur" definiert ist als von etwa 18°Celsius bis etwa 25°Celsius. Vorzugsweise wird Härteln ausgeführt bei einer Temperatur von etwa 30°Celsius bis etwa 50°Celsius, bevorzugter von etwa 35°Celsius bis etwa 45°Celsius und am bevorzugtesten etwa 40°Celsius. Die Härtungszeit kann von einigen Stunden bis einigen Tagen reichen. Bevorzugt werden die beschichteten Partikel gehärtet für wenigstens etwa 24 Stunden, bevorzugter wenigstens etwa 2 Tage, noch bevorzugter wenigstens etwa 3 Tage, noch weiter bevorzugt wenigstens etwa 4 Tage, noch mehr bevorzugt wenigstens etwa 5 Tage und noch mehr bevorzugt wenigstens etwa 6 Tage und am bevorzugtesten für etwa 7 Tage. Während keine signifikanten nachteiligen Wirkungen oder Vorteile beobachtet worden sind, wenn Partikel für mehr als etwa 7 Tage gehärtet worden sind, ist gefunden worden, dass Härteln für weniger als 24 Stunden in relativ schlechterer Lagerungsstabilität, verglichen mit Partikeln resultieren kann, die für längere Zeiträume gehärtet sind.

[0049] Die Menge an Methylphenidat-Medikament, die in ersten und zweiten Gruppen von Partikeln enthalten ist, hängt von der verschriebenen Dosierung ab, die dem Patienten abzugeben ist. Die erste Gruppe von Partikeln kann im Wesentlichen vollständig ein Methylphenidat-Medikament enthalten. "Im Wesentlichen vollständig" bedeutet, dass etwa 95% oder mehr des Gewichts der ersten Gruppe von Partikeln aus Methylphenidat-Medikament bestehen kann. Wenn gewünscht, kann die erste Gruppe von Partikeln auch pharmazeutisch verträgliche Träger, Hilfsstoffe und andere Komponenten enthalten, welche nicht die im Wesentlichen unmittelbare Freisetzung der Medikation beeinträchtigen. "Im Wesentlichen unmittelbare" Freisetzung, wie hierin verwendet, bedeutet, dass wenigstens etwa 90% der Medikation innerhalb 30 Minuten von der Zeit freigesetzt werden, zu der das Medikament aufgenommen wird. Die zweite Gruppe von Partikeln kann von etwa 2% bis etwa 75%, bevorzugt von etwa 4% bis etwa 50% Medikation, basierend auf dem Gesamtgewicht der Partikel einschließlich der darauf abzuscheidenden Beschichtung enthalten.

[0050] Gemäß der Erfindung kann eine erste und zweite Gruppe von Partikeln gleichzeitig als Teil einer Dosierungsform verabreicht werden. Jede Dosierungsform kann verwendet werden.

[0051] Zum Beispiel können zwei Gruppen von Partikeln kombiniert werden innerhalb einer Kapsel. Alternativ können zwei Gruppen von Partikeln in eine feste Form wie eine Tablette gepresst werden. Beim Pressen der Partikel in eine feste Form können geeignete Bearbeitungshilfen verwendet werden, die Fachleuten bekannt sind. Alternativ können Partikel, die beschichtet sind, um verzögerte Dosis einer Medikation zu ergeben, dispergiert werden oder gemischt werden mit der Medikation in Pulverform.

[0052] Wie diskutiert, kann die Dosierungsform einer einzelnen Gruppe von Partikeln umfassen, die sowohl eine im Wesentlichen unmittelbare Dosis eines Methylphenidat-Medikaments ergibt und eine verzögerte Dosis eines Methylphenidat-Medikaments. Die Partikel umfassen in Beimischung mit einem oder mehreren Bindemitteln etwa 2% bis etwa 75% pro Gewicht eines Methylphenidat-Medikaments zur verzögerten Freisetzung und eine Beschichtung, die pharmazeutisch verträgliche, im Wesentlichen neutrale Copolymeren umfasst, die hierin beschrieben sind. Die Partikel umfassen ferner außerhalb der Beschichtung, eine äußere Schicht, die Methylphenidat-Medikamentumfasst, um eine anfängliche im Wesentlichen unmittelbare Dosis zu ergeben.

Die im Wesentlichen unmittelbare Dosis wird bevorzugt freigesetzt innerhalb von 30 Minuten, bevorzugt etwa 15 Minuten und am bevorzugtesten innerhalb etwa 5 Minuten nach Einnahme. Die andere Schicht kann optional Zusätze umfassen, wie zum Beispiel Bindemittel, Hilfsstoffe und Gleitmittel, die Fachleuten bekannt sind.

[0053] Die Dosierungsformen, die durch die Erfindung geliefert werden, können von irgend einer Form sein, die geeignet ist zur oralen Verabreichung eines Medikaments wie sphärisch, würfelförmig, oval, bohnenförmig, ellipsoid. Die Dosierungsform kann in Form von Granulaten sein, welche unregelmäßig geformt sein können. In jeder der Ausführung der vorliegenden Erfindung, obwohl die Größe der Partikel im Allgemeinen nicht kritisch ist, kann eine bestimmte Partikelgröße oder Größen bevorzugt sein, abhängig von den Merkmalen der Dosierungsform. Zum Beispiel kann die Dosierungsform eine Kapsel umfassen, die eine erste und/oder zweite Gruppe von Partikeln umfasst. Die Partikel sollten dann von einer Größe sein, welche die leichte Handhabung erlaubt und welche es den Partikeln erlaubt, eine gewünschte Menge an Medikament zu enthalten, direkt gemessen und in eine Kapsel eingefüllt zu werden. Wenn die Dosierungsform eine einzelne Gruppe von Partikeln umfasst, die im Wesentlichen eine unmittelbare Dosis und eine verzögerte Dosis ergeben, sind die Partikel vorzugsweise von einer Größe und Form, welche orale Verabreichung erleichtern. Beispielsweise können die Partikel in Form von Tabletten, Kapseln und so weiter sein. Alternativ können die Partikel enthalten sein in einer Kapsel von geeigneter Größe und Form für die orale Verabreichung. Wenn gewünscht, können verschiedene Füllstoffe und/oder Bindemittel, die Fachleuten bekannt sind, umfasst sein in den Partikeln, um die gewünschte Größe und Form zu ergeben.

[0054] Es wird von Fachleuten erkannt werden, dass die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung eine oder beide der ersten Dosis und jeglicher verzögerten Dosis umfassen kann, pharmazeutisch verträgliche Träger, Streckmittel, Füllstoffe, Bearbeitungshilfen und Hilfsstoffe, die Fachleuten bekannt sind.

[0055] Die folgenden Beispiele sind veranschaulichend für die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1: Herstellung von beschichteten Pellets, die d-MPD-Hydrochlorid enthalten

[0056] Eine Lösung von d-MPD-Hydrochlorid wurde hergestellt wie folgt. Zu 300 g (g) entionisiertem Wasser wurden 100 g d-MPD-Hydrochlorid, gefolgt von moderatem Mischen unter Verwendung eines Rührblattes für 5 Minuten hergestellt. 10% (Gewicht) Lösung von Hydropropylmethyl-Cellose (HPMC E-6 von Dow Chemicals, Midland, MI, 250 g) wurden zugegeben, gefolgt von Homogenisieren für 5 Minuten, unter Verwendung eines Emulgierkopfs (Silverson, Chesham, UK, Modell L4R). Nach Zugabe von weiteren 150 g entionisiertem Wasser wurde die Lösung für 15 Minuten beschallt (Sonicor Modell SC-150T, Instruments Corporation, Copiague, NY), bei welcher Zeit die Lösung klar wurde.

[0057] Eine zweite Lösung wurde hergestellt durch Kombinieren von 300 g entionisiertem Wasser und 300 g einer 10% (Gewicht) HPMC E-6-Lösung und Mischen für 5 Minuten.

[0058] Die erste Lösung wurde besprüht auf 25/30 Maschen (25/30 Mesh) Nicht-Wirkstoff-Körnchen (Ozone Co., Elmwood Park, NJ) in einem Fluidbettvorrichtung (GPCG-1, Glatt Air Techniques, Inc., Ramsey, NJ) unter Verwendung eines Wurster-Kopfs. Die zweite Lösung wurde dann gesprührt, um eine Versiegelung zu bilden. Über beide Lösungen war die Sprühgeschwindigkeit 8–9 g/Minute. Die Einlasstemperatur war 50 bis 55°Celsius und die ungefährlichen Körnchen wurden bei 35 bis 40°Celsius gehalten. Das Luftvolumen war 6 bis 7 m/sec (m/s).

Beispiel 2: Herstellung von beschichteten Pellets die d-MPD-Hydrochlorid enthalten

[0059] Eine Dispersion von 844 g Eudragit® RS30D (Ammoniomethacrylat-Copolymer von Hüls America, Sommerset, NJ; EA/MMA/TAMCI 1:2:0,1) wurden gesiebt durch ein 60-Maschen-Sieb und dann geführt für 15 Minuten. Eine Dispersion von 44 g Eudragit® RL30D(EA/MMA/TAMCI 1:2:0,2) wurden ähnlich gesiebt und geführt. Die beiden Dispersionen wurden kombiniert und gerührt für 15 Minuten unter Ausbildung einer kombinierten Dispersion. Triethylcitrat (TEC; von Moreflex, Greensboro, NC; 54 g) wurde zugegeben, gefolgt von zusätzlichen 15 Minuten Röhren. Entionisiertes Wasser (664 g) wurde zugegeben, gefolgt von 15 Minuten Röhren. Talk (108 g; von Luzenac, Englewood, CO) wurde zugegeben, gefolgt von weiterem Röhren für 15 Minuten.

[0060] Die resultierende kombinierte Dispersion wurde gesprührt auf überlagerte Pellets, hergestellt gemäß Beispiel 1, unter Verwendung einer Fluidbett-Vorrichtung, wie in Beispiel 1 verwendet. Die Sprühgeschwindigkeit war 10 bis 9 g/min, die Einlasstemperatur 40 bis 45°Celsius und das Luftvolumen 5–6 m/s. Die ungiftigen

Körnchen wurden bei 30 bis 35°Celsius beim Sprühen gehalten. Eine Gesamttheit von 960 g Dispersion wurde gesprüh auf die Pellets, was 30 Gew.-% Anwachsen auf Grund der aufgebrachten Beschichtung darstellt.

Beispiel 3: Bewertung von Medikamentfreisetzungs-Profil für beschichtete Partikel, die gemäß Anspruch 2 hergestellt sind

[0061] Pellets wurden hergestellt gemäß Beispiel 2 unter Varieren der Verhältnisse der Polymere zwischen 90:10 und 93:7.

Löslichkeitsmessungen

[0062] Das Lösen wurde ausgeführt, um die Geschwindigkeit der Freisetzung von d-MPD aus den Pellets zu bestimmen. Ein USP-Apparat I (United States Pharmacopoeia Convention, Rockville, MD) wurde verwendet. Das Lösungsmittel war 900 ml entionisiertes Wasser (sofern nicht anders angegeben), und die Temperatur wurde auf 37°Celsius gehalten. Die Probenzellgröße war 1 cm (eine Durchflusszelle), und die Proben wurden kontinuierlich bei 100 Umdrehungen/min gerührt. Der Apparat war ausgerüstet mit einem Diodenbereichs-Spektrophotometer und Absorption bei 220 Nanometern (Nanometern (nm)) wurde gemessen, um die Konzentration von d-MPD zu bestimmen. Die Proben wurden gemessen bei 60, 120, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 840, 900, 960, 1080, 1200, 1320 und 1440 Minuten.

[0063] Ergebnisse der Lösungsmessungen sind in Tabelle 1 gezeigt. Die Ergebnisse zeigen an, dass die Menge an freigesetztem Medikament beeinflusst wird durch: Beschichtungsmenge, Verhältnis der beiden Polymere, Talkmenge und Härtungszeit.

Beispiel 4: Vergleichsbeispiel

[0064] Eine Dispersion von 911,25 g Eudragit® RS30D wurde geführt durch ein 60-Maschen-Sieb (60 Mesh Sieb) und gemischt mit ähnlich gesiebter Dispersion von 101,25 g Eudragit® RL30D für 15 Minuten bei moderater Geschwindigkeit. Triethylcitrat (61 g) wurden zugegeben, gefolgt von 15 Minuten mischen. Nach Mischen wurden 991,5 g entionisiertes Wasser, dann 61 g Talk mit 15 zusätzlichen Minuten des Mischens nach jeder Zugabe, zugegeben. Die resultierende Dispersion (1600 g) wurde gesprüh auf 800 g von überlagerten versiegelten Pellets, hergestellt nach Beispiel 1.

[0065] Keine Verzögerung wurde beobachtet; im Wesentlichen das gesamte Medikament wurde freigesetzt innerhalb etwa einer Stunde. Das Ergebnis ist in Tabelle 1 gezeigt (Versuch 1).

Beispiel 5: Vergleichsbeispiel

[0066] Eine Dispersion von 600 g Eudragit® NE30D wurde gesiebt durch ein 60-Maschen-Sieb und gemischt mit 600 g Dispersion von Magnesiumstearat für 15 Minuten bei moderater Geschwindigkeit. Die resultierende Dispersion (750 g) wurde gesprüh auf 750 g von beschichteten und versiegelten Pellets hergestellt nach Beispiel 1. Nach einer Verzögerung von 2 Stunden wurde die Freisetzung des Medikaments beobachtet. Etwa 85% des Medikaments wurde nach 14 Stunden insgesamt freigesetzt.

Tabelle 1: Freisetzungzeiten

Versuch Nr.	% Be-schich-tung	Verhältnis	Verzögerung	Talk %	Härtungs-zeit	Zeit für 85% Freisetzung
1	40	90:10	keine	20,0	24 h	1,0
2	30	95:5	4,0	20,0	"	8,0
3	30	95:5	4,0	20,0	"	8,0
4	30	93:7	1,0	20,0	"	3,0
5	40	93:7	1,0	20,0	"	4,0
6	30	93,5:6,5	2,0	20,0	"	5,0
7	40	"	2,0	20,0	"	5,0
8	30	94,5:5,5	2,0	20,0	"	8,0
9	40	"	1,0	20,0	"	5,0
10	30	94:6	2,0	20,0	"	5,0
11	40	"	2,0	20,0	"	5,0
12	30	95:5	2,0	40,0	"	5,0
13	40	"	3,0	40,0	"	8,0
14	30	96:4	4,0	40,0	"	10,0
15	40	"	5,0	40,0	"	10,0
16	30	"	4,0	40,0	7 Tage	10,0
17	20	95:5	2,0	40,0	"	5,0
18	30	"	3,0	40,0	"	6,0
19	30	"	3,0	40,0	"	6,0
20	30	"	2,0	40,0	"	6,0
21	40	"	3,0	40,0	"	8,0

Patentansprüche

1. Dosierungsform zur oralen Verabreichung eines Methylphenidatmedikaments, umfassend zwei Gruppen von Partikeln, wobei jede ein Medikament enthält, worin
 - a) eine erste Gruppe von Partikeln eine unmittelbare Dosis des Medikaments bei Verdauung durch ein Säugertier ergibt, und
 - b) die zweite Gruppe von Partikeln beschichtete Partikel umfasst, welche beschichteten Partikel 2 bis 75 Gew.-% des Medikaments im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln umfasst, wobei die Beschichtung ein pharmazeutisch verträgliches Ammonium-Methacrylat in einer ausreichenden Menge umfasst, um eine Dosis der Medikation verzögert um 2 bis 7 Stunden im Anschluss an die Verdauung zu ergeben.
2. Dosierungsform von Anspruch 1, worin die erste Gruppe von Partikeln ein pharmazeutisch verträgliches Salz von Methylphenidat in Pulverform umfasst.
3. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin die zweite Gruppe von Partikeln beschichtete Partikel umfasst, die ein pharmazeutisch verträgliches Salz von Methylphenidat umfassen.

4. Dosierungsform nach Anspruch 2, worin die Menge des pharmazeutisch verträglichen Methylphenidatsalzes in der ersten Gruppe von Partikeln von 2 bis 99 Gew.-% basierend auf dem Gewicht der Partikel ist.
5. Dosierungsform nach Anspruch 4, worin das pharmazeutisch verträgliche Salz von Methylphenidat dl-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid umfasst.
6. Dosierungsform nach Anspruch 3, worin das pharmazeutisch verträgliche Salz von Methylphenidat dl-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid umfasst.
7. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin die Gruppe von Partikeln 20 Gew.-% bis 50 Gew.-% Füllstoff basierend auf dem Gesamtgewicht des Copolymers umfasst.
8. Dosierungsform nach Anspruch 7, worin der Füllstoff gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Talg, kolloidalem Silica, Rauchsilica, Gips und Glycerinmonostearat.
9. Dosierungsform nach Anspruch 8, worin der Füllstoff Talg ist.
10. Dosierungsform nach Anspruch 9, worin die Talgmenge 35 bis 45 Gew.-% basierend auf dem Gesamtgewicht des Copolymers ist.
11. Dosierungsform nach Anspruch 10, worin die Talgmenge 38 bis 42 Gew.-% basierend auf dem Gesamtgewicht des Copolymers ist.
12. Dosierungsform nach Anspruch 11, worin die Talgmenge 40 Gew.-% basierend auf dem Gesamtgewicht des Copolymers ist.
13. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin das Ammonium-Methacrylatcopolymer Acrylgruppen und quaternäre Ammoniumgruppen im Verhältnis von 10:1 bis 50:1 umfasst.
14. Dosierungsform nach Anspruch 13, worin das Verhältnis von 15:1 bis 45:1 ist.
15. Dosierungsform nach Anspruch 14, worin das Verhältnis von 15:1 bis 20:1 ist.
16. Dosierungsform nach Anspruch 14, worin das Verhältnis von 30:1 bis 40: 1 ist.
17. Dosierungsform nach Anspruch 1, umfassend ein erstes Ammonium-Methacrylatcopolymer, welches als polymerisierte Einheiten Acrylgruppen und Trimethylammonium-Ethylmethacrylatgruppen im Verhältnis von 30:1 bis 40:1 umfasst und ein zweites Ammonium-Methacrylatcopolymer, welches polymerisierte Einheiten, Acrylgruppen und Trimethylammonium-Ethylmethacrylat im Verhältnis von 15:1 bis 20:1 umfasst.
18. Dosierungsform nach Anspruch 17, worin das Verhältnis des ersten Copolymers zum zweiten Copolymer 90:10 bis 99:1 ist.
19. Dosierungsform nach Anspruch 18, worin das Verhältnis des ersten Copolymers zum zweiten Copolymer 93:7 bis 97:3 ist.
20. Dosierungsform nach Anspruch 19, worin das Verhältnis des ersten Copolymers zum zweiten Copolymer 95:5 ist.
21. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin die Verzögerung 3 bis 6 Stunden ist.
22. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin die Verzögerung 4 Stunden bis 5 Stunden ist.
23. Dosierungsform zur täglichen oralen Verabreichung eines Methylphenidatmedikaments, umfassend:
 - a) Partikel, die 2 Gew.-% bis 99 Gew.-% des Methylphenidatmedikaments im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln umfassen,
 - b) eine äußere Beschichtung des Methylphenidatmedikaments, die ein Ammonium-Methacrylatcopolymer in einer ausreichenden Menge umfasst, um eine Dosis des Methylphenidats verzögert um 2 bis 7 Stunden nach Verabreichung zu ergeben, und
 - c) an der Außenoberfläche der Beschichtung eine Schicht, die das Methylphenidatmedikament umfasst, um

eine unmittelbare Dosis des Methylphenidats bei Verabreichung zu ergeben.

24. Dosierungsform nach Anspruch 23, worin das Methylphenidat dl-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid ist.

25. Dosierungsform nach Anspruch 23, worin das Methylphenidat d-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid ist.

26. Dosierungsform nach Anspruch 23, worin die Beschichtung ein erstes Ammonium-Methacrylatcopolymer umfasst, das als polymerisierte Einheiten Acrylgruppen und Trimethylammonium-Ethylmethacrylat in einem Verhältnis von 30:1 bis 40:1 und ein zweites Ammonium-Methacrylatcopolymer, das als polymerisierte Einheiten Acrylgruppen und Trimethylammonium-Ethylmethacrylat in einem Verhältnis von 15:1 bis 20:1 umfasst.

27. Dosierungsform nach Anspruch 23, worin das Ammonium-Methacrylatcopolymer ein erstes Copolymer aus Methylmethacrylat, Ethylacrylat und TAMCI in einem Verhältnis von 2:1:0,1 und ein zweites Copolymer aus Methylmethacrylat, Ethylacrylat und TAMCI in einem Verhältnis von 2:1:0,2 umfasst.

28. Verwendung von d-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid in einem Verfahren zur Herstellung eines Medikaments in Form einer einmal täglichem oralen Verabreichungsdosierung zur Behandlung von Aufmerksamkeitsschwächestörungen, Aufmerksamkeitsschwächehyperaktivitätsstörungen oder AIDS-bezogener Demenz, wobei die Dosierungsform zwei Gruppen von Partikeln umfasst, wovon jede d-threo-Methylphenidat enthält, worin:

- a) die erste Gruppe von Partikeln 2 bis 99 Gew.-% d-threo-Methylphenidat-Hydrochlorid umfasst und eine unmittelbare Dosis des d-threo-Methylphenidats bei Verdauung durch ein Säugetier ergibt; und
- b) die zweite Gruppe von Partikeln beschichtete Partikel umfasst, welche beschichteten Partikel 2 bis 75 Gew.-% d-threo-Methylphenidat im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln umfasst, und eine Beschichtung, die aus einem Ammonium-Methacrylatcopolymer in einer ausreichenden Menge besteht, um eine Dosis des d-threo-Methylphenidathydrochlorids verzögert um 4 bis 7 Stunden nach dem Verdauen zu ergeben.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

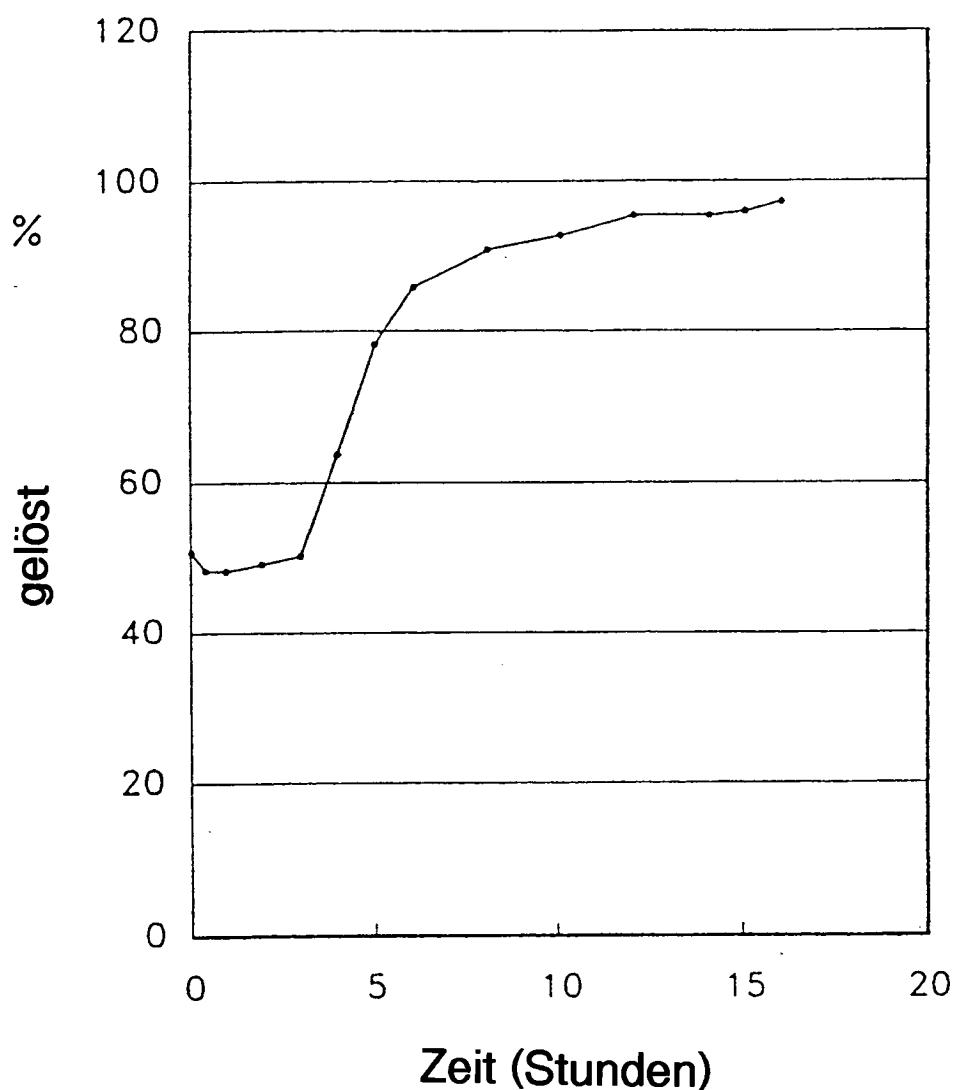


FIG. 1

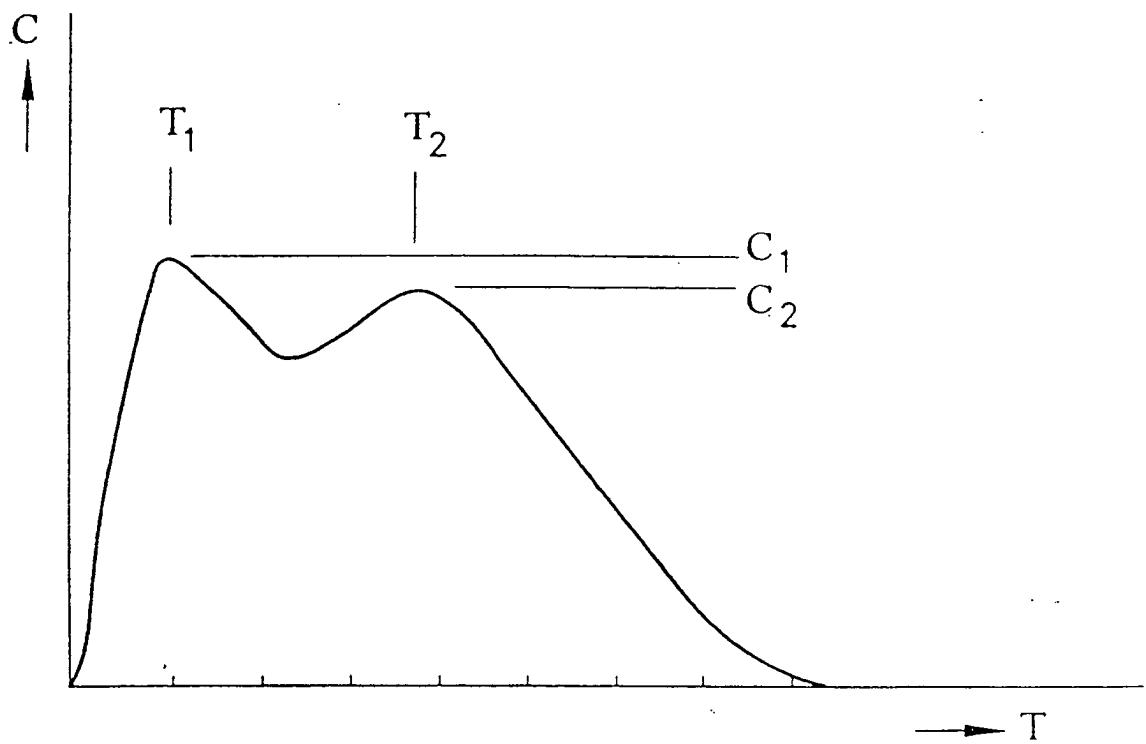


FIG. 2