



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **176902**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁶ A 61 K 9/24**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	883837	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	29.08.88	søknadsnummer	
(24) Løpedag	29.08.88	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	06.03.89	(30) Prioritet	03.09.87, US, 92857
(44) Utlegningsdato	13.03.95		

(71) Patentsøker	Alza Corporation, 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802, US
(72) Oppfinner	Maureen L. Jordan, Mt. View, CA, US Autul Devdatt Ayer, Palo Alto, CA, US Paul R. Magruder, Mt. View, CA, US David Emil Edgren, El Granada, CA, US
(74) Fullmektig	AS Bergen Patentkontor, Bergen

(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsenhet for angivelse av et aktivt middel**

(56) **Anførte publikasjoner** NO B 170834

(57) **Sammendrag**

En doseringsenhet (10) omfatter en vegg (12) som omslutter et hulrom (15) med en utløpskanal (13) gjennom veggen. Rommet omfatter et første (16) hurtigutløsende lag og et andre (17) langsomtutløsende lag som avgis gjennom utløpskanalen (13) over to forskjellige tidsrom.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av en doseringsenhet for avgivelse av aktivt middel til et bruksmiljø, hvor enheten omfatter en vegg som omslutter og danner et innvendig rom for aktivt middel, og et utløp gjennom veggen for avgivelse av aktivt middel til bruksmiljøet.

Rommet er tiltenkt inneholdende et første lag som omfatter et aktivt middel som skal avgis over et kort tidsrom, og et andre sjikt som også omfatter et aktivt middel som skal avgis over et lengre tidsrom.

Siden antikken har mennesker engasjert i farmasi og medisin, prøvd å finne frem til doseringsenheter som på kontrollerbar måte kan administrere aktive midler til bruksomgivelsene. Den første skrevne kilde som omtaler en slik doseringsenhet finnes i Eber-papyrusen som er skrevet ca. 1552 f.Kr. Eber-papyrusen nevner doseringsenheter såsom anale stikkpiller, vaginale pessarer, salver, formuleringer for orale piller og andre doseringsformuleringer. Det gikk ca. 2.500 år uten at det skjedde noen særlig utvikling innen slike doseringsformer, inntil den arabiske lege Rhazes, 865-925 e.Kr. oppfant en overtrukket pille. Omlag 100 år senere fremstilte perseren Avicenna, 980-1037 e.Kr. piller med gull- eller sølvovertrekk for å øke pasientens tåleevne og øke legemiddelets virkning. Omtrent samtidig beskrives også den første tablett i arabiske manuskripter forfattet av Al-Zahrawi, 936-1009 e.Kr. Manuskriptene omtaler en tablett dannet ved hulromavstøpning i to tilpassede og motsatt rettede tablettformer. Farmasien og medisinen måtte imidlertid vente ca. 800 år på den neste utvikling i doseringsenhetene da Mothes i 1883 oppfant en kapsel for administrering av legemidler. Den neste betydelige

utvikling innen doseringssteknikken skjedde i 1972 med Theeuwes' og Higuchi's oppfinnelse av den osmotiske avgivelsesenhetsenhet. I en utførelse fremstilles denne enestående osmotiske avgivelsesenhetsenhet for oral anvendelse. I denne utførelse omfatter den en tablett med en indre legemiddelkjerne og en avgivelseskanal. Etter en oppstartingsperiode vil den avlevere legemidlet med styrt hastighet over et lengre tidsrom. Dette var den første orale doseringsenhetsenhet som kunne avgi et legemiddel gjennom hele tarmkanalen med kontrollert dosering over tid.

Av de kjente løsninger skal en referere til den som omtales i norsk patentsøknad 840248. Ifølge den der beskrevne løsning er det første osmotiske materiale inneholdende et medikament ikke et sjikt som hurtig kan frigis fra enheten. Sjiktet skyves isteden langsomt ut av doseringsenhetsenheten over et tidsrom på 24 timer ved hjelp av et skyvsjikt som kun fungerer som sådan. Doseringsevenheten ifølge den norske patentsøknad kan derfor ikke avgi medikament på under 1 time, og skyvsjiktet forlater ikke doseringsformen samt at det heller ikke inneholder noe medikament. Som det vil fremgå senere er dette i motsetning til den foreliggende oppfinnelse hvormed det fremstilles en doseringsenhetsenhet omfattende to sjikt som begge er innrettet til å løses opp og skyves ut av enheten.

Mens det beskrevne osmotiske system som omfatter en enkelt legemiddelkjerne representerer en fremragende og banebrytende utvikling for den osmotiske medikamentavlevering, samtidig som at systemet er benyttet til avgivelse av en rekke legemidler, har det vist seg at disse osmotiske systemer kan forbedres ytterligere slik at avgivelseskinetikken forbedres og anvendelsesområdet øker sterkt. Følgelig er det nå uventet funnet at en ny doseringsenhetsenhet fremstilt som en osmotisk anordning kan innrettes til hurtig å avgi et bio-virkende medikament, samtidig som den langsomt kan avgi et bio-virkende medikament med en stort sett konstant hastighet over et lengre tidsrom. Ved å frembringe en høyere avgivelseshastighet fra doseringsevenheten blir medikamentet tidlig tilgjengelig under avgivelsesperioden og en eliminerer stort sett den oppstartingsstid som hittil har vært vanlig med de kjente osmotiske doseringsevenheter. Doseringsevenheter som virker med en langsom avgivelseshastighet muliggjør dessuten at medikamentet kan avgis med styrt og konstant hastighet over et lengre

tidsrom. Doseringsenheten fremstilt ved fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse frembringer den enestående utførelse at medikamentavgivelsen kan skje ved to forskjellige hastigheter slik at enheten kan virke i samsvar med et forutvalgt optimalt program for medikamentavgivelse.

I lys av det ovennevnte er det følgelig et formål med den foreliggende oppfinnelse å fremstille en forbedret doseringsenhet, fremstilt som en osmotisk avgivelsesanordning for styrt legemiddelavgivelse med større hastighet og med en langsom konstant hastighet over et lengre tidsrom, til en medikamentreseptor for å frembringe en terapeutisk virkning.

Det er et annet formål med oppfinnelsen å fremstille en osmotisk doseringsenhet som omfatter midler for umiddelbar avgivelse av et aktivt middel, slik at en eliminerer oppstartings-tiden ved den kjente teknikk.

Det er videre et formål med oppfinnelsen å fremstille en osmotisk doseringsenhet som omfatter midler for umiddelbar avgivelse av et aktivt middel, hvoretter et aktivt middel kan avgis over et lengre tidsrom.

Det er et annet formål med oppfinnelsen å fremstille en osmotisk doseringsenhet som omfatter et første lag omfattende et medikament og et utløsbart bindemiddel, idet laget øyeblikkelig avgir medikament og følgelig øker tidsrommet hvor medikamentet kan avgis.

Det er et annet formål med den foreliggende oppfinnelse å fremstille en doseringsenhet omfattende et aktivt medikament som kan være alt fra uløselig til svært løselig i vannløsninger, idet medikamentet kan avgis av doseringsenheten ved to forskjellige hastigheter.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved a) at et første materiale omfattende en hydroksypropylcellulose, andre lagdannende bestanddeler såsom hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon og eventuelt andre vanlige tilsatsstoffer, samt det aktive middel, blandes, tilformes og presses for dannelse av et første laminatsjikt for hurtig frigivelse av aktivt middel, b) at andre materiale omfattende hydrogel, en cellulosepolymer, og et aktivt middel samt eventuelt andre vanlige tilsatsstoffer, blandes, tilformes og presses for dannelse av et andre laminatsjikt for langsom frigivelse av

aktivt middel, c) at de første og andre laminatsjikt presses for dannelselse av en tosjiktskjerne, d) at tosjikts-kjernen overtrekkes med en veggdannende løsning, såsom ved påsprøyting (luftsuspensjonsmetoden) av løsningen, eller ved neddykking i løsningen, for dannelselse av veggen rundt kjernen, og e) at det i veggen dannes et utløp såsom ved laserutboring, som det aktive middel skal avgis gjennom. Ifølge en foretrukket utførelse anvendes det i laget som skal avgis over et lengre tidsrom anvendes minst en polymer med høyere molekylvekt enn en polymer bestanddel i sjiktet som avgis over et kortere tidsrom. Gjennom vegges utbores en enkelt kanal hvorigjennom det hurtigutløsende sjikt avgis etterfulgt av det langsomtutløsende sjikt. Ifølge en foretrukket utførelse utbores det to adskilte kanaler gjennom veggen, en inn til hvert av de to sjikt.

Ifølge en spesifisert utførelse innblandes det to sjiktdannende blandinger innblandes det like eller forskjellige aktive midler.

Andre formål, utførelser og fordeler med fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen vil være klarere for fagfolk innen denne gren av medisinen på bakgrunn av den etterfølgende detaljerte beskrivelse sett i sammenheng med tegningene og de medfølgende krav.

De ulike utførelser av oppfinnelsen er illustrert på figurene som forøvrig ikke er tegnet i korrekt målestokk, og figurene er som følger:

Fig. 1 viser et sideriss av en doseringsenhet fremstilt ved den foreliggende oppfinnelse og som er konstruert og utformet for oral administrering til fordøyelsessystemet hos dyr, idet doseringsenheten omfatter to adskilte lag som hvert inneholder et aktivt medikament.

Fig. 2 viser et åpent riss av doseringsenheten ifølge fig. 1 for å illustrere doseringsenhetens indre oppbygning.

Fig. 3 viser et diagram over mengden av aktivt middel som avgis i forskjellige medikamentmottakende miljøer.

Fig. 4 viser et diagram over mengden av aktivt middel som avgis i forskjellige medikamentmottakende miljøer idet doseringsenheten omfatter forskjellige utløpsanordninger.

Fig. 5 viser et diagram over totalmengden av aktivt middel som avgis over et lengre tidsrom.

Fig. 6 viser et diagram over mengden av aktivt middel som avgis gjennom utløpsanordninger med forskjellige dimensjoner.

Fig. 7 viser et diagram over hvordan veggens vekt innvirker på mengden av aktivt middel som avgis fra doseringsenheten.

På tegningene og i beskrivelsen er like deler på relaterte figurer angitt med samme henvisningstall. Benevnelser som opptrer tidligere i beskrivelsen og på tegningene såvel som varianter av disse, er ytterligere forklart andre steder i beskrivelsen.

På figurene vises det detaljerte ikke-begrensende eksempler på doseringsenheten som fremstilles ved den foreliggende oppfinnelse.

På fig. 1 er det vist en doseringsenhet med henvisningstallet 10. Doseringsenheten 10 er fremstilt i form av en oral anordning omfattende et legeme 11. Doseringsenhetens 10 legeme 11, er oppbygd med en størrelse og en fasong slik at den enkelt kan inntas og anbringes for et lengre opphold i et lokalt biologisk bruksmiljø hvor det aktive middel skal utløses, for styrt avgivelse av midlet til det omgivende miljø. Doseringsenheten 10 omfatter en vegg 12 med en kanal 13 for å danne en forbindelse mellom doseringsenhetens 10 indre og omgivelsene rundt doseringsenheten.

På fig. 2 vises et åpent riss av doseringsenheten 10. På fig. 2 omfatter doseringsenhetens 10 legeme 11 en vegg 12. Veggen 12 omslutter og former et innvendig rom. Veggen 12 er åpnet ved 14 for å vise det innvendige rom 15. Veggen 12 omfatter minst delvis en halvgjennomtrengelig sammensetning som er gjennomtrengelig for passasje av en væske fra de ytre omgivelser, og veggen er stort sett ugjennomtrengelig for passasje av aktivt middel og andre eventuelle bestanddeler i rommet 15. Doseringsenhetens 10 vegg 12 er stort sett inert, hvilket betyr at den bevarer sin fysiske og kjemiske integritet under avgivelsen av det aktive middel, og den er fremstilt av ikke-toksiske bestanddeler. Doseringsenheten 10, slik den vises på fig. 1 og 2, kan utformes med andre vanlige geometriske fasonger såsom en ellipse, en bønne, en sirkel, et rektangel, en kuppel, og liknende.

Ifølge fig. 2 omfatter doseringsenhetens 10 rom 15 et første sjikt 16 og et andre sjikt 17. De første sjikt 16 og det andre sjikt 17 er anordnet tilstøtende i kontakt med hverandre og de utgjør sammen et komplett virksomt avgivelsesprogram. Det første

sjikt 16 omfatter et aktivt middel 18, fortrinnsvis et aktivt medikament mens det andre sjikt 17 omfatter et aktivt middel 19 såsom et medikament.

Det første sjikt 16 som omfatter det aktive middel 18 er et hurtigutløsende sjikt. Utrykket "hurtigutløsende" sjikt anvendes ifølge den foreliggende oppfinnelse for å angi at når doseringsenheten 10 er i funksjon i anvendelsesmiljøet, utløses det hurtigutløsende sjikt 16 fra doseringsenheten 10 i løpet av behandlingens første timer. Det hurtigutløsende sjikt 16 avgis ved at det f.eks går i løsning eller nesten øyeblikkelig danner en utløsbar halvviskøs bærer, og den avgir det aktive middel 18 tilnærmet øyeblikkelig til en væske fra de biologiske omgivelser. Frigjøringen av det hurtig utløsbare sjikt 16 med det aktive middel 18 overvinner den forsinkede oppstartningstid i midlets avgivelse, slik at når det aktive middel 18 er et medikament, blir det tilgjengelig til tidlig dannelse av medikament-plasmakonsentrasjoner i et terapeutisk program i et varmblodig dyr, inkludert mennesker.

I en for tiden foretrukket utførelse omfatter det hurtig utløsbare sjikt 16 en hydroksypropylcellulose og andre sjikt-dannende komponenter såsom hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, et skum-middel såsom natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat og liknende, en buffer såsom natriumacetat, kaliumacetat og lignende, et aktivt middel og lignende. Hydroksypropylcellulosen som anvendes til dette formål ved fremgangsmåten ifølge ifølge oppfinnelsen er en ikke-ionisk eter med et nøytralt pH-område og et hydroksypropylinnhold på 7-16%. Nærmere bestemt omfatter hydroksypropylcellulosene et hydroksypropylinnhold på 7-10%, et hydroksypropylinnhold på 10-13% og et hydroksypropylinnhold på 13-16%. I utførelsene hvor sjiktet 16 omfatter en hydroksypropylmetylcellulose omfatter hydroksypropylmetylcellulosen fortrinnsvis et hydroksypropylinnhold på 4-12%, og et metyloksyinnhold på 19-24%. Eksempler på hydroksypropylmetylcelluloser som kan anvendes til å danne sjiktet 16 omfatter en cellulose valgt fra gruppen bestående av (a) en hydroksypropylmetylcellulose med en polymeriseringsgrad (DP) på ca. 50, en viskositet på ca. 3 centipoise målt som en 2%-løsning i vann, og en midlere molekylvekt på ca. 9200, (b) en hydroksypropylmetylcellulose som oppviser en viskositet på ca. 3 centipoise, en

polymeriseringsgrad på ca. 51, og en midlere molekylvekt på ca. 9600, (c) en hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 5, en polymeriseringsgrad på 56, og en midlere molekylvekt på 11.300, (d) en hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 15, en polymeriseringsgrad på 79 og en midlere molekylvekt på 15.900, og (e) en hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 35, en polymeriseringsgrad på 102 og en midlere molekylvekt på 19.600. En hydroksypropylmetylcellulose som anvendes til å danne det hurtig utløsende sjikt 16 har generelt en midlere molekylvekt på 9.000-25.000. Det hurtig utløsende sjikt 16 omfatter generelt 5-50% hydroksypropylcellulose, 2-15% hydroksypropylmetylcellulose. I en annen foretrukket utførelse kan det hurtig utløsende sjikt 16 omfatte et bindemiddel såsom polyvinylpyrrolidon, lett fornett polyvinylpyrrolidon og liknende.

Uttrykket "langsomt utløsende sjikt 17" slik det anvendes her, angir at sjiktet 17 utløses gjennom kanalen 13 med en kontrollert og kontinuerlig hastighet over 1½-14 timer eller lengre. I noen foretrukne utførelser er tidsrommet fra 2-12 timer. Det langsomt utløsende sjikt 17 som omfatter det aktive middel 19, frigjør midlet til bruksmiljøet over et tilsvarende tidsrom.

I en for tiden foretrukket utførelse omfatter sjiktet 17 en hydrogel, en cellulosepolymer og et aktivt middel. En representativ hydrogel omfatter et polyalkylenoksid. Polyalkylenoksidet kan omfatte en homopolymer av etylenoksid, propylenoksid og butylenoksid, og kopolymerer av etylenoksid, propylenoksid og butylenoksid. Polyalkylenoksidene som anvendes her har generelt en midlere molekylvekt på 10.000-5.000.000, og har i en for tiden foretrukket utførelse en midlere molekylvekt på 10.000-900.000. Polymeriseringsgraden er ca. 200-115.000. En for tiden foretrukket polyalkylenoksid omfatter polyetylenoksid som oppviser en midlere molekylvekt på 10.000-200.000. Polyalkylenoksider er kjent fra US-patentskrifter 3.963.805 og 4.211.681.

I en for tiden foretrukket utførelse omfatter den anvendte cellulosepolymer til fremstilling av sjiktet 17, en hydroksypropylmetylcellulose med en midlere molekylvekt på 9.000-250.000. Hydroksypropylmetylcellulosen som er til stede i det langsomt utløsende sjikt 17 kan være lik eller forskjellig fra hydroksypropylmetylcellulosen som er til stede i det hurtig

utløsende sjikt 16. I en for tiden foretrukket utførelse er forskjellen på sjiktene 16 og 17, at sjiktet 16 omfatter hydroksypropylcellulose.

Representative hydroksypropylmetylcellulosepolymerer som kan anvendes til fremstilling av det langsomt utløsende sjikt 17 omfatter (a) hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 3, en polymeriseringsgrad på 48 og en midlere molekylvekt på 9.200, (b) en hydroksypropylmetylcellulose som oppviser en viskositet på 35, en polymeriseringsgrad på 102 og en midlere molekylvekt på 19.600, (c) en hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 100, en polymeriseringsgrad på 145 og en midlere molekylvekt på 27.800, (d) en hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 4.000, en polymeriseringsgrad på 460 og en midlere molekylvekt på 88.300, (e) en hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på 15.000, en polymeriseringsgrad på 690 og en midlere molekylvekt på 132.500, (f) en hydroksypropylmetylcellulose som oppviser en viskositet på 100.000, en polymeriseringsgrad på 1.260 og en midlere molekylvekt på 241.900 og liknende. I en annen utførelse omfatter sjiktet 17 cellulosen polymer karboksylmetylcellulose, såsom natriumkarboksylmetylcellulose.

Doseringsenhetens 10 vegg 12 omfatter en glatt (neat), eller i det minste delvis en semipermeabel veggdannende blanding som ikke ugunstig påvirker det aktive middel, en dyrevert eller andre bestanddeler i doseringsenheten 10. Veggen 12 er permeabel overfor passasje av en væske fra det omgivende miljø såsom vann og biologiske væsker, og veggen 12 er stort sett ugjennomtrengelig overfor passasje av aktive midler og andre bestanddeler av doseringsenheten 10. Anvendelige selektivt semipermeable materialer til fremstilling av veggen 12 kan ikke, i den foretrukne utførelse, tåres i stykker, og er videre uløselige i væsker. Vanlige polymeriske materialer for fremstilling av veggen 12 omfatter et materiale valgt fra gruppen bestående av celluloseestre, celluloseetere og celluloseester-eterer. Cellulose-polymerene har en substitusjonsgrad, D.S. på anhydroglukoseenheten fra over eller lik 0 og opptil eller lik 3. Med substitusjonsgrad menes det midlere antall hydroksylgrupper som opprinnelig er til stede på anhydroglukoseenheten på cellulose-polymeren og som erstattes av en substitusjonsgruppe. Representative polymeriske materialer omfatter et materiale valgt fra gruppen bestående av cellulose-

acylat, cellulosediacylat, celluloseetriacylat, celluloseacetat, cellulosediacetat, celluloseetriacetat, mono-, di- og tri-cellulosealkanylater, mono-, di- og tricellulosearoylater og liknende. Eksempler på polymerer omfatter celluloseacetat som har en D.S. på opptil 1 og et acetylinnhold opp til 21%, celluloseacetat med et acetylinnhold på 32-39,8%, cellulosediacetat med en D.S. på 1-2 og et acetylinnhold på 21-35%, celluloseetriacetat med en D.S. på 2-3 og et acetylinnhold på 35-44,85%, og liknende. Eksempler på nærmere spesielle cellulosepolymerer omfatter cellulosepropionat med en D.S. på 1,8 og et propionylinnhold på 39,2-45% og et hydroksylinnhold på 2,8-5,4, celluloseacetatbutyrat med en D.S. på 1,8 og et acetylinnhold på 13-15% og et butyrylinnhold på 34-39%, celluloseacetatbutyrat med et acetylinnhold på 2-29%, et butyrylinnhold på 17-53% og et hydroksylinnhold på 0,5-4,7%, celluloseetriacylater med en D.S. på 2,9-3 såsom celluloseetri-valerat, celluloseetrilaurat, celluloseetripalmitat, celluloseetrisuccinat og celluloseetrioctanoat, cellulose diacylater med en D.S. på 2,2-2,6 såsom cellulosedisuccinat, cellulosedipalmitat, cellulosedioctanoat, cellulosedipentat og liknende. Det kan også anvendes ytterligere semipermeable polymerer til fremstilling av veggen 12 omfattende acetaldehyddimetylacetat, celluloseacetatetylkarbammat, celluloseacetatftalat og som anvendes i miljøer med lav pH, celluloseacetatmetylkarbammat, celluloseacetatdimetyl-aminoacetat, semipermeable polyamider, semipermeable polyuretaner, semipermeable sulfonerte polystyrener, fornettede selektivt semipermeable polymerer fremstilt ved kopresipitering av polyanion og et polykation slik det omtales i US-patentskrifter 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 og 3.546.142, semipermeable polymerer såsom omtales av Loeb og Sourirajan i US-patentskrift 3.133.132, lett fornettede plastiske polystyren-derivater, fornettede poly(natriumstyrensulfonat), fornettet poly(vinylbenzyltrimetylammoniumklorid), semipermeable polymerer som oppviser en væskepermeabilitet på 4×10^{-7} til 4×10^{-3} ($\text{cm}^3 \mu\text{m}/\text{cm}^2 \text{time.atmosfære}$) uttrykt pr. atmosfærer hydrostatisk- eller osmotisk trykkforskjell over den semipermeable vegg. Polymerene er kjent fra US-patentskrifter 3.845.770, 3.916.889 og 4.160.020 og fra "Handbook of Common Polymers" av Scott, J. R. og Roff, W. J., (1971) utgitt av CRC Press, Cleveland, OH.

Doseringsenheten 10 omfatter et aktivt middel 10 i det hurtig utløsende sjikt 16, samt et aktivt middel 19 i det langsomt utløsende sjikt 17. Det aktive middel kan være det samme i begge sjikt, eller de kan være forskjellige. Utrykket aktivt middel slik det anvendes her, benevner et medikament. I den foreliggende beskrivelse og krav omfatter "medikament" fysiologiske eller farmakologisk aktive substanser som frembringer en lokal eller systemisk virkning i dyr, omfattende varmblodige pattedyr, mennensker og primater, fugler, kjæledyr og dyr til sport, og husdyr, laboratoriedyr, fisker, reptiler og dyr i dyrehager. Slik det anvendes her betegner uttrykket "fysiologisk" administreringen av et medikament for å frembringe stort sett normale nivåer og funksjoner i et varmblodig dyr. Betegnelsen farmakologisk betegner generelt responsvariasjonen i forhold til den administrerte medikamentmengde. Se "Stedman's Medical Dictionary", (1966), publisert av Williams og Wilkins, Baltimore, MD.

Det aktive medikament som kan avgis fra doseringsenheten omfatter uorganiske og organiske forbindelser uten begrensninger, inkludert medikamenter som virker på de perifere nerver, adrenergiske reseptorer, kolinergiske reseptorer, nervesystemet, skjelettmuskulaturen, det kardiovaskulære system, glatte muskler, blodomløpet, synaptiske punkter, nerveforbindelsespunkter, det endokrine system, hormonsystemet, det immunologiske system, organsystemene, forplantningssystemet, skjelettsystemet, auto-koide systemer, fordøyelsessystemet, midler mot autocoider og histaminsystemer. De terapeutiske medikamenter som kan avgis for virkning på disse resipienter omfatter midler mot krampe, analgesika, anti-Parkinsons, midler mot betennelser, anestetika, bakteriedrepende stoffer, midler mot malaria, antiparasitter, blodtrykkdempende midler, ACE-hemmere, antihistaminer, anti-pyretika, alfa-adrenergiske agonoister, alfablokkerende midler, biosider, bakterisider, midler til utvidelse av bronkiene, beta-adrenergiske stimulatorer, beta-adrenergiske blokkeringsmedikamenter, kontraseptiver, kardiovaskulære medikamenter, Ca-inhibitorer, antidepressiva, diagnostikkmidler, vanddrivende midler, elektrolytter, hypnosemidler, hormoner, hyperglysemika, muskelkontraksjonsmidler, muskelavslappende midler, øyemedisiner, opp-

kvikkende medikamenter, parasymatomimetika, sedative midler, symatomimetika, beroligende midler, medikamenter for urinledere, vaginale medikamenter, vitaminer, kalsiumblokkere og liknende.

Eksempler på medikamenter som kan avgis fra det hurtig-medikamentutløsende sjikt 16, og fra det langsomt-medikamentutløsende sjikt 17 i doseringsenheten 10, er slike som er sterkt løselige i vandige væsker såsom perklorperazine-edisylat, jern(III)sulfat, aminocaprinsyre, kaliumklorid, mecamlaminhydroklorid, procainamidhydroklorid, amfetaminsulfat, benzfetaminhydroklorid, isoproteronolsulfat, metamfetaminhydroklorid, fenmetrazinhydroklorid, betanecolklorid, metacolinhydroklorid, pilokarpinhydroklorid, antripinsulfat, scopolaminbromid, isopropamidiodin, tridihexetylhydroklorid, fenforminhydroklorid, metylfenidathydroklorid, cimetidinhydroklorid, theofyllincholinat, cefalexinhydroklorid og liknende.

Eksempler på medikamenter som kan utløses fra det hurtig medikamentutløsende sjikt 16 og av det langsomt medikamentutløsende sjikt 17 i doseringsenheten 10 er medikamenter som er svakt løselige i vandige væsker såsom difenidol, meclizinhydroklorid, proklorperazinmaleat, fenoksybenzamin, tietylperazinmaleat, anisindon, difenadion, erytrityltetranitrat, digoxin, isofluorfat, acetozolamid, metazolamid, bendroflumetiazid, klorpropamid, tolazamid, klormadinonacetat, fenaglycodol, allopurinol, aluminiumaspirin, metotreksat, acetylsulfioxazol, erytromycin, progestiner, østrogener, progestasjonelle, corticosteroider, hydrocortison, hydrocorticosteronacetat, cortisonacetat, triamcinolon, metylesteron, 17-beta-østradiol, etinyløstradiol, prazosinhydroklorid, etinyløstradiol 3-metyleter, pednisolon, 17-alfa-hydrocypogesteronacetat, 19-nor-pogesteron, norgestrel, noretindron, pogesteron, norgesteron, noretynodrel og liknende.

Eksempler på andre medikamenter som kan utløses fra doseringsenheten 10 sjikt 16 og 17 omfatter aspirin, indometasin, naproxen, fenoprofen, sulindac, indoprofen, nitroglyserin, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimitidin, clonidin, imipramin, levodopa, kloropromazin, metyldopa, dihydroksyfenylalnin, pivaloyloksyetyleter av alfa-metyldopa, teofyllin, kalsiumglukonat, ketoprofen, isoprofen, cefalexin, erytromycin, haloperidol, zomepirac, jernlaktat, vincamin, diaxepam, captopril, fenoksy-

benzamin, nifedipin, diltiazem, verapamil, milrinon, madol, guanbenz, hydroklorotiazid og liknende. Slike aktive medikamenter er kjent fra Pharmaceutical Sciences, 14. utgave, redigert av Remington, (1979) utgitt av Mack Publishing Company, Easton, PA, The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook, av Falconer et al., (1974-1976) utgitt av Sunder Company, Philadelphia, PA, Medicinal Chemistry, 3. utgave, vol. 1 og 2, av Burger, utgitt av Wiley-Interscience, New York og fra Physician's Desk Reference, 38. utgave, (1984) utgitt av Medical Economics Company, Oradell, NJ.

Medikamentet i doseringsenhetens 10 sjikt 16 og 17 kan ha forskjellige former såsom nøytrale molekyler, molekylære komplekser, farmakologisk akseptable salter såsom hydroklorid, hydrobromidsulfat, laurat, palmitat, fosfat, nitrat, borat, acetat, maleat, tartrat, oleat og salisylat. For sure medikamenter, kan det anvendes salter av metaller, aminer eller organiske kationer, f.eks. kvaternær ammonium. Det kan anvendes derivater av medikamenter såsom ester, estere og amider. Et medikament som er vannuløselig kan også anvendes i en form av et vannløselig derivat av denne, slik at det under utløsningen fra enheten omdannes av enzymer, hydrolyseres ved kroppens pH eller andre metabolske prosesser til den opprinnelige biologiske aktive form.

Løseligheten for det aktive middel som omfatter et medikament kan bestemmes ved kjente teknikker. En metode til å fastslå løseligheten for et middel består i å lage en mettet løsning omfattende væsken pluss middelet som skal undersøkes ved å analysere mengden av middelet som er til stede i en bestemt væskemengde. Et enkelt apparat til dette formål består av et prøverør av middels størrelse som er fastgjort stående i et vannbad som holdes ved konstant temperatur og trykk, og væsken og midlet omrøres i røret ved hjelp av en roterende glassspiral. Etter en gitt omrøringsstid analyseres vekten av væsken og røringsen fortsetter i et ytterligere tidsrom. Dersom analysen viser at oppløst middel ikke øker etter gjentatte omrøringsperioder, i nærvær av overskudd fast aktiv-middel i væsken, er løsningen mettet og resultatet betegnes som produktets løselighet i væsken. Dersom middelet er løselig er det ikke nødvendig å tilsette eventuelle osmotisk aktive forbindelser, men dersom midlet

har begrenset løselighet i væsken kan det innkorporeres en osmotisk aktiv forbindelse i anordningen. Det er tilgjengelig en rekke andre metoder til å bestemme løseligheten til et middel i en væske. Det er også vanlig å bestemme løseligheter ved kjemisk- og elektrisk ledningsevнемålinger. Detaljer vedrørende de ulike metoder for å bestemme løseligheter er beskrevet i United States Public Health Service Bulletin, nr. 67 fra Hygienic Laboratory, Encyclopedia of Science and Technology, vol. 12, sidene 542-556, (1971) utgitt av McGraw-Hill, Inc., og Encyclopedia Dictionary of Physics, vol. 6, sidene 547-557, (1962) utgitt av Pergamon Press, Inc.

Et medikament kan være til stede i sjiktet 16 og i sjiktet 17 som ren forbindelse eller som foretrukket med et bindemiddel, fuktemidler, smøremidler, fargestoffer eller andre lagdannende komponenter. Representative bindemidler omfatter polyvinylpyrrolidon, svakt fornettede polyvinylpyrrolidon og liknende, smøremidler såsom magnesiumstearat og liknende, fuktemidler såsom fettaminer, fett-kvaternære ammoniumsalter, estere av sorbitol og liknende.

Utrykket medikamentformulering betegner at medikamentet er til stede i sjiktet 16 og sjiktet 17 i ren tilstand, eller sammen med et bindemiddel og liknende. Sjiktene 16 og 17 omfatter en medikamentmengde (i doseringsenheten) til å gjennomføre et terapeutisk program, dvs. for å frembringe en terapeutisk virkning. Medikamentmengden i sjiktet 16 eller i sjiktet 17 er vanligvis 0,05 ng - 5 g eller mer, idet de enkelte sjikt omfatter f.eks. 25 ng, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, 750 mg, 1,0 g, 1,2 g, 1,5 g og liknende. I en for tiden foretrukket utførelse omfatter det langsomt utløsende sjikt 17 mer medikament enn det hurtig utløsende sjikt 16. Generelt er forholdet mellom medikamentmengdene i sjiktet 16 og sjiktet 17 i området 1:1-1:15. Doseringseenheten kan administreres én, to eller tre ganger daglig.

Uttrykket "kanalen 13" slik det anvendes her betegner et utløp i vegg 12 som forbinder miljøet rundt doseringseenheten 10 med det innvendige rom 15. Utløpskanalen 16 frigjør det hurtig utløsende sjikt 16 og det langsomt utløsende sjikt 17 til omgivelsene. I en utførelse omfatter doseringseenheten 10 en enkelt utløpskanal. I denne utførelse avgis det hurtigutløsende sjikt 16

fra doseringsenheten etterfulgt av det langsomt utløsende sjikt 17 gjennom den samme kanal fra doseringsenheten. I en annen utførelse omfatter doseringsenheten 10 to kanaler, en tilstøtende til det hurtigutløsende sjikt 16 og en annen ved det lagsomtutløsende sjikt 17. I denne utførelse frigjøres sjiktet 16 og sjiktet 17 gjennom hver sine kanaler. Utløpsanordningen 13 avgir det hurtigutløsende sjikt 16 over et tidsrom på over 1 og inntil 2 timer. Utløpskanalen 13 er utformet og dimensjonert til å avgis sjiktet 16 i løpet av kort tid. Utløpskanalen 13 kan romme en hurtigutløsende medikament såsom med kvadratisk, rektangulær, parallellogramform, firkantet, femkantet, sekskantet og liknende former. I en utførelse omfatter utløpskanalen 13 en spalte med en lengde på 0,25-2,0 cm og med en bredde på 0,2-1,25 cm, og liknende. Utløpskanalen 13 kan fremstilles ved mekanisk utboring, laserboring og ved skjæring av veggen, og liknende. Utløpskanalens 13 dimensjoner for utløsning av det hurtigutløsende sjikt 16 over et gitt tidsrom kan oppnås ved å fremstille doseringsenheten 10 ifølge oppfinnelsen og måle utløsningen fra enheten over tid ved konvensjonelle testmetoder. Den langsomme utløsning fra sjiktet 17 reguleres ved å justere massen pr. volumenhet i sjiktet 17, f.eks. ved å anvende hydrogeler med økende molekylvekt. Metoder til å bestemme utløsningshastigheten omtales i Pharmaceutical Sciences, av Remington, (1970) del V, kapittel 36, "Testing and Analysis", kapittel 37, "Analysis of Medicinals", kapittel 38, "Biological Testing", kapittel 39, "Clinical Analysis", kapittel 40, "Chromatograph" og kapittel 41, "Instrumental Methods of Analysis", utgitt av Mack Publishing Company, Easton, PA.

I en for tiden foretrukket utførelse fremstilles doseringsenheten ved først å fremstille sjiktet 16 og 17 separat idet sjiktene fremstilles av godt blandete sammensetninger av lagdannende bestanddeler. F.eks. fremstilles et sjikt som følger: først siktes hver av ingrediensene i laget hver for seg og blandes sammen med unntak av smøremidlet. Deretter våtgranuleres den homogene blanding ved å tilsette et løsningsmiddel såsom vannfri etanol, og de våte ingredienser mikses godt inntil det oppnås en homogen blanding. Deretter føres den våte blanding gjennom en sikt og tørkes ved inndamping av løsningsmidlet. De resulterende granuler føres på nytt gjennom en sikt. Deretter

tilsettes en liten mengde av et findelt smøremiddel til de tørre granuler og smøremiddelet og granuler blandes slik at det fås en homogen blanding. Deretter gjentas den ovennevnte prosedyre for det andre lag.

Etter dette mates de to sjiktdannende blandinger hver for seg inn i separate trakter til en kompakteringsmaskin. Maskinen kompakterer lett ett sjikt og deretter tilføyes de andre sjiktdannende granuler i et lagvis arrangement med et første sjikt hvorefter sjiktene presses sammen. Som oftest utøves det et trykk på 2 tonn for å danne et laminat av sjiktene i form av av den endelige doseringsenhet.

Ifølge en annen utførelse kan doseringsenheten 10 fremstilles ved tørrgranulering. Tørrprosessen innebærer at alle bestandelene i et gitt sjikt, bortsett fra smøremidlet, blandes sammen og blandingen føres gjennom en knusemølle til en lav partikkelstørrelse hvorefter det siktede pulver overføres til en tørrkompaktor. Kompaktoren sammenpresser pulveret og deretter føres det komprimerte pulver gjennom en sorteringsmølle for å male blandingen en gang til. Blandingens males til en liten partikkelstørrelse, typisk 20 mesh eller mindre. Til slutt tilsettes det et tørt smøremiddel og ingrediensene blandes slik at det frembringes en blanding for det endelige sjikt. Det andre sjikt fremstilles på tilsvarende måte. Deretter mates hver blanding hver for seg til kompakteringspressen og komprimeres til doseringsenhetens parallelle sjikt.

Det kan anvendes andre vanlige fremstillingsmetoder for å danne sjiktene og den laminerte doseringsenhet. F.eks. kan de ulike ingredienser blandes med et løsningsmiddel ved kulemaling, kalendering, omrøring eller rullemaling, og deretter presses til et sjikt med forutbestemt størrelse og form. Et andre sjikt fremstilt med en liknende prosess, og som har en form og størrelse som for det første sjikt, lamineres deretter under trykk til det første sjikt slik at en oppnår doseringsenhetens struktur.

Veggen 12 kan overtrekkes det langsomt utløsende sjikt og det hurtig utløsende sjikt ved støping eller sprøyting med den veggdannende blanding, eller ved at det sammenpressede laminat dyppes i den veggdannende blanding. En annen og for tiden foretrukket teknikk som kan anvendes for å påføre veggen, er luft-suspensjonsmetoden. Denne metode omfatter at den pressede

blanding anbringes og rulles i en veggdannende blanding i en luftstrøm inntil vegggen omslutter og overtrekker de to sammenpressede sjikt. Luftsuspensjonsmetoden er velegnet ved separat fremstilling av vegggen. Luftsuspensjonsprosedyren er beskrevet i US-patentskrift 2.799.241, i J. Am. Pharm. Assoc., vol. 48, sidene 451-459 (1959) og ibid, vol. 49, sidene 82-84 (1960). En doseringsenhet kan overtrekkes med en veggdannende blanding med Wurster's[®] belegningsanordning for luftsuspensjon hvor det anvendes organiske løsningsmidler såsom metylendiklorid og metanol i blanding i et vektforhold på 80/20 og med et tørrstoffinnhold på 2,5-4%. Aeromatic's[®] belegningsanordning for luftsuspensjon hvor det anvendes et blandingsløsningsmiddel av metylendiklorid og metanol i et vektforhold på 87/13, kan også anvendes til å overtrekke laminatets vegg. Andre veggdannende teknikker såsom overtrekking i en panne kan anvendes til å påføre overtrekket. I pannedekkingssystemet anbringes en overtrekksdannende blanding ved at medikamentet besprøytes med blandingen hvorefter de kompakterte hurtig- og langsomtutløsende sjikt rulles i en roterende panne. En slik panneovertrekksmetode anvendes når det skal fremstilles en tykkere vegg. Det kan anvendes et høyere metanolvolum i løsningsmiddelblandingen for å danne et tynnere overtrekk. Til slutt tørkes overtrekket eller det dekkede laminat i en ovn med en luftstrøm ved 50°C i 1-7 dager for å fjerne løsningsmiddel fra doseringsenheten. Vanligvis har overtrekk fremstilt ved disse metoder en tykkelse på 0,05-0,5 mm, idet en for tiden foretrukket tykkelse er 0,1-0,25 mm.

Eksempler på løsningsmidler som egner seg til fremstilling av sjiktet omfatter uorganiske og organiske løsningsmidler som ikke kan skade sjiktene, de sjiktdannende bestanddeler og den endelige doseringsenhet. Generelt velges løsningsmidlene fra en gruppe bestående av alkoholer, tetoner, estere, etere, alifatiske hydrokarboner, halogenerte løsningsmidler, cykloalifatiske løsningsmidler, aromatiske, heterocykliske løsningsmidler og blandinger av disse. Typiske løsningsmidler omfatter aceton, diaceton, metanol, etanol, isopropylalkohol, butylalkohol, metylacetat, etylacetat, isopropylacetat, n-butylacetat, metylisobutylketon, metylpropylketon, n-heksan, n-heptan, metylendiklorid, etylendi-

klorid, propylendiklorid, etyleter, blandinger såsom aceton og etanol, aceton og vann, aceton og metanol, metylendiklorid og metanol, etylendiklorid og metanol og liknende.

De følgende eksempler illustrerer midler og fremgangsmåter for å utøve den foreliggende oppfinnelse.

EKSEMPEL 1

En doseringsenhet for styrt avgivelse av det aktive medikament acetaminofen fremstilles som følger: Først fremstilles det et sjikt med langsomt utløsende acetaminofen ved å blande sammen 19,375 g acetaminofen, 1,625 g hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 9.200, 2,875 g lett fornettet natriumkarboksymetylcellulose og 1 g polyvinylpyrrolidon i en V-blander i 20-25 minutter. Deretter overføres den homogene blanding til et begerglass og det tilsettes 10 ml absolutt etanol til blandingen og miksingens fortsettes i enda 10 minutter. Den våte blanding føres gjennom en 20 mesh sikt for å danne våte granuler. Granulene tørkes ved romtemperatur i 16 timer og føres deretter gjennom en 20 mesh sikt. Deretter smøres granulene med 0,125 g magnesiumstearat i en V-blander i 3 minutter.

Som det neste punkt fremstilles det hurtig utløsende acetaminofenlag ved å blande godt 18,125 g acetaminofen, 6,25 g hydroksypropylcellulose som har et hydroksypropoksyinnhold på 10-13%, og 0,5 g polyvinylpyrrolidin blandes i 20 minutter og overføres til et begerglass. Deretter tilsettes blandingen 10 ml absolutt alkohol og miksingens fortsetter i ca. 10 minutter. Den våte blanding føres deretter gjennom en 20 mehs-sikt og får tørke i 16 timer ved romtemperatur. Den tørre blanding siktes igjen gjennom en 20 mesh-sikt. De tørre granuler anbringes i en V-blander og mikses med 0,125 g magnesiumstearat i 3 minutter.

Deretter presses 451,6 mg av den langsomt medikamentutløsende formulering til en 1,8 cm (7/10") oval fasong på en Manesty[®] sjiktpresse og 206,9 mg av det hurtig utløsende medikament presses inn på toppen av det langsomt utløsende sjikt for å danne en kjerne med to medikamentsjikt.

Deretter omsluttet de to sjikt med et semipermeabelt overtrekk. Blandingens til å danne det semipermeable overtrekk omfatter 80% celluloseacetat med et acetylinnhold på 39,8%, 10%

hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11.300 (HPMC E-5) og 10% polyetylen glycol. Det semipermeable overtrekk påføres i Aeromatic's[®] anordning for belegning ved luftsuspendering. En overtrekksløsning omfattende celluloseacetat, hydroksypropylmetylcellulose og polyetylen glycol oppløst i metylenklorid-metanol, 90:10 vekt%, som gir 4% tørrstoffer, sprøytes på de to sjikt for å danne overtrekket. Deretter tørkes doseringsenhetene med det semipermeable overtrekk i en ovn med en luftstrøm i 16 timer ved 50°C for avdampning av løsningsmidlene.

Deretter inndeles de tørkede doseringsenheter i to grupper. For den ene gruppe bores det ut en åpning på 50 mm på to av flatene på hver doseringsenhet. For den andre gruppe utbores det en 0,5 mm bred og 5 mm lang spalte på hver overflate. Deretter anbringes doseringsenheter fra begge gruppene i kunstig magesaft og kunstig tarmvæske ved 37°C og utløsningshastigheten måles i en USP-måler for utløsningshastighet. Utløsningshastigheten for doseringsenhetene med to åpninger er vist på fig. 3. Doseringsenhetene 10 ifølge fig. 3 omfatter to kanaler på 1,27 mm. Kurven over utløsningshastigheten med de firkantete målepunkter betegner målinger gjort i kunstig tarmvæske mens utløsningshastighetskurven markert med plussmerker betegner målinger gjort i kunstig magesaft. Doseringsenheten ifølge fig. 4 omfatter to spalter på 0,5 cm. På fig. 4 betegner utløsningshastighetskurven med firkanter målinger gjort i kunstig tarmvæske mens utløsningshastighetskurven markert med plusstegn betegner utløsningshastigheter målt i kunstig magevæske.

EKSEMPEL 2

En doseringsenhet for avlevering av et aktivt medikament til omgivelsene fremstilles som følger: Et sjikt med langsom medikamentavgivelse granuleres i en fluidisert seng i en Vector Freund Flo-Coater. Sjiktet med langsom medikamentutløsning fremstilles som følger: Først anbringes det 22,25 kg acetaminofen og 6,0 kg polyetylenoksid med en molekylvekt på 200.000 i kolben på granulatoren med fluidisert seng. Mens pulverne mikses, besprøytes ingrediensene 30 kg av en løsning av 5% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11.300 i destillert vann, slik at det dannes en granulat. Deretter tilsettes 150 g stearat til granu-

latet i en Rotocone[®] i en sirkel-blander og miksingens fortsetter i 5 minutter. Granulatets sluttsammensetning omfatter 74,5% acetaminofen, 20% polyetylenoksid, 5% hydroksypropylmetylcellulose og 0,5% magnesiumstearat.

Deretter fremstilles sjiktet med hurtig medikamentutløsning som følger: 23,25 kg acetaminofen, 2,1 kg hydroksypropylcellulose med et hydroksypropoksyinnhold på 10-13%, 3 kg natriumbikarbonat og 0,09 kg jern-III-oksid anbringes i en granulatorkolbe i en Vector-Freund Flocoater. Mens ingrediensene blandes i granulatoren besprøytes pulverne med 30 kg 5% hydroksypropylmetylcellulose med en midlere molekylvekt på 11.300-E5 i vann slik at det dannes granuler. Deretter smøres granulene med 154,7 g magnesiumstearat i 5 minutter i en Rotocone-mikser. Sluttblandingen fremstilt ved granuleringen omfatter 77,3% acetaminofen, 10% natriumbikarbonat, 7% hydroksypropylmetylcellulose, 0,5% magnesiumstearat og 0,3% jern(III)oksid.

De to sjiktdannende blandinger ble komprimert til et to-lags laminat i en Manesty[®]-presse. Først tilføres 469,8 mg av den langsomt utløsende formulering til Manesty-pressen og kompakteres til et sjikt. Deretter tilsettes 194,1 mg av den hurtigutløsende formulering til Manesty-pressen og presses slik at det dannes et hurtig utløsende sjikt i kontakt med det langsomt utløsende sjikt.

Deretter dekkes to-lagslaminatet med et semipermeabelt overtrekk. Det semipermeable overtrekk veier 35,2 mg og omfatter 70% celluloseacetat med et acetylinnhold på 39,8%, 15% polyetylen-glycol 3350, og 15% hydroksypropylmetylcellulose med en midlere molekylvekt på 11.300. Det semipermeable overtrekk påføres i en åpen roterende belegningsanordning fra AccelaCota[®]. Overtrekks-løsningen omfatter celluloseacetatet, polyetylen-glycolet og hydroksypropylmetylcellulose oppløst i metylenklorid:metanol, (90:10 vekt%) slik at det dannes en 4% løsning.

Etter tørkingen utformes det en spaltekanal gjennom veggen under anvendelse av en lasergenerator. Først laserbores det en spalte gjennom veggen for å forbinde det hurtigutløsende sjikt med doseringsenhetens ytterside. Deretter vendes doseringsenheten og det laserutbores en spaltekanal gjennom veggen til det langsomt utløsende sjikt.

Medikamentutløsningen fra doseringsenheten måles i kunstig magesaft. Den kumulative utløsningshastighet fremgår av fig. 5.

EKSEMPEL 3

Ved utførelse av dette eksempel benyttes fremgangsmåten ifølge eksempel 2. Doseringsenheten fremstilt i dette eksempel omfatter; (1) et hurtig utløsende sjikt som består av 77,5% acetaminofen, 10% natriumbikarbonat, 7% hydroksypropylcellulose, 5% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11,300 og 0,5% magnesiumstearat, (2) et langsomt utløsende sjikt omfattende 74,5% acetaminofen, 20% polyetylenoksid med en molekylvekt på 200.000, 5% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11.300 og 0,5% magnesiumstearat, og (3) et overtrekk omfattende 70% celluloseacetat med et acetylinnhold på 39,8%, 15% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11,300 og 15% polyetylglycol 3350. I dette eksempel plottes de kumulative utløsningshastigheter som måles for doseringsenhetene med forskjellige spaltekanaler, på fig. 6 idet kurven gjennom firkantene angir det kumulative mengde som er utløst for en doseringsenhet som omfatter to spaltekanaler på $1,25 \times 0,0007$ cm, kurven gjennom plusstegnene betegner en doseringsenhet som omfatter to spalter på $1,25 \times 0,03$ cm, kurven gjennom "diamantene" betegner en doseringsenhet med en spalte på $1 \times 0,07$ cm, mens kurven gjennom trekantene betegner en doseringsenhet med en enkelt spaltekanal på $1,5 \times 0,04$ cm. I en foretrukket utførelse har kanalen et areal på $0,20-0,40$ cm².

EKSEMPEL 4

Dette eksempel viser virkningen av veggens vekt på den kumulativt utløste masse fra doseringsenheten. På fig. 7 vises den kumulativt utløste acetaminofenmengde fra en doseringsenhet som omfatter en enkelt kanal, et langsomt utløsende sjikt og et hurtig utløsende sjikt, og linjen gjennom firkantene viser den utløste mengde fra en doseringsenhet med en vegg-vekt på 13,1 mg, mens linjene gjennom plusstegnene angir den utløste mengde når veggen har en vekt på 77 mg, og linjen gjennom trekantene angir

den utløste mengde når veggen har en vekt på 25 mg, mens linjen gjennom X-ene angir den kumulativt utløste mengde når veggen 31 mg.

EKSEMPEL 5

Dette eksempel viser utløsningshastigheten fra doseringsenheten når det langsomt utløsende sjikt omfatter ulike bestanddeler. Doseringsenhetens hurtigutløsende sjikt omfatter 80,0% fenylpropanolhydroklorid (PPA + Cl), 10% hydroksypropylcellulose, 5% natriumbikarbonat og 4,75% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11,300 og 0,25% magnesiumstearat. Det hurtigutløsende sjikt anvendes i to doseringsenheter med forskjellige langsomtutløsende sjikt. Lagene med langsom utløsning er; (a) et langsomtutløsende sjikt som omfatter 10% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 9.200, 4% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 241.900, 3% hydroksypropylcellulose, 2% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11.300, 80,5% PPAHCl og 0,5% magnesiumstearat, og (b) et langsomtutløsende sjikt omfattende 4% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 241.900, 3% hydroksypropylcellulose, 12% hydroksypropylmetylcellulose med en molekylvekt på 11.300, 80,5% PPAHCl og 0,5% magnesiumstearat. Vekten av det langsomtutløsende sjikt er 62,11 mg mens det hurtigutløsende sjikt har en vekt på 31,25 mg. Laminatet med hurtig og langsom utløsning omslutes av en vegg med en spaltekanal på hver flate. Det hurtigutløsende sjikt utløser 25 mg PPAHCl over et kort tidsrom mens det langsomtutløsende sjikt utløser 50 mg PPAHCl over et lengre tidsrom.

Ved en utførelse av oppfinnelsen administreres et aktivt medikament til et dyr, såsom et menneske. Fremgangsmåten til administrering av et aktivt medikament med kontrollert hastighet omfatter at, (A) et dyr tilføres en doseringsenhet som omfatter, (1) en vegg hvor minst en del omfatter en semi-permeabel polymerisk bestanddel som er gjennomtrengelig for passasje av væske og stort sett ugjennomtrengelig overfor passasje av medikament, idet veggen omslutter (2) et indre rom som (3) omfatter et hurtigutløsende sjikt som avgis fra doseringsenheten i løpet av 1 minutt til 2 timer, og (4) et langsomtutløsende sjikt som avgis

fra doseringsenheten i løpet av $1\frac{1}{2}$ til 24 timer, (5) et medikament i det hurtigutløsende sjikt, (6) et medikament i det langsomtutløsende sjikt, idet medikamentet er det samme eller forskjellig fra medikamentet i det hurtigutløsende sjikt, (7) et utløp gjennom veggen og som forbinder det hurtigutløsende sjikt med doseringsenhetens omgivelser, idet utløpskanalen er dimensjonert for avgivelse av det hurtigutløsende sjikt fra doseringsenheten i løpet av fra 1 minutt til 2 timer, (B) en væske absorberes gjennom den semipermeable vegg og inn i hvert sjikt med en hastighet som bestemmes av den semipermeable veggens permeabilitet og den osmotiske trykkgradient over veggen for kontinuerlig å forandre sjiktet til en avgivbar formulering, og sjiktet avgis fra doseringsenheten under hydrostatisk trykk til dyret slik at det administrerte medikamentet frembringer et terapeutisk resultat.

P A T E N T K R A V .

1. Fremgangsmåte til fremstilling av en doseringsenhet (10) for avgivelse av aktivt middel til et bruksmiljø, hvor enheten (10) omfatter en vegg (12) som omslutter og danner et innvendig rom for aktivt middel (18), og et utløp (13) gjennom vegg (12) for avgivelse av aktivt middel til bruksmiljøet, k a r a k t e r - i s e r t v e d

a) at et første materiale omfattende en hydroksypropylcellulose, andre lagdannende bestanddeler såsom hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon og eventuelt andre vanlige tilsettsstoffer, samt det aktive middel, blandes, tilformes og presses for dannelselse av et første laminatsjikt (16) for hurtig frigivelse av aktivt middel,

b) at andre materiale omfattende hydrogel, en cellulosepolymer, og et aktivt middel samt eventuelt andre vanlige tilsettsstoffer, blandes, tilformes og presses for dannelselse av et andre laminatsjikt for langsom frigivelse av aktivt middel,

c) at de første og andre laminatsjikt presses for dannelselse av en tosjiktskjerne,

d) at tosjikts-kjernen overtrekkes med en veggdannende løsning, såsom ved påsprøyting (luftsuspensjonsmetoden) av løsningen, eller ved neddykking i løsningen, for dannelselse av vegg (12) rundt kjernen, og

e) at det i vegg (12) dannes et utløp (13) såsom ved laserutboring, som det aktive middel skal avgis gjennom.

2. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i - s e r t v e d at det i sjiktet (17) som skal avgis over et lengre tidsrom anvendes minst en polymer med høyere molekylvekt enn en polymer bestanddel i sjiktet (16) som avgis over et kortere tidsrom.

3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i - s e r t v e d at det gjennom vegg (12) utbores en enkelt kanal (13) hvorigjennom det hurtigutløsende sjikt avgis etterfulgt av det langsomtutløsende sjikt.

4. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det utbores to adskilte kanaler gjennom
veggen, en inn til hvert av de to sjikt.
5. Fremgangsmåte i samsvar med et av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at i de to sjiktdannende
blandinger innblandes det like eller forskjellige aktive midler.

FIG.1

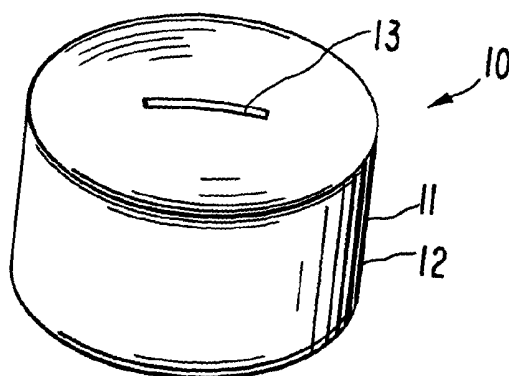


FIG.2

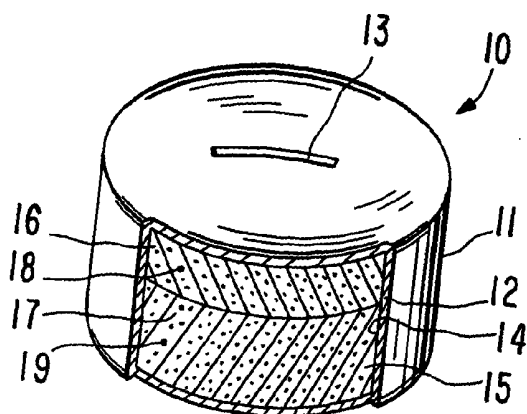


FIG.3

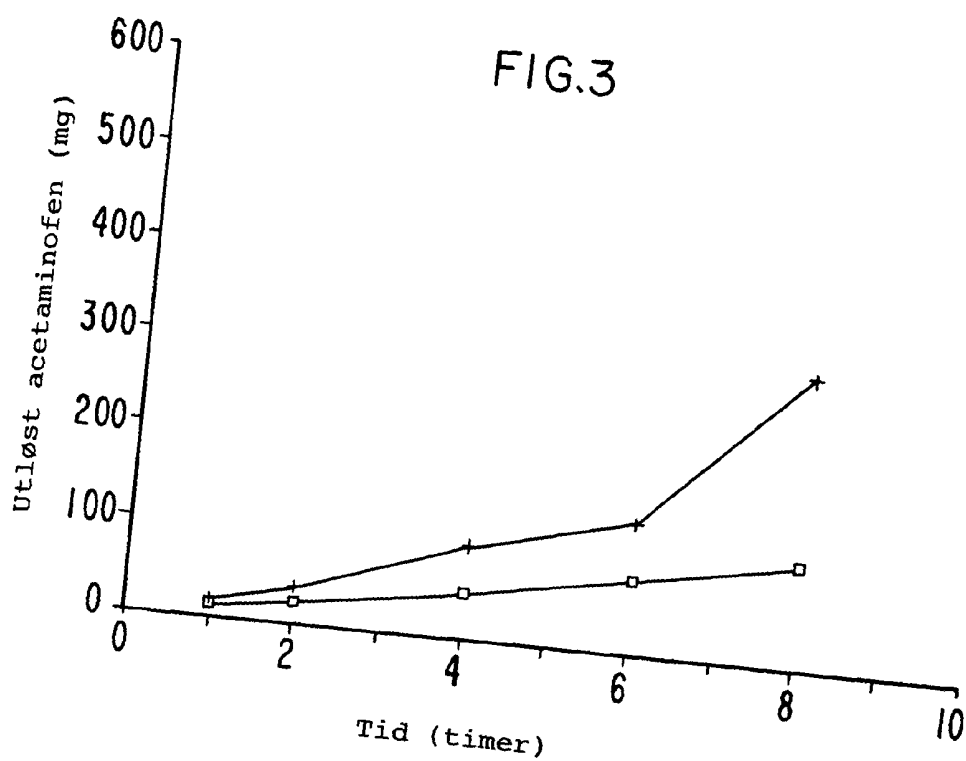


FIG.4

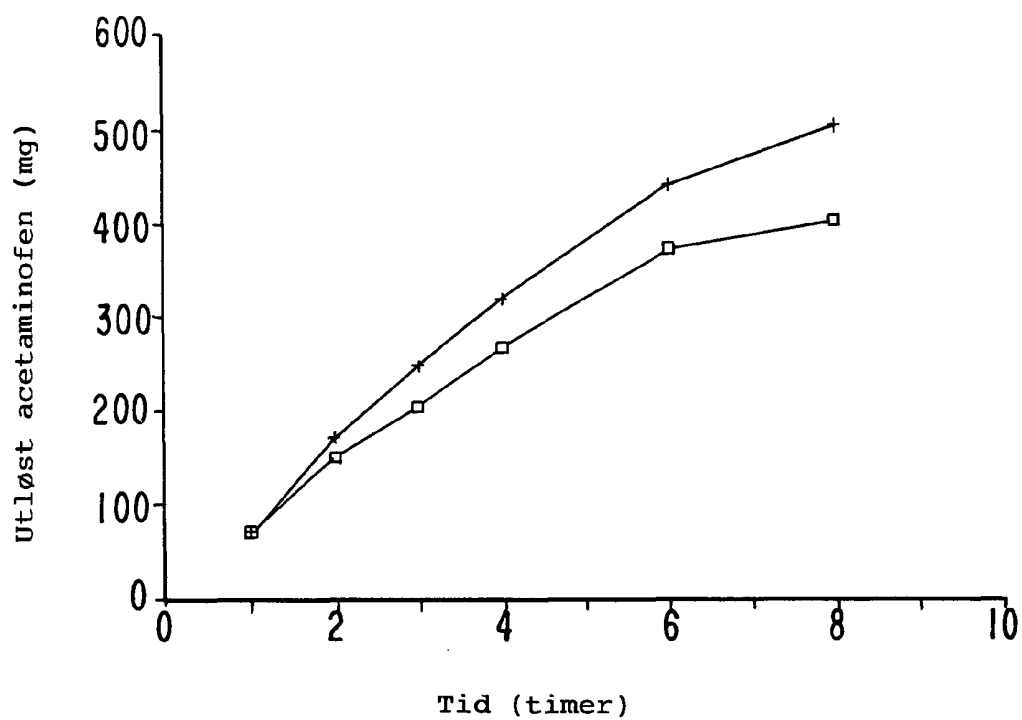


FIG.5

