



(12) PATENT

(11) 342381

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

## Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20081731	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.09.11 PCT/CA2006/001484
(22)	Inng.dag	2008.04.07	(85)	Videreføringsdag	2008.04.07
(24)	Løpedag	2006.09.11	(30)	Prioritet	2005.09.09, US, 60/715,162
(41)	Alm.tilgj	2008.04.07			
(45)	Meddelt	2018.05.14			
(73)	Innehaver	Angelini Labopharm, LLC, 202 Carnegie Center, Suite 107, Princeton, US-NY08540 NEW YORK, USA			
(72)	Oppfinner	Sonia Gervais, 420 Philippe Laperle, CA-QCH7L5E8 LAVAL, Canada Damon Smith, 2857 des Harfangs, CA-QCH4R3A5 ST-LAURENT, Canada Pauline Contamin, 5, rue de Moulin, FR-95420 MAGNY EN VEXIN, Frankrike Rachid Ouzerourou, 8201 Wilfred Pelletier, Apt. 103, CA-QCH1K1L8 ANJOU, Canada My Linh Ma, 2501 Robichaud, CA-QCH4K2V8 SAINT-LAURENT, Canada Miloud Rahmouni, 17739 Meloche, CA-QCH9J3P9 PIERREFONDS, Canada Angela Ferrada, 4540 Euclide-Bryan, Apt. 103, CA-QCH1X2H4 MONTREAL, Canada Fouzla Soulhi, 17 Westpark, CA-QCH9A2J5 DOLLARD-DES-ORMEAUX, Canada			
(74)	Fullmektig	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	<b>Trazodon-sammensetning for engang om dagen administrering samt anvendelse av denne</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	MOON C.A. ET AL.: 'Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice' CURR. MED. RES. OPIN. vol. 12, no. 3, 1990, pages 160 – 168, KASPER S. ET AL.: 'A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder' CURR. MED. RES. OPIN. vol. 21, no. 8, August 2005, pages 1139 – 1146, SALETU-ZYHLARZ G.M. ET AL.: 'Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients' NEUROPSYCHOBIOL. vol. 48, no. 4, 2003, pages 194 – 208, CA 2414349 A, CA 2433668 A, CA 2503361 A, CA 2503361 A, BROOKS D. ET AL.: 'Trazodone, a comparison of single night-time and divided daily dosage regimens' PSYCHOPHARMACOL. vol. 84, no. 1, 1984, pages 1 – 4, FABRE L.F.: 'Trazodone dosing regimen: experience with single daily administration' J. CLIN. PSYCH. vol. 51, no. SUPPL., September 1990, pages 23 - 26			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår en én gang pr. dag formulering av trazodon eller et trazodonderivat. Formuleringen inneholder trazodon eller et trazodonderivat og en kontrollert frigjørende eksipient, slik at når formuleringen administreres oralt, så vil trazodonet eller trazodonderivatet holdes på en terapeutisk plasmakonsentrasjon fra minst én time til minst 24 timer etter den første administreringen. Etter administrering vil den første terapeutiske virkningen skje i løpet av den første timen og varer i minst 24 timer. Denne terapeutiske effekten forblir relativt og i alt vesentlig stabil for den gjenværende perioden på 24 timer. Formuleringene kan brukes for å behandle depresjon og/eller søvnlidelser.

## Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelsen angår det antidepressive medikamentet trazodon, og mer spesielt en engangsdaglig formulering av trazodon og dens anvendelse for å behandle depresjon og visse søvnlidelser. Oppfinnelsen er definert i patentkravene.

5

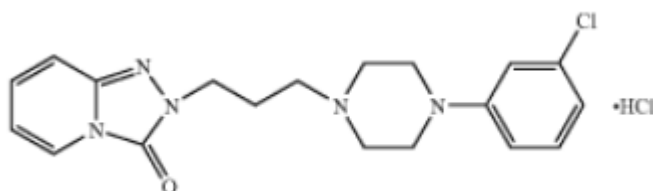
## Bakgrunn for oppfinnelsen

Trazodon er en serotonin-2-reseptorantagonist/gjenopptakshemmer som også senker de ekstracellulære gamma-amino-smørsyre (GABA)-nivåene i hjernebarken, ved å blokkere 5-hydroksytryptamin<sub>2A</sub> (5-HT<sub>2A</sub>)-reseptorene. Denne senkningen følges av en økende frigjøring av (5-HT). Høye doser av trazodon hemmer 5-HT-transport, og denne opptakshemmingen resulterer i en ytterligere økning av 5-HT-nivåene. Det er antatt at denne dobbeltmekanismen er ansvarlig for trazodonets antidepressive egenskaper. Videre forklarer denne interaksjonen mellom de GABA-ergiske og serotoninergiske systemene dets sedative og angstdempende egenskaper.

Trazodon er derfor en psykoaktiv forbindelse med sedative og antidepressive egenskaper. Det blir raskt absorbert fra den øvre del av tynntarmen og blir omfattende metabolisert etter oral administrering. Midlet blir vanligvis brukt for å lindre symptomer på depresjon, så som tristhet, følelse av å være verdiløs eller skyld, tap av interesse for daglige aktiviteter, appetittforandringer, tretthet, tanker om død og selvmord og søvnløshet. Trazodon kan derfor også brukes for andre formål, og detaljer om dette er godt beskrevet innenfor den medisinske litteratur.

20

Trazodon er et triazolopyridinderivat med formelen



som er vist i sin normalt brukte hydrokloridform. Fremstilling av denne forbindelse ble først beskrevet i US patent nr. 3 381 009 utstedt i 1968 til G. Palazzo et al.

25

Løseligheten av trazodon er pH-avhengig og har en pK<sub>a</sub>-verdi på 6,74 i vann. Som et resultat av dette er trazodon sterkt løselig i sure media (f.eks. av den type som forefinnes i magesekken og den øvre del av tynntarmen), dvs. når det forefinnes under sin pK<sub>a</sub>-verdi. I motsetning til dette, når det er over sin pK<sub>a</sub>-verdi, så er dets løselighet meget lav, f.eks. under de nøytrale og basiske betingelser som foreligger i den nedre del av tynntarmen. Slik uløselighet har selvsagt en effekt på dets oppløsning og derfor for medikamentets tilgjengelighet for absorpsjon i den nedre del av tynntarmen. Disse egenskapene har selvsagt hindret utviklingen av lengevirkende (f.eks. i mer enn 8 timer) former av trazodon, som i alt vesentlig krever ensartet absorpsjon i hele tarmkanalen, da spesielt absorpsjon under passasje

35

både gjennom den øvre og nedre del av tynntarmen. Som med mange medikamenter blir trazodon normalt foreskrevet i en form for umiddelbar frigjøring som skal tas to ganger (BID) eller tre ganger (TID) pr. dag, med alle de ulemper dette medfører. Således vil f.eks. BID- eller TID-dosering med former for umiddelbar frigjøring av trazodon resultere i konsentrasjoner av medikamentet i blodet som ikke forblir innenfor det såkalte terapeutiske vinduet, og som derfor er assosiert med høyere risiko for doserelaterte bivirkninger i forbindelse med høye nivåer, eller lavere virkningsgrad når konsentrasjonen synker til lave nivåer. I tillegg vil multiple daglige doser føre til flere perioder med sløvhet eller søvnighet utover dagen, som er assosiert med trazodontoppkonsentrasjoner, noe som forekommer umiddelbart etter administrering.

Som et resultat av dette er det et behov for engangs (OAD)-formuleringer av trazodon som fra en enkelt tablett raskt oppnår og opprettholder stabile, effektive konsentrasjoner over 24 timer eller mer, og som har en pH-uavhengig frigjøringsprofil, slik at trazodonet blir jevnt eller ensartet absorbert i alt vesentlig i hele den øvre og nedre del av tynntarmen, noe som reduserer frekvensen og graden av bivirkninger, så som sløvhet eller søvnighet i løpet av dagen.

### **Beskrivelse av oppfinnelsen**

Oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk depotsammensetning for engangsdaglig oral administrering av trazodon eller et derivat av dette. Sammensetningen omfatter fra ca. 15 til ca. 60 vekt% trazodon eller et derivat av denne, valgt fra farmasøytisk akseptable salter og estere, og fra ca. 15 vekt% til ca. 85 vekt% av et eksipiens for kontrollert frigjøring, der eksipiensen for kontrollert frigjøring omfatter en tverrbundet høyren amylosestivelse. Når sistnevnte blir administrert et pattedyr, f.eks. en person, så vil trazodonet eller et derivat av dette oppnå en effektiv plasmakonsentrasjon fra i det minste ca. 1 time til ca. 24 timer etter den opprinnelige administreringen. Under visse omstendigheter vil eksipiensen for kontrollert frigjøring gi en i alt vesentlig pH-uavhengig kontrollert frigjøring av trazodonet eller et derivat av dette, slik at trazodonet eller dets derivat kan absorberes under passasjen både i de øvre og de nedre deler av fordøyelseskanalen.

Depotformuleringene gir en plasmakonsentrasjon av trazodon eller trazodonderivater i minst 24 timer som effektivt behandler, f.eks. lindrer, ett eller flere av symptomene på depresjon. I en annen utførelse vil depotformuleringene tilveiebringe effektive mengder av trazodon eller et derivat av dette for behandling av søvnlidelser, f.eks. å bedre søvnstrukturen.

Eksipiensen for vedvarende frigjøring kan gi en terapeutisk effektiv plasmakonsentrasjon av trazodon eller trazodonderivater som i alt vesentlig forblir konstant mellom ca. 50 ng/ml og ca. 3000 ng/ml i en periode som strekker seg fra ca. 1 time etter inntak til minst ca. 24 timer. Plasmakonsentrasjonene er typisk avhengig av den dosen som administreres. I én utførelse vil f.eks. en farmasøytisk

depotsammensetning som beskrevet her, inneholde ca. 150 mg trazodonhydroklorid. En slik formulering gir en effektiv plasmatazodonkonsentrasjon i minst ca. 1 time til ca. 24 timer etter den opprinnelige administreringen, på mellom ca. 150 ng/ml til ca. 500 ng/ml. I en annen utførelse vil den farmasøytiske depotsammensetningen inneholde ca. 300 mg trazodonhydroklorid. En slik formulering vil gi en effektiv plasmatazodonkonsentrasjon i minst ca. 1 time til ca. 24 timer etter den opprinnelige administreringen, på mellom ca. 300 ng/ml til ca. 1000 ng/ml.

I visse utførelser vil den farmasøytiske depotsammensetningen omfatte fra ca. 15 til ca. 60 vekt% trazodon eller et derivat av dette, og fra ca. 15 til ca. 85 vekt% av et eksipiens for kontrollert frigjøring. I andre utførelser vil sammensetningen omfatte fra ca. 20 % til ca. 50 vekt% trazodon og fra ca. 20 % til ca. 50 vekt% av eksipiensen for kontrollert frigjøring. F.eks. kan sammensetningen omfatte fra ca. 35 % til ca. 50 vekt% trazodon og fra ca. 15 % til ca. 50 vekt% av eksipiensen for kontrollert frigjøring.

Det er underforstått at en rekke forskjellige eksipienser kan brukes i den foreliggende oppfinnelsen. I én utførelse vil frigjøringsmidlet for kontrollert frigjøring omfatte tverrbundet høyren amylosestivelse. I visse utførelser vil den tverrbundne høyrene amylosestivelsen være tverrbundet med fosforoksyklorid, og/eller omfatte hydroksypropylsidekjeder. I visse utførelser vil den tverrbundne høyrene amylosestivelsen omfatte fra ca. 65 % til ca. 75 vekt% amylose, og være tverrbundet med fosforoksyklorid. En foretrukket tverrbundet, høyren amylosestivelse som kan brukes ved praktisk gjennomføring av den foreliggende oppfinnelsen, selges under varemerket CONTRAMID<sup>®</sup> tverrbundet, høyren amylosestivelse, som er kommersielt tilgjengelig fra Labopharm, Inc., Laval, Canada.

I tillegg kan den farmasøytiske sammensetningen for vedvarende frigjøring eventuelt inkludere én eller flere andre farmasøytiske additiver. Eksempler på slike additiver inkluderer bindemidler (f.eks. hydroksypropylmetylcellulose), løselighetsgjørende midler (f.eks. povidon eller cetyl-pyridinumklorid), surgjøringsmidler (f.eks. alginsyre), poredannende midler (f.eks. sukrose), smøremidler (f.eks. natriumstearyl fumarat) og glidemidler (f.eks. kolloidalt silisiumdioksid).

I én utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for vedvarende frigjøring som omfatter fra ca. 20 til ca. 50 vekt% trazodonhydroklorid, ca. 20-50 vekt% tverrbundet høyren amylosestivelse og fra ca. 10 % til ca. 20 vekt% hydroksypropylmetylcellulose, og fra ca. 0 til ca. 5 vekt% cetyl-pyridinumklorid, ca. 0 % til ca. 20 vekt% alginsyre, ca. 1 % til ca. 5 vekt% natriumstearyl fumarat, og opptil 1 vekt% kolloidal silisiumdioksid.

Den farmasøytiske sammensetningen for vedvarende frigjøring kan formuleres i forskjellige former, så som tabletter og kapsler som er egnet for oral administrering.

- I én utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en kapsel som omfatter 300 mg trazodon. En slik kapsel kan administreres for administrering før leggetid. En slik formulering vil raskt indusere søvnighet etter oral administrering, men gir i alt vesentlig ingen sløvhet hos pasienten i ca. 8 timer etter oral administrering sammenlignet med
- 5 gjentatt administrering av en trazodonsammensetning med umiddelbar frigjøring.
- Oppfinnelsen tilveiebringer en enhetsdose av en farmasøytisk sammensetning for vedvarende frigjøring for én gang pr. dag oral administrering av 300 mg trazodonhydroklorid, og som omfatter fra ca. 20 % til ca. 40 vekt% av et eksipiens for kontrollert frigjøring, som når det inntas oralt, vil gi et areal under
- 10 konsentrasjons-tidskurven som i alt vesentlig er ekvivalent til den kommersielt tilgjengelige daglige dosen av tre 100 mg sterke trazodonhydrokloridtabletter, hvor de tre tablettene administreres i løpet av 24 timer. Oppfinnelsen tilveiebringer også en enhetsdose av en farmasøytisk sammensetning for vedvarende frigjøring for én
- 15 gang pr. dag oral administrering av 150 mg trazodonhydroklorid, som inneholder fra ca. 30 % til ca. 50 vekt% av et eksipiens for kontrollert frigjøring, som når det inntas oralt, så vil sammensetningen gi et areal under konsentrasjons-tidskurven som i alt vesentlig er ekvivalent til den kommersielt tilgjengelige daglige dosen på tre 50 mg sterke trazodonhydrokloridtabletter, hvor de tre tablettene administreres i løpet av 24 timer.
- 20 Oppfinnelsen omfatter i tillegg anvendelse av en farmasøytisk depotsammensetning ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for å behandle depresjon ved å administrere én gang pr. dag til en person som har behov for et antidepressivt middel. Sammensetningen kan administreres før leggetid.
- Oppfinnelsen omfatter i tillegg anvendelse av en farmasøytisk depotsammensetning
- 25 ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for å bedre søvnstrukturen hos en person som har behov for dette, der sammensetningen administrere én gang daglig. Sammensetningen blir fortrinnsvis administrert før leggetid.
- Kort beskrivelse av tegningene**
- Oppfinnelsen er illustrert, men er ikke begrenset av de vedlagte tegningene, hvor
- 30 Fig. 1 er et diagram som illustrerer in vitro oppløsningsprofilen for en første 300 mg trazodon OAD-formulering;
- Fig. 2 er et diagram som illustrerer plasmatazodonkonsentrasjonen avledet fra en enkelt tablett av den første 300 mg trazodon OAD-formuleringen, som en funksjon av tiden ved administrering til et menneske;
- 35 Fig. 3 er et diagram som illustrerer in vitro oppløsningsprofilen for en annen 300 mg trazodon OAD-formulering;
- Fig. 4 er et diagram som illustrerer plasmatazodonkonsentrasjonen avledet fra en enkelt tablett av en annen 300 mg trazodon OAD-formulering som en funksjon av tiden ved administrering til et menneske;

Fig. 5 er et diagram som illustrerer in vitro oppløsningsprofilen for en 150 mg trazodon OAD-formulering; og

Fig. 6 er et diagram som illustrerer plasmatazodonkonsentrasjonen avledet fra en enkel tablett av en 150 mg trazodon OAD-formulering som en funksjon av tiden ved administrering til et menneske.

### Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnelsen er delvis basert på oppdagelsen at det er mulig å formulere én gang pr. dag formuleringer av trazodon eller et trazodonderivat, som gir en plasmakonsentrasjon av den aktive bestanddelen som i alt vesentlig er stabil fra ca. 1 time til ca. 24 timer, og som er effektiv ved behandling, f.eks. å lindre ett eller flere symptomer på depresjon. Denne oppdagelsen var relativt overraskende, for selv om løseligheten av trazodon er pH-avhengig, og synker raskt ved høyere pH-verdier av den type som finnes i den nedre del av fordøyelseskanalen, så har en funnet at det er mulig å tilveiebringe terapeutisk stabile og/eller effektive konsentrasjoner av trazodon i blodstrømmen i minst 24 timer uavhengig av pH-forandringene fra den øvre til den nedre del av fordøyelsessystemet.

Oppfinnelsen tilveiebringer således en farmasøytisk depotsammensetning for én gang pr. dags oral administrering av trazodon eller et derivat av dette. Sammensetningen omfatter fra ca. 15 til ca. 60 vekt% trazodon eller et derivat av dette, og fra ca. 15 til ca. 85 vekt% av et eksipiens for kontrollert frigjøring. Sistnevnte når det administreres oralt til et pattedyr, f.eks. en person, så vil det tilveiebringe og/eller opprettholde en effektiv plasmakonsentrasjon av trazodonet eller et derivat av dette, f.eks. en terapeutisk effektiv plasmakonsentrasjon fra minst ca. 1 til ca. 24 timer etter den første administreringen for behandling av depresjon. Videre er det mulig å bruke den samme eller lignende formuleringer for å behandle søvnlidelser, f.eks. for å bedre søvnstrukturen. Eksipiensen for kontrollert frigjøring når dette administreres et pattedyr, f.eks. en person, så vil det være mulig å oppnå en effektiv plasmakonsentrasjon av trazodonet eller et derivat av dette for å behandle en søvnlidelse. En slik formulering vil raskt (f.eks. i løpet av 1 time) inducere innsøvning etter oral administrering, men ikke desto mindre ikke tilveiebringe noen sløvhet hos pasienten i løpet av 8 timer etter oral administrering, sammenlignet med gjentatt administrering av trazodonsammensetninger for umiddelbar frigjøring.

De formuleringer som her er beskrevet gir en rask stigning av plasmakonsentrasjonene av den aktive bestanddelen, og disse forblir relativt stabile i minst 24 timer eller mer. Plasmakonsentrasjonen mellom 1 time og 24 timer forblir innenfor 45 % av den midlere plasmakonsentrasjonen, mer foretrukket mellom ca. 30 % av den midlere plasmakonsentrasjonen, og mest foretrukket mellom ca. 15 % av den midlere plasmakonsentrasjonen. I visse formuleringer etter en første rask frigjøring av trazodon eller trazodonderivat i løpet av 1 time etter inntak, så vil

trazodonet eller trazodonderivatet frigjøres in vivo med en ca. nulte ordens kinetikk i minst 24 timer, noe som fører til platåplasmakonsentrasjoner. I disse formuleringene vil den effektive plasmakonsentrasjonen fra trazodonformuleringen i alt vesentlig holde seg konstant fra ca. 1 time etter inntak, og kan være mellom ca. 5 60 ng/ml til ca. 3000 ng/ml, mellom ca. 150 ng/ml og 1500 ng/ml, mellom ca. 600 ng/ml og 1300 ng/ml, mellom ca. 500 ng/ml og 1200 ng/ml, eller mellom ca. 300 ng/ml og 650 ng/ml i minst ca. 24 timer etter oral administrering.

De formuleringer som her er beskrevet vil gi en stabil tilstand, f.eks. i gjennomsnitt i en normal befolkningsgruppe, etter ca. den fjerde administreringen. Topp-til-bunn 10 forholdet som er tilveiebrakt av slike formuleringer i en stabil tilstand, vil være fra ca. 60 % til ca. 100 %.

De trazodonformuleringer for vedvarende frigjøring som her er beskrevet, vil kunne ha effektive plasmakonsentrasjoner som er bioekvivalente med hensyn til AUC (areal under kurven) til en formulering for umiddelbar frigjøring som f.eks. 15 administreres to eller tre ganger daglig. AUC er en matematisk beregning som bedømmer kroppens totale eksponering over tid for et gitt medikament, og refererer seg til arealet under kurven som er frembrakt ved å avsette medikamentkonsentrasjonen over tid. AUCs brukes som en retningslinje for doseringsregimer og sammenligner biotilgjengeligheten for forskjellige 20 medikamentformuleringer i kroppen.

De formuleringer som her er beskrevet er spesielt brukbare for levering av trazodon og trazodonderivater. Derivater inkluderer farmasøytisk akseptable 25 formedikamenter, metabolitter, salter og estere, eller lignende av trazodon. Begrepet "farmasøytisk akseptable salter" er f.eks. velkjent innenfor den farmasøytiske industri, og refererer seg til relativt ikke-toksiske, organiske og uorganiske syreaddisjonssalter av forbindelser, og inkluderer f.eks. de som forekommer i sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en foretrukket utførelse så er den aktive bestanddelen i formuleringen trazodonhydroklorid.

En sammensetning ifølge oppfinnelsen kan inkludere trazodon eller dets derivater 30 og et eksipiens for kontrollert frigjøring. I visse utførelser vil de her beskrevne sammensetninger inkludere mer enn ca. 15 % trazodon eller dets derivater pr. vekt, f.eks. fra ca. 15 % til ca. 60 %, eller mellom ca. 20 % og ca. 60 %, eller mellom ca. 20 % og ca. 55 vekt%. I andre utførelser kan de her beskrevne sammensetninger inkludere mer enn ca. 15 vekt% av eksipiensen for kontrollert frigjøring, f.eks. 35 mellom ca. 15 og ca. 85 %, eller ca. 20 og ca. 85 %, eller ca. 20 % og ca. 60 %, eller ca. 20 % og ca. 50 %, eller ca. 30 til ca. 50 %. Sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis fra ca. 20 % til ca. 50 vekt%, mer foretrukket fra ca. 25 til ca. 50 vekt% trazodon eller et trazodonderivat, og fra 20 % til 50 vekt%, mer foretrukket fra ca. 25 til ca. 50 vekt% av et eksipiens for 40 kontrollert frigjøring. I en spesiell utførelse angår oppfinnelsen en sammensetning

som omfatter fra ca. 25 til ca. 50 % trazodonhydroklorid pr. vekt, og fra ca. 30 til ca. 50 % av en tverrbundet høyren amylosestivelse slik det er beskrevet her.

5 Et praktisk eksempel på en farmasøytisk depotsammensetning ifølge oppfinnelsen, er en som inneholder 150 mg trazodonhydroklorid. Denne formuleringen vil kunne gi en effektiv plasmakonsentrasjon, fortrinnsvis i området fra ca. 150 ng/ml til 500 ng/ml fra ca. 1 til ca. 24 timer etter den første administreringen. Et annet praktisk eksempel er en sammensetning som inneholder 300 mg trazodonhydroklorid. Denne formuleringen vil kunne gi en plasmatazodonkonsentrasjon, fortrinnsvis i området fra ca. 300 ng/ml til 1000 ng/ml. Det er selvsagt underforstått at andre

10 sammensetninger ifølge oppfinnelsen vil kunne fremstilles med forskjellige mengder av trazodon eller dets derivater med tilsvarende varierende plasmakonsentrasjoner som f.eks. kan variere fra ca. 50 ng/ml til ca. 3000 ng/ml.

Eksipiensene for kontrollert frigjøring som anvendes ifølge den foreliggende oppfinnelsen vil i høy grad kunne variere, noe som tør være velkjent, forutsatt at

15 formuleringen inkluderer et eksipiens som har den forønskede terapeutiske virkning og/eller tilveiebringer en pH-uavhengig levering av trazodon eller et trazodonderivat. Eksipiensen for kontrollert frigjøring inkluderer tverrbundet høyren amylosestivelse og eventuelt andre eksipienser for kontrollert frigjøring som er velkjente innen den farmasøytiske industri.

20 I én utførelse vil eksipiensen for kontrollert frigjøring omfatte en tverrbundet høyren amylosestivelse, f.eks. hvor nevnte tverrbundet, høyrene amylosestivelse er tverrbundet med fosforoksyklorid, og/eller omfatter hydroksypropylsidekjeder. I visse utførelser vil nevnte tverrbundne høyrene amylosestivelse omfatte fra ca. 65 til ca. 75 vekt% amylose og er tverrbundet med fosforoksyklorid. Et egnet eksipiens er blitt utviklet av og er kommersielt tilgjengelig fra Labopharm, Inc., Laval,

25 Canada under varemerket CONTRAMID®. Syntesen av CONTRAMID®-eksipiensen er f.eks. beskrevet i US patent nr. 6 607 748. Sammensetninger som er beskrevet her kan inkludere nevnte tverrbundne høyrene amylosestivelse sammen med ett eller flere ytterligere eksipienser for kontrollert frigjøring.

30 Tverrbinding av stivelse er en meget anvendbar fremgangsmåte for å modifisere stivelse. Vanligvis blir stivelsesgranulatene tverrbundet for å øke pastaens resistens mot skjær eller varme. Slike kjemisk tverrbundne stivelser har en ønskelig glatt tekstur og har viskositetsstabilitet gjennom alle bearbeidingsoperasjoner og gjennom en normal holdbarhet. I visse utførelser kan den tverrbundne høyrene amylosestivelsen som beskrevet her, kunne gelatineres etter tverrbinding. I en

35 foretrukket utførelse kan den tverrbundne høyrene amylosestivelsen være underkastet ytterligere kjemisk modifikasjon (f.eks. hydroksypropylering) før gelatinerings.

Tverrbinding av høyren amylosestivelse kan utføres ifølge velkjente

40 fremgangsmåter. F.eks. kan tverrbinding av amylose utføres på den måten som er



- beskrevet i Matescu [BIOCHEMIE 60: 535-537 (1978)] ved å reagere amylose med epiklorhydrin i et alkalisk medium. På samme måte kan stivelse også tverrbindes med en reagens valgt fra gruppen bestående av epiklorhydrin, adipinsyreanhydrid, natriumtrimetafosfat og fosforoksyklorid eller andre tverrbindingsmidler som
- 5 inkluderer, men som ikke begrenset til 2,3-dibrompropanol, lineærblandede anhydrider av eddiksyre og di- eller tribasiske karboksylsyrer, vinylsulfon, diepoksider, cyanurinklorid, heksahydro-1,3,5-diakryliol-s-triazin, heksametylendiisocyanat, toluen, 2,4-diisocyanat, N,N-metylenbisakrylamid, N,N-bis (hydroksymetyl) etylenurea, blandet karbon-karboksylsyreanhydrid, 10 imidazolider av karbon og polybasiske karboksylsyrer, imidazoliumsalter av polybasiske karboksylsyrer og guanidinderivater av polykarboksylsyrer. De anvendte reaksjonsbetingelser vil variere med den type og den mengde av tverrbindingsmidlet som anvendes, så vel som grunnkonsentrasjonen, mengden og typen av stivelse.
- 15 Det er antatt at stivelser som inneholder mer enn ca. 40 % vekt/vekt amylose kan brukes for å fremstille nevnte tverrbundne høyrene amylosestivelse, f.eks. erte- og rynkeertestivelse, bønnestivelse, hybrider eller genetisk modifisert tapioka eller potetstivelse, eller enhver annen stivelse som kommer fra røtter, rotknoller eller korn. Det er foretrukket å bruke som basismateriale høyren amylosestivelse som 20 inneholder ca. 70 vekt%/vekt% amylose. Det er f.eks. mulig å bruke den amylosestivelsen som selges under varemerket Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.).
- En har oppdaget at ved å kombinere trazodon eller et trazondonderivat med et eksipiens for kontrollert frigjøring, f.eks. tverrbundet amylosestivelse (f.eks. 25 CONTRAMID<sup>®</sup>, tverrbundet høyren amylosestivelse), trazodon, som er pH-følsom med en pKa-verdi på ca. 6,74, frigjøres og absorberes, ikke bare i den øvre del av tarmkanalen, hvor pH er under pKa-verdien for trazodon (hvor trazodon er løselig), men også i den nedre del av tarmkanalen, hvor nevnte pH-verdi er over trazodonets pKa-verdi (hvor trazodon er dårlig løselig), hvorved det er mulig å opprettholde en 30 stabil plasmakonsentrasjon i blodet under hele gjennomgangen i fordøyelsessystemet. Til dags dato så er det, så vidt det vites, ingen én gang pr. dags formulering som inkluderer et pH-avhengig aktivt middel blitt foreslått eller utformet for en sammensetning som har den farmakokinetiske profilen som er beskrevet her.
- 35 Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også omfatte andre farmasøytisk akseptable additiver. Slike additiver kan f.eks. inkludere sukre, så som laktose, glukose og sukrose; andre stivelser så som maisstivelse og potetstivelse; cellulose og dets derivater, så som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og celluloseacetat; pulverisert tragant, malt; gelatin; talkum, glykoler så som 40 propylenglykol; polyoler så som glyserin, sorbitol, mannitol og polyetylglykol; estere så som etyloleat og etyllaurat; agar, buffere, så som magnesiumhydroksid og

aluminiumhydroksid, alginsyre og andre ikke-toksisk forenlige stoffer som vanligvis anvendes i farmasøytiske formuleringer. Slike additiver kan også inkludere fargestoffer.

5 Den sammensetningen som er beskrevet her kan f.eks. inkludere enhver av en blanding av et bindemiddel, et løsningshjelpemiddel, et surgjørende middel, et poredannende middel, et smøremiddel, et glidemiddel og lignende, noe som tør være velkjent for personer med faglig innsikt. Foretrukne farmasøytiske additiver som blir brukt for å tilveiebringe en sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen, kan f.eks. inkludere bindemidler som f.eks. inkluderer  
10 hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose, metylcellulose, dikalsiumfosfat, kalsiumfosfat, mikrokrystallinsk cellulose eller lignende, løselighetsgjørende midler som f.eks. inkluderer povidoncetylpyridinumklorid og lignende, surgjøringsmidler som f.eks. inkluderer alginsyre, sitronsyre, ravsyre, gallesyre eller lignende, poredannende midler som f.eks.  
15 inkluderer sukrose, laktose, mannitol og lignende, smøremidler som f.eks. inkluderer natriumstearylfumarat, magnesiumstearat, kalsiumstearat, stearinsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer eller lignende og/eller glidemidler, som f.eks. kan inkludere kolloidal silisiumdioksid, talkum eller lignende. Andre additiver som er velkjente innenfor den farmasøytiske industri kan selvsagt inkluderes i  
20 sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen uten at man derved forlater oppfinnelsens intensjon og omfang.

Sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan f.eks. inneholde fra ca. 20-50 vekt% trazodonhydroklorid, ca. 20-50 vekt% tverrbundet høyren amylosestivelse (f.eks. CONTRAMID® tverrbundet høyren amylosestivelse), ca.  
25 10-25 vekt% hydroksypropylmetylcellulose, fra ca. 0 til ca. 10 vekt% cetylpyridinumklorid, ca. 0-20 vekt% alginsyre, ca. 1-5 vekt% natriumstearylfumarat og opptil ca. 1 vekt% kolloidal silisiumdioksid.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen vil normalt være fremstilt i form av en tablett. Skjønt tablettene kan tilpasses en rekke forskjellige former slik det er  
30 velkjent innenfor den farmasøytiske industri, så er det foretrukket at tablettene er rund. Slike tabletter kan fremstilles ved å anvende forskjellige typer stanseverktøy av velkjent type. I visse utførelser kan tablettene være belagt, f.eks. med et belegg som inneholder et fargestoff. Egnede belegg inkluderer f.eks. vandige filmbeleggende polymerer så som polyvinylalkohol, talkum, makrogol og lignende  
35 og blandinger av disse. Egnede fargestoffer inkluderer f.eks. jernoksider, forskjellige lakktyper, naturlige fargestoffer og andre fargestoffer av den type som anvendes innenfor den farmasøytiske industri.

Som et eksempel på en formuleringsprotokoll for å fremstille en 5 kg porsjon av en formulering for vedvarende frigjøring, så blir CONTRAMID®-eksipiensen,  
40 hydroksypropylmetylcellulose, trazodon HCl og natriumstearylfumarat individuelt

oppveid og siktet gjennom et 30 mesh filter. Kolloidal silisiumdioksid blir veid og på forhånd blandet med CONTRAMID<sup>®</sup>, siktet gjennom et 30 mesh filter og så blandet i fra 10-30 sek., f.eks. i 15 sek., for derved å få fremstilt en forblanding. Hydroksypopylmetylcellulose, trazodon og den nevnte forblandingen av

5 CONTRAMID<sup>®</sup> og kolloidalt silisiumdioksid blir så blandet i fra 5-10 min., f.eks. 7 min., for å gi en homogen blanding. En mindre del av denne blandingen blandes med natriumstearylfulmaratet og blandes i fra 20-60 sek., f.eks. 30 sek. Den resulterende natriumstearylfulmaratblanding blir tilsatt den gjenværende del av hovedblandingen, og sluttblandingen blir så blandet i fra 2-6 min., f.eks. 4 min.

10 Denne endelige blanding blir så presset til tabletter ved å bruke et kompresjonstrykk på 27 kN. Tablettene blir så formet ved hjelp av et standard konkavt stansesempel.

En dose for én gang pr. dag administrering kan inneholde fra 25 mg til 600 mg trazodon eller et trazodonderivat. Typiske doser for én gang pr. dag administrering inkluderer 150 mg eller 300 mg trazodon eller et trazodonderivat, skjønt denne

15 mengden vil variere innenfor vide grenser avhengig av behovet og de spesifikke behandlingsregimer som foreskrives av den behandlende legen. F.eks. vil dosen av enhver sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kunne variere avhengig av pasientens symptomer, alder og kroppsvekt, type og grad av den lidelsen som skal behandles eller forebygges, administrasjonsmåten og formen på den

20 foreliggende sammensetningen. Doser av sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan lett bestemmes ved hjelp av teknikk som er kjent for personer med faglig innsikt, eller som beskrevet her. Det nøyaktige tidspunktet for administrering og mengden av en spesiell sammensetning som vil gi den mest effektive

25 behandlingen for en gitt pasient, vil være avhengig av sammensetningens aktivitet, dens farmakokinetikk og biotilgjengelighet, pasientens fysiske tilstand (inkludert alder, kjønn, sykdomstype og utviklingstrinn, generell fysisk tilstand og respons på en gitt dose og type av medisin), administrasjonsmåten og lignende. De retningslinjer som her er angitt kan brukes for å optimalisere behandlingen, f.eks. for å bestemme optimalt tidspunkt og/eller mengde når det gjelder administrering,

30 og vil vanligvis ikke kreve mer enn en vanlig rutineeksperimentering bestående av en kontroll av pasienten og en eventuell justering av dosen og/eller tidspunkt for administrering.

De resulterende formuleringene har in vitro profiler, fortrinnsvis som beskrevet i eksemplene 1 og 3 i det etterfølgende. In vitro frigjøringsprofilene ble målt som

35 følger. Kort beskrevet blir frigjøringshastighetene bestemt ved å bruke en U.S.P. padlemetode (apparatypen er som beskrevet i U.S.P. XXVI) med 150 omdreinger pr. min. ved  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , i 900 ml hydroklorid/natriumklorid pH 1,2 løsning (sur tilstand) fulgt etter 1 time av 900 ml natriumfosfatmonobasisk buffer, pH 6,0 (buffertilstand). I visse utførelser har formuleringen frigjøringskinetikk ved hjelp av

40 hvilken når de testes ved den foregående metoden, hvor ikke mer enn ca. 30 % av den aktive bestanddelen blir frigjort i løpet av 1 time etter at eksperimentet er

startet, ca. 35-60 % av den aktive bestanddelen blir frigjort i løpet av 6 timer, og ikke mer enn ca. 80 % av den aktive bestanddelen blir frigjort i løpet av 12 timer, og/eller ikke mer enn ca. 80 % av den aktive bestanddelen blir frigjort i løpet av 24 timer.

- 5 Sammensetningene som her er beskrevet er spesielt brukbare for behandling av depresjon, lidelser som er assosiert med depresjon og søvnlidelser. Et pattedyr som lider av depresjon kan følgelig administreres én gang pr. dag (f.eks. ved leggetid) med en trazodonformulering som definert ovenfor. Et pattedyr som skal behandles ved hjelp av den foreliggende fremgangsmåten kan således enten være et menneske  
10 eller et dyr.

- De sammensetninger som her er beskrevet kan også brukes for å behandle pasienter som har vanskelighet for å sovne og/eller som har avbrutt søvnstruktur, f.eks. avbrutt ikke-REM/REM-tilstand og syklisk infrastruktur når det gjelder søvn. I enkelte utførelser vil formuleringer som beskrevet her, frigjøre en terapeutisk  
15 effektiv del av trazodon i løpet av 1 time etter oral administrering og således raskt inducere innsovning, men uten å gi i alt vesentlig ingen sløvheter eller dørskhet hos en pasient i løpet av 8 timer etter oral administrering sammenlignet med gjentatt administrering av en trazodonsammensetning med umiddelbar frigjøring. Slike formuleringer vil således redusere uønsket søvnighet i de våkne timene eller i løpet  
20 av dagen.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert ved hjelp av de følgende eksempler som utelukkende er gitt for å illustrerende formål.

#### EKSEMPLER

##### Eksempel 1

- 25 En første 300 mg trazodonholdig depotformulering (betegnet formulering 1) ble fremstilt med den sammensetning som er angitt i tabell 1.

Tabell 1 - Formulering 1

Bestanddel	Tablett (mg)	Tablett %
CONTRAMID®-eksipiens	200	32,7
Trazodon HCl	300	49,0
Hydroksypropylmetylcellulose K100M	100	16,3
Kolloidal silisiumdioksid	3	0,5
Natriumstearylfumarat	9	1,5
Totalt	612	100

In vitro frigjøringskinetikken for denne formuleringen ble målt ved å bruke U.S.P. padlemetoden (apparattype II som beskrevet i U.S.P. XXVI) med 150 omdreininger pr. min., ved  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , i 900 ml hydroklorid/natriumklorid pH 1,2 løsning (syretilstand) fulgt etter 1 time med 900 ml av natriumfosfatmonobasisk buffer, pH 6,0 (buffertilstand). Denne formuleringen når den ble testet ved den foregående fremgangsmåten, hadde en in vitro frigjøringsprofil hvor ikke mer enn ca. 30 % av den aktive bestanddelen ble frigjort 1 time etter at eksperimentet var startet, ca. 35-55 % av den aktive bestanddel ble frigjort i løpet av 6 timer, ikke mer enn 80 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 12 timer, og ikke mer enn 80 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 24 timer.

I tillegg ble formuleringen testet in vivo. Farmakokinetikken for denne formuleringen ble sammenlignet med de til de kommersielle produktene Trittico<sup>®</sup> AC 150 mg CR-tabletter gitt BID, og Desyrel<sup>®</sup> 100 mg IR-tabletter gitt TID, i en human randomisert farmakokinetisk overkrysningsundersøkelse. En fant at etter administrering av formulering 1, så øket trazodon plasmakonsentrasjonene mer gradvis og topptrazodonplasmakonsentrasjonene var lavere enn for noen av de nevnte referanseproduktene. De midlere plasmatrizodonkonsentrasjonene målt i 18 pasienter er vist på fig. 2. Resultatene indikerer at denne formuleringen gir en terapeutisk plasmakonsentrasjon i løpet av ca. 1 time og gir en i alt vesentlig konstant trazodonkonsentrasjon fra ca. 1 time til ca. 24 timer.

Trazodonplasmakonsentrasjonene etter 24 timer tilsvarte de som ble oppnådd ved TID-administrering av Desyrel<sup>®</sup> og BID-administrering av Trittico<sup>®</sup> AC.

In vivo eksperimentene viser at etter oral administrering av formulering 1, så holdt trazodonplasmakonsentrasjonene, etter en kort periode for å nå akseptable plasmakonsentrasjoner, seg på et relativt konstant nivå fra ca. 1 time etter administrering og minst i 24 timer etter administrering.

### Eksempel 2

En annen 300 mg trazodonholdig depotformulering (angitt som formulering 2) ble fremstilt med den sammensetning, som er angitt i tabell 2.

Tabell 2 - formulering 2

Bestanddeler	Tablett (mg)	Tablett %
CONTRAMID <sup>®</sup> -eksipiens	169	24,1
Trazodon HCl	300	24,1
Hydroksypropylmetylcellulose K110M	105	15,0
Algininsyre	105	15,0
Cetylpyridiniumklorid	7	1,0
Kolloidal silisiumdioksid	3,5	0,5

Natriumstearylfumarat	10,5	1,5
Totalt	700	10

In vitro frigjøringskinetikken for formulering 2 blir målt ved å bruke den U.S.P. padlemetoden som er beskrevet i eksempel 1. In vitro oppløsningsprofilen (fig. 3) viser at i denne formuleringen så blir ikke mer enn ca. 30 % av den aktive bestanddelen frigjort i løpet av 1 time etter at eksperimentet ble startet, ca. 35-55 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 6 timer, og ikke mer enn 80 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 12 timer, og ikke mindre enn 80 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 24 timer.

Formulering 2 ble også bedømt in vivo. De oppnådde resultatene var i alt vesentlig de samme som når formulering 2 ble sammenlignet med Trittico<sup>®</sup> AC og Desyrel<sup>®</sup>. Den midlere plasmatazodonkonsentrasjonen som ble målt i 19 pasienter er vist på fig. 4. En fant at etter administrering av formulering 2, så øket trazodonplasmakonsentrasjonene til en terapeutisk konsentrasjon i løpet av ca. 1 time. Plasmakonsentrasjonene øket til ca. 6 timer etter oral administrering, men avtok deretter gradvis. Plasmakonsentrasjonen av trazodon slik denne var tilveiebrakt av formulering 1, var mer stabil mellom 1 og 24 timer enn det som ble observert for formulering 2.

### Eksempel 3

En første 150 mg trazodonholdig depotformulering (betegnet formulering 3) ble fremstilt med den sammensetning som er angitt i tabell 3.

Tabell 3 - formulering 3

Bestanddeler	Tablett (mg)	Tablett %
CONTRAMID <sup>®</sup> -eksipiens	252	46,8
Trazodon HCl	150	27,8
Hydroksypropylmetylcellulose K100M	126	23,4
Kolloidal silisiumdioksid	3	0,5
Natriumstearylfumarat	8	1,5
Totalt	540	100

In vitro frigjøringskinetikken for formulering 3 ble målt ved å bruke den U.S.P. padlemetoden som er beskrevet i eksempel 1. In vitro oppløsningsprofilen (fig. 5) viser at i denne formuleringen så ble ikke mer enn ca. 30 % av den aktive bestanddelen frigjort i løpet av 1 time etter at eksperimentet var startet, ca. 40-60 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 6 timer, ikke mer enn ca. 80 % av

den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 12 timer, og ikke mindre enn 80 % av den aktive bestanddelen ble frigjort i løpet av 24 timer.

5 Formulering 2 ble også bedømt in vivo. Den midlere  
plasmatazodonkonsentrasjonen som ble målt i 18 pasienter, er vist på fig. 6. En  
fant at etter administrering av formulering 3, så økte  
10 trazodonplasmakonsentrasjonen raskt til en terapeutisk konsentrasjon i løpet av ca.  
1 time. Resultatene indikerer at en oppnådde en i alt vesentlig konstant  
trazodonkonsentrasjon i tidsrommet fra 1 time til 24 timer etter administrering. Som  
med formulering 1, så synes dette å vise en nulte ordens frigjøringskinetikk mellom  
1 og 24 timer etter oral administrering.

## PATENTKRAV

1. Farmasøytisk depotsammensetning for én gang pr. dag oral administrering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter omtrent 15 til omtrent 60 vekt% trazodon eller et derivat derav valgt fra farmasøytisk akseptable salter og estere, og  
5 omtrent 15 til omtrent 85 vekt% av en kontrollert frigjørende eksipiens, hvor den kontrollert frigjørende eksipiensen omfatter en tverrbundet høyren amylosestivelse, som når den administreres til et pattedyr, tillater trazodonet eller dets derivat å opprettholde en effektiv plasmakonsentrasjon fra minst omtrent 1 time til minst omtrent 24 timer etter den første administrering.  
10
2. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen omfatter trazodonhydroklorid.
3. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den kontrollert frigjørende eksipiensen tilveiebringer en plasmatazodonkonsentrasjon på mellom omtrent 50 ng/ml og omtrent 3000 ng/ml som forblir konstant i en periode som strekker seg fra omtrent 1 time etter administrering og til omtrent 24 timer.  
15
4. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen omfatter 150 mg trazodonhydroklorid.  
20
5. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at plasmatazodonkonsentrasjonen som oppnås 1 time etter inntak, ligger mellom omtrent 150 ng/ml og omtrent 500 ng/ml.  
25
6. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen omfatter 300 mg trazodonhydroklorid.  
30
7. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at plasmatazodonkonsentrasjonen 1 time etter inntak ligger mellom omtrent 300 ng/ml og omtrent 1000 ng/ml.  
35
8. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-7, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen omfatter fra omtrent 20 % til omtrent 50 vekt% trazodon eller trazodonderivat, og fra omtrent 20 % til omtrent 50



vekt% av en kontrollert frigjørende eksipiens.

- 5 9. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 8,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen omfatter fra omtrent 35 % til  
omtrent 50 vekt% trazodon eller et trazodonderivat, og fra omtrent 15 % til omtrent  
50 vekt% av en kontrollert frigjørende eksipiens.
- 10 10. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-9,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at den tverrbundne høyrene amylosestivelsen omfatter  
mellom omtrent 65 vekt% og omtrent 75 vekt% amylose og er tverrbundet med  
fosforoksyklorid.
- 15 11. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 10,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at den tverrbundne høyrene amylosestivelsen omfatter  
hydroksypropyl-sidekjerder.
- 20 12. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 11,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at den tverrbundne høyrene amylosestivelsen er  
gelatinert.
- 25 13. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-12,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen ytterligere omfatter et  
farmasøytisk additiv.
- 30 14. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 13,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytiske additivet er valgt fra et  
bindemiddel, et løsningshjelpemiddel , et surgjørende middel, et poredannende  
middel, et smøremiddel og et glidemiddel.
- 35 15. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 14,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at bindemidlet er hydroksypropylmetylcellulose.
16. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 14,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at løsningshjelpemidlet er valgt fra povidon eller cetyl-  
pyridiniumklorid.
17. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 14,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det surgjørendemidlet er alginsyre.

18. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 14,  
karakterisert ved at det poredannende midlet er sukrose.
19. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 14,  
5 karakterisert ved at smøremidlet er natriumstearylfumarat.
20. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 14,  
karakterisert ved at glidemidlet er kolloidal silisiumdioksid.
- 10 21. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1,  
karakterisert ved at pattedyret er en person.
22. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1,  
karakterisert ved at den omfatter omtrent 20 % til omtrent 50 vekt%  
15 trazodonhydroklorid, omtrent 20 % til omtrent 50 vekt% tverrbundet høyren  
amylosestivelse, omtrent 10 % til omtrent 25 vekt% hydroksypropylmetylcellulose,  
omtrent 0 % til omtrent 10 vekt% cetyl-pyridiniumklorid, omtrent 0 % til omtrent  
20 vekt% alginsyre, omtrent 1 % til omtrent 5 vekt% natriumstearylfumarat, og  
opptil omtrent 1 vekt% kolloidal silisiumdioksid.
- 20 23. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-22,  
karakterisert ved at sammensetningen er i form av en tablett.
24. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 23,  
25 karakterisert ved at tablettene er i form av en overtrukket tablett.
25. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 24,  
karakterisert ved at den overtrukne tablettene omfatter omtrent 300 mg  
trazodon.
- 30 26. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene krav 1-25,  
karakterisert ved at sammensetningen i alt vesentlig ikke tilveiebringer  
døsighet hos en person i omtrent 8 timer etter oral administrering i forhold til  
gjentatt administrering av en umiddelbart frigjørende trazodonsammensetning.
- 35 27. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1,  
karakterisert ved at den omfatter 300 mg trazodonhydroklorid, omtrent  
20 % til omtrent 40 vekt% av en kontrollert frigjørende eksipiens, som når den

inntas oralt, så vil sammensetningen gi et areal under konsentrasjons-tidskurven som er ekvivalent til det som oppnås med kommersielt tilgjengelig daglig dose av tre 100 mg styrke trazodonhydrokloridtabletter av en kommersielt tilgjengelig trazodon doseringsform der de tre tablettene administreres i løpet av 24 timer.

5

28. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter 150 mg trazodonhydroklorid og omtrent 30 % til omtrent 50 vekt% av en kontrollert frigjørende eksipiens.

10

29. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-28, for anvendelse i behandlingen av en søvnlidelse.

30. Farmasøytisk depotsammensetning for anvendelse ifølge krav 29 der lidelsen behandles for å bedre søvnstrukturen.

15

31. Farmasøytisk depotsammensetning for anvendelse ifølge krav 30 der sammensetningen administreres før leggetid.

20

32. Farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-28 for anvendelse i behandlingen av depresjon omfattende å administrere én gang daglig til en person med depresjon en farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-28.

25

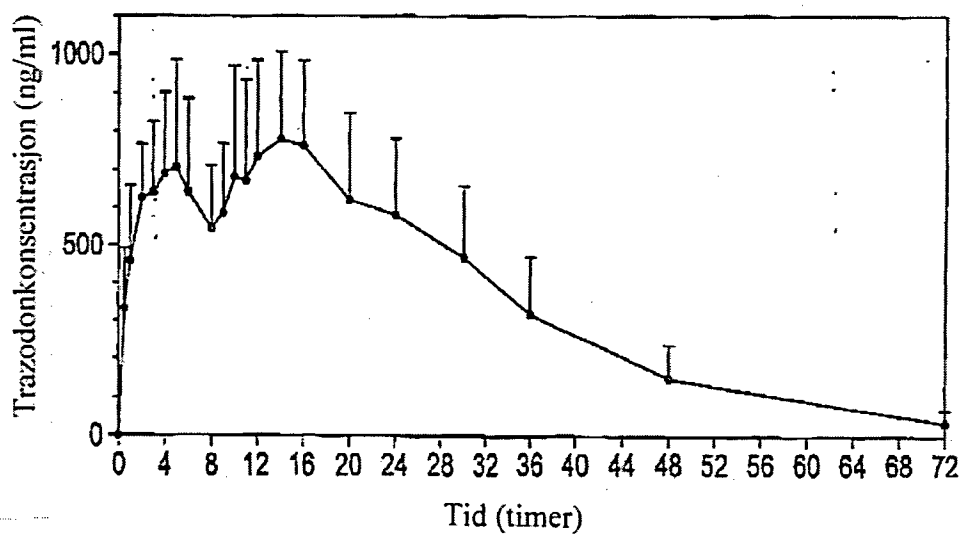
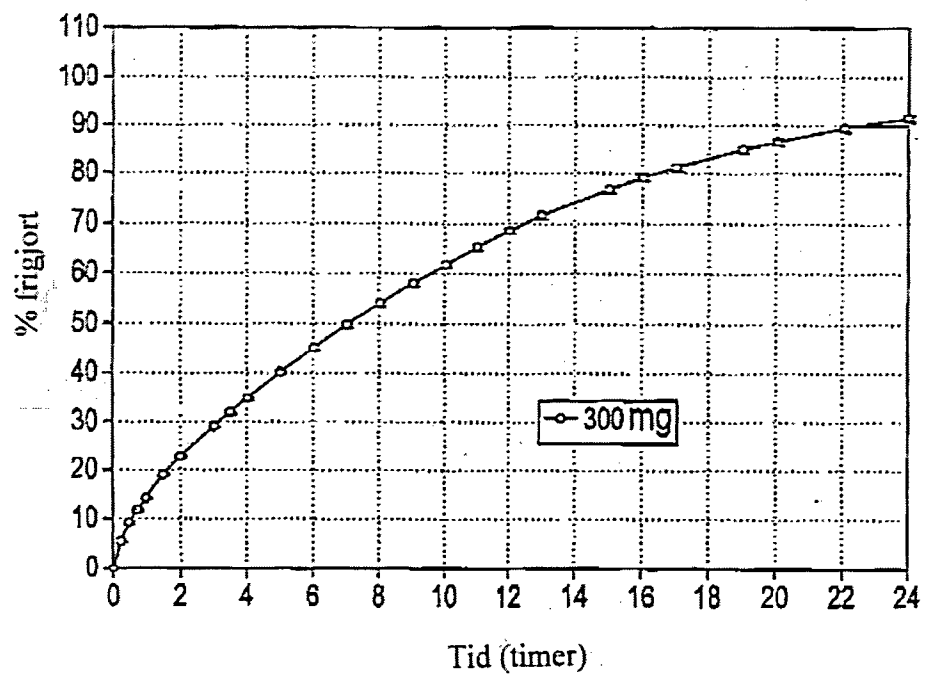
33. Farmasøytisk depotsammensetning for anvendelse ifølge krav 32 der sammensetningen administreres før leggetid.

34. Anvendelse av en farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-28 for fremstilling av et medikament for behandling av depresjon.

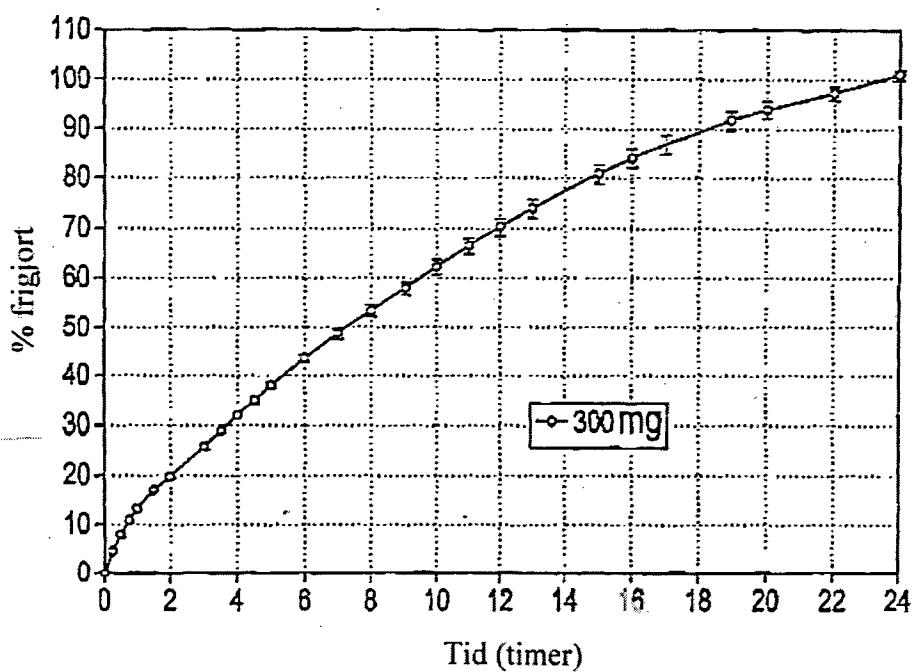
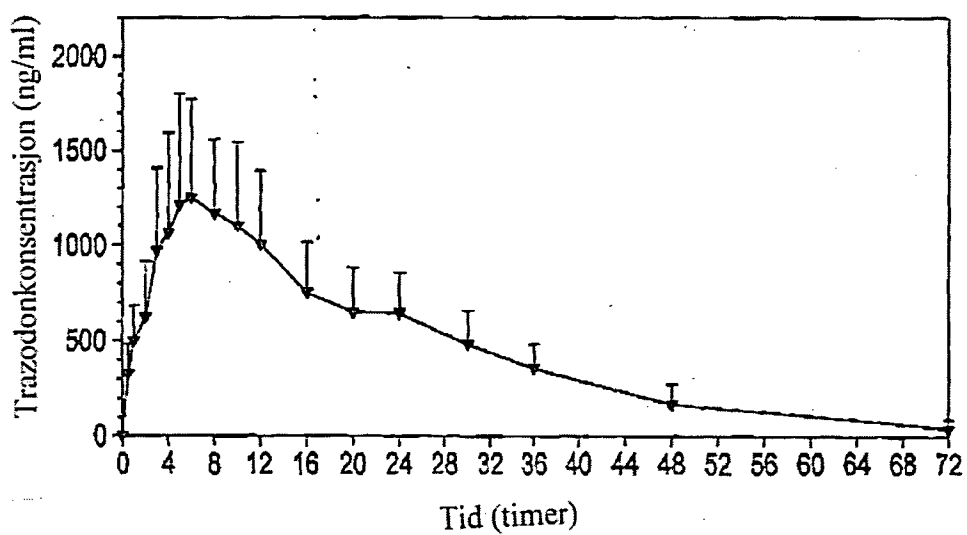
30

35. Anvendelse av en farmasøytisk depotsammensetning ifølge ethvert av kravene 1-28 for fremstilling av et medikament for behandling av en søvnlidelse.

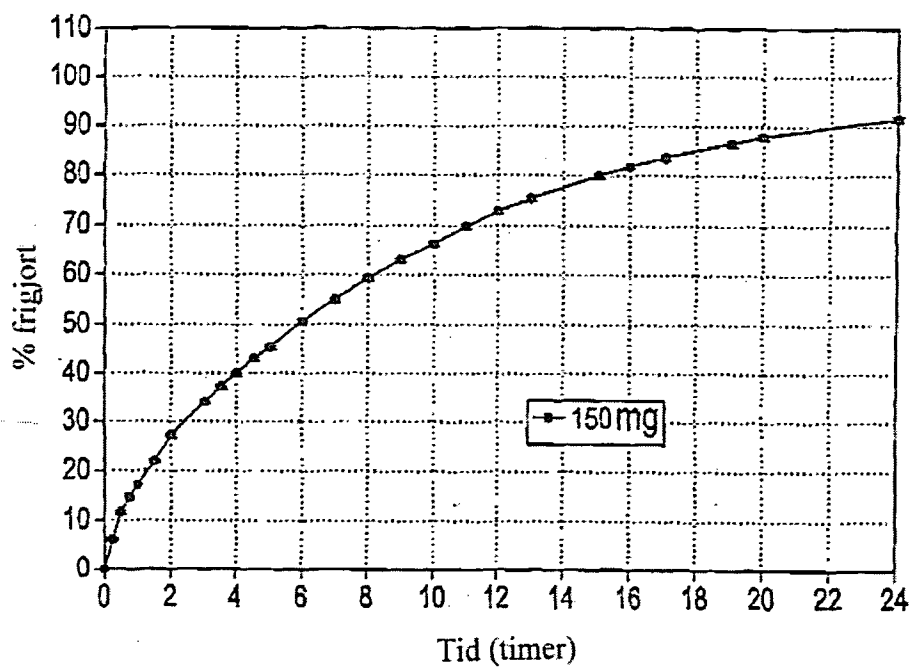
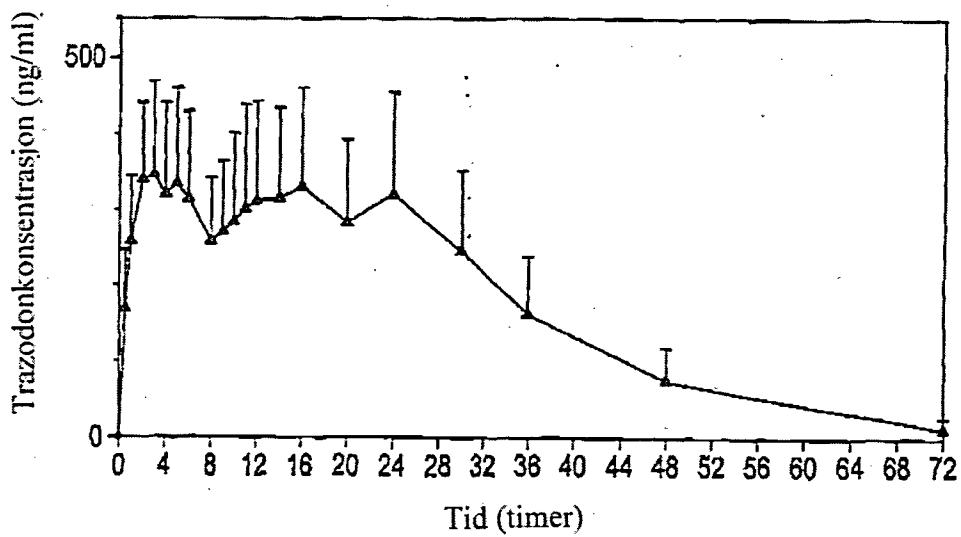
1/3



2/3

~~TSE-3~~~~TSE-4~~

3/3

~~7355-5~~~~7355-6~~