



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: A 61 K 47/00
A 61 J 3/00



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTCHRIFT** A5

(11)

633 717

(21) Gesuchsnummer: 12169/77

(22) Anmeldungsdatum: 05.10.1977

(30) Priorität(en): 06.10.1976 GB 41483/76
20.07.1977 GB 30399/77

(24) Patent erteilt: 31.12.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1982

(73) Inhaber:
John Wyeth & Brother Limited,
Maidenhead/Berks (GB)

(72) Erfinder:
George Keith Emerson Gregory, Marlow/Bucks (GB)
James Marchant Peach, High Wycombe/Bucks (GB)
James David du Mayne, Maidenhead/Berks (GB)
David Sue San Ho, London (GB)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Geformter Träger für Chemikalien und/oder Pharmaka.

(57) Der geformte Träger für Chemikalien und/oder Pharmaka zerfällt innerhalb höchstens 10 Sekunden in Wasser und weist eine chemikalien- und/oder pharmakahaltige Matrix mit offenem Netzwerk auf. Diese besteht aus einem wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren und/oder pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial, das gegenüber den Chemikalien bzw. Pharmaka inert ist.

Man kann den Träger herstellen, indem man eine Lösung des Trägermaterials, welche die Chemikalien bzw. Pharmaka enthält, in einer Form einer Gefriertrocknung unterwirft. Diese Methode lässt sich mit Vorteil in einer Form ausführen, die aus einer Folie mit entsprechenden Vertiefungen besteht. Nach Bildung der pillenähnlichen Träger klebt man eine Deckfolie auf und erhält gleich eine fertige Packung.

Das erfindungsgemässe Produkt hat den Vorteil einer für den Verbraucher angenehmeren Verabreichung von Medikamenten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Geformter Träger für Chemikalien und/oder Pharmaka, der in Wasser rasch zerfällt und aus einer Matrix mit offenem Netzwerk besteht, das die Chemikalien und/oder Pharmaka aufnimmt, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix mit offenem Netzwerk aus einem wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren und/oder pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial besteht, das gegenüber den Chemikalien und/oder den Pharmaka inert ist.

2. Träger gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial teilweise hydrolysierte Gelatine ist.

3. Träger gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial Dextrin ist.

4. Träger gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial hydrolysiertes Dextran oder ein Alginat ist.

5. Träger gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial eine Mischung von einem oder mehreren Trägermaterialien gemäss den Ansprüchen 2 bis 4 mit Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidin oder Gummi arabicum ist.

6. Verfahren zur Herstellung von Trägern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Lösungsmittel aus einem Gemisch heraussublimiert, das aus den Chemikalien und/oder Pharmaka und einer Lösung eines wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren und/oder pharmazeutisch verträglichen Trägermaterials, das gegenüber den Chemikalien und/oder Pharmaka inert ist, in einem Lösungsmittel besteht, wobei das Gemisch sich in festem Zustand in einer Form befindet, so dass eine Matrix mit offenem Netzwerk entsteht, die die Chemikalie und/oder das Pharmakon enthält und die in Wasser rasch zerfällt.

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel ein Färbemittel, ein Geschmacksmittel oder ein Konservierungsmittel enthält.

8. Verfahren gemäss den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel Wasser ist.

9. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser ein weiteres Lösungsmittel und/oder ein grenzflächenaktives Mittel enthält.

10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial teilweise hydrolysierte Gelatine ist.

11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial Dextrin ist.

12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial hydrolysiertes Dextran oder ein Alginat ist.

13. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial eine Mischung eines der Trägermaterialien gemäss den Ansprüchen 10 bis 12 mit Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidin oder Gummi arabicum ist.

14. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Form eine Vertiefung in einer Metallplatte ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Form eine Vertiefung in einem Bogen Filmmaterial darstellt.

16. Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Filmmaterial thermoplastisches Material ist.

17. Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Filmmaterial ein Polyvinylchloridfilm oder ein Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid, Polyvinylchlorid/Polytetrafluoräthylen- oder Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid/Polyäthylen-Laminat ist.

18. Verfahren gemäss Anspruch 6 zur Herstellung der geformten Träger in Packungen, dadurch gekennzeichnet, dass man das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 15 bis 17 ausführt, wobei der Bogen Filmmaterial eine oder mehrere der genannten Vertiefungen aufweist, und dass man dann eine Abdeckfolie auf die Vertiefung oder Vertiefungen in den Bogen Filmmaterial klebt, der diese geformten Träger enthält, um die Träger zu verpacken.

Die Erfindung betrifft einen geformten Träger für Chemikalien und/oder Pharmaka und ein Verfahren zu dessen Herstellung.

Viele Pharmaka werden oral in fester Form als Tabletten, Pillen und Kapseln verabreicht. Im allgemeinen muss die Tablette, Pille oder Kapsel geschluckt werden, damit sie in den Magen gelangt und das Pharmakon dann vom Magen-Darm-System absorbiert werden kann. In einigen Fällen ist jedoch das Schlucken schwierig oder unmöglich. Einige Patienten, insbesondere Kinder und alte Leute, sind möglicherweise unwillig und spucken eine Tablette aus, anstatt sie zu schlucken. Eine ähnliche Schwierigkeit kann in der Tiermedizin gegeben sein, da auch Tiere sich weigern können, Tabletten zu schlucken.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, dieses Problem durch Schaffung eines pharmazeutischen Präparates, das im Mund rasch zerfällt, zu lösen. Einige der erfindungsgemässen Träger lösen sich im Mundspeichel derart rasch, beispielsweise innerhalb 1 oder 2 Sekunden, dass ein unwilliger Patient kaum die Gelegenheit hat, das Produkt auszuspucken. Wenn sich die obigen Ausführungen auch auf orale Präparate pharmazeutischer Dosierungsformen beziehen, so hat die Erfindung doch ein breiteres Anwendungsfeld. Die Dosierungsformen können auch in andere Kör-

peröffnungen eingeführt oder in Wunden eingelegt werden, wo sie durch andere wässrige Medien rasch aufgelöst werden und das Pharmakon freisetzen.

Darüber hinaus ist es oft erwünscht, eine vorbestimmte Menge einer Chemikalie (nicht notwendigerweise eines pharmazeutischen Mittels) einem wässrigen Medium zuzugeben. Eine derartige Chemikalie kann beispielsweise eine Diagnoseverbindung sein, welche man einer biologischen Probe, wie einer Urin- oder Blutprobe, zusetzen möchte, um die Menge eines bestimmten Bestandteils einer Probe zu bestimmen.

Andererseits kann es erwünscht sein, eine bestimmte Menge eines chemischen Reagens zu einer bekannten Menge einer wässrigen Flüssigkeit zu geben, um eine Standardflüssigkeit zu erhalten, die beispielsweise für chemische Analysen verwendet werden kann. Die Chemikalie kann dann wiederum ein wasserlösliches oder in Wasser dispergierbares Pharmakon sein, das man zu einer bekannten Menge eines wässrigen Mediums gibt, damit sich eine pharmazeutische Lösung oder Dispersion bildet, die auf herkömmliche Weise zur Verabreichung des Medikaments, beispielsweise durch Injektion oder durch Inhalieren, verwendet werden kann. Weiterhin sind einige Chemikalien in Lösung oder Suspension schwierig zu handhaben, und es kann wünschenswert sein,

sie in die feste Form zu überführen, die man dann später zu einem wässrigen Medium geben kann, damit sich eine Lösung oder Dispersion des chemischen Mittels bildet. In allen diesen Fällen ist es erwünscht, dass sich die Chemikalie nach dem Zugeben zum wässrigen Medium rasch löst oder gleichmässig in dem Medium dispergiert wird.

Somit schafft die Erfindung einen geformten Träger zur Aufnahme von Chemikalien und/oder Pharmaka, der sich in Wasser rasch zersetzt und aus einer Matrix mit offenem Netzwerk besteht, die die Chemikalie aufnimmt. Die Matrix mit offenem Netzwerk besteht dabei aus einem in Wasser dispergierbaren oder wasserlöslichen und/oder pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial, das für die Chemikalie und/oder die Pharmaka inert ist.

Bevorzugt ist der geformte Träger eine pharmazeutische Dosierungsform zur Aufnahme eines Pharmakons. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft demnach eine pharmazeutische Dosierungsform, welche in Wasser rasch zerfällt und aus einer Matrix mit offenem Netzwerk, das eine pharmazeutische Substanz aufnimmt, besteht, wobei das offene Netzwerk aus einem pharmazeutisch verträglichen, wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Trägermaterial besteht.

Mit der Bezeichnung «rasch zerfällt» ist gemeint, dass die geformten Träger in Wasser innerhalb von 10 Sekunden aufgelöst werden. Die geformten Träger zerfallen (lösen sich auf oder dispergieren) vorzugsweise innerhalb von höchstens 5 Sekunden. Die Zerfallzeit wird nach einem Verfahren bestimmt, das dem Zerfalltest für Tabletten, B.P. 1973, entspricht. Das Verfahren wird nachstehend beschrieben.

Vorrichtung:

Ein Glas- oder ein geeignetes Plastikrohr von 80 bis 100 mm Länge, mit einem Innendurchmesser von etwa 28 mm und einem Aussendurchmesser von 30 bis 31 mm, hat am unteren Ende ein rostfreies Drahtsieb, Type Nr. 1.70, das den Boden eines Korbes bildet.

Ein Glaszylinder mit einem flachen Boden und einem Innendurchmesser von etwa 45 mm ist nicht weniger als 15 cm hoch mit 36 bis 38 °C warmem Wasser gefüllt. Der Korb wird dergestalt in der Mitte des Zylinders aufgehängt, dass er wiederholt gleichmässig gehoben und gesenkt werden kann, wobei in höchster Stellung das Sieb sich gerade an der Wasseroberfläche befindet und in der tiefsten Stellung der Rand des Korbes gerade noch aus dem Wasser schaut.

Verfahren:

Man gibt einen geformten Träger in den Korb und hebt und senkt ihn 30 mal pro Minute. Die geformten Träger gelten als zerfallen, wenn kein Teilchen auf dem Sieb verbleibt, das nicht schnell durchgehen könnte. Nach 10 Sekunden sollte kein derartiges Teilchen mehr verblieben sein.

Die Bezeichnung «Matrix mit offenem Netzwerk» steht für ein Netzwerk aus einem wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Trägermaterial, in dem überall Zwischenräume verteilt sind. Das offene Matrix-Netzwerk des Trägermaterials ist im allgemeinen von geringer Dichte. Diese Dichte kann im Bereich von 10 bis 200 mg/cm³, beispielsweise 10 bis 100 mg/cm³, bevorzugt 30 bis 60 mg/cm³ liegen. Die Dichte des geformten Trägers kann von der Menge des pharmazeutischen Mittels oder der Chemikalie oder durch beliebige andere Bestandteile, die sich im Träger befinden, beeinflusst werden und kann ausserhalb der bevorzugten Grenzen für die Dichte des Matrixnetzwerkes liegen. Die Matrix mit offenem Netzwerk, die in ihrer Struktur einem festen Schaum ähnlich ist, erlaubt, dass eine Flüssigkeit über die Zwischenräume in das Produkt eindringt und das Innere durchdringt. Bei der Durchdringung durch wässrige Medien

wird das Trägermaterial sowohl innen als auch aussen der Einwirkung des wässrigen Mediums ausgesetzt, wodurch das Netzwerk des Trägermaterials rasch zerfällt. Die offene Matrixstruktur ist porös, der Zerfall des Produkts erfolgt daher rascher als bei herkömmlichen festen geformten pharmazeutischen Dosierungsformen, wie Tabletten, Pillen, Kapseln, Zäpfchen und Pessaren. Der rasche Zerfall bewirkt die rasche Freigabe der pharmazeutischen Substanz oder anderer Chemikalien, die im Träger sind.

Das erfindungsgemäss verwendete Trägermaterial kann jedes wasserlösliche oder in Wasser dispergierbare Material sein, das pharmazeutisch verträglich oder für die Chemikalie inert ist und eine Matrix mit offenem Netzwerk, das rasch zerfallen kann, bildet. Bevorzugt verwendet man wasserlösliches Material als Trägersubstanz, da hierdurch der rascheste Zerfall der Matrix bewirkt werden kann, wenn man das Produkt in ein wässriges Medium gibt. Es wurde gefunden, dass besonders vorteilhafte Träger aus Polypeptiden, wie Gelatine, gebildet werden können, insbesondere aus Gelatine, die beispielsweise durch Erhitzen in Wasser teilweise hydrolysiert ist. Die Gelatine kann beispielsweise teilweise hydrolysiert werden, indem man eine Lösung der Gelatine in Wasser, beispielsweise in einem Autoklav bei etwa 120 °C während bis zu 2 Stunden, beispielsweise etwa 5 Minuten bis etwa 1 Stunde, bevorzugt während etwa 30 Minuten bis etwa 1 Stunde, erhitzt. Die hydrolysierte Gelatine wird in Konzentrationen von etwa 1 bis 6% Gew./Vol., vorzugsweise von etwa 2 bis 4%, insbesondere etwa 3% verwendet. Anstelle von teilweise hydrolysierte Gelatine können auch andere Trägermaterialien, beispielsweise Polysaccharide, wie hydrolysiertes Dextran, Dextrin und Alginat (z.B. Natriumalginat) oder Mischungen dieser Träger untereinander oder mit anderen Trägermaterialien, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidin oder Gummi arabicum verwendet werden.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Dosierungsformen können zur Verabreichung einer Vielzahl pharmazeutischer Substanzen verwendet werden. Die bei der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendete Bezeichnung «pharmazeutische Substanzen» umfasst nicht nur Medikamente zur Verabreichung an Menschen und Tiere, sondern auch Kontrazeptiva (insbesondere orale Kontrazeptiva).

Typische Arzneimittel, die erfindungsgemäss verabreicht werden können, sind beispielsweise Medikamente zur Behandlung von Herzkrankheiten, z.B. Digoxin; orale Vaccine; Enzyme; Medikamente gegen Angina, z.B. Glycerylnitrat; periphere Vasodilatoren und anti-hypertensive Mittel wie Indoramin; Vasoconstrictoren, wie Ergotamin; Analgetika, wie Meptazinol, Pentazocine; Hypnotika; stärkere und schwächere Tranquilizer, wie Lorazepam, Oxazepam, Temazepam; Anti-Depressiva, wie Ciclazindol; Anti-Konvulsiva, wie Clonazepam; CNS-Stimulantien, wie Pemoline; Muskel-Relaxantien, wie Orphenadrin; Neuromuskuläre Drogen, wie Pyridostigmin; Gonodale Hormone und orale Kontrazeptiva, wie Äthinylloestradiol, Norgestrel; Corticosteroide, wie Prednisolon; lokale Anästhetika; anti-inflammatorische Mittel, wie Oxaprozin; Arzneimittel, die auf den Uterus wirken, wie Hyoscin-butylbromid; Spermicide, wie Nonoxynol-9; Anti-Allergiemittel, wie Tripolidin, und Arzneimittel, welche Vergiftungen und Stoffwechseldysfunktionen erleichtern, wie Methysergid. Die pharmazeutische Dosierungsform ist insbesondere zur oralen Verabreichung der Medikamente brauchbar. Diese Form der Verabreichung kann für Arzneimittel verwendet werden, welche normalerweise über Magen und Darm absorbiert werden, ist jedoch auch zur bukkalen Verabreichung von Arzneimitteln (wie Nitroglycerin) brauchbar, weil diese Medikamente mit

Hilfe der vorliegenden Erfindung sehr rasch absorbiert werden können.

Die erfindungsgemässen geformten Träger können ausser den chemischen oder pharmazeutischen Substanzen weitere Bestandteile enthalten. Beispielsweise kann die erfindungsgemässe pharmazeutische Dosierungsform pharmazeutisch verträgliche Zusätze, wie beispielsweise Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Konservierungsmittel (z.B. bakteriostatische Mittel) und dergleichen, enthalten.

Die erfindungsgemässen geformten Träger können durch ein Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Lösungsmittel aus einem Gemisch, das die Chemikalie (z.B. pharmazeutische Substanz) und eine Lösung des Trägermaterials in einem Lösungsmittel enthält, sublimiert, wobei die Mischung in festem Zustand in einer Form vorliegt.

Die Sublimierung erfolgt bevorzugt durch Gefriertrocknen einer Mischung, welche die Chemikalie (z.B. pharmazeutische Substanz) und eine Lösung des Trägermaterials in einem Lösungsmittel enthält. Die Mischung kann, wie oben erwähnt, weitere Bestandteile enthalten. Das Lösungsmittel ist bevorzugt Wasser, es kann jedoch auch ein weiteres Lösungsmittel (z.B. ein Alkohol, wie tert.-Butylalkohol) enthalten sein, um die Löslichkeit der Chemikalie zu verbessern.

Die Mischung kann auch ein grenzflächenaktives Mittel, wie Tween 80 (Polyoxyäthylen (20) Sorbitmono-oleat) enthalten. Das grenzflächenaktive Mittel kann verhindern helfen, dass das gefriergetrocknete Produkt an der Oberfläche der Form festklebt. Es kann auch die Dispergierung der Chemikalie unterstützen.

Die Form kann eine Reihe von zylindrischen oder anders geformten Vertiefungen aufweisen, deren Grösse jeweils der für den geformten Träger gewünschten Grösse entspricht. Die Grösse der Vertiefung in der Form kann auch grösser sein als die gewünschte Grösse des Trägers, und nach dem Gefriertrocknen kann das Produkt in die gewünschte Grösse geschnitten werden (beispielsweise in dünne Waffeln).

Gemäss einer Ausführungsform besteht die Form aus einer Metallplatte (z.B. einer Aluminiumplatte), die eine oder mehrere Vertiefungen aufweist. Bei einem bevorzugten Verfahren unter Verwendung einer solchen Form wird diese mit einem Kühlmittel, beispielsweise flüssigem Stickstoff oder festem Kohlendioxid, gekühlt. Wenn die Form gekühlt ist, wird eine vorgegebene Menge Wasser, das das Trägermaterial, die Chemikalie (z.B. pharmazeutische Mittel) und jeden anderen gewünschten Bestandteil enthält, in die Vertiefungen gegeben. Wenn der Inhalt der Vertiefungen gefroren ist, erniedrigt man den Druck, und gewünschtenfalls führt man kontrolliert Wärme zu, um die Sublimierung zu begünstigen. Der Druck kann unterhalb etwa 4 mm Hg liegen, bevorzugt verwendet man Drücke unter 0,3 mm Hg, beispielsweise 0,1 bis 0,2 mm Hg. Die gefriergetrockneten Produkte können dann aus den Vertiefungen der Form genommen und zu späteren Verwendung, beispielsweise in luftdichten Gläsern oder anderen geeigneten Behältern, aufbewahrt werden.

Die geformten Träger sind ziemlich zerbrechlich und sollten so wenig wie möglich bewegt werden. Deshalb werden die erfindungsgemässen geformten Träger bevorzugt nicht aus einer Form in einen geeigneten Aufbewahrungsbehälter gegeben, sondern man verwendet als Form Vertiefungen in einem Bogen aus Filmmaterial und klebt dann eine Abdeckfolie auf die Vertiefungen, damit die geformten Träger abgeschlossen sind. Somit betrifft die Ausführungsform des Verfahrens die Herstellung von Packungen, die einen oder mehrere chemikalienhaltige geformte Träger, (z.B. pharmazeutische Mittel), enthalten, wobei das Lösungsmittel aus einer Mischung sublimiert wird, die die Chemikalie und eine Lösung des Trägermaterials in einem Lösungsmittel

enthält, wonach das Mittel in fester Form in einer oder mehreren Vertiefungen in einem Bogen Filmmaterial vorliegt. Anschliessend wird eine Abdeckfolie auf die Vertiefungen geklebt, um die geformten Träger in den Vertiefungen einzuschliessen. Mit diesem erfindungsgemässen Verfahren werden so Packungen der geformten Träger hergestellt, bei denen die einzelnen geformten Träger nicht gehandhabt werden müssen, bis der Verbraucher, z.B. der Patient, unmittelbar vor der Anwendung das Produkt aus der Vertiefung der

10 Packung entnimmt.

Die Sublimierung erfolgt bevorzugt durch Gefriertrocknung einer Mischung, die das Pharmakon oder chemische Reagens und eine Lösung des Trägermaterials in einem Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, enthält.

15 Diese eben genannte Ausführungsform ergibt Packungen, die aus einem Bogen Filmmaterial mit einer oder mehreren Vertiefungen darin bestehen, wobei eine oder mehrere der Vertiefungen einen erfindungsgemässen geformten Träger enthalten, und einer Abdeckfolie, die am Filmmaterial

20 klebt, so dass die geformten Träger eingeschlossen sind.

Das Filmmaterial und die Abdeckfolie können beispielsweise ähnlich sein wie bei den herkömmlichen Blister-Verpackungen, die zur Verpackung von Tabletten und anderen Medikamenten verwendet werden. Beispielsweise ist das Filmmaterial gewöhnlich ein steifer, aber biegsamer Film und üblicherweise stärker als die Abdeckschicht. Bevorzugt ist das Filmmaterial thermoplastisches Material, so dass die Vertiefungen beispielsweise durch Thermoverformung gebildet werden können. Das Filmmaterial kann beispielsweise 25 ein Polyvinylchloridfilm oder ein Laminat, wie Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid, Polyvinylchlorid/Polytetrafluoräthylen oder Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid/Polyäthylen, sein. Die geformten Träger sind feuchtigkeitsempfindlich, und es kann daher ratsam sein, ein thermoplastisches Material zu verwenden, das besonders feuchtigkeitsresistent ist, oder man benützt ein nicht-thermoplastisches, feuchtigkeitsresistentes Filmmaterial, beispielsweise steife 30 Aluminiumfolie mit kalt gepressten Vertiefungen. Wenn die geformten Träger besonders feuchtigkeitsempfindlich sind, kann die gesamte Packung darüberhinaus noch eine entfernbare, feuchtigkeitsresistente äussere Hülle haben, beispielsweise einen Beutel aus Aluminiumfolie.

Das Abdeckblatt ist bevorzugt eine Aluminiumfolie oder ein Aluminiumfolienlaminat (z.B. Aluminiumfolie/Papier), 35 das an dem Filmmaterial um die Vertiefungen herum, beispielsweise mit einem hitzeempfindlichen Adhäsionsmaterial, befestigt werden kann.

Die geformten Träger sind ziemlich zerbrechlich, so dass man sie im allgemeinen nicht aus der Packung entnehmen kann, indem man sie, wie bei den herkömmlichen Blisterpackungen, durch die Abdeckfolie drückt, es sei denn, die Abdeckfolie ist relativ dünn. Bevorzugt wird die Abdeckfolie daher so an dem Filmmaterial befestigt, dass sie vom Filmmaterial abgezogen werden kann, um das Präparat in den 40 Vertiefungen freizulegen. Bevorzugt wird die Abdeckfolie um eine oder mehrere Vertiefungen herum, z.B. durch Perforation, schwächer gemacht, so dass die Abdeckfolie stückweise abgezogen werden kann, wobei die geformten Träger nacheinander freigelegt werden. Der Verbraucher kann somit die einzelnen geformten Träger nach Wunsch entnehmen. Die Abdeckfolie kann auch aus anderem Material als Aluminiumfolie oder Aluminiumfolienlaminat (beispielsweise einem Plastikfilm) hergestellt sein, wenn sie so an der Filmschicht haftet, dass sie abgeschält werden kann. Die Mischung kann in den Vertiefungen des Filmmaterials gefriergetrocknet werden, wie bereits vorstehend beschrieben. Beispielsweise kann man eine abgemessene Menge der Mischung in jede Vertiefung geben und dann das Filmmaterial

mit den gefüllten Vertiefungen mit einem Kühlmittel, wie flüssigem Stickstoff oder bevorzugt mit festem Kohlendioxid, kühlen. Wenn der Inhalt in den Vertiefungen gefroren ist, kann man das Filmmaterial mit Inhalt verringertem Druck aussetzen und gewünschtenfalls kontrolliert Wärme zuführen, um die Sublimierung zu begünstigen. Man kann einen grossen Bogen Filmmaterial, der in der Grösse vielen der gewünschten fertigen Packungen entspricht und zahlreiche Vertiefungen enthält, gefriertrocknen und dann die Abdeckfolie haftend befestigen. Anschliessend kann das Filmmaterial mit Abdeckfolie in mehrere fertige Packungen zerschnitten werden, von denen jede beispielsweise etwa 6 bis 25 Vertiefungen hat, die jeweils einen geformten Träger enthalten.

Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfindung noch näher erläutern.

Beispiel 1

(a) Herstellung einer hydrolysierten Gelatinelösung.

Gelatine B.P. 30,00 g
mit gereinigtem Wasser auffüllen auf 1000,00 ml

Die Gelatine wird unter Zuführung von Wärme unter ständigem Rühren in dem Wasser gelöst und die Lösung 1 Stunde bei 121 °C (1,05 kg/cm²) im Autoklav behandelt. Dann lässt man sie auf Raumtemperatur abkühlen.

(b) Herstellung einer pharmazeutischen Dosierungsform.

Lorazepam 1,00 g
Farbe (F.D.C. Gelb Nr. 5) 0,25 g
Orangenaroma (Norda, sprühgetrocknet) 0,5 g
mit Gelatinelösung auffüllen auf 1000,00 ml

Eine Aluminiumform, die 75 zylindrische Vertiefungen (mit einem Durchmesser von jeweils etwa 0,5 cm und 1 cm Tiefe) aufweist, kühlt man in flüssigem Stickstoff, der in einer Schale aus rostfreiem Stahl ist, auf etwa -192 °C. Man vermischt Lorazepam, Farbe und Geschmacksmittel mit der Gelatinelösung und rührt weiter, wobei man jeweils 1/2 ml der Mischung mittels einer Injektionsspritze in jede Vertiefung füllt. Wenn der Inhalt aller Vertiefungen gefroren ist, gibt man die Form bei Raumtemperatur über Nacht in eine Vakuumkammer bei einem Druck von 0,3 mm Hg. Dann entfernt man die gefriergetrockneten pharmazeutischen Präparate, die jeweils 0,5 mg Lorazepam enthalten, aus den Vertiefungen und lagert sie in luftdichten Gläsern.

Bei oraler Verabreichung zersetzen sich die pharmazeutischen Präparate rasch, beispielsweise innerhalb von 2 oder weniger Sekunden.

Beispiel 2

Man arbeitet wie in Beispiel 1 (b), wobei man die 1,00 g Lorazepam durch 2,00 g Nitroglycerin ersetzt und geeignete pharmazeutisch verträgliche Farben und Geschmacksmittel verwendet, wobei man dann pharmazeutische Präparate erhält, die jeweils 1,00 mg Nitroglycerin enthalten.

Beispiel 3

Man arbeitet wie in Beispiel 1 (b), ersetzt die 1,00 g Lorazepam durch 2,00 g Digoxin und verwendet geeignete, pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe und Geschmacksmittel, wobei man dann Dosierungsformen erhält, die jeweils 1,00 mg Digoxin enthalten.

Beispiel 4

Man arbeitet wie in Beispiel 1 (b), wobei man die 1,00 g Lorazepam durch 2,00 g Ergotamin ersetzt, verwendet geeignete, pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe und Geschmacksmittel und erhält pharmazeutische Dosierungsformen, die jeweils 1,00 mg Ergotamin enthalten.

Beispiel 5

Lorazepam 5 g
Tween 80
(Polyoxyäthylen(29)
Sorbitan-mono-oleat) 0,5 g
Sucrose 30 g
Gelatinelösung (gemäss Beispiel 1(a))
auffüllen auf 1000 ml

Man kühlt einen PVC-Bogen mit einer Grösse von 220 × 330 mm, der 150 zylindrische Vertiefungen von je etwa 1,4 cm Durchmesser und 0,7 cm Tiefe aufweist, mit festem Kohlendioxid. Man vermischt Lorazepam, Tween 80 und Sucrose (Geschmacksmittel) mit der Gelatinelösung und rührt weiter, während man 0,5 ml der Lösung in jede Vertiefung gibt. Wenn der Inhalt der Vertiefungen gefroren ist, bringt man den PVC-Bogen sofort in eine Vakuumkammer und wendet etwa 8 Stunden lang ein Vakuum von etwa 0,1 mm Hg an. Dann entfernt man den Bogen, der die gefriergetrockneten pharmazeutischen Dosierungsformen enthält, aus der Vakuumkammer und siegelt eine Aluminiumfolie mittels eines hitzeempfindlichen Klebstoffs um die Vertiefungen herum auf den Bogen. Die Oberfläche der Metallfolie wird dann um jede Vertiefung herum oberflächenperforiert. Dann schneidet man die PVC-Folie mit der daran haftenden Metallfolie in 25 Packungen mit je 6 Vertiefungen. Jede Vertiefung enthält eine pharmazeutische Dosierungsform, die 2,5 mg Lorazepam enthält. Bei oraler Verabreichung zersetzen sich die Dosierungsformen rasch innerhalb von 1 bis 5 Sekunden.

Beispiel 6

Meptazinol 80 g
Sucrose 40 g
mit Gelatinelösung gemäss Beispiel 1(a)
auffüllen auf 1000 ml

Man wiederholt das Verfahren gemäss Beispiel 5 unter Verwendung der obigen Mischung, wobei man dann pharmazeutische Dosierungsformen erhält, die jeweils 40 mg Meptazinol enthalten.

Beispiel 7

Oxaprozin 200 g
Sucrose 40 g
mit 3%iger hydrolysierte Gelatinelösung
auffüllen auf 1000 ml

Die hydrolysierte Gelatinelösung wird wie in Beispiel 1(a) beschrieben hergestellt. Dann arbeitet man gemäss dem Verfahren von Beispiel 5, wobei das Oxaprozin mit Hilfe von Ultraschallschwingungen in der Gelatinelösung dispergiert wird. Die mit diesem Verfahren hergestellten Packungen enthalten pharmazeutische Dosierungsformen mit je 200 mg Oxaprozin.

Beispiel 8

Lorazepam 3,33 g
Natriumalginat 15 g
Dextran (MG etwa 40 000) 35 g
Dextrose 17,5 g
mit destilliertem Wasser auffüllen auf 1000 ml

Einen PVC-Bogen mit einer Grösse von etwa 220 × 330 mm, der 150 zylindrische Vertiefungen (Durchmesser etwa 1,4 cm, Tiefe 0,7 cm) enthält, kühlt man mit festem Kohlendioxid.

Man suspendiert 3,33 g Lorazepam in dem Wasser, das 15 g Natriumalginat, 35 g Dextran und 17,5 g Dextrose enthält, mit Hilfe von Ultraschall. Dann gibt man 0,75 ml der Suspension in jede Vertiefung, gefriertrocknet den Inhalt der Vertiefungen und stellt wie in Beispiel 5 beschrieben Packun-

gen her, die 6 pharmazeutische Dosierungseinheiten enthalten. Jede Dosierungseinheit enthält 2,5 mg Lorazepam.

Beispiel 9

Lorazepam	3,33 g
Dextrin	50 g
Polyvinylpyrrolidin	30 g
Tween 80	0,2 g
mit destilliertem Wasser auffüllen auf	1000 ml

Ein PVC-Bogen ähnlich dem gemäss Beispiel 5 wird mit festem Kohlendioxid gekühlt. Analog dem Verfahren von Beispiel 8 stellt man dann eine Mischung der obigen Bestandteile her und gibt 0,75 ml der Mischung in jede Vertiefung im PVC-Bogen. Man gefriertrocknet den Inhalt der Vertiefungen und stellt wie in Beispiel 5 beschrieben Packungen her, die jeweils 6 Dosierungseinheiten enthalten, wobei jede 2,5 mg Lorazepam enthält.

Beispiel 10

Lorazepam	3,33 g
Polyvinylalkohol (MG etwa 1400)	20 g
Polyvinylpyrrolidin	20 g
Sucrose	30 g
Tween 80	0,2 g
mit destilliertem Wasser auffüllen auf	1000 ml

Man kühlt einen PVC-Bogen ähnlich dem gemäss Beispiel 5 mit festem Kohlendioxid.

Dann löst man 20 g Polyvinylalkohol in etwa 500 ml heissem, destilliertem Wasser und kühlt die Lösung dann. Anschliessend gibt man 20 g Polyvinylpyrrolidin, 30 g Sucrose und 0,2 g Tween 80 zu und schüttelt die Mischung, bis

alle Feststoffe gelöst sind. Dann gibt man 3,33 g Lorazepam zu und dispergiert durch Ultraschallvibrationen. Das endgültige Volumen der Lösung wird dann mit destilliertem Wasser auf 1000 ml eingestellt.

5 Man gibt in jede Vertiefung des PVC-Bogens 0,75 ml Lösung, gefriertrocknet den Inhalt der Vertiefungen und stellt wie in Beispiel 5 beschrieben Packungen her, die jeweils 6 pharmazeutische Dosierungseinheiten enthalten, von denen jede 2,5 mg Lorazepam enthält.

Beispiel 11

Lorazepam	3,33 g
Gummi arabicum	20 g
Sucrose	30 g
Polyvinylpyrrolidin	30 g
Tween 80	0,2 g
mit destilliertem Wasser auffüllen auf	1000 ml

10 Man kühlt einen PVC-Bogen, ähnlich dem gemäss Beispiel 5, mit festem Kohlendioxid. Man gibt etwa 10 ml absoluten Alkohol zu und schüttelt den Kolben, um das Gummi arabicum pulver anzufeuchten. Dann gibt man 500 ml destilliertes Wasser zu und schüttelt, wobei man eine homogene Lösung erhält. Mit Hilfe von Ultraschallvibration dispergiert man dann 30 g Sucrose, 30 g Polyvinylpyrrolidin, 0,2 g Tween 80 und 3,33 g Lorazepam in der Lösung und stellt das
20
25
30
endgültige Volumen mit destilliertem Wasser auf 1000 ml ein. Man gibt jeweils 0,75 ml der Mischung in die Vertiefungen im PVC-Bogen, gefriertrocknet den Inhalt der Vertiefungen und stellt wie in Beispiel 5 beschrieben Packungen her, die jeweils 6 Dosierungseinheiten enthalten, von denen jede 2,5 g Lorazepam enthält.