



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 394 311 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2145/88

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 31/55**
A61K 9/24

(22) Anmeldetag: 1. 9.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1991

(45) Ausgabetag: 10. 3.1992

(30) Priorität:

2. 6.1988 US 201519 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

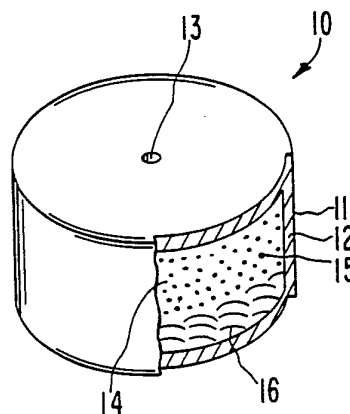
EP-A1-0092060 EP-A2-0205336 US-PS 4681755
US-PS 4721619 AUSTRIA CODEX 1987/88, ÖSTERREICHISCHE
APOTHEKER-VERLAGSGESELLSCHAFT M.B.H. WIEN, 1987,
SEITEN 349 BIS 350

(73) Patentinhaber:

ALZA CORPORATION
94303 PALO ALTO (US).

(54) PHARMAZEUTISCHE DOSIERUNGSFORM ZUR KONTROLLIERTEN ABGABE VON DILTIAZEM

(57) Es wird eine pharmazeutische Dosierungsform (10) zur kontrollierten Abgabe von Diltiazem bei einer gesteuerten Rate von einer Größenordnung von im wesentlichen Null während einer verlängerten Zeitperiode beschrieben, welche aus einer Diltiazemzusammensetzung (15) und einer Treiberzusammensetzung (16) in einem Abteil (14) besteht, welches von einer Wand (12) mit mindestens einem Durchlaß (13) umschlossen ist.



AT 394 311 B

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Dosierungsform zur kontrollierten Abgabe von Diltiazem bzw. dessen pharmazeutisch zulässigen Salzen.

Der Arzneistoff Diltiazem ist chemisch 1,5-Benzothiazepin-4(5H)-on, 3-(acetyloxy)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl). Diltiazem ist therapeutisch indiziert als Inhibitor des Einflusses der Kalziumionen, welche Aktivität auch als Kalziumkanalblocker oder kalziumkanalantagonistische Wirkung bekannt ist.

Die biologische Aktivität von Diltiazem ist seine Fähigkeit, den Einfluß von Kalziumionen während der Membrandepolarisation der glatten Herz- und Gefäßmuskulatur zu inhibieren. Der Arzneistoff Diltiazem und seine pharmazeutisch zulässigen Salze sind ein wirksamer Dilator sowohl der epikardialen als auch der subendokardialen Koronararterien. Auf Grund seiner Fähigkeit, den myokardialen Sauerstoffbedarf zu reduzieren, hat Diltiazem die Fähigkeit, die Trainingstoleranz zu erhöhen. Diese biologische Aktivität wird durch eine Reduktion der Herzrate und des systemischen Blutdruckes bei submaximalen und maximalen Trainingsarbeitsbelastungen begleitet. Diese Wirkungen zeigen an, daß Diltiazem für die Behandlung von myocardialer Ischämie und Angina auf Grund koronarer Arterien spasmen brauchbar ist.

Derzeit wird Diltiazem in herkömmlichen Tabletten ohne Steuerung der Abgaberate in Einzeldosen von 30 bis 120 mg, drei oder vier Mal am Tage eingenommen, verabreicht. Diese Verabreichung resultiert in nachweisbaren Plasmawerten innerhalb etwa 30 bis 60 Minuten und Spitzenwerten in etwa 2 bis drei Stunden nach der Diltiazem-Verabreichung. Der therapeutische Wert für Diltiazem liegt bei etwa 50 bis 200 Nanogramm pro Milliliter Plasma, wie in Physician's Desk Reference, 42. Ausgabe, S. 1221-22 (1988) mitgeteilt wird.

Im Lichte der obigen Darlegungen ist es für die mit der pharmazeutischen Verabreichungstechnik befaßten Personen, an welche sich die vorliegende Erfindung richtet, offensichtlich, daß ein starker Bedarf nach einer Dosierungsform besteht, welche Diltiazem mit kontrollierter Rate an einen Patienten abgibt, bei dem ein kritischer Bedarf an einer kardiovaskulären Diltiazemtherapie vorliegt. Ein starker Bedarf liegt auch nach einer oralen Dosierungsform vor, welche Diltiazem mit kontrollierter Rate und in konstanter Dosis während der Zeit über verlängerte Zeitperioden abgibt. Der Bedarf besteht nach eine Dosierungsform mit kontrollierter Abgaberate für die gastrointestinale Verabreichung von Diltiazem zwecks Erzielung der heilenden hämodynamischen Wirkungen des Diltiazems mittels einer Dosierungsform, bei der keine Auswaschung des Diltiazems durch flüssige Medien aus der Dosierungsform stattfindet und welche das Diltiazem mit einer gesteuerten Rate abgibt, die im wesentlichen unabhängig von der veränderlichen Umgebung des Gastrointestinaltraktes ist. Es ist weiters für den mit dem Gebiet der Verabreichungstechnik befaßten Fachmann offensichtlich, daß eine solche einzigartige und neue Dosierungsform, mit welcher Diltiazem mit einer kontrollierten Rate während der Zeit verabreicht und gleichzeitig eine Kardiovaskulartherapie erreicht werden kann, sowohl einen Fortschritt als auch eine wertvolle Verbesserung auf dem medizinischen Gebiet darstellen würde.

Die US-PS 4 721 619 beschreibt eine Formulierung, die aus einem Pellet mit einem Kern aus Diltiazem, einer organischen Säure und einem Gleitmittel, eingebettet in einem polymeren Material, besteht. Das polymere Material ist für Diltiazem und Wasser durchlässig. Der Kern ist von einem Film aus einem wasserunlöslichen Polymer und einem wasserlöslichen Polymer umgeben. Der Arzneistoff Diltiazem wird durch Diffusion aus der Formulierung freigesetzt. Im Gegensatz zu dieser Patentschrift betrifft die vorliegende Erfindung keinen in einem porösen Polymer eingebetteten Arzneimittelnkern, der von einem polymeren Film umgeben ist, welcher den Arzneistoff im Zuge eines Diffusionsprozesses freisetzt. Die erfindungsgemäße Dosierungsform ist vielmehr eine osmotische Vorrichtung mit einer semipermeablen Wand, die ein Abteil umschließt, in welchem eine Schicht aus Diltiazem enthalten ist, das durch eine Öffnung in der Wand durch eine Treiberschicht ausgestoßen wird.

Die EP-A1 0 092 060 offenbart eine polymere, Diltiazem enthaltende Trägermatrix, die durch einen die Diffusion regelnden Film abgedeckt ist. Auch in diesem Falle handelt es sich somit um die Freisetzung des Arzneistoffes durch Diffusion. Beim erfindungsgemäßen osmotischen System hingegen wird der Arzneistoff durch osmotisches und hydrodynamisches Pumpen durch eine Öffnung in einer semipermeablen Membrane freigesetzt, in dem durch die semipermeable Wand eine Flüssigkeit in ein Abteil eingesaugt wird, in welchem sich eine den Arzneistoff enthaltende Lösung bildet, die auf osmotischem Weg aus dem System abgegeben wird.

Die EP-A2 0 205 336 betrifft ein Präparat aus Cellulose, Polyacrylsäure und Arzneistoff zusammen mit einem Schäummittel, wobei der Arzneistoff im Magen oder Darm freigesetzt wird. Die Formulierung enthält ein Granulat aus Cellulose und Polyacrylsäure im Gemisch mit dem Arzneistoff und Natriumhydrogencarbonat. Dieses Präparat ist demnach keine osmotische Dosierungsform wie die gemäß vorliegender Erfindung, die eine semipermeable Wand aufweist, die ein Abteil umgibt, wobei der Arzneistoff auf osmotischem Weg durch einen Durchlaß in der Wand gepumpt wird.

In der US-PS 4 681 755 ist eine Abgabevorrichtung beschrieben, die ein Reservoir aus einer festen Matrix eines polymeren Materials, eine Schicht aus einer unlöslichen Membran auf diesem Reservoir und eine weitere Schicht auf dieser unlöslichen Membran aufweist. Die innere unlösliche Schicht setzt einen Arzneistoff durch Diffusion frei, das heißt, der Arzneistoff löst sich in der Flüssigkeit und tritt durch Diffusion durch diese hindurch. Wie bereits

erwähnt wurde, betrifft die vorliegende Erfindung eine Dosierungsform, bei der die Freisetzung durch osmotisches Pumpen durch einen Durchlaß in einer semipermeablen Wand erfolgt. Für eine solche Form der Abgabe sind die vorstehend besprochenen Vorrichtungen nicht zu gebrauchen.

Es sind natürlich auch Tabletten für die Abgabe von Diltiazem, wie sie im Austria Codex, österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft M.B.H. Wien, 1987, Seiten 349 bis 350, erwähnt sind, bekannt.

Demnach ist ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Schaffung einer Dosierungsform zur Verabreichung von Diltiazem in einer Menge mit kontrollierter Rate, wobei durch die Dosierungsform die den bekannten Dosierungsformen anhaftenden Nachteile vermieden werden.

Insbesondere betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Dosierungsform zur kontrollierten Abgabe von Diltiazem, gekennzeichnet durch:

- (a) eine Wand, welche
- (b) ein Abteil mit
- (c) einer Diltiazemzusammensetzung im Abteil, bestehend aus 70 bis 96 Gew.-% Diltiazem oder seinen pharmazeutisch zulässigen Salzen, aus 0,5 bis 15 Gew.-% einer Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von 2.500.000 bis 4.000.000, aus 0,5 bis 20 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 4.000.000 bis 5.500.000 und aus 0,5 bis 20 Gew.-% eines Poly(vinylpyrrolidons) mit einem Molekulargewicht von 35.000 bis 40.000; sowie
- (d) einer Treiberzusammensetzung im Abteil, bestehend aus 70 bis 95 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 6.200.000 bis 7.500.000, aus 1 bis 15 Gew.-% einer Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 9.000 bis 16.000 sowie gegebenenfalls 1 bis 20 Gew.-% eines osmotischen Mittels der Gruppe osmotische Salze, Kohlenhydrate, Polysaccharide, Oxide und Säuren, die in einem wässrigen Medium löslich sind, und 0,0 bis 3 Gew.-% Eisen(III)-oxid; umschließt und
- (e) wenigstens einen Durchlaß in der Wand zur Abgabe des Diltiazems aus der Dosierungsform.

Weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind für den mit dem Gebiet der Verabreichungstechnik befaßten Fachmann aus der folgenden Beschreibung unter Hinweis auf die beiliegenden Zeichnungen erkennbar.

In den nicht maßstabgerechten und der Erläuterung einiger Ausführungsformen der Erfindung dienenden Zeichnungsfiguren zeigt Figur 1 eine Ansicht einer Dosierungsform in Form einer osmotischen Vorrichtung, geformt und bemessen für die orale Verabreichung des Heilmittels Diltiazem an den Gastrointestinaltrakt während einer längeren Zeitperiode; die Figuren 2a und 2b sind teilweise offene Ansichten der Dosierungsform gemäß Fig. 1, wobei ein Teil der Wand der Dosierungsform weggenommen ist, um den Aufbau der Dosierungsform zu zeigen; die Figur 3 zeigt eine graphische Darstellung, welche die Freisetzungsrates von Diltiazem mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung veranschaulicht; die Figur 4 eine graphische Darstellung, welche die kumulative Menge an während 24 Stunden freigesetztem Diltiazem zeigt.

Die Zeichnungsfiguren zeigen ein Beispiel der Dosierungsform, wie sie durch die vorliegende Erfindung geschaffen wird, wobei dieses Beispiel in keiner Weise als einschränkend zu betrachten ist. Ein Beispiel der osmotischen Dosierungsform ist in Figur 1 und Figur 2 gezeigt.

In Figur 1 ist eine osmotische Dosierungsform mit der Bezugsziffer (10) bezeichnet. Die Dosierungsform (10) besteht aus einem Körper (11) mit Wand (12). Die Wand (12) umschließt und definiert ein in Figur 1 nicht sichtbares inneres Abteil. Die Dosierungsform (10) besitzt wenigstens einen Durchlaß (13), um das Innere der Dosierungsform (10) mit der äußeren Anwendungsumgebung zu verbinden.

In Figur 2a ist die Dosierungsform (10) in offener Ansicht gezeigt, um den inneren Aufbau der Dosierungsform (10) sichtbar zu machen. Gemäß Figur 2a besteht die Dosierungsform (10) aus einem Körper (11) und einer Wand (12). Die Wand (12) umschließt und definiert ein inneres Abteil (14). Die Wand (12) weist wenigstens einen Durchlaß (13) oder, wie in Figur 2b gezeigt ist, gegebenenfalls mehrere Austrittsdurchlässe auf, um einen Stoff, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Diltiazem (15) und dessen pharmazeutisch zulässige Salze, die im Abteil (14) aufgenommen sind, aus der Dosierungsform (10) abzugeben. Die gegebenenfalls bevorzugten zwei Durchlässe sind von Vorteil, um eine allfällige Blockierung durch das in der Diltiazemschicht enthaltene Gel zu vermeiden.

Die Wand (12) der Dosierungsform (10) besteht aus einer Zusammensetzung, die für den Durchtritt einer in der Verwendungsumgebung zugegebenen externen Flüssigkeit durchlässig, jedoch für den Durchtritt von Dosierungsform (15) und dessen Salzen sowie anderen Bestandteilen des Abteiles (14) im wesentlichen undurchlässig ist. Die Wand (12) ist im wesentlichen inert und behält ihre physikalische und chemische Integrität während der Abgabedauer des Arzneistoffes aus der Dosierungsform (10) bei. Die Redewendung „behält ihre physikalische und chemische Integrität bei“ bedeutet, daß die Wand (12) ihre Struktur nicht verliert und sich während der Abgabedauer aus der Dosierungsform (10) nicht verändert. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Wand (12) aus einem

Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend einen Zelluloseester, einen Zelluloseether und einen Zelluloseester-Ether. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform besteht die Wand (12) aus einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend ein Zelluloseacrylat, Zellulosediacrylat, Zelluloseetriacrylat, Zelluloseacetat, Zellulosediacetat, Zelluloseetriacetat und Ethylzellulose. Die polymeren Materialien der Wand (12) umfassen ein Zelluloseacetat mit einem Substitutionsgrad von bis zu 1 und einem Acetylgehalt von bis zu 21 %, Zellulosediacetat mit einem Substitutionsgrad von 1 bis 2 und einem Acetylgehalt von 21 bis 35 %, Zelluloseetriacetat mit einem Substitutionsgrad von 2 bis 3 und einem Acetylgehalt von 35 bis 44 % und Ethylzellulose mit einem Ethylgruppen-Substitutionsgrad von 1,5 bis 3, einem Ethoxygehalt von 40 bis 50 %, und einem Viskositätsbereich von 7 bis 10 mPas oder höher. Die Menge an in der Wand (12) der Dosierungsform (10) zugegebenem Zellulosepolymer liegt gewöhnlich bei 65 bis 100 Gew.-%. Die Polymeren sind aus den US-PS 3 845 770; 3 916 899 und 4 160 020; und dem Handbook of Common Polymers, von J. R. Scott und W. J. Roff, (1971), veröffentlicht von CRC Pres, Cleveland, OH, bekannt.

Die Wand (12) der Dosierungsform (10) kann gegebenenfalls einen Hydroxypropylmethylzellulose-Fließregler zur Unterstützung der Lenkung des Flusses der Flüssigkeit durch die Wand (12) pro Zeiteinheit enthalten. Die für die erfindungsgemäßen Zwecke verwendete Hydroxypropylmethylzellulose hat ein Molekulargewicht von 9.200 bis 16.000. Die Menge der gegebenenfalls in der Wand (12) zugegebenen Hydroxypropylmethylzellulose liegt allgemein bei 1 bis 15 Gew.-%. Die Wand (12) enthält gegebenenfalls einen Polyethylen-Fließregler zur Unterstützung der Lenkung des Flusses der Flüssigkeit durch die semipermeable Wand (12). Das Polyethylenglykol hat ein Molekulargewicht im Bereich von 1.500 bis 7.500. Die Konzentration des gegebenenfalls in der Wand (12) zugegebenen Polyethylens liegt bei 1 bis 15 Gew.-%. Die Gesamtkonzentration aller Bestandteile in der Wand (12) beträgt 12 bis 100 Gew.-%.

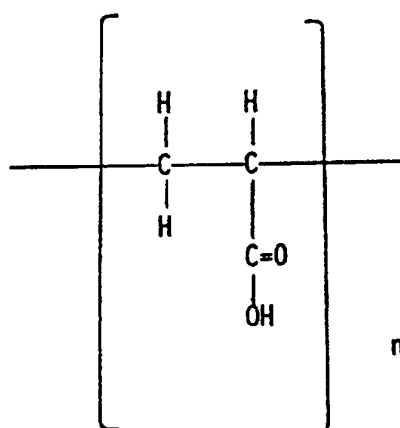
Das innere Abteil (24) enthält Diltiazem bzw. dessen pharmazeutisch zulässigen Salze (15). Beispiele nicht-toxischer, pharmazeutisch zulässiger Salze des Diltiazems sind solche der Gruppe umfassend das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Lactat, Zitrat, Tartrat, Malat, Maleat, Fumarat, Ascorbat, Gluconat, Aspartat, Salicylat u. dgl. Das innere Abteil (14) enthält das Diltiazem bzw. dessen Säureadditionssalze in einer Masse von 30 bis 500 mg, wobei Einzeldosierungsformen vorzugsweise 60 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 400 mg, 425 mg u. dgl. enthalten.

Therapeutisch annehmbare Salze des Diltiazems sind in Wasser, in künstlich hergestellten gastrischen Flüssigkeiten und in künstlich hergestellten Intestinalflüssigkeiten stark löslich. Beispielsweise beträgt die Löslichkeit von Diltiazemhydrochlorid bei 37 °C in Wasser 612 mg/ml, in künstlich hergestellter gastrischer Flüssigkeit 668 mg/ml und in künstlich hergestellter Intestinalflüssigkeit 611 mg/ml. Diese hohe Löslichkeit führt im Hinblick auf die J. Pharmaceutical Sciences, Bd. 64, Nr. 12, S. 1987 bis 1991, (1975) entnehmbaren Ausführungen davon weg, Diltiazem in eine osmotische Dosierungsform zu inkorporieren oder durch diese abzugeben. Diese Literaturstelle lehrt, daß weniger als vierzig Prozent an Diltiazem mit einer Freisetzungsgeschwindigkeit nullter Ordnung aus einem osmotischen System abgegeben werden würden. Die Masse an abgegebenem Diltiazem wird aus der folgenden Größenordnung Null-Abgabegleichung ermittelt:

$$\frac{m_z}{m_t} = 1 - \frac{S}{p}$$

worin m_t die Gesamtmasse des im osmotischen System enthaltenen Diltiazems, m_z die Masse an Diltiazem bei Abgabe in der Größenordnung Null, p die Dichte des Diltiazemkernes und S die Löslichkeit des Diltiazems sind.

Erfindungsgemäß wurde unerwarteterweise gefunden, daß bei Diltiazem eine Massenabgabe von mehr als 90 Prozent aus einem osmotischen System erzielt werden kann, wenn man das osmotische System mit einem nicht naheliegenden Diltiazemkern versieht. Der Diltiazemkern besteht aus 70 bis 96 Gew.-% eines Materials, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Diltiazem und dessen zulässigen Salzen, aus 0,5 bis 15 Gew.-% eines Acrylsäurepolymers der Formel:



worin n eine positive Zahl zur Bildung eines Acrylsäurepolymers mit einem Molekulargewicht von 2,500.000 bis 4,000.000 ist, aus 0,5 bis 20 Gew.-% eines Polymers der Formel $-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-]}_n$, worin n eine positive ganze Zahl zur Bildung eines Polyethylenoxids mit einem Molekulargewicht von 4,000.000 bis 5,500.000 ist, aus 0,5 bis 20 Gew.-% eines Polyvinylpyrrolidons mit einem Molekulargewicht von 35.000 bis 40.000, und aus 0 bis 5 Gew.-% eines Gleitmittels der Gruppe Magnesiumstearat und Stearinsäure, wobei das Gewicht aller Bestandteile des Diltiazemkernes gleich 100 Gew.-% ist.

Die Dosierungsform (10) im Abteil (14) enthält eine Treiberzusammensetzung (16). Wenn sich die Dosierungsform (10) in einer Flüssigkeit einer Verwendungsumgebung befindet, treibt die Treiberzusammensetzung den Diltiazemkern (15) aus der Dosierungsform (10) hinaus. Die Treiberzusammensetzung (16) besteht aus 70 bis 95 Gew.-% eines Polyethylenoxids mit einem Molekulargewicht von 6,200.000 bis 7,500.000, aus 1 bis 15 Gew.-% einer Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 9.000 bis 16.000, sowie gegebenenfalls aus 1 bis 20 Gew.-% eines osmotischen Mittels der Gruppe osmotische Salze, Kohlenhydrate, Polysaccharide, Oxide und Säuren, die in einem wässrigen Medium löslich sind, und gegebenenfalls aus 0,0 bis 3 Gew.-% Eisen(III)-oxid, wobei die Summe aller Bestandteile der Treiberzusammensetzung (16) gleich 100 Gew.-% ist.

Der Ausdruck „Austrittsdurchlaß (13)“ betrifft Merkmale, die sich für die Abgabe des Wirkstoffes Diltiazem (15) aus der Dosierungsform (10) eignen. Die Austrittsöffnung umfaßt wenigstens einen die Wand (12) durchsetzenden Durchlaß (13), um das Diltiazem im Abteil (14) mit der Außenumgebung der Dosierungsform (10) zu verbinden. Der Ausdruck „wenigstens ein Durchlaß“ umfaßt eine Öffnung, ein Loch, eine Bohrung, Pore, ein poröses Element, durch welches Diltiazem abgegeben werden kann, eine Hohlfaser, Kapillarröhre, einen mikroporösen Einsatz, eine mikroporöse Abdeckung u. dgl. Demnach kann die Dosierungsform auch eine Wand aufweisen, die wenigstens teilweise mikroporös ist. Der Ausdruck umfaßt auch ein Material, das in der Flüssigkeit der Verwendungsumgebung erodiert oder aus der Wand (12) ausgelaugt wird, um wenigstens einen Durchlaß mit Abmessungen für die gesteuerte Abgabe zu bilden. Repräsentative Materialien für die Bildung eines, zweier oder mehrerer Durchlässe umfassen ein erodierbares Poly(glykol)- oder Poly(milchsäure)material in der Wand, ein gelatinartiges Filament, Poly(vinylalkohol), auslaugbare Materialien, wie durch die Flüssigkeit entfernbare Porenbildner, welche Austrittsporen mit Eigenschaften für eine gesteuerte Freisetzungsrateschaffen, u. dgl. Ein Durchlaß oder eine Vielzahl von Durchlässen kann gebildet werden, indem man ein Material, wie Sorbit, aus der Wand auslaugt. Der Durchlaß kann jede beliebige Form haben, wie eine runde, dreieckige, viereckige, elliptische, unregelmäßige Form u. dgl. Die Dosierungsform kann mit einer oder mehreren, im Abstand zueinander liegenden Durchlässen auf mehr als einer einzelnen Abstandsflächen der Dosierungsform versehen sein. Die Durchlässe und die Erzeugung derselben sind in den US-PS 3 916 889; 4 063 064 und 4 088 864 beschrieben. Repräsentative Durchlässe, gebildet durch gesteuerte Auslaugung zwecks Bildung von Poren von vorbestimmter Größe, sind in der US-PS 4 200 098 geoffenbart.

Die Dosierungsform (10) wird nach Standardmethoden hergestellt. Beispielsweise werden bei einer Herstellungsart das Diltiazem und die anderen, den Diltiazemkern bildenden Bestandteile homogen gemischt und zu einem festen Kern verpreßt. Der Kern besitzt Abmessungen, die den Innenabmessungen des vom Kern (15) in der Dosierungsform (10) eingenommenen Raumes entsprechen. Der Kern besitzt auch Abmessungen, welche den Abmessungen der Treiberzusammensetzung entsprechen, um eine berührungsflächige Anordnung mit dieser zu bilden. Bei dieser Herstellungsart werden das Diltiazem und die anderen, den Kern bildenden Bestandteile mit einem Lösungsmittel versetzt und zu einer festen oder halbfesten Form nach herkömmlichen Methoden, wie Mahlen in der Kugelmühle, Kalandrieren, Rühren oder Mischen auf einem Walzstuhl, gemischt und sodann zu einer vorgewählten

Form gepreßt. Hierauf wird die Treiberzusammensetzung in Berührung mit dem Arzneimittelnkern gebracht. Der Arzneimittelnkern und die Treiberzusammensetzung können miteinander in Berührungsanordnung unter Anwendung herkömmlicher Zweischichtpressen gebracht werden. Die miteinander in Berührung stehenden Komponenten Arzneimittelnkern und Treiberzusammensetzung werden mit einer semipermeablen Wand überzogen. Die Wand kann durch Druckbeschichtung, Gießen, Spritzen, Tauchen oder durch das Luft suspensionsverfahren aufgebracht werden. Das Luft suspensions- und Luftwirbelverfahren besteht darin, daß man den mit der Treiberzusammensetzung verpreßten Arzneimittelnkern in einem die wandbildende Zusammensetzung enthaltenden Luftstrom suspendiert.

Nach einer anderen Methode wird die Dosierungsform (10) durch die Naßgranulationstechnik hergestellt. Bei der Naßgranulationstechnik werden das Diltiazem und die die Diltiazemzusammensetzung bildenden Bestandteile unter Verwendung eines organischen Kollösungsmittels, wie Isopropylalkohol-Dichlormethylen 80/20 v/v (Volumen/Volumen) als Granulationsflüssigkeit vermischt. Die die Diltiazemzusammensetzung bildenden Bestandteile werden durch ein 40-Maschen-Sieb gesiebt und in einem Mischer gut gemischt. Weitere optionelle, die Diltiazemzusammensetzung bildende Bestandteile werden in einem Teil der Granulationsflüssigkeit gelöst und zum Arzneistoffgemisch unter dauerndem Rühren in einem Mischer hinzugefügt. Die Granulationsflüssigkeit wird bis zum Erhalten eines Gemisches zugesetzt, wonach das nasse Gemisch durch ein 20-Maschen-Sieb auf Ofenschalen gedrückt wird. Die Mischung wird 18 bis 24 Stunden bei 50 °C in einem Ofen mit Zwangsluftumlauf getrocknet. Die getrockneten Granulatkörner werden sodann durch ein 20-Maschen-Sieb auf die gewünschte Größe gebracht. Hierauf wird ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, welches durch ein 80-Maschen-Sieb gesiebt worden war, zu den trockenen gesiebten Granulatkörnern hinzugefügt und in einem V-Mischer 5 bis 10 Minuten lang eingemischt. Die Masse wird beispielsweise in einer 3-Stufen-Schichtpresse zu einer Schicht verpreßt. Die Geschwindigkeit der Presse wird auf 30 UpM und die Maximalbelastung auf 2 Tonnen eingestellt. Die Diltiazemschicht wird auf die Treiberzusammensetzung aufgepreßt und der zweischichtige Arzneimittelnkern einer Beschichtungsmaschine zugeführt.

Andere Verfahren für die Herstellung des Arzneimittelnkernes, der Treiberzusammensetzung umfassen das getrennte Mischen der Arzneimittelnkernzusammensetzung oder der Treiberzusammensetzung in einem Fließbettgranulator. Nachdem die pulverförmigen Bestandteile im Granulator trockengemischt wurden, wird eine Granulierflüssigkeit, beispielsweise Poly(vinylpyrrolidon) in Wasser, auf die Pulver aufgesprüht. Die beschichteten Pulver werden sodann im Granulator getrocknet. Dieses Verfahren granuliert alle zugegebenen Bestandteile beim Zusatz der Granulierflüssigkeit. Nachdem die Granulatkörner getrocknet sind, werden sie mit einem Gleitmittel, wie Stearinsäure oder Magnesiumstearat, in einem V-Mischer versetzt und 5 bis 10 Minuten lang gemischt.

Die folgenden Beispiele dienen lediglich der Erläuterung der Erfindung und sind in keiner Weise als einschränkend zu betrachten, da im Lichte der vorliegenden Ausführungen und der beiliegenden Zeichnungen diese Beispiele und andere Äquivalente derselben für den mit der Verabreichungstechnik befaßten Fachmann deutlich erkennbar werden.

Beispiel 1:

Eine Dosierungsform für die Abgabe von Diltiazem wird wie folgt hergestellt: Zuerst werden 9,40 kg Diltiazemhydrochlorid, 0,10 kg Acrylsäurepolymer mit einem Molekulargewicht von etwa 3.000.000 und 0,20 kg Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von etwa 5.000.000 in einem Mischer 18 Minuten lang zu einem gleichmäßigen Gemisch vermischt. Hierauf werden 0,20 kg Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von etwa 38.000 mit 350 ml wasserfreiem Ethylalkohol unter Bildung einer Granulationsflüssigkeit vermischt. Sodann wird die Granulationsflüssigkeit langsam zu den vermischten Bestandteilen hinzugefügt und es werden alle Bestandteile zu einer nassen Masse vermischt. Die nasse Masse wird in einem Ofen mit Zwangsluftumlauf 17 bis 23 Stunden bei Raumtemperatur, etwa 25 °C, getrocknet, um den Ethylalkohol abzdampfen. Die Granulatkörner werden sodann durch ein 30-Maschen-Sieb gesiebt. Hierauf werden zum trockenen Gemisch 0,10 kg Magnesiumstearat als Gleitmittel hinzugefügt und 9 Minuten lang eingemischt, um eine homogene Masse zu bilden. Die Diltiazemzusammensetzung wird gelagert, bis die Treiberzusammensetzung hergestellt ist, um die fertig zusammengesetzte Dosierungsform zu bilden.

Die Treiberzusammensetzung wird wie folgt hergestellt: Zuerst werden 4,35 kg Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 7.000.000, 0,35 kg Natriumchlorid und 0,25 kg Hydroxypropylmethylzellulose mit einer Viskosität von 5 mPas miteinander in einem Mischer 8,2 Minuten lang zu einem einheitlichen Gemisch vermischt. Sodann werden 350 ml denaturierter wasserfreier Ethylalkohol als Granulationsflüssigkeit hinzugefügt, um eine nasse Masse zu bilden. Hierauf wird die granulierten nasse Masse durch ein 30-Maschen-Sieb zwecks Bildung nasser Granulatkörner geführt. Die nassen Granulatkörner werden sodann auf Schalen aufgebracht und bei Raumtemperatur von 25 °C 20 bis 25 Stunden lang getrocknet. Die trockenen Granulatkörner werden durch ein 20-Maschen-Sieb gesiebt. Die Treiberzusammensetzung ist nun für die Herstellung der endgültigen Vorrichtung bereit.

Die die Diltiazemzusammensetzung enthaltenden Granulatkörner werden einem ersten Beschickungstrichter und

die Granulatkörner der Treiberzusammensetzung einem zweiten Beschickungstrichter zugeführt. Die Beschickungstrichter werden auf eine Zweischichtpresse aufgesetzt und die Diltiazemzusammensetzung auf die Treiberzusammensetzung aufgepreßt.

Hierauf werden die verpreßten Zusammensetzungen mit einer semipermeablen Wand umgeben. Die Wandzusammensetzung wird wie folgt hergestellt: Zuerst wird ein Kolösungsmittel hergestellt, in dem man 80 Teile Methylenchlorid mit 20 Teilen Methanol (Gew/Gew) vermischt und Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 langsam zusetzt. Sodann wird Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 11.300 zum Kolösungsmittel unter Rühren hinzugefügt, worauf Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 3.350 zugesetzt wird. Die im Kolösungsmittel gelösten wandbildenden Bestandteile sind 80 % Zelluloseacetat, 10 % Hydroxypropylmethylzellulose und 10 % Polyethylen, um 3 % Feststoffe zu erhalten. Die verpreßten Zusammensetzungen werden in die Beschichtungseinheit eingebracht und mit einer semipermeablen Wand überzogen.

Hierauf werden die mit der Wand beschichteten Zusammensetzungen aus dem Beschichter entnommen und eine Austrittsöffnung mittels Laser durch die Wand gebohrt. Die Dosierungsformen werden sodann in einer Feuchtigkeit von über 50 % RF und bei 50 °C 48 Stunden lang getrocknet, um das restliche Lösungsmittel zu entfernen. Die Dosierungsformen werden in eine zur oralen Verabreichung in den Gastrointestinaltrakt eines Menschen geeignete Größe und Form gebracht.

Die nach dieser Herstellungsmethode erhaltene Dosierungsform enthält eine Diltiazemdosis von 360 mg. Die Diltiazemzusammensetzung besteht aus 94 Gew.-% Diltiazem, 1 Gew.-% Acrylsäurepolymer, 2 Gew.-% Polyethylenoxid-Koagulationsmittel mit einem Molekulargewicht von 5.000.000, 2 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon und 1 Gew.-% Magnesiumstearat. Die Treiberzusammensetzung wog 135 mg und besteht aus 87 Gew.-% Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 7.000.000, 7 Gew.-% Natriumchlorid, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylzellulose und 1 Gew.-% Eisen(III)-oxid. Die semipermeable Wand besteht aus 80 Gew.-% Zelluloseacetat, 10 Gew.-% Polyethylenglykol und 10 Gew.-% Hydroxypropylmethylzellulose. Das Präparat gibt Diltiazem während 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Abgaberate von 15,3 mg/h ab.

Beispiel 2:

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise wird eine Dosierungsform aus folgenden Bestandteilen hergestellt: Eine Diltiazemzusammensetzung enthaltend eine 240 mg-Dosis Diltiazem mit einer 10 % Überdosis in der Zusammensetzung, 2,81 mg Acrylsäurepolymer mit einem Molekulargewicht von 3.000.000, 5,62 mg Poly(ethylenoxid)-Koagulationsmittel mit einem Molekulargewicht von 5.000.000, 5,62 mg Poly(vinylpyrrolidon) mit einem Molekulargewicht von 38.000 und 2,81 mg Magnesiumstearat; eine Treiberzusammensetzung aus 80,25 mg Poly(ethylenoxid) 303 mit einem Molekulargewicht von 7.000.000, 6,46 g Natriumchlorid, 4,61 mg Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 9.200 und 0,92 mg Eisen(III)-oxid; und eine semipermeable Wand mit einem Gewicht von 22,20 mg aus 80 % Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 %, 10 % Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 11.200 und 10 % Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 3.350. Das Präparat besitzt zwei 0,38 mm Durchlässe und weist eine Freisetzungsrate in Milligramm pro Stunde wie gemäß Figur 3 auf.

Beispiel 3:

Nach der oben beschriebenen Arbeitsweise wurde eine Dosierungsform aus folgenden Bestandteilen hergestellt: Eine Diltiazemzusammensetzung mit einer Masse von 280 mg aus 94 % Diltiazemhydrochlorid, 1 % Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von 3.000.000, 2 % Poly(vinylpyrrolidon) mit einem Molekulargewicht von 38.000, und 1 % Stearinsäure; einer Treiberzusammensetzung mit einer Masse von 90 mg aus Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 7.500.000, 7 % Natriumchlorid, 5 % Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 11.200 und 1 % Eisen(III)-oxid; und eine semipermeable Wand mit einer Masse von 21,20 mg aus 80 % Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 %, 10 % Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 3.350 und 10 % Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 11.200. Das Präparat besitzt ein Paar von 0,38 mm Austrittsöffnungen und hat eine mittlere Freisetzungsrate von 10,2 mg/h. Die kumulative Menge an freigesetztem Diltiazemhydrochlorid ist der Figur 4 zu entnehmen.

Für die orale Verabreichung der erfindungsgemäßen Präparate an den Menschen weist der Durchlaß einen Querschnitt von 0,25 bis 0,64 mm auf, um die Abgabe von Diltiazem oder dessen Salzen aus der Dosierungsform durch Eindringen von Flüssigkeit durch die Wand in das Abteil zu veranlassen, indem Diltiazem eine abgebbare Zusammensetzung bildet, und um die Treiberzusammensetzung zu veranlassen, die Diltiazemzusammensetzung durch den Durchlaß auszutreiben, wobei Diltiazem oder dessen Salz an einen Menschen, an den es verabreicht werden soll, abgegeben wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch vorliegende Erfindung ein medizinisch nützlicher Beitrag zur kontrollierten Abgabe von Diltiazem geleistet wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Dosierungsform zur kontrollierten Abgabe von Diltiazem, **gekennzeichnet durch:**

- (a) eine Wand (12), welche
- (b) ein Abteil (14) mit
- (c) einer Diltiazemzusammensetzung (15) im Abteil (14), bestehend aus 70 bis 96 Gew.-% Diltiazem oder seinen pharmazeutisch zulässigen Salzen, aus 0,5 bis 15 Gew.-% einer Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von 2,500.000 bis 4,000.000, aus 0,5 bis 20 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 4,000.000 bis 5,500.000, aus 0,5 bis 20 Gew.-% eines Poly(vinylpyrrolidons) mit einem Molekulargewicht von 35.000 bis 40.000 und aus 0 bis 5 Gew.-% eines Gleitmittels der Gruppe Magnesiumstearat und Stearinsäure, wobei das Gewicht der Bestandteile des Diltiazemkernes gleiche 100 Gew.-% ist; sowie
- (d) einer Treiberzusammensetzung (16) im Abteil (14), bestehend aus 70 bis 95 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 6,200.000 bis 7,500.000, aus 1 bis 15 Gew.-% einer Hydroxypropylmethylzellulose mit einem Molekulargewicht von 9.000 bis 16.000 sowie gegebenenfalls aus 1 bis 20 Gew.-% eines osmotischen Mittels der Gruppe osmotische Salze, Kohlenhydrate, Polysaccharide, Oxide und Säuren, die in einem wässrigen Medium löslich sind, und gegebenenfalls aus 0,0 bis 3 Gew.-% Eisen(III)-oxid, wobei die Summe aller Bestandteile der Treiberzusammensetzung (16) gleich 100 Gew.-% ist; umschließt und
- (e) wenigstens einen Durchlaß (13) in der Wand zur Abgabe des Diltiazems aus der Dosierungsform (10).

2. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Diltiazem während einer verlängerten Zeitperiode im wesentlichen mit einer Freisetzungsgeschwindigkeit nullter Ordnung abgegeben wird.

3. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wand aus Zelluloseacetat besteht.

4. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wand aus Hydroxymethylpropylzellulose besteht.

5. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wand aus Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 % besteht.

6. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wand aus Ethylzellulose besteht.

7. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wand (12) wenigstens zum Teil aus einer mikroporösen Masse besteht.

8. Dosierungsform nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Treiberzusammensetzung (16) Natriumchlorid enthält.

Hiezu 2 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

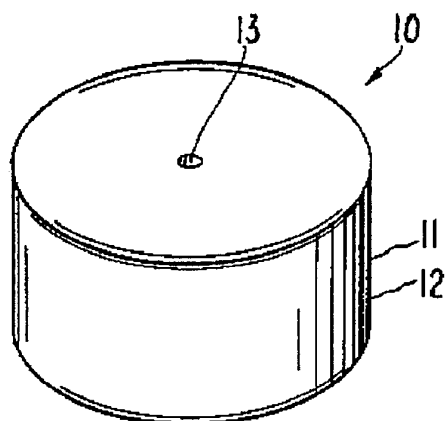


FIG. 2a

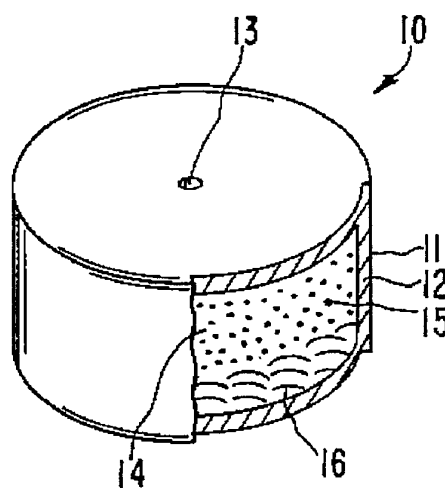


FIG. 2b

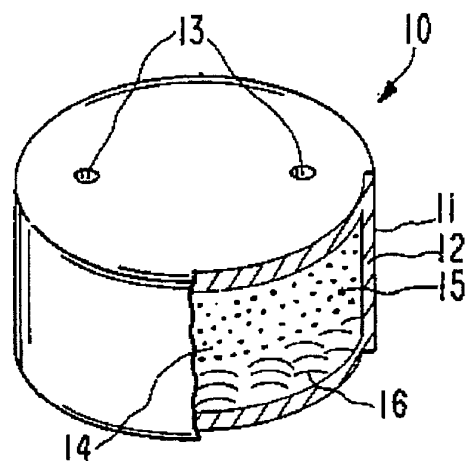


FIG.3

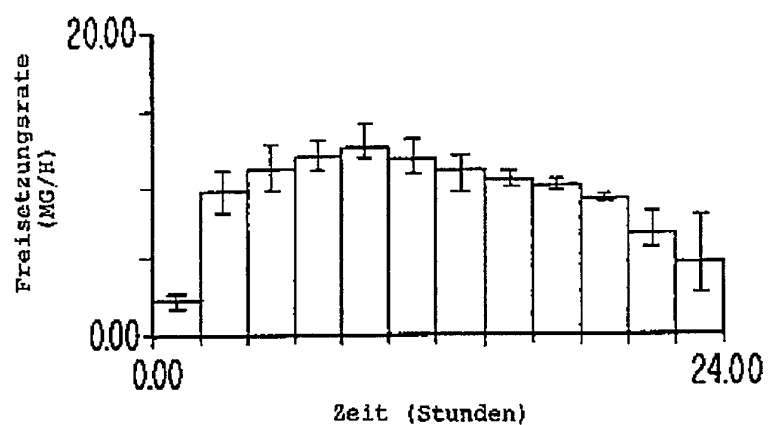


FIG.4

