



①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 690 955 A5

⑤1 Int. Cl.⁷: A 61 K 031/215
A 61 K 009/20

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

②1 Gesuchsnummer: 02727/97

②2 Anmeldungsdatum: 08.05.1996

③0 Priorität: 22.05.1995 US 08/445,849

②4 Patent erteilt: 15.03.2001

④5 Patentschrift veröffentlicht: 15.03.2001

⑦3 Inhaber:
Alza Corporation, 950 Page Mill Road P.O. Box 10950,
Palo Alto (CA 94303-0802) (US)⑦2 Erfinder:
GUITTARD, George, V., 22434 St. Andrews Avenue,
Cupertino, CA 95014 (US)
GUMUCIO, Fernando, E., 3063 Forbes Avenue,
Santa Clara, CA 95051 (US)
KIDNEY, David, J., 1355 H Sage Hen Way,
Sunnyvale, CA 94087 (US)
Francisco Jao, 5260 Arrezo Drive,
San Jose, CA 95138 (US)
Susan M. Marks, 1815 Newport Avenue,
San Jose, CA 95125 (US)⑦4 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG
Patentanwälte, Holbeinstrasse 36-38,
4051 Basel (CH)⑧6 Internationale Anmeldung:
PCT/US 96/06639 (En)⑧7 Internationale Veröffentlichung:
WO 96/37202 (En) 28.11.1996⑤4 **Oxybutynin umfassende Arzneiform.**

⑤7 Es wird eine Oxybutynin umfassende Zusammensetzung sowie eine Oxybutynin umfassende Arzneiform für die Oxybutynin-Therapie offenbart. Diese Arzneiform kann zur oralen Verabreichung von Oxybutynin in einer geschwindigkeitsgesteuerten Dosis zur nichtchirurgischen Behandlung von Inkontinenz verwendet werden.



Beschreibung

Diese Erfindung betrifft eine neue, Oxybutynin umfassende Arzneiform. Die Erfindung bezieht sich auch auf eine therapeutische Zusammensetzung, die Oxybutynin umfasst, und sie betrifft zusätzlich ein Verfahren zur Verabreichung von Oxybutynin an einen Oxybutynin benötigenden Patienten.

Hintergrund der Erfindung

Viele Personen sind von Harninkontinenz betroffen. Inkontinenz ist besonders bei älteren Leuten häufig, Harninkontinenz tritt bei ungefähr fünfzig Prozent der Patienten von Pflegeheimen auf, und Harninkontinenz ist ein gut bekanntes urologisches Problem bei Frauen. Sie befällt fast alle Frauen in irgendeiner Form im Verlauf ihres Lebens, und ist für alle davon betroffenen Menschen eine bedeutende gesellschaftliche Beeinträchtigung.

Harninkontinenz beruht auf der Anatomie und der Physiologie des Harntraktes, der sich aus der Blase und dem Schliessmuskel zusammensetzt. Anatomisch besteht die Blase aus der Blasenmuskulatur, die auch als Detrusor bekannt ist, und dem Trigon. Der Schliessmuskel schliesst den Blasen Hals und die proximale Harnröhre ein. Der Detrusormuskel wird über den Beckennerv von dem parasympathischen Nervensystem innerviert, und der Blasen Hals und die proximale Harnröhre werden von den sympathischen Nervensystem innerviert.

Die Hauptfunktionen der Blase sind die Aufnahme und das Ausstossen des Urins. Die Blase dient zur Aufnahme zunehmender Volumina Urin bei niedrigem Druck. Die Blase bleibt normalerweise während der Blasenfüllung geschlossen, und die Kontinenz ist gewährleistet, solange der Druck des Blasen Halses, und der Harnröhre den Innendruck der Blase übersteigt. Gewollte Entleerung tritt ein, wenn der Innendruck der Blase den Druck des Blasen Halses und der Harnröhre übersteigt, und die ungewollte Entleerung tritt ein, wenn der Innendruck der Blase den Druck des Blasen Halses und der Harnröhre übersteigt.

Ungewollte Inkontinenz, die auch als Drang-Inkontinenz bekannt ist, tritt unter Abgang eines grossen Volumens Urin ein, ist von den Symptomen Drang, Häufigkeit und Nocturie begleitet und wird durch eine instabile Blase oder einen instabilen Detrusor verursacht. Der Patient kann bei Lageänderung oder akustischen Reizen Urin verlieren. Der Abgang kleiner Volumina Urin tritt in der Regel aufgrund einer Überdehnung der Blase durch eine grosse Menge an Resturin ein und wird als Überfluss-Inkontinenz bezeichnet.

Die Behandlung der Inkontinenz besteht in der Verabreichung eines Relaxans der glatten Muskulatur wie etwa Oxybutynin, das direkt auf den glatten Muskel an der zum cholinergischen Rezeptor distalen Stelle einwirkt. Die bei der pharmakologischen Behandlung übliche Dosierung ist eine wiederholte zwei- bis viermalige Verabreichung von Oxybutynin pro Tag. Das ist schwierig zu erreichen, da es eine strikte Kompliance erfordert und kostengünstig ist. Oxybutynin wird auch durch Licht beeinträchtigt,

und es muss vor Luft geschützt werden, welche Eigenschaften es nicht gestatten, den Wirkstoff in eine Arzneiform zu formulieren, die Oxybutynin in einer gesteuerten und bekannten Menge pro Zeiteinheit freisetzt, um die beabsichtigte Therapie zu ermöglichen.

Angesichts der obigen Ausführungen wird es dem Fachmann auf dem Gebiet der Medizin und der pharmazeutischen Verabreichungskunde, auf die sich diese Erfindung bezieht, klar sein, dass ein dringender Bedarf besteht nach einer Arzneiform, die den wertvollen Wirkstoff Oxybutynin in einer geschwindigkeitsgesteuerten Dosis an einem Patienten abgibt, der eine Behandlung der Inkontinenz klinisch benötigt. Der dringende Bedarf besteht auch für eine orale Arzneiform und für ein Therapieverfahren, das Oxybutynin im Hinblick auf seine günstige therapeutische Wirkung in einer gesteuerten Menge und in einer im Wesentlichen konstanten Dosis pro Zeiteinheit freisetzt. Des Weiteren besteht ein Bedarf nach einer Arzneiform, die Oxybutynin im Wesentlichen vor Licht geschützt freisetzt, so dass gewährleistet ist, dass eine vollständige Dosis Oxybutynin dem Patienten verabreicht wird, die dennoch unabhängig von Änderungen in der Umgebung des gastrointestinalen Trakts ist. Bedarf besteht des Weiteren nach einer Arzneiform, die eine der gewünschten Wirkung entsprechende therapeutische Dosis Oxybutynin freisetzt und auch die Nebenwirkungen, die den Wirkstoff begleiten können, herabsetzt. Wenn eine solche neue und einzigartige Arzneiform und ein Verfahren zur Verfügung gestellt werden, bei denen Oxybutynin in einer geschwindigkeitsgesteuerten Dosis über die Zeit freigesetzt werden kann und gleichzeitig Oxybutynin zur Verringerung des Inkontinenzproblems bereitgestellt wird, wird es dem Fachmann für Verabreichung des Weiteren klar sein, dass die Arzneiform und das sie begleitende Verfahren einen Fortschritt und einen wertvollen Beitrag zum medizinischen Fortschritt und einen wertvollen Beitrag zur medizinischen Technik darstellen würden.

Gegenstände der Erfindung

Gemäss der obigen Aufgabenstellung ist es ein unmittelbarer Gegenstand der vorliegenden Erfindung, eine Arzneiform zur geschwindigkeitsgesteuerten Abgabe von Oxybutynin zur Verfügung zu stellen, wobei diese Arzneiform die Nachteile und Unterlassungen aus dem Stand der Technik im Wesentlichen überwindet.

Es ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung, eine Arzneiform zur oralen Verabreichung von Oxybutynin in einer geschwindigkeitsgesteuerten Dosis zur nichtchirurgischen Behandlung der Inkontinenz bei einem Menschen, der unter Inkontinenz leidet, zur Verfügung zu stellen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist es, eine pharmakologische, Oxybutynin umfassende Zusammensetzung mit der Indikation zur pharmakologischen Behandlung der Inkontinenz zur Verfügung zu stellen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmakologische, Oxybutynin

oder sein Racemat oder sein R- oder S-Enantiomer umfassende Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die einem Menschen zur Verringerung des Inkontinenzproblems verabreicht werden kann.

Ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, eine neue Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die einem Patienten, der eine Oxybutynintherapie benötigt, eine gesteuerte und andauernde therapeutische Oxybutynin-Aktivität gewährleistet.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist es, eine neue Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die als osmotische Vorrichtung hergestellt ist, die Oxybutynin einem biologischen Rezeptor verabreichen kann, um die gewünschten Wirkungen des Oxybutynins zu erzielen.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist es, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die als osmotische Arzneiform hergestellt ist, die Oxybutynin und seine pharmazeutisch annehmbaren Salze in der Arzneiform erhält und den Schutz vor Licht gewährleistet, bis das Oxybutynin aus der Arzneiform freigesetzt wird, wodurch die unerwünschten Einflüsse der gastrointestinalen Umgebung wesentlich verringert und/oder im Wesentlichen beseitigt werden und trotzdem eine über die Zeit gesteuerte Verabreichung von Oxybutynin gewährleistet wird.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist es, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die Oxybutynin geschwindigkeitsgesteuert über die Zeit zur Erzielung eines therapeutischen Nutzens bei gleichzeitiger Verringerung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen freisetzt.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist es, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die anfänglich kristallines Oxybutynin-Salz enthält, das durch eine lichtbeständige semipermeable polymere Wandung vor Licht geschützt wird und das in einer geschwindigkeitsgesteuerten Dosis über die Zeit verabreicht werden kann.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist es, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die für die orale Verabreichung eines Salzes von α -Cyclohexyl- α -hydroxy-phenylethylsäure-(4-diethylamino)-2-butynylester geeignet ist, wobei dieses in einer ersten Zusammensetzung vorliegt, die in einer geschichteten Anordnung in Kontakt mit einer zweiten Zusammensetzung steht, die eine Kraft erzeugt und mitwirkt, um die gesteuerte Abgabe des nützlichen Estersalzes zu ermöglichen.

Ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, eine vollständige pharmazeutische Oxybutynin-Verabreichungsweise zur Verfügung zu stellen, die eine Oxybutynin umfassende Zusammensetzung umfasst, die aus einer Arzneiform zur Wirkstoffabgabe abgegeben wird, deren Verwendung eine Handlung nur zum Beginn und möglicherweise zur Beendigung der Verabreichung erforderlich macht.

Ein Verfahren zur Behandlung der Inkontinenz kann zur Verfügung gestellt werden, wobei Oxybutynin oral aus einer Abgabevorrichtung in einer gesteuerten Menge pro Zeiteinheit einem warmblütigen Tier, das eine Behandlung gegen Inkontinenz benötigt, verabreicht wird.

Andere Gegenstände, Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden dem Fachmann auf dem Gebiet der Wirkstoffabgabe aus der folgenden ausführlichen Offenbarung, zusammen mit den beiliegenden Ansprüchen, ersichtlich werden.

Ausführliche Offenbarung der Beschreibung

In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine therapeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die 1 ng bis 450 mg (Nanogramm bis Milligramm) Oxybutynin oder eines therapeutisch annehmbaren Salzes von Oxybutynin umfasst, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus dem Acetat, Bitartrat, Citrat, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Hydrobromid, Hydrochlorid, Lactat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylnitrat, Mucat, Napsylat, Nitrat, Pamolat, Pantothenat, Phosphat, Salicylat, Stearat, Succinat, Sulfat, Tannat und Tartrat besteht. Das Oxybutynin kann als das Racemat, als das R-Enantiomer oder als S-Enantiomer vorliegen. Die therapeutische Zusammensetzung enthält des Weiteren 40 mg bis 250 mg eines Polyalkylenoxids, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Polyethylenoxid mit Molekulargewicht 20 000 oder einem Polyethylenoxid von Molekulargewicht 300 000 besteht; 1 mg bis 25 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose von 9000 bis 150 000, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose und Hydroxypropylpentylcellulose besteht; 1 mg bis 40 mg einer osmotischen löslichen Verbindung, die aus den osmotisch wirksamen Verbindungen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, saurem Kaliumphosphat, Weinsäure, Citronensäure, Raffinose, Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Harnstoff, Inositol, Saccharose, Glucose und Sorbit ausgewählt ist; und 0,01 mg bis 5 mg eines Gleitmittels wie Calciumstearat, Magnesiumstearat, Magnesiumoleat, Calciumpalmitat, Natriumsuberat, Kaliumlaurat, Fettsäuresalze, Salze von alicyclischen Säuren, Salze von aromatischen Säuren, Stearinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure, und eine Mischung eines Salzes einer Fettsäure, einer alicyclischen Säure oder einer aromatischen Säure mit einer Fettsäure, einer alicyclischen Säure oder einer aromatischen Säure.

Die Erfindung stellt des Weiteren die therapeutische Zusammensetzung, die das zu verabreichende Oxybutynin umfasst, als reine Zusammensetzung zur Erhöhung des Fassungsvermögens der Blase, zur Verringerung der Häufigkeit unkontrollierter Kontraktionen der Detrusormuskeln und der damit einhergehenden Verzögerung des Leerungsbedürfnisses zur Verfügung. Die Erfindung stellt auch die therapeutische Zusammensetzung als therapeutische Schicht in einer geschichteten Anordnung mit einer Hydrogel-Schicht zur Verfügung, wobei diese die therapeutische Schicht trägt und eine zweischichtige Matrix ergibt. Die Hydrogel-Schicht umfasst 40 mg bis 250 mg eines Polyalkylenoxids mit Molekulargewicht von 3 000 000 bis 8 000 000, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyethylenoxid und Polypropylenoxid besteht, oder 40 mg bis 250 mg einer Alkali-Carboxymethylcellulose mit

Molekulargewicht 10 000 bis 6 000 000 wie etwa Natrium-Carboxymethylcellulose oder Kalium-Carboxymethylcellulose; 1 mg bis 50 mg eines Osmogens, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natriumchlorid, Kaliumchlorid, saurem Kaliumphosphat, Weinsäure, Citronensäure, Raffinose, Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Harnstoff, Inosit, Saccharose, Glucose und Sorbit besteht; 0 mg bis 5 mg Eisen(III)oxid; 0,1 mg bis 30 mg einer Hydroxyalkylcellulose von Molekulargewicht 7500 bis 175 000, oder 0,1 mg bis 30 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit Molekulargewicht von 9000 bis 225 000, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose besteht; 0,00 bis 1,5 mg eines Antioxidans, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ascorbinsäure, butyliertem Hydroxyanisol, butyliertem Hydroxychinon, Butylhydroxyanisol, Hydroxycoumarin, butyliertem Hydroxytoluol, Cephalin, dem Ethyl-, Propyl-, Octyl- und Lauryl-ester der Gallussäure, Propylhydroxybenzoat, Trihydroxybutyrophe-
non, Dimethylphenol, Di-tert-butylphenol, Vitamin E, Lecithin und Ethanolamin besteht; und 0,2 mg bis 7 mg eines Gleitmittels, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Calciumstearat, Magnesiumstearat, Magnesiumoleat, Calciumpalmitat, Natriumsuberat, Kaliumlaureat, Salzen von Fettsäuren, Salzen von alicyclischen Säuren, Salzen von aromatischen Säuren, Stearinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure, und einer Mischung eines Salzes einer Fettsäure, einer alicyclischen Säure oder einer aromatischen Säure mit einer Fettsäure, einer alicyclischen Säure oder einer aromatischen Säure besteht.

Die Erfindung stellt des Weiteren eine Abgabevorrichtung zur Abgabe der Oxybutynin umfassenden Zusammensetzung zur Verfügung. Die Abgabevorrichtung umfasst eine Wandung, wobei diese Wandung einen inneren Behälter umgibt. Die Wandung ist semipermeabel, da sie für Flüssigkeiten durchlässig und undurchlässig für den Durchtritt von Oxybutynin ist. Die Wandung ist ungiftig und umfasst ein Polymer, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Celluloseacrylat, Cellulosediacrylat, Cellulosetriacylat, Celluloseacetat, Cellulosediacetat und Celluloseetriacetat besteht. Die Wandung umfasst 75 Gewichtsprozent (Gew.-%) bis 100 Gew.-% an cel-
lulosischem wandungsbildendem Polymer, oder die Wandung kann 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-% Polyethylenglycol oder 1 Gew.-% bis 25 Gew.-% eines Celluloseethers umfassen, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Das Gesamtgewicht aller Komponenten einschliesslich der Wandung 12 ist gleich 100 Gew.-%. Der innere Behälter umfasst die therapeutische Oxybutynin-Zusammensetzung in einer geschichteten Anordnung mit der ausdehnbaren Hydrogel-Zusammensetzung. Die ausdehnbare Hydrogel-Zusammensetzung in dem Behälter nimmt an Abmessung zu und füllt dadurch Raum in dem Behälter aus. Die therapeutische Schicht und die ausdehnbare Schicht wirken während der Funktion der Abgabevorrichtung für die über die Zeit gesteuerte Abgabe des Oxybutynins an einen Patienten zusammen. Die Abgabevorrich-

tung umfasst eine Durchtrittsöffnung in der Wandung, die den Aussenraum der Abgabevorrichtung mit dem inneren Behälter verbindet. Die durch die Erfindung zur Verfügung gestellte Abgabevorrichtung gibt Oxybutynin aus der Vorrichtung an den Patienten mit einer Abgabegeschwindigkeit ab, die während einer Dauer von 24 Stunden von im Wesentlichen nullter Ordnung ist.

Der Ausdruck Durchtrittsöffnung umfasst Mittel und Verfahren, die für die abgemessene Abgabe des therapeutischen Wirkstoffs 18 aus dem Behälter 15 der Arzneiform 10 geeignet sind. Der Ausgang 13 umfasst mindestens eine Durchtrittsöffnung, eine Mundöffnung, eine Bohrung, eine Öffnung, eine Pore, ein poröses Element, eine Hohlfaser, eine Kapillarröhre, einen porösen Überzug und ein poröses Element, welches für die gesteuerte osmotische Abgabe von Oxybutynin sorgt. Der Ausdruck Durchtrittsöffnung schliesst ein Material ein, das in einer flüssigen Einsatzumgebung abgetragen oder aus der Wandung herausgelöst wird, wodurch mindestens eine abgemessene Durchtrittsöffnung gebildet wird. Beispielhafte Materialien, die zur Bildung einer Durchtrittsöffnung oder einer Mehrzahl von Durchtrittsöffnungen geeignet sind, umfassen ein herauslösbares Poly(glykolsäure)polymer oder Poly(milchsäure)polymer in der Wandung, ein gelatinöses Filament, Polyvinylalkohol, herauslösbares Polysaccharide, Salze und Oxide. Eine Poren-Durchtrittsöffnung oder mehr als eine Poren-Durchtrittsöffnung kann gebildet werden, indem eine herauslösbare Verbindung wie etwa Sorbit aus der Wandung herausgelöst wird. Die Durchtrittsöffnung besitzt zur gesteuerten Freisetzung runde, dreieckige, quadratische, elliptische oder ähnliche Abmessungen, wodurch Oxybutynin abgemessen aus der Abgabevorrichtung freigesetzt wird. Die Abgabevorrichtung kann mit einer oder mehreren Durchtrittsöffnungen in voneinander getrennter Anordnung auf einer einzelnen Oberfläche oder auf mehr als einer Oberfläche der Wandung hergestellt werden. Durchtrittsöffnungen und Ausrüstungen zur Herstellung von Durchtrittsöffnungen werden in US-A-3 845 770, US-A-3 916 899, US-A-4 063 064, US-A-4 088 864 und US-A-4 816 263 offenbart. Durchtrittsöffnungen, die durch Herauslösen gebildet werden, werden in US-A-4 200 098 und US-A-4 285 987 offenbart.

Beschreibung der Verfahren zur Herstellung der Arzneiform der Erfindung

Die Wandung der Abgabevorrichtung kann in einem Verfahren unter Verwendung der Wirbelschichttechnik gebildet werden. Diese Technik besteht darin, die zusammengepressten Schichten und die wandungsbildende Zusammensetzung zusammen in einem Luftstrom zu suspendieren und umzuwälzen, bis eine Wandung auf den oxybutyninbildenden Behälter aufgetragen ist. Die Wirbelschichttechnik ist gut geeignet, um die Wandung in einem separaten Arbeitsgang zu bilden. Die Wirbelschichttechnik wird in US-A-2 799 241, J. Am. Pharm. Assoc., Bd. 48, Seiten 451 bis 459 (1959); und ibid. Bd. 49, Seiten 82 bis 84 (1960) beschrieben. Die Wandung kann auch mit einer wandungs-

bildenden Zusammensetzung in einem Wirbelschicht-Beschichter Wurster® unter Verwendung eines Kosolvens aus Aceton-Wasser 90:10 (g/g) hergestellt werden, wobei 2,5 bis 7 Gew.-% polymere Feststoffe verwendet werden. Der Wirbelschicht-Beschichter Aeromatic® kann, unter Verwendung eines Kosolvens aus Methylenchlorid-Methanol 87:13 (v/v), ebenfalls zur Aufbringung der Wandung eingesetzt werden. Weitere wandungsbildende Verfahren, wie die Beschichtung in einer Pfanne, können verwendet werden, um die Abgabevorrichtung bereitzustellen. Bei dem Beschichtungssystem mit einer Pfanne werden die wandungsbildenden Zusammensetzungen abgelagert, indem die Zusammensetzung laufend auf den zweischichtigen Behälter unter gleichzeitigem Umwälzen in einer rotierenden Pfanne aufgesprüht wird. Es kann ein grösseres Volumen Kosolvens verwendet werden, um die Konzentration der polymeren Feststoffe zu verringern und eine dünnere Wandung zu erzielen. Schlussendlich werden die wandbeschichteten Behälter mit einem Laser oder mechanisch aufgebohrt und dann in einem Gebläse- oder Feuchtigkeitsofen während drei Tagen bis einer Woche getrocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen. Im Allgemeinen haben die durch diese Techniken gebildeten Wandungen eine Dicke von 0,051 bis 0,51 mm (2 bis 20 mils), mit einer gegenwärtig bevorzugten Dicke von 0,051 bis 0,15 mm (2 bis 6 mils).

Die Abgabevorrichtung der Erfindung wird mittels üblichen Herstellungsverfahren hergestellt. Das nützliche Oxybutynin und die anderen Zutaten, die die erste Schicht, die am Ausgang anliegt, bilden, werden z.B. in einer Herstellungsart gemischt und zu einer festen Schicht gepresst. Das Oxybutynin und die anderen Zutaten können auch mit einem Lösungsmittel zu einem festen oder halbfesten Stoff unter Verwendung üblicher Verfahren wie Kugelmahlen, Kalandrieren, Rühren oder Rollenmahlen geformt und dann in eine gewünschte Form gepresst werden. Die Schicht weist Abmessungen auf, die den inneren Abmessungen der Fläche entsprechen, die die Schicht in der Abgabevorrichtung ausfüllen soll, und sie weist auch Abmessungen auf, die der zweiten Schicht entsprechen, damit eine kontaktierende Anordnung mit dieser erfolgen kann. Als nächstes wird die Hydrogel-Schicht in Kontakt mit der Oxybutynin-Schicht gebracht. Die Schichtung der Oxybutynin-Schicht und der Hydrogel-Schicht können mittels herkömmlicher Schichtpressverfahren durchgeführt werden. Schlussendlich werden die zwei den geschichteten Behälter bildenden Bestandteile mit einer äusseren Wandung umgeben und beschichtet. Es wird eine Durchtrittsöffnung mittels eines Lasers durch die Wandung gebohrt, um die Verbindung zur Oxybutynin-Schicht herzustellen, wobei die Abgabevorrichtung optisch durch die Lasereinrichtung automatisch ausgerichtet wird, damit die Durchtrittsöffnung auf der gewünschten Oberfläche gebildet wird.

In einer anderen Herstellungsweise wird die Abgabevorrichtung durch die Nassgranulierungstechnik hergestellt. Bei der Nassgranulierungstechnik werden das Oxybutynin und die Zutaten, welche von der ersten Schicht umfasst sind, unter Verwendung

eines organischen oder anorganischen Lösungsmittels wie etwa Isopropanol-Methylenchlorid 80:20 (v/v) als Granulierflüssigkeit gemischt. Andere Granulierflüssigkeiten, wie etwa Wasser oder denaturierter Alkohol 100%, können zu diesem Zweck verwendet werden. Die die erste Schicht bildenden Zutaten werden einzeln durch ein Sieb von 0,635 mm Maschenweite (40 mesh) gesiebt und dann gründlich in einem Mischer gemischt. Dann werden andere Zutaten, die von der ersten Schicht umfasst sind, in einem Anteil der Granulierflüssigkeit, wie etwa das oben beschriebene Kosolvens, gelöst. Die letztere zubereitete feuchte Mischung wird dann langsam zu der Oxybutynin-Mischung im Mischer unter andauernder Durchmischung gegeben. Die Granulierflüssigkeit wird zugegeben, bis eine feuchte Mischung gebildet ist, worauf diese feuchte Masse durch ein Sieb von 1,27 mm Maschenweite (20 mesh) auf Ofenbleche gedrückt wird. Die Mischung wird dann während 18 bis 24 Stunden bei 25°C bis 40°C getrocknet. Das trockene Granulat wird dann mit einem Sieb von 1,59 mm Maschenweite (16 mesh) gesiebt. Dann wird ein Gleitmittel durch ein Sieb von 0,423 mm Maschenweite (60 mesh) gesiebt und zu dem trockenen, gesiebten Granulat gegeben. Das Granulat wird in einen Mahlbehälter gegeben und in einer Behältermühle während 2 bis 10 Minuten gemahlen. Die Zusammensetzungen der ersten und zweiten Schicht werden z.B. in einer Schichtpresse Manesty® zu einer geschichteten Tablette gepresst.

Ein anderes Herstellungsverfahren, das verwendet werden kann, um die Oxybutynin- und Hydrogel-Zusammensetzung zu erhalten, umfasst das Mischen ihrer gepulverten Zutaten in einem Fliessbett-Granulator. Nachdem die gepulverten Zutaten in dem Granulator trocken gemischt worden sind, wird eine Granulierflüssigkeit, zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon in Wasser, auf die entsprechenden Pulver gesprüht. Die beschichteten Pulver werden dann in einem Granulator getrocknet. Dieses Verfahren beschichtet und verklebt alle dort darin enthaltenen Zutaten, während die Granulierflüssigkeit eingesprüht wird. Nach der Trocknung des Granulates wird ein Gleitmittel wie Stearinsäure oder Magnesiumstearat wie oben zu der Mischung gemischt. Das Granulat wird dann in der oben beschriebenen Weise gepresst. In einer Ausführungsform, wenn das Verfahren mit dem Fliessbett-Granulator für die Herstellung der Hydrogel-Schicht verwendet wird, ist das Antioxidans anfänglich im Polyalkylenoxid herstellungsbedingt enthalten, geht aber während der Verarbeitung verloren. Wenn also ein Antioxidans gewünscht wird, wird es notwendig, zusätzliches Antioxidans zur Hydrogel-Formulierung zuzugeben, und seine Zugabe kann während der oben beschriebenen Granulierung im Fliessbett erfolgen.

Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung wird in einer anderen Ausführungsform der Erfindung hergestellt, indem das Oxybutynin mit Zutaten, die die Zusammensetzung bilden, gemischt wird, gefolgt von Pressen der Zusammensetzung zu einer festen Schicht, die die Abmessungen besitzt, die den inneren Abmessungen des Behälterraums bei der Durchtrittsöffnung entsprechen. In einer ande-

ren Ausführungsform werden das Oxybutynin und andere zusammensetzungsbildende Zutaten und ein Lösungsmittel zu einem festen oder halbfesten Stoff unter Verwendung herkömmlicher Verfahren wie Kugelmahlen, Kalandrieren, Rühren oder Rollenmahlen gemischt, und dann in eine gewünschte schichtbildende Form gepresst.

Bei den oben offenbarten Herstellungen werden eine Schicht, die ein Osmopolymer-Hydrogel und gewünschtenfalls ein Osmagens umfasst, mit der Schicht, die den Wirkstoff Oxybutynin umfasst, in Kontakt gebracht und die beiden Schichten mit einer semipermeablen Wandung umgeben. Die Schichtung der ersten Zusammensetzung mit dem Wirkstoff Oxybutynin und der zweiten Zusammensetzung mit dem Osmopolymer-Hydrogel und gewünschtenfalls mit dem Osmagens kann unter Verwendung eines herkömmlichen Verfahrens mit einer Zweischichten-Tablettierpresse erreicht werden. Die Wandung kann durch Giessen, Sprühen oder Tauchen der gepressten Formen in wandungsbildende Materialien aufgetragen werden. Ein anderes und gegenwärtig bevorzugtes Verfahren, das zur Auftragung der Wandung eingesetzt werden kann, ist das Beschichtungsverfahren mit der Wirbelschicht. Dieses Verfahren besteht darin, die beiden Schichten in einem Luftstrom zu suspendieren und umzuwälzen, bis die wandungsbildende Zusammensetzung die Schichten umgibt. Die Herstellungsverfahren werden in *Modern Plastics Encyclopedia*, Bd. 46, Seiten 62 bis 70 (1969); und in *Pharmaceutical Science*, von Remington, 14. Ausgabe, Seiten 1626 bis 1979 (1970), veröffentlicht von Mack Publishing Co., Easton, PA, beschrieben. Die Abgabevorrichtung kann unter Befolgen der Anleitungen aus US-A-4 327 725, US-A-4 612 008, US-A-4 783 337, US-A-4 863 456 und US-A-4 902 514 hergestellt werden.

Beispiele für Lösungsmittel, die für die Herstellung der Wandung, der Schichtungen und Lagen geeignet sind, schliessen inerte anorganische und organische Lösungsmittel ein, die die Materialien und die fertige Wandung der fertigen mehrlagigen Wandung nicht beeinträchtigen. Die Lösungsmittel schliessen allgemein Mitglieder ein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus den wässrigen Lösungsmitteln, Alkoholen, Ketonen, Estern, Ethern, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, halogenierten Lösungsmitteln, cyclischen Aliphaten, Aromaten, heterocyclischen Lösungsmitteln und Mischungen davon besteht. Typische Lösungsmittel schliessen Aceton, Diacetonalkohol, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol, Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutylketon, Methylpropylketon, n-Hexan, n-Heptan, Ethylenglykol-monoethylether, Ethylenglykol-monoethylacetat, Dichlormethan, Dichlorethan, Dichlorpropan, Kohlenstoff, Chloroform, Nitroethan, Nitropropan, Tetrachlorethan, Ethylether, Isopropylether, Cyclohexan, Cyclooctan, Toluol, Naphtha, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Diglyme, wässrige und nichtwässrige Mischungen davon wie etwa Aceton und Wasser, Aceton und Methanol, Aceton und Ethylalkohol, Dichlormethan und Methanol, und Dichlorethan und Methanol.

Ausführliche Offenbarung von Beispielen, die durch die Erfindung zur Verfügung gestellt werden

Die folgenden Beispiele dienen nur der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung und sollten in keiner Weise als Abgrenzungen des Schutzbereichs verstanden werden, wenn diese Beispiele und andere Äquivalente davon im Zusammenhang mit der vorliegenden Offenbarung, den Zeichnungen und den beiliegenden Ansprüchen dem Fachmann offenbart werden.

Beispiel 1

Die therapeutische Oxybutynin-Zusammensetzung, die durch die Erfindung zur Verfügung gestellt wird, wurde wie folgt hergestellt: Zuerst wurden 103 Gramm Oxybutyninhydrochlorid in 1200 Millilitern wasserfreien Ethanol aufgelöst. Davon getrennt wurden 2280 g Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 200 000, 150 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9200 und 450 g Natriumchlorid in einem herkömmlichen Mischer während 10 Minuten trocken vermischte, wodurch eine homogene Mischung erhalten wurde. Dann wurde die Oxybutynin-Ethanol-Lösung langsam zugegeben, während der Mischer ständig mischte, bis die ganze Lösung zu der Mischung aus 3 Komponenten zugegeben war, wobei das Mischen während weiterer 8 bis 10 Minuten fortgeführt wurde. Die gemischte feuchte Zusammensetzung wurde durch ein Sieb von 1,59 mm Maschenweite (16 mesh) gedrückt und über Nacht bei Raumtemperatur von 22,2° (72°F) getrocknet. Dann wurde das trockene Granulat durch ein Sieb von 1,27 mm Maschenweite (20 mesh) gesiebt, 18 g Magnesiumstearat wurden zugegeben und alle Zutaten erneut für 5 Minuten gemischt. Das frische Granulat kann nun in eine therapeutische Oxybutynin-Zusammensetzung formuliert werden. Die therapeutische Zusammensetzung umfasst 3,4 Gew.-% Oxybutyninhydrochlorid, 76 Gew.-% Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 200 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9200, 15 Gew.-% Natriumchlorid und 0,6 Gew.-% Magnesiumstearat. Die therapeutische Zusammensetzung kann als solche für die beabsichtigte Therapie verabreicht werden.

Beispiel 2

Die durch die Erfindung zur Verfügung gestellte Osmopolymer/Hydrogel-Zusammensetzung wurde wie folgt zubereitet: Zuerst wurden 1274 g pharmazeutisch annehmbares Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 7 500 000, 600 g Natriumchlorid und 20 g Eisen(III)oxid je durch ein Sieb von 0,635 mm Maschenweite (40 mesh) gesiebt. Dann wurden alle gesiebten Zutaten mit 100 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 11 200 gemischt, wodurch eine homogene Mischung erhalten wurde. Dann wurden 300 ml denaturierter wasserfreier Alkohol langsam während 5 Minuten unter andauerndem Rühren zu der Mischung gegeben. Dann wurden 1,6 g butyliertes Hydroxyto-

luol zugegeben, gefolgt von weiterem Mischen mit 5 g Magnesiumstearat und 5-minütigem Rühren, wodurch eine homogene Mischung erhalten wurde. Das frisch zubereitete Granulat wird durch ein Sieb von 1,27 mm Maschenweite (20 mesh) gesiebt und während 20 Stunden bei 22,2°C getrocknet. Die schlussendliche Zusammensetzung umfasste 63,67 Gew.-% Polyethylenoxid, 30 Gew.-% Natriumchlorid, 1 Gew.-% Eisen(III)oxid, 5 mg Hydroxypropylmethylcellulose, 0,08 Gew.-% butyliertes Hydroxytoluol und 0,25 mg Magnesiumstearat.

Beispiel 3

Die durch die Erfindung zur Verfügung gestellte Osmopolymer/Hydrogel-Zusammensetzung wurde wie folgt zubereitet: Zuerst wurden 1274 g pharmazeutische annehmbare Natriumcarboxymethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 5 250 000, 600 g Natriumchlorid und 20 g Eisen(III)oxid je durch ein Sieb von 0,635 mm Maschenweite (40 mesh) gesiebt. Dann wurden alle gesiebten Zutaten mit 100 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 11 200 und 100 g Hydroxypropylcellulose mit einem Molekulargewicht von 30 000 gemischt, wodurch eine homogene Mischung erhalten wurde. Dann wurden 300 ml denaturierter wasserfreier Alkohol langsam während 5 Minuten unter andauerndem Rühren zu der Mischung gegeben. Dann wurden 1,6 g butyliertes Hydroxytoluol zugegeben, gefolgt von weiterem Mischen mit 5 g Magnesiumstearat und 5-minütigem Rühren, wodurch eine homogene Mischung erhalten wurde. Das frisch zubereitete Granulat wird durch ein Sieb von 1,27 mm Maschenweite (20 mesh) gesiebt und während 20 Stunden bei 22,2°C getrocknet. Die schlussendliche Zusammensetzung umfasste 58,67 Gew.-% Natriumcarboxymethylcellulose, 30 Gew.-% Natriumchlorid, 1 Gew.-% Eisen(III)oxid, 5 mg Hydroxypropylmethylcellulose, 5 mg Hydroxypropylcellulose, 0,08 Gew.-% butyliertes Hydroxytoluol und 0,25 mg Magnesiumstearat.

Beispiel 4

Aus der therapeutischen Oxybutynin-Zusammensetzung und der Osmopolymer/Hydrogel-Zusammensetzung wurde wie folgt eine zweischichtige Tablette hergestellt: Zuerst wurden 147 mg der Oxybutynin-Zusammensetzung in die Pressform gegeben und glattgeklopft, dann wurden 98 mg der Hydrogel-Zusammensetzung zugegeben und die beiden Schichten unter einem Presskopf von 1,0 Tonnen (1000 kg) zu Tabletten aus zwei in innigem Kontakt stehenden Schichten mit einem Durchmesser von 0,873 cm (11/32 Zoll) gepresst.

Beispiel 5

Die zweischichtige Tablette wurde wie folgt zu einer Abgabevorrichtung weiterverarbeitet: Zuerst wurde eine die semipermeable Wandung bildende Zusammensetzung, umfassend 95 Gew.-% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 5 Gew.-% Polyethylenglycol mit einem Molekularge-

wicht von 3350, durch Lösen der Zutaten in einer Kosolvens-Zusammensetzung, umfassend Aceton und Wasser in 90:10 (g/g), hergestellt, wodurch eine Lösung mit 4% Feststoff erhalten wurde. Die wandungsbildende Zusammensetzung wurde auf und um den zweischichtigen Kern gesprüht, was eine semipermeable Wandung von 26,4 mg ergab.

Dann wurde die semipermeable umwandete zweischichtige Tablette mittels eines Lasers durch die semipermeable Wandung aufgebohrt, wodurch eine Austrittsöffnung von 0,51 mm (20 mil) zur Verbindung der Oxybutynin-Schicht mit dem Aussenraum der Abgabevorrichtung erhalten wurde. Das verbleibende Lösungsmittel wurde durch 48stündiges Trocknen bei 50°C und 50% relativer Feuchtigkeit entfernt. Dann wurden die Abgabevorrichtungen weiter während einer Stunde bei 50°C getrocknet, um überschüssige Feuchtigkeit zu entfernen. Die durch dieses Herstellungsverfahren erhaltene Abgabevorrichtung enthält 3,4 Gew.-% Oxybutyninhydrochlorid, 76 Gew.-% Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 200 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9200, 0,6 Gew.-% Magnesiumstearat und 15 Gew.-% Natriumchlorid in der therapeutischen Oxybutynin-Zusammensetzung. Die verdrängende Osmopolymer/Hydrogel-Zusammensetzung umfasst 63,67 Gew.-% Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 7 500 000, 30 Gew.-% Natriumchlorid, 1 Gew.-% Eisen(III)chlorid, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9200, 0,08 Gew.-% butyliertes Hydroxytoluol und 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat. Die semipermeable Wandung umfasst 95 Gew.-% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 5 Gew.-% Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von 3350. Die Abgabevorrichtung umfasst eine Austrittsöffnung von 0,50 mm (20 mils) und weist eine mittlere Abgabegeschwindigkeit von 0,260 mg/h während 23,8 Stunden auf. Die semipermeable Wandung ergibt einen wesentlichen Schutz gegen Foto-(Licht-)degradation des Oxybutynins in der Abgabevorrichtung.

Beispiel 6

Eine Arzneiform, wie oben zubereitet, umfassend eine Wirkstoffschicht aus 6,67 Gew.-% Oxybutyninhydrochlorid, 87,83 Gew.-% Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 200 000, 5,00 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose und 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, in geschichtetem Kontakt stehend mit einer verdrängenden Schicht (push layer) aus 58,75 Gew.-% Natriumcarboxymethylcellulose, 30 Gew.-% Natriumchlorid, 5,00 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose, 1,00 Gew.-% Eisen(III)oxid, 5,00 Gew.-% Hydroxypropylcellulose und 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat; wobei dieser zweischichtige Kern von einer semipermeablen Wandung, die Celluloseacetat und Polyethylenglycol umfasst, umgeben ist; mit einem Ausgang durch die Wandung zur Abgabe des Oxybutynins mit einer gesteuerten Geschwindigkeit während 30 Stunden.

Beispiel 7

Die Arzneiform nach Anspruch 6, worin die Hydroxypropylmethylcellulose ein Mitglied ist, das aus der Gruppe derjenigen mit Molekulargewicht von 9200 und 11 200 ausgewählt ist; das Polyethylenoxid ein Molekulargewicht von 300 000 aufweist, die Natriumcarboxymethylcellulose ein Mitglied ist, das aus der Gruppe derjenigen mit einem Molekulargewicht von 700 000 oder 800 000 oder 900 000 oder 1 000 000 ausgewählt ist; die Hydroxypropylcellulose ein Mitglied ist, das aus der Gruppe derjenigen mit Molekulargewicht von 25 000 oder 30 000 oder 40 000 ausgewählt ist; und die Arzneiform 5 mg bis 250 mg pharmazeutisch annehmbares Oxybutyninsalz umfasst.

Offenbarung der Verwendung der Arzneiform zur Durchführung eines Verfahrens zur Ausübung der Erfindung

Zusätzlich beschrieben ist auch die Verwendung der Abgabevorrichtung, indem ein Verfahren zur oralen Abgabe von Oxybutynin in einer gesteuerten Geschwindigkeit an ein warmblütiges Tier, das eine Oxybutynin-Behandlung benötigt, zur Verfügung gestellt wird, wobei die Verwendung die folgenden Schritte umfasst: (A) Einführen einer Abgabevorrichtung, die eine Arzneiform darstellt, in das warmblütige Tier, wobei die Arzneiform umfasst: (1) eine Wandung, die einen Behälter umgibt, wobei die Wandung eine semipermeable polymere Zusammensetzung umfasst, die durchlässig für Flüssigkeiten und im Wesentlichen undurchlässig für Oxybutynin ist, (2) in dem Behälter eine Oxybutynin umfassende Oxybutyninschicht, (3) in dem Behälter eine osmotische Formulierung zur Aufnahme und Absorption von Flüssigkeit umfassende, verdrängende Hydrogel-Schicht, damit diese an Grösse zunimmt und die Oxybutynin-Zusammensetzung aus der Abgabevorrichtung herausdrängt, (4) in der Wandung mindestens eine Durchtrittsöffnung zur Freisetzung des Oxybutynins; (B) Aufnehmen von Flüssigkeit durch die semipermeable Wandung mit einer Flüssigkeits-Aufnahmegeschwindigkeit, die durch die Permeabilität der semipermeablen Wandung und durch den osmotischen Druck durch die semipermeable Wandung bestimmt ist, wodurch sich die verdrängende Schicht ausdehnt; und (C) Abgabe des therapeutisch aktiven Oxybutynins aus der Abgabevorrichtung durch die Ausgangs-Durchtrittsöffnung an ein warmblütiges Tier über einen verlängerten Zeitraum von bis zu 24 Stunden. Das Oxybutynin wird mit dem erfindungsgemässen Verfahren zur antispasmodischen Therapie verabreicht. Das Oxybutynin wird Patienten mit ungehinderter neurogener und reflex-neurogener Blase verabreicht, damit das Fassungsvermögen der Blase zunimmt, wodurch die Häufigkeit ungehinderter Kontraktionen des Detrusormuskels abnimmt und das Leerungsbedürfnis verzögert wird. Die Arzneiform ist zur Milderung der mit der Leerung verbundenen Symptome wie Drang, Drang-Inkontinenz, Häufigkeit, Nocturie und Inkontinenz bei Patienten mit neurogener Blase indiziert.

Die Arzneiform der vorliegenden Erfindung kann, wie aus der obigen Offenbarung ersichtlich ist, in einem Verfahren zur Verabreichung des Wirkstoffs auf oralem Weg eingesetzt werden, in einem anderen Verfahren kann die Arzneiform zur Verabreichung auf sublingualen oder buccalen Weg ausgelegt und geformt werden. Der sublinguale und buccale Weg kann für eine schnellere Therapie verwendet werden, und sie können eingesetzt werden, wenn eine kleinere Menge Wirkstoff zur Soforttherapie benötigt wird. Die letzteren Wege können zur Umgehung des ersten Schrittes des hepatischen Metabolismus des Wirkstoffs eingesetzt werden.

Zusammenfassend wird offensichtlich, dass die vorliegende Erfindung eine nicht naheliegende Arzneiform zur Technik beisteuert, die praktische Nützlichkeit aufweist und einen Wirkstoff in einer Geschwindigkeit mit bemessener Dosis pro Zeiteinheit verabreichen kann. Obwohl die Erfindung im Hinblick auf ihre konkreten Ausführungsformen beschrieben und erläutert worden ist, wird es für den Fachmann offensichtlich sein, dass verschiedene Änderungen, Modifikationen, Vertauschungen und Unterlassungen vorgenommen werden können, ohne den Grundgedanken der Erfindung zu verlassen. Es ist daher beabsichtigt, dass die Erfindung die Äquivalente mitumfassen soll, die im Schutzbereich der folgenden Ansprüche liegen.

Patentansprüche

1. Therapeutische Zusammensetzung umfassend: 1 ng bis 450 mg Oxybutynin, 40 mg bis 250 mg eines Polyalkylenoxids mit einem Molekulargewicht von 200 000 bis 300 000, 1 mg bis 25 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9000 bis 150 000, und 0,01 mg bis 5 mg eines Gleitmittels.

2. Therapeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Oxybutynin ein therapeutisch annehmbares Salz ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus dem Acetat, Bitartrat, Citrat, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Hydrobromid, Hydrochlorid, Lactat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylnitrat, Mucat, Napsylat, Nitrat, Pamoat, Panthothentat, Phosphat, Salicylat, Stearat, Succinat, Sulfat, Tannat und Tartrat besteht.

3. Zweischichtige Tablette, umfassend eine therapeutische Schicht, die 1 ng bis 450 mg Oxybutynin, 40 mg bis 450 mg eines Polyalkylenoxids mit einem Molekulargewicht von 200 000 bis 300 000, 1 mg bis 25 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9000 bis 150 000 und 0,01 mg bis 5 mg eines Gleitmittels umfasst und die in Kontakt steht mit einer Hydrogel-Schicht, die 40 mg bis 250 mg eines Polyalkylenoxids mit einem Molekulargewicht von 3 000 000 bis 8 000 000, 10 mg bis 50 mg eines osmotischen löslichen Stoffes, 0,1 mg bis 20 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9000 bis 225 000, 0,0 ng bis 1,5 mg eines Antioxidans und 0,2 mg bis 7 mg eines Gleitmittels umfasst.

4. Zweischichtige Tablette, umfassend eine thera-

peutische Schicht, die 1 ng bis 450 mg Oxybutynin, 40 mg bis 250 mg eines Polyalkylenoxids mit einem Molekulargewicht von 200 000, 1 mg bis 25 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9000 bis 150 000 und 0,01 mg bis 5 mg eines Gleitmittels umfasst, wobei die besagte Schicht in Kontakt mit einer Verdrängungsschicht steht, die 40 mg bis 250 mg einer Alkali-carboxymethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 10 000 bis 6 000 000, 10 mg bis 50 mg eines osmotisch löslichen Stoffes 0,1 mg bis 20 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9000 bis 225 000, 0,1 mg bis 30 mg einer Hydroxyalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 7500 bis 175 000, 0,0 ng bis 1,5 mg eines Antioxidans und 0,2 mg bis 7 mg eines Gleitmittels fasst.

5. Arzneiform zur Verabreichung von Oxybutynin an einen Patienten, der Oxybutynin benötigt, wobei die Abgabevorrichtung umfasst: Eine Schicht, die 1 ng bis 450 mg Oxybutynin, 40 mg bis 250 mg eines Polyalkylenoxids mit einem Molekulargewicht von 200 000 bis 300 000, 1 mg bis 25 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 und 1 mg bis 50 mg eines osmotischen löslichen Stoffes umfasst; und eine kontaktierende Schicht, die 40 mg bis 250 mg eines Hydrogels und 10 mg bis 50 mg eines osmotischen löslichen Stoffes umfasst; eine semipermeable Wandung, die die Schichten umgibt, wobei die besagte Wandung durchlässig für Flüssigkeiten und undurchlässig für Oxybutynin ist, sowie einen Ausgang durch die semipermeable Wandung zur Verabreichung des Oxybutynins an den Patienten in einer über die Zeit gesteuerten Geschwindigkeit.

6. Arzneiform nach Anspruch 5, wobei das Hydrogel eine Carboxymethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 10 000 bis 6 000 000 ist.

7. Arzneiform nach Anspruch 5, wobei das Hydrogel ein Polyalkylenoxid mit einem Molekulargewicht von 3 000 000 bis 8 000 000 ist.

8. Verwendung von Oxybutynin zur Herstellung einer Arzneiform nach Anspruch 5 zur Milderung der Inkontinenz.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

9