



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **282 392 A5**

5(51) A 61 K 9/52
 A 61 K 9/50
 A 61 K 9/22
 A 61 K 9/28

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 319 869 7	(22)	16.09.88	(44)	12.09.90
(31)	3621/87-2	(32)	18.09.87	(33)	CH

(71) siehe (73)
 (72) Sinnreich, Joël, Dr., DE
 (73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von umhüllten Retardformen

(55) umhüllte, feste Retardform; orale Verabreichung; kontinuierliche Abgabe; expandierende Komponente; expansionsfähige Membran; Umhüllung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von umhüllten festen Retardformen, die bei oraler Verabreichung beim periodischen Entleerungsvorgang im Magen verbleiben und eine kontinuierliche Abgabe gewährleisten. Diese Darreichungsform enthält folgende Bestandteile:

- a) mindestens eine bei Kontakt mit Körperflüssigkeit expandierende Komponente mit einem physiologisch wirksamen Stoff oder einer Kombination solcher Stoffe,
- b) mindestens eine am Anwendungsort expansionsfähige, permeable, die Komponente a) umgebende Membran und gegebenenfalls
- c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung, welche durch Einwirken von Körperflüssigkeit am Anwendungsort ohne Verzögerung zerfällt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer umhüllten Retardform, welche
 - a) mindestens eine bei Kontakt mit Körperflüssigkeit expandierende Komponente mit einem ein Treibmittel entwickelnden Stoff, einem physiologisch wirksamen Stoff oder einer Kombination physiologisch wirksamer Stoffe, und gegebenenfalls einem pharmazeutisch annehmbaren, hydrophilen Quellmittel sowie weiteren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen,
 - b) mindestens eine die Komponente a) umgebende Membran, welche am Anwendungsort expansionsfähig und für Körperflüssigkeit permeabel ist und gegebenenfalls
 - c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung enthält, durch Einwirken von Körperflüssigkeit am Anwendungsort ohne Verzögerung zerfällt, dadurch gekennzeichnet, daß man den Kern a) aus einer bei Kontakt mit Körperflüssigkeit expandierenden Formulierung eines physiologisch wirksamen Stoffs oder einer Kombination solcher Stoffe mit einem Treibmittel herstellt, diesen Kern a) mit der expansionsfähigen Membran b) umgibt und die aus a) und b) bestehende Formulierungsmasse gegebenenfalls mit der zusätzlichen Umhüllung c) versieht.
2. Verfahren zur Herstellung einer umhüllten Retardform gemäß Anspruch 1, welche
 - a) eine bei Kontakt mit Magensaft expandierende Komponente mit einem Treibmittel entwickelnden Stoff und pharmazeutischen Wirkstoffen,
 - b) eine im Magen expansionsfähige, und für Magensaft permeable, die Komponente a) umgebende Membran in Form eines Sachets und gegebenenfalls
 - c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung in Form von Filmüberzügen oder Kapseln enthält, welche durch Einwirken von Magensaft nach der Einnahme zerfällt.
3. Verfahren zur Herstellung einer umhüllten Retardform gemäß Anspruch 1, welche
 - a) eine bei Kontakt mit Magensaft expandierende Komponente, bestehend aus einem Kohlendioxid-abgabefähigen Stoff und einem pharmazeutischen Wirkstoff,
 - b) eine im Magen expansionsfähige, und für Magensaft permeable, die Komponente a) umgebende Umhüllung aus Polyvinylalkohol in Form eines Sachets, gegebenenfalls vermischt mit Weichmachern, und
 - c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung in Form von Kapseln enthält, welche durch Einwirken von Magensaft nach der Einnahme zerfällt.
4. Verfahren zur Herstellung einer umhüllten, festen Retardform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlendioxid-abgabefähige Stoff Natriumhydrogencarbonat ist.
5. Verfahren zur Herstellung einer umhüllten, festen Retardform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung des pharmazeutischen Wirkstoffs Baclofen enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Anwendungsgebiet der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer umhüllten Retardform.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Mehrere Wirkstoffe, welche in üblichen Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln verabreicht und im Magen wegen des rasch erfolgenden Zerfalls dieser Darreichungsformen innerhalb kurzer Zeit freigesetzt werden, weisen nach dem Transport ihrer Hauptmenge in resorptionsfähige Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, insbesondere im Duodenum und anschließenden Bereichen des Dünndarms, ein unbefriedigendes Resorptionsverhalten auf. So besteht bei wasserlöslichen Wirkstoffen im Duodenum die Gefahr einer schnellen Aufnahme von zu großen Mengen mit entsprechenden Nebenwirkungen. Bei Wirkstoffen mit schlechter Wasserlöslichkeit werden nur geringe Mengen resorbiert und ungelöste Mengen in weniger gut resorbierende Abschnitte des Gastrointestinaltrakts weitertransportiert. Daher haben orale Darreichungsformen mit verzögerter, kontinuierlicher und kontrollierter Abgabeleistung im Bereich des Magens verschiedene Vorteile:

1. Die Anzahl der Verabreichungen läßt sich generell herabsetzen.
 2. Effektive Wirkstoffkonzentrationen lassen sich auf gleichmäßig hohem therapeutischem Niveau lange aufrechterhalten, so daß eventuell auftretende unerwünschte Nebenwirkungen durch überhöhte Initialdosis zu Beginn der Verabreichung vermindert werden und der therapeutische Effekt mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eintritt.
- In der U. S. Patentschrift 3,901,232 werden Kapseln beschrieben, welche nach ihrer Auflösung im Magen eine Abgabevorrichtung für den Wirkstoff freisetzen. Diese Abgabevorrichtung ist mit einem ballonförmigen Auftriebskörper verbunden, der ein bei Körpertemperatur verdampfbares Treibmittel enthält, z. B. Diäthyläther, Methylformiat, Neopentan usw. Durch Verdampfen des Treibmittels wird der Auftriebskörper mit Gas gefüllt, schwimmt auf dem Mageninhalt und verhindert, daß die mit dem Auftriebskörper befestigte Abgabevorrichtung den Magen beim üblichen Entleerungsvorgang via Pylorus verläßt. Der Wirkstoff kann beispielsweise aus dem matrixähnlichen Material der Abgabevorrichtung kontrolliert abgegeben werden.

Diese Darreichungsform ist bereits aufgrund der verwendeten Treibmittel nachteilig, welche für pharmazeutische Zwecke ungeeignet bzw. sogar toxisch sind, z. B. Methylfermat. Außerdem ist aufgrund der komplizierten Anordnung der Bestandteile die Herstellung technisch aufwendig.

In der Deutschen Offenlegungsschrift (DE-A) 3527852 werden fetthaltige pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, welche als spezifisch leichtere Phase auf dem Magensaft schwimmen und den Wirkstoff verlangsamt abgeben.

Bekanntlich dämpfen Fette nach ihrer Aufnahme im Magen die Peristaltik, so daß durch den Anteil an Fetten in dieser Formulierung, insbesondere gesättigten Fetten, die periodische Entleerung des Magens verzögert, weniger Mageninhalt weitertransportiert und damit die Resorptionszeit etwas verlängert wird. Allerdings wird bei jeder größeren Nahrungsaufnahme die zusammenhängende, schwimmfähige, fetthaltige Phase so zerkleinert, daß der Pylorus das Verlassen großer Mengen dieser zerkleinerten Phase nicht mehr verhindern kann. Die Resorption im Duodenum bleibt aufgrund des rasch erfolgenden Weitertransports ungenügend.

Ziel der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Darreichungsform mit verzögerter und kontrollierter Abgabe herzustellen. Bei oraler Anwendung soll die Darreichungsform trotz periodischer Entleerungsvorgänge länger als 4 Stunden, bevorzugt länger als 24 Stunden, im Magen verbleiben und selbst bei nachfolgender Nahrungsaufnahme weiterhin eine kontinuierliche Abgabe gewährleisten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäße Retardform ist gekennzeichnet durch

- a) mindestens eine bei Kontakt mit Körperflüssigkeit expandierende Komponente mit einem ein Treibmittel entwickelnden Stoff, einem physiologisch wirksamen Stoff oder einer Kombination physiologisch wirksamer Stoffe, und gegebenenfalls einem pharmazeutisch annehmbaren hydrophilen Quellmittel sowie weiteren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen,
- b) mindestens eine die Komponente a) umgebende hydrophile Membran, welche am Anwendungsort expansionsfähig und für Körperflüssigkeit permeabel ist, und gegebenenfalls
- c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung, welche durch Einwirken von Körperflüssigkeit am Anwendungsort ohne Verzögerung zerfällt.

Beschreibung des Erfindungsgegenstandes

Die weiter vorn und im folgenden verwendeten Begriffe und allgemeinen Definitionen haben im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Der Begriff Retardform bezeichnet Darreichungsformen, welche im Vergleich mit konventionellen Darreichungsformen wie gewöhnlichen Tabletten oder Kapseln den Wirkstoff verzögert unter Vermeidung einer unerwünscht überhöhten Initialdosis, kontinuierlich über einen längeren Zeitraum und kontrolliert auf therapeutisch wirksamem Niveau abgeben.

Generell haben Retardformen viele Vorteile, die in der Literatur beschrieben sind, siehe R. Voigt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Verlag Chemie Weinheim, SS. 679 ff. So lassen sich z. B. Nebenwirkungen besser vermeiden und die therapeutische Breite erhöhen. Außerdem wird der Wirkstoff besser ausgenutzt, so daß man die zu applizierende Dosis und/oder die Zahl der Verabreichungen herabsetzen kann. Retardformen sind für verschiedene Applikationsarten bekannt geworden, z. B. transdermal, intramuskulär oder oral.

Die erfindungsgemäße Retardform kann als therapeutisches System mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften in der Human- und Veterinärmedizin nicht nur therapeutisch, sondern auch prophylaktisch auf dem für den jeweiligen Wirkstoff vorgesehenen Indikationsgebiet mit der vorgeschriebenen Höchstdosierung angewendet werden. Die erfindungsgemäße Retardform eignet sich für verschiedene Applikationsarten, wobei die orale Applikation bevorzugt ist. Sie eignet sich aber auch für die Applikation von Wirkstoffen in anderen Hohlräumen des Körpers, z. B. im Uterus oder in der Blase.

Die bei Kontakt mit Körperflüssigkeit, z. B. Magensaft, expandierende Komponente a) der erfindungsgemäßen Retardform enthält einen Stoff, welcher z. B. nach oraler Verabreichung der Retardform durch Einwirken von Körperflüssigkeit wie Magensaft bzw. der darin enthaltenen Wasserstoffionen das Treibmittel selbst, z. B. Kohlendioxid, entwickelt. Die expandierende Membran b), welche die Komponente a) umgibt, ist als wasserdurchlässiges, aber mehr oder weniger gasundurchlässiges Sachet geformt, welches die Komponente a) mit dem Treibmittel entwickelnden Stoff, z. B. Natriumhydrogencarbonat, und dem Wirkstoff enthält. Durch die Entwicklung des Treibmittels bläht sich dieses Sachet auf und nimmt bis zu 24 Stunden ein vergrößertes Volumen ein. Dieser gasgefüllte „Beutel“ ist auf der wäßrigen Phase schwimmfähig und wird dabei vom Pylorus zurückgehalten. Während der Verweilzeit im Magen wird der in der Komponente a) enthaltene Wirkstoff durch die Membran des Sachets langsam an die umgebende Körperflüssigkeit vorzugsweise durch Diffusion abgegeben.

Da Magensaft stets weitertransportiert wird, gelangt in das Duodenum kontinuierlich und über einen längeren Zeitraum hinweg Wirkstoff, so daß die dort verlängert resorbiert wird. Die erfindungsgemäße Retardform gewährleistet daher eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe, verbunden mit gleichmäßiger Resorption. Bei Applikation in anderen Hohlräumen des Körpers, z. B. im Uterus oder in der Blase, läßt sich eine noch längere Abgabeleistung erzielen.

Die bei Kontakt mit Körperflüssigkeit wie Magensaft expandierende Komponente a) bewirkt eine Volumenvergrößerung der expansionsfähigen Membran b). Die Volumenvergrößerung kann durch Verwendung von geeigneten Treibmitteln und gegebenenfalls hydrophilen Quellmitteln erfolgen.

Geeignete, Treibmittel entwickelnde Stoffe sind z. B. Feststoffe, welche z. B. durch Einwirken von Körperflüssigkeit bzw. der darin enthaltenen Wasserstoffionen das Treibmittel selbst, insbesondere Kohlendioxid, freisetzen. Solche Treibmittel entwickelnden Stoffe sind z. B. zur Abgabe von Kohlendioxid befähigt, z. B. pharmazeutisch verwendbare ein- und zweibasische Salze der Kohlensäure, z. B. Alkalimetallhydrogen- oder Alkalimetallcarbonate, Erdalkalimetallcarbonate oder Ammoniumcarbonat. Solche ein- und zweibasischen Salze der Kohlensäure sind insbesondere Natriumhydrogen- oder Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat oder Mischungen davon. Den genannten Carbonaten kann zur Verstärkung der CO₂-Entwicklung die in Brauseformulierungen (effervescent mixtures) übliche Säurekomponente, z. B. Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumartrat, Natriumascorbat oder Natriumcitrat, zugesetzt sein. Ferner eignen sich Hefen, die ebenfalls zur Entwicklung von Kohlendioxidgas fähig sind. Bei Verwendung von Hefen, z. B. Bäckerhefe, setzt man der Formulierung die erforderlichen Nährstoffe, z. B. Glucose, hinzu. Zusätzlich zu den genannten, Treibmittel entwickelnden Stoffen können zur Verstärkung der Wirkung des Treibmittels pharmazeutisch annehmbare, hydrophile Quellmittel verwendet werden, z. B. partiell verätherte Cellulosederivate, Stärken, wasserlösliche, aliphatische oder cyclische Poly-N-vinylamide, Polyvinylalkohole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyäthylenglycole oder Mischungen dieser Hilfsstoffe.

Hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate sind z. B. Niederalkyläther der Cellulose mit einem durchschnittlichen molaren Substitutionsgrad (MS) größer als eins und kleiner als drei und einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von etwa 100–5000.

Der Substitutionsgrad ist ein Maß für die Substitution der Hydroxygruppen durch Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit. Der durchschnittliche molare Substitutionsgrad (MS) ist ein gemittelter Wert und gibt die Anzahl der Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit im Polymerisat an.

Der durchschnittliche Polymerisationsgrad (DP) ist ebenfalls ein gemittelter Wert und gibt die durchschnittliche Anzahl an Glucoseeinheiten im Cellulosepolymerisat an.

Niederalkyläther der Cellulose sind z. B. Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der die Celluloseketten bildenden Glucoseeinheit und gegebenenfalls an der zweiten und dritten sekundären Hydroxygruppe durch C₁–C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methyl oder Äthyl, oder durch substituierte C₁–C₄-Alkylgruppen, z. B. 2-Hydroxy-äthyl, 3-Hydroxy-n-propyl, Carboxymethyl oder 2-Carboxyäthyl, substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind insbesondere Methylcellulose, Äthylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Äthylhydroxyäthylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose (in Salzform z. B. als Natriumsalz) oder Methylcarboxymethylcellulose (ebenfalls in Salzform z. B. als Natriumsalz).

Als hydrophiles Quellmittel verwendbare Stärke ist z. B. das Gemisch aus etwa 15–20% Amylose (Molmasse etwa 50000 bis 200000) und 80–85% Amylopektin (Molmasse etwa 100000 bis 1000000) geeignet, z. B. Reis-, Weizen- oder Kartoffelstärke, sowie Stärkederivate wie partialsynthetisches Amylopektin, z. B. Natriumcarboxymethylamylopektin, sowie Alginate vom Typ Alginsäure.

Wasserlösliche, aliphatische oder cyclische Poly-N-vinylamide sind z. B. Poly-N-vinyl-methylacetamid, -äthylacetamid, -methylpropionamid, -äthylpropionamid, -methylisobutyramid, -2-pyrrolidon, -2-piperidon, -epsilon-caprolactam, -5-methyl-2-pyrrolidon oder -3-methyl-2-pyrrolidon, insbesondere Poly-N-vinylpyrrolidon mit einer mittleren Molmasse von etwa 10000–360000, z. B. Polyvinylpyrrolidon mit dem Warenzeichen Kollidon® (BASF).

Geeignete Polyvinylalkohole haben eine mittlere Molmasse von etwa 15000 bis 250000 und einen Hydrolysegrad von etwa 70–99%. Bevorzugt sind Polyvinylalkohole mit einem Hydrolysegrad von etwa 70–88% (teilverseifter Polyvinylalkohol), z. B. unter den Handelsnamen Mowiol® (Hoechst) erhältlicher Polyvinylalkohol mit den Bezeichnungen MOWIOL 3-83, 4-80, 4-88, 5-88 oder 8-88.

Hydrophile Polyacrylate, welche als Quellmittel verwendbar sind, haben ein mittleres Molekulargewicht von etwa $8,6 \times 10^5$ bis $1,0 \times 10^6$. Die Polacrylsäureketten tragen mehr oder weniger zahlreiche kurze Seitenketten, wodurch sich die einzelnen Handelsformen neben unterschiedlichen Molekulargewichten unterscheiden. Bevorzugt sind neutralisierte, z. B. mit verdünnter wässriger Natronlauge, Polyacrylsäurederivate der Handelsform Carbopol® (Goodrich), z. B. CARBOPOL 934 P oder CARBOPOL 940.

Geeignete Polymethacrylate sind ebenfalls quellfähig und haben ein mittleres Molekulargewicht von mehr als $1,0 \times 10^6$. Bevorzugt verwendbare Handelsformen sind die Polymerisate von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern vom Eudragit®-Typ, z. B. EUDRAGIT L oder EUDRAGIT S (Röhm GmbH).

Geeignete Polyäthylenglycole haben ein mittleres Molekulargewicht von etwa 4000 bis 6000. Bevorzugt sind Handelsformen mit pharmazeutischen Qualitäten, z. B. Polyäthylenglycol wie Lutrol® (BASF), Polydiol®, Polywachs® (Hüls), Polyglykol®, Lanogen® (Höchst), Carbowax® (Union Carbide), Plurocol® (Wyandotte) oder Tetric® (Kuhlmann).

Geeignete hydrophile Quellmittel sind ferner Homopolymere wie Polyhydroxyalkyl-methacrylat mit einem Molekulargewicht von 5000 bis 5000000, anionische oder kationische Hydrogele, Gemische aus Agar und Carboxymethylcellulose, quellfähige Mittel, bestehend aus Methylcellulose im Gemisch mit schwach vernetztem Agar, in Wasser quellfähige Polymere, die durch Dispergieren von feinkörnigem Copolymer aus Maleinsäureanhydrid und Styrol herstellbar sind, Tragant, Gelatine oder quellfähige Ionenaustauscherharze.

Quellfähige Ionenaustauscher sind z. B. Copolymerisatharze mit sauren Gruppen, z. B. Sulfonsäuregruppen bzw. deren Salzformen auf der Basis Styrol-Divinylbenzol. Solche Copolymerisatharze bestehen aus vernetzten Styrolpolymeren, die man durch Copolymerisation von Styrol mit Divinylbenzol als Vernetzungsmittel erhält. Durch übliche Derivatisierungsreaktionen, z. B. Sulfonylierungsreaktionen, werden saure Gruppen wie Sulfogruppen in das Gerüst eingebaut. Die Herstellung und die Eigenschaften dieser Harze sind bekannt. Es wird auf die Abhandlung in Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie, 4. Ausgabe Band 13, SS. 279 ff., und auf Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, J. Wiley, Vol. 13, SS. 678 ff. verwiesen sowie auf die zahlreichen darin zitierten Literaturstellen.

Bevorzugt sind Ionenaustauscherharze mit quaternären Ammoniumgruppen oder Sulfonsäuregruppen auf der Basis Styrol-Divinylbenzol, die kommerziell erhältlich und für die Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen zugelassen sind, z. B. Harze, die von der Firma Rohm und Haas unter dem Warenzeichen Amberlite® IRF-69 vertrieben werden.

Ein in der expandierenden Komponente a) vorhandener physiologisch wirksamer Stoff oder eine Kombination physiologisch wirksamer Stoffe ist in erster Linie ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine pharmazeutische Wirkstoffkombination. Als physiologisch wirksame Stoffe eignen sich ferner zur Erhaltung von Körperfunktionen essentielle Stoffe wie Mineralstoffe oder Vitamine sowie Nahrungsmittelzusätze.

Geeignete pharmazeutische Wirkstoffe oder Kombinationen sind in wässriger Phase, z. B. Magensaft, leicht löslich bzw. in gelöstem Zustand resorbierbar. In wässriger Phase mäßig oder schwerlösliche Wirkstoffe sind in der Komponente a) vorzugsweise als wasserlösliche, pharmazeutisch annehmbare Salze vorhanden, z. B. als Hydrobromid, Hydrochlorid, Mesylat, Acetat, Succinat, Lactat, Tartrat, Fumarat, Sulfat, Maleat usw.

Geeignete pharmazeutische Wirkstoffe sind z. B. entzündungshemmende Mittel, z. B. Indomethacin, Acetylsalicylsäure, Ketoprofen, Ibuprofen, Mefenaminsäure, Dexamethason, Natriumdexamethasonsulfat, Hydrocortison oder Prednisolon, Coronardilatoren, z. B. Nifedipin, Isosorbiddinitrat, Nitroglycerin, Diltiazem, Trapidil, Dipyridamol oder Dilazep, Prostaglandine, z. B. Prostaglandin E₁, E₂ oder F_{2α}, periphere Vasodilatoren, Cinnarizin oder Pentoxifyllin, Antibiotica, z. B. Ampicillin, Amoxycillin, Cephalexin, Cefradin, Cefaclor, Erythromycin, Bacampicillin, Minocyclin oder Chloramphenicol, Antiseptica für die Harnwege, z. B. Pipemidinsäure oder Nalixidinsäure, geschwüherhemmende Mittel, z. B. Sulperid, Cetraxat oder Gefarnat, fiebersenkende Mittel, z. B. Phenacetin, Isopropylantipyryn, Acetaminophen oder Benzhydamin, krampflösende Mittel, z. B. Propantholin, Atropin oder Scopolamin, Antitussiva und Antiasthmatica, z. B. Theophyllin, Aminophyllin, Methylephedrin, Procatechol, Trimethoquinol, Codein, Clofedanolol oder Dextromethorphan, Diuretica, z. B. Furosemid oder Acetazolamid, muskelentspannende Mittel, z. B. Chlorphenesincarbamat, Tolperison, Eperison oder Baclofen, schwache Beruhigungsmittel, z. B. Oxazolam, Diazepam, Clotiazepam, Medazepam, Temazepam oder Fludiazepam, starke Beruhigungsmittel, z. B. Sulpirid, Clozapamin oder Zotepin, Beta-Blocker, z. B. Pindolol, Propranolol, Carteolol, Metoprolol oder Labetalol, Antiarrhythmica, z. B. Procainamid, Disopyramid, Ajmalin oder Quinidin, Antigichtmittel wie Allopurinol, Anticoagulantien wie Ticlopidin, Antiepileptica, z. B. Phenytoin, Valproat oder Carbamazepin, Antihistaminica, z. B. Chlorpheniramin, Clemastin, Mequitazin, Alimemazin, Cyproheptadin, Mittel gegen Übelkeit und Schwindel, z. B. Diphenidol, Methochlopropromid, Domperidon oder Bethahistin, blutdrucksenkende Mittel, z. B. Reserpin, Rescinnamin, Methyldopa, Prazosin, Clonidin oder Budralazin, Sympathomimetica, z. B. Dihydroergotamin, Isoproterenol oder Etilerfrin, Expectorantien, z. B. Bromhexin, Corbocistein, L-Ethylcystein oder L-Methylcystein, orale Antidiabetica, z. B. Glibencamid oder Tolbutamid, kardiovaskuläre Mittel, z. B. Ubidecarenon oder Adenosin, Antazida, z. B. Natriumhydrogen- oder Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat oder Rehydrations-salze, z. B. Kaliumchlorid.

Mineralstoffe sind z. B. unter dem Begriff „Bioverfügbares Calcium“ physiologisch verwertbare Calciumverbindungen oder Zusammensetzungen mit Calcium bzw. Calciumgemische, die teilweise oder vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden können, z. B. Knochenmehl, Muschelkalk, reines Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Calciumgluconat, Calciumlactat, Calciumphosphat (ein- oder mehrbasisch) sowie Calciumlävulinat, unter dem Begriff „Bioverfügbares Magnesium“ physiologisch verwertbare Magnesiumverbindungen oder Zusammensetzungen mit Magnesium bzw. Magnesiumgemische, die teilweise oder vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxid oder Magnesiumoxid, bioverfügbare Eisenkomponenten, z. B. die üblichen in oralen Formulierungen enthaltenen eisenhaltigen Mineralzusatzstoffe, z. B. Eisen-II-Salze, z. B. Eisen-II-sulfat, -fumarat, -gluconat, -succinat, -glutamat, -lactat, -citrat, -tartrat, -pyrophosphat, -cholinisocitrat oder -carbonat, oder weitere mineralische Zusatzstoffe, die in üblichen Mineralstoffpräparaten enthalten sind, z. B. Kupfer als Kupfer-II-oxid, Kupfersulfat oder Kupfergluconat, Phosphor als Calciumphosphat oder Phosphor enthalten in Knochenmehl, Jod, z. B. als Natrium- oder Kaliumjodid, Zink, z. B. als Zinkchlorid, Zinksulfat oder Zinkoxid, Chrom als Chrom-III-chlorid (geringste Mengen), Molybdän, z. B. Natriumolybdat, Selen als Natriumselenat und Mangan, z. B. als Mangan-II-sulfat oder -chlorid. Die letztgenannten Metallsalze sind in den für „Spurenelemente“ üblichen Konzentrationen vorhanden.

Übliche Vitaminzusätze sind beispielsweise Vitamin A (z. B. als Acetat oder Palmitat), Vitamin D (z. B. als Cholecalciferol), Vitamin B₁ (z. B. als Thiaminmononitrat), Vitamin B₂ (z. B. als Riboflavin), Vitamin B₆ (z. B. als Pyridoxinhydrochlorid), Vitamin B₁₂ (z. B. als Cyanocobalamin), Vitamin C (z. B. als Ascorbinsäure oder Natriumascorbat), Vitamin D, Vitamin E (z. B. als d 1-alpha Tocopherylacetat), Folsäure oder Niacin (z. B. als Niacinamid). Gegebenenfalls können weitere Vitamine, wie Vitamin K₁ (z. B. als Phytonadion), Biotin und Pantothenensäure (z. B. als Calciumpantothenat), welche in einer Dosis enthalten sein können, die der U. S. RDA (Recommended Daily Allowance) für diese Zusätze entspricht oder im Fall von Vitamin K₁ bis zu 100 mg täglicher Dosis. Die Komponente a) kann außerdem die üblichen und zur Herstellung von oralen Darreichungsformen wie Tabletten, Pellets, Mikrokapseln oder Retardsystemen wie Matrixsystemen oder oralen osmotischen Systemen zur Zeit verwendbaren pharmazeutischen Formulierungshilfsstoffe enthalten, z. B. grenzflächenaktive Stoffe, z. B. sogenannte Tenside, z. B. anionische Tenside, vom Typ Alkylsulfat, z. B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecylsulfat, -n-tetradecyl-sulfat, -n-hexadecyl-sulfat oder -n-octa-dodecylsulfat, -n-tetradecyl-sulfat, -n-hexadecyl-sulfat oder -n-octadecyl-sulfat, Alkyläthersulfat, z. B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyloxyäthylsulfat, -n-tetradecyloxyäthylsulfat, -n-hexadecyl-cxy-äthylsulfat oder -n-octadecyloxyäthylsulfat oder Alkansulfonat, z. B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecansulfonat, -n-tetradecansulfonat, -n-hexadecansulfonat oder -n-octadecansulfonat.

Geeignete Tenside sind ferner nichtionische Tenside vom Typ Fettsäure-Polyhydroxyalkoholester wie Sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat oder -palmitat, Sorbitantristearat oder -trioleat, Polyoxyäthylen-Addukte von Fettsäure-Polyhydroxyalkoholestern wie Polyoxyäthylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat oder -trioleat, Polyäthylenglycol-Fettsäureester wie Polyoxyäthylenstearat, Polyäthylenglycol-400-stearat oder Polyäthylenglycol-2000-stearat, insbesondere Aethylenoxid-Propylenoxid Blockcopolymeren vom Typ Pluronic® (BWC) oder Synperonic® (ICI), Myristinsäure und deren Kondensationsprodukte oder Aethylenoxidhomopolymere mit einem Polymerisationsgrad von etwa 2000 bis 100000, welche z. B. unter dem Handelsnamen Polyox® (Union Carbide) bekannt geworden sind.

Weitere Hilfsstoffe sind die bei der Herstellung von Tabletten, Pellets, Mikrokapseln, Granulaten, Matrixsystemen, oralen osmotischen Systemen (OROS) verwendeten üblichen Hilfsstoffe, z. B. Bindemittel, Gleitmittel, Fließmittel, Dispergiermittel, Füllmittel usw. So können übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit oder Cellulose, insbesondere mikrokristalline Cellulose, oder Magnesiumstearat zusätzlich zu den genannten Hilfsstoffen verwendet werden.

Die hydrophile Membran b), welche am Anwendungsort expansionsfähig und für Körperflüssigkeit permeabel ist, besteht aus einem plastischen oder wachsartigen, pharmazeutisch verwendbaren polymeren Material, welches für das Treibmittel nur wenig oder überhaupt nicht gasdurchlässig ist. Aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften kann es Körperflüssigkeit wie Magensaft aufnehmen und kontrollierte Mengen des physiologisch wirksamen Stoffs verlangsamt und kontinuierlich mittels Diffusion oder gegebenenfalls Anwendung von Osmose abgeben.

Geeignete plastische oder wachsartige, polymere Materialien sind insbesondere hydrophile Folien, z. B. Folien aus Celluloseäthern wie Methyl- oder Aethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methyl- oder Aethylhydroxyäthylcellulose, Methyl- oder Aethylhydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylnitril, Mischungen von Polyvinylpyrrolidon mit Polyvinylalkohol, Harze auf Phthalsäureanhydrid-Polyhydroxyalkoholbasis, Urethane, Polyamide, Schellack usw.

Besonders bevorzugt sind Polyvinylalkohol mit einem Hydrolysegrad höher als 92% (vollverseifter Polyvinylalkohol), insbesondere höher als 97%, z. B. MOWIOL der 98er Reihe, z. B. MOWIOL 4-98, 10-98, 20-98, 28-99, 56-98 und 66-100.

Diesen Materialien können weitere Hilfsstoffe, z. B. Weichmacher, welche die Elastizität der Umhüllung verbessern, z. B. Glycerin, Polyäthylenglycol-Fettsäureester wie Polyäthylenglycol-400-stearat oder Polyäthylenglycol-2000-stearat, Triäthylcitrat, Diäthylphthalat, Diäthylsebacat usw. zugesetzt sein. Die Menge an zugesetztem Weichmacher beträgt etwa 0,01-60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge des therapeutischen Systems.

Die Anordnung der Komponenten a) und der Membran b) kann verschiedenartig erfolgen. In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Komponente a) den Kern der Retardform dar, welcher bei Kontakt mit Körperflüssigkeit wie Magensaft expandiert. Dieser Kern kann aus einem Treibmittel entwickelnden Stoff wie Natriumhydrogencarbonat und einem pharmazeutischen Wirkstoff bestehen. Ist der Treibmittel entwickelnde Stoff selbst physiologisch wirksam, z. B. als Antacidum wie Natriumhydrogencarbonat, kann der Kern ausschließlich daraus bestehen. Dabei ist die expansionsfähige, permeable Membran b) als Umhüllung des Kerns angeordnet.

Der Kern kann auch statt von einer von mehreren Umhüllungen aus expansionsfähigem, permeablem Material umgeben sein. Bei einer solchen mehrschichtigen Anordnung kann sich zwischen den einzelnen Schichten ebenfalls eine Formulierung des physiologisch wirksamen Stoffs befinden bzw. Bestandteile der Formulierung, z. B. Treibmittel wie Natriumhydrogencarbonat. Bei einer mehrschichtigen Anordnung kann man eine noch längere Verweildauer der Darreichungsform am Wirkungsort, z. B. im Magen, erzielen. Außerdem können in der expansionsfähigen, permeablen Membran b) selbst physiologisch wirksame Stoffe enthalten sein.

Die erfindungsgemäße Retardform kann mit einer Umhüllung c) versehen sein, welche die Komponente a) und die Membran b) umgibt und durch Einwirken von Körperflüssigkeit am Anwendungsort ohne Verzögerung zerfällt und aus einem Filmüberzug oder vorzugsweise einer kapselförmigen Umhüllung besteht.

Geeignete Filmüberzüge verzögern die Wirkstoffabgabe nur gering oder überhaupt nicht. Bevorzugt sind wasserlösliche Filmüberzüge mit einer Stärke von etwa 20 µm bis etwa 100 µm.

Als Filmüberzugsmaterialien eignen sich besonders hydrophile Cellulosederivate, wie Celluloseäther, z. B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder besonders Hydroxypropylmethylcellulose, Gemische von Polyvinylpyrrolidon oder eines Copolymerisates von Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylacetat mit Hydroxypropylmethylcellulose, Gemische von Schellack mit Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylacetat oder dessen Copolymeren mit Polyvinylpyrrolidon, oder Gemische von wasserlöslichen Cellulosederivaten, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und wasserunlöslicher Aethylcellulose. Diese eigentlichen Überzugsmittel können, wenn erwünscht, im Gemisch mit anderen Hilfsstoffen, wie Talk, Netzmitteln, z. B. Polysorbaten (z. B. zur Erleichterung des Auftrags), oder Pigmenten (z. B. zur Kennzeichnung) verwendet werden. Diese Überzüge werden, je nach Löslichkeit der Komponenten, in wässriger Lösung oder in organischer Lösung (z. B. Lösungen von Schellack oder Aethylcellulose in organischen Lösungsmitteln) aufgetragen. Ferner können auch Gemische von an sich wasserunlöslichen Acrylaten, z. B. das Copolymerisat von Acrylsäureäthylester und Methacrylsäuremethylester, die in wässriger Dispersion verwendet werden, mit wasserlöslichen Hilfsstoffen, z. B. Lactose, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol oder Hydroxypropylmethylcellulose, verwendet werden.

Statt mit einem filmartigen Überzug können die erfindungsgemäßen Retardformen mit einer kapselförmigen Umhüllung versehen werden. Bevorzugt sind Hartgelatine kapseln mit hoher Wasserlöslichkeit und/oder Quellfähigkeit. Bevorzugt sind Steckkapseln der Größe 0.

Die erfindungsgemäße Retardform kann unterschiedlich geformt sein und beispielsweise rund, oval, oblong, rohrförmig u. ä. sein sowie verschiedene Größen in Abhängigkeit von der Füllmenge haben. Das therapeutische System kann außerdem transparent, farblos oder gefärbt sein, um diesem Produkt ein individuelles Aussehen bzw. sofortige Erkennbarkeit zu verleihen.

Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt eine umhüllte Retardform für die orale Applikation, gekennzeichnet durch

a) eine bei Kontakt mit Magensaft expandierende Komponente mit einem Treibmittel entwickelnden Stoff und pharmazeutischen Wirkstoffen,

b) eine im Magen expansionsfähige, und für Magensaft permeable, die Komponente a) umgebende hydrophile Membran in Form eines Sachets und gegebenenfalls

c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung in Form von Filmüberzügen oder Kapseln, welche durch Einwirken von Magensaft nach der Einnahme zerfällt.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere eine umhüllte Retardform für die orale Applikation, gekennzeichnet durch

a) eine bei Kontakt mit Magensaft expandierende Komponente, bestehend aus einem Kohlendioxid-abgabefähigen Stoff und einem pharmazeutischen Wirkstoff,

b) eine im Magen expansionsfähige, und für Magensaft permeable, die Komponente a) umgebende Umhüllung aus Polyvinylalkohol in Form eines Sachets, gegebenenfalls vermischt mit Weichmachern, und

c) eine die Komponente a) und die Membran b) umgebende Umhüllung in Form von Kapseln, welche durch Einwirken von Magensaft nach der Einnahme zerfällt.

Die erfindungsgemäße umhüllte Retardform läßt sich nach bekannten Verfahren herstellen, indem man z. B. die Komponente a) aus einem bei Kontakt mit Körperflüssigkeit expandierenden Kern mit dem physiologisch wirksamen Stoff oder einer Kombination solcher Stoffe herstellt, z. B. indem man einen zur Kohlendioxid-Entwicklung befähigten Stoff wie Natriumhydrogencarbonat mit einem Wirkstoff oder einer Wirkstoffkombination vermischt, granuliert oder komprimiert, diesen Kern der Komponente a) mit der expansionsfähigen, die Komponente a) umgebenden Membran b) in Form einer Umhüllung umgibt und die so umhüllte Formulierungsmasse gegebenenfalls mit der a) und b) umgebenden Umhüllung c) versieht, welche schnell bei Kontakt mit Wasser zerfällt. Dies kann z. B. durch Verpacken der aus der Komponente a) und der Membran b) bestehenden Formulierungsmasse in Steckkapseln geeigneter Größe erfolgen.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens stellt man die expansionsfähige, permeable, die Komponente a) umgebende Membran b) zuerst her, indem man z. B. ein homogenes Gemisch von Polyvinylalkohol und Zusätzen wie Weichmachern, z. B. Glycerin und/oder Polyäthylenglycol-400-Stearat, durch Auflösen in gegebenenfalls erwärmtem Wasser und Verdampfen zu Schichten geeigneter Stärke, z. B. 100 µm, herstellt bzw. eine Lösung von Polyvinylalkohol in Wasser (ohne Zusätze) verdampfen läßt. Die Schichten schneidet man in Streifen geeigneter Größe und trägt die aus der Komponente a) bestehende Wirkstoffformulierung auf. Dies kann z. B. durch Füllen von noch geöffneten Sachets erfolgen, die man vollständig, z. B. durch Verschweißen, schließt. Die verschlossenen Sachets kann man ausschließlich in Steckkapseln abfüllen. Der Film oder die Folie, die nach Eindampfen einer wäßrigen Lösung von Polyvinylalkohol, insbesondere Polyvinylalkohol mit einem Hydrolysegrad höher als 97%, und Polyäthylenglycol-Fettsäureester, z. B. Polyäthylenglycol-400-Stearat oder Polyäthylenglycol-2000-Stearat, gegebenenfalls unter Zusatz von Weichmachern wie Glycerin, erhältlich ist, ist neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Diese zeichnet sich durch große Dehnfähigkeit aus. Besonders vorteilhafte Eigenschaften hat ein filmartiger Rückstand, der nach Eindampfen einer wäßrigen Lösung, enthaltend etwa 40–60% Polyvinylalkohol, 20–40% Polyäthylenglycolstearat und 0–30% Glycerin erhältlich ist. Dieser Film zeichnet sich durch besonders gute Dehnfähigkeit aus.

Die vorliegenden Beispiele illustrieren die Erfindung, ohne sie zu beschränken. Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1:

a) 87,8 g Wasser, 2,4 g Glycerin und 9,8 g Polyvinylalkohol (Mowiol® 28-99, Hoechst) werden miteinander vermischt, gerührt und auf 95° erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung auf eine Glasplatte gegossen, wobei eine Schicht von etwa 1 mm Stärke entsteht. Man läßt diese Schicht an der Luft trocknen, erwärmt den filmartigen Rückstand auf 100°C und läßt diesen über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen. Man erhält eine weiche, biegsame 100 µm starke Filmschicht.

Aus dieser Filmschicht schneidet man rechteckige Streifen von etwa 3 cm Breite und 5 cm Länge aus, faltet einmal und verschweißt die Längsseiten miteinander, wobei man ein an einer Seite offenes Sachet von etwa 2 cm Innenbreite und 2,5 cm Länge erhält. Man füllt dieses Sachet mit einer Mischung, bestehend aus 300 mg Natriumhydrogencarbonat und 129 mg Polyäthylenglycol-400-monostearat (PEG-400-Stearat) und verschweißt die noch offene Seite, so daß man ein verschlossenes Sachet mit einer Abgabefläche von etwa 8 cm² erhält.

b) Man gibt das Sachet bei 37°C in eine wäßrige Kochsalz-/Salzsäurelösung (2,0 g NaCl und 2,92 g HCl 37% ad 1 Liter Wasser), wobei sich das ursprüngliche Volumen von etwa 0,5 ml nach 30 Minuten auf 1,5 ml und nach 8 Stunden auf 4,5 ml ausdehnt, um anschließend nach etwa 24 Stunden auf etwa 2,9 ml abzufallen.

Beispiel 2: Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht aus 48% Polyvinylalkohol (MOWIOL 28-99), 32% PEG-400-Stearat und 20% Glycerin mit einer Stärke von etwa 140 µm her, verschweißt diese zu offenen Sachets, füllt die offenen Sachets mit 300 mg Natriumhydrogencarbonat und verschweißt sie zu geschlossenen Sachets. Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung beobachtet man eine Volumenexpansion von etwa 0,5 ml auf 5,5 ml nach 30 Minuten, auf 7,8 ml nach 1 Stunde und auf 8,5 ml nach 3 Stunden. Das Volumen fällt auf 3,3 ml nach 6 Stunden und auf 1,9 ml nach 24 Stunden.

Beispiel 3: Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht aus 80% Polyvinylalkohol (MOWIOL 28-99) und 20% Glycerin mit einer Stärke von etwa 100 µm her, verschweißt diese zu offenen quadratischen Sachets von etwa 2 cm Seitenlänge, füllt die offenen Sachets mit 150 mg Natriumhydrogencarbonat und 150 mg kalt-wasserlöslichem Polyvinylalkohol (MOWIOL 4-88) und verschweißt sie zu geschlossenen Sachets. Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 b) angegebenen Zusammensetzung beobachtet man eine Volumenexpansion des Sachets von etwa 0,7 ml auf 4,2 ml nach 30 Minuten und auf etwa 5,8 ml nach 2 Stunden. Das Volumen fällt auf 2,8 ml nach 6 Stunden ab.

Beispiel 4: Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht mit der in Beispiel 3 angegebenen Zusammensetzung her, verschweißt diese zu offenen quadratischen Sachets von etwa 2 cm Seitenlänge, füllt diese mit 30 mg Natriumhydrogencarbonat und 270 mg Natriumcarbonat und verschließt sie zu geschlossenen Sachets. Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 b) angegebenen Zusammensetzung beobachtet man eine Volumenexpansion von etwa 0,6 ml auf 3,0 ml nach 2 Stunden und 4,2 ml nach 4 Stunden. Nach 24 Stunden hatte das Sachet ein Volumen von etwa 3,4 ml.

Beispiel 5: Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht aus 80% Polyvinylalkohol (MOWIOL 28-99) und 20% Glycerin mit einer Stärke von etwa 100 µm her, verschweißt diese zu offenen quadratischen Sachets von etwa 2 cm Seitenlänge, füllt diese mit 100 mg Natriumhydrogencarbonat und einem kleineren Sachet mit etwa 1,5 mg Natriumhydrogencarbonat und verschließt sie zu einem geschlossenen Sachet. Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 b) angegebenen Zusammensetzung beobachtet man eine Volumenexpansion von 0,7 ml auf folgende Werte:

t [Std.]	0	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	9,0	24,0
Vol [ml]	0,7	2,7	3,6	3,5	3,0	3,9	3,9	3,9	3,5	3,3	2,7

Beispiel 6:

a) Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht aus 64% Polyvinylalkohol (MOWIOL 28-99) 16% PEG-400-Stearat und 20% Glycerin mit einer Stärke von etwa 100µm her, verschweißt diese zu offenen quadratischen Sachets von etwa 2 cm Seitenlänge an der Innennaht, füllt diese mit 75 mg Baclofen (Lioresal®; Ciba-Geigy) und 300 mg Natriumhydrogencarbonat.

Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 b) angegebenen Zusammensetzung beobachtet man eine Volumenexpansion von 0,6 ml auf folgende Werte:

t [Std.]	0	0,67	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	7,0	8,0	24,0
Vol [ml]	0,6	4,5	4,2	4,7	5,9	5,0	3,5	2,8	3,5	3,2

b) Ein analoges Sachet mit 110 mg Baclofen gibt bei Versetzen mit 800 ml wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 b) angegebenen Zusammensetzung folgende Wirkstoffmenge ab:

t [Std.]	0	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	7,0	8,0	24,0
Menge mg	0	4,7	7,3	12,3	20,0	63,6	71,3	77,0	96,5

Beispiel 7: Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht aus 64% Polyvinylalkohol (MOWIOL 28-99), 16% PEG-400-Stearat und 20% Glycerin mit einer Stärke von etwa 100µm her, verschweißt diese zu offenen achteckigen Sachets von etwa 2,25 cm Durchmesser, füllt diese mit 100 mg Natriumhydrogencarbonat, 25 mg Baclofen sowie einem kleineren achteckigen Sachet mit einem Durchmesser von etwa 1,6 cm, gefüllt mit 200 mg Natriumhydrogencarbonat, 86 mg PEG-400-Stearat und 50 mg Baclofen.

Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 b) angegebenen Zusammensetzung beobachtet man eine Volumenexpansion von 0,7 ml auf höhere Werte sowie folgende Abgabemengen des Wirkstoffs:

t [Std.]	0	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	7,0	8,0	24,5
Vol [ml]	0,7	2,0	1,8	2,1	2,9	2,7	2,8	2,8	2,0
Menge mg	0	1,8	2,6	3,6	5,2	7,9	9,2	10,8	19,5

Beispiel 8: Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren stellt man eine Filmschicht aus 80% (w/w) Polyvinylalkohol (MOWIOL 28-99) und 20% Glycerin mit einer Stärke von etwa 100µm her und verschweißt diese zu offenen rechteckigen Sachets mit etwa 25 mm Seitenlänge. Man füllt das Sachet nacheinander mit 300 mg Natriumhydrogencarbonat, 300 mg wasserfreier Citronensäure und 50 mg Metoprolol, ohne die Komponenten miteinander zu vermischen. Man evakuiert das Sachet, verschweißt es an der noch offenen Naht und erwärmt es dreißig Minuten auf 90°C. Beim Versetzen mit wäßriger Kochsalz-/Salzsäurelösung mit der in Beispiel 1 angegebenen Zusammensetzung beobachtet man dreißig Minuten lang eine anfängliche Volumenexpansion auf 14 ml.