



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 23 269 T2** 2008.08.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 429 738 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/20** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 23 269.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/31062**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 783 988.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/026626**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.08.2008**

(30) Unionspriorität:

966939 **28.09.2001** **US**

966509 **28.09.2001** **US**

966497 **28.09.2001** **US**

967414 **28.09.2001** **US**

966450 **28.09.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

McNeil-PPC, Inc., Skillman, N.J., US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(72) Erfinder:

LEE, Der-Yang, Flemington, NJ 08822, US; LI, Shun-Por, Lansdale, PA 19446, US; PARIKH, Narendra, Long Valley, NJ 07853, US; SOWDEN, Harry S., Glenside, PA 19038, US; THOMAS, Martin, Lake Worth, FL 33467, US; WYNN, David, Abington, PA 19001, US

(54) Bezeichnung: **DARREICHUNGSFORMEN ZUR MODIFIZIERTEN FREISETZUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

1. GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Dosierformen mit modifizierter Freisetzung wie etwa pharmazeutische Zusammensetzungen mit modifizierter Freisetzung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Dosierformen mit modifizierter Freisetzung, die einen Kern aufweisen, der mindestens einen Wirkstoff enthält, und einen den Kern umschließenden Mantel, wobei der Mantel eine Verzögerung von mehr als einer Stunde für den Beginn des Auflösens des Wirkstoffes bereitstellt, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium wie Wasser oder Gastrointestinalflüssigkeiten (Verdauungsflüssigkeiten) in Kontakt gekommen ist und das Auflösen unabhängig vom pH-Wert des flüssigen Mediums ist.

2. STAND DER TECHNIK

[0002] Pharmazeutische Dosierformen mit modifizierter Freisetzung werden seit langem verwendet, um die Arzneimittelabgabe zu optimieren und die Patientenmitwirkung zu verbessern, insbesondere durch Verringerung der Medikamentendosen, die der Patient am Tag einnehmen muß. Zu diesem Zweck ist es oft wünschenswert, die Raten der Freisetzung eines Arzneistoffs (eines insbesondere bevorzugten Wirkstofftyps) aus einer Dosierform in die Gastrointestinalflüssigkeiten (GI-Flüssigkeiten) eines Patienten zu modifizieren, insbesondere um zum Zweck einer verlängerten Wirkung des Arzneistoffs im Körper die Freisetzung zu verlangsamen.

[0003] Die Rate, mit der ein oral verabreichter pharmazeutischer Wirkstoff seinen Wirkungsort im Körper erreicht, hängt von einer Anzahl Faktoren ab, zu denen u. a. die Rate und der Umfang der Arzneistoffabsorption durch die Mukosa (Schleimhaut) des Gastrointestinaltraktes (GI-Traktes) gehören. Um in das Kreislaufsystem (Blut) absorbiert zu werden, muß der Arzneistoff zuerst in den GI-Flüssigkeiten aufgelöst werden. Bei vielen Arzneistoffen erfolgt die Diffusion durch die GI-Membranen im Vergleich zur Auflösung relativ schnell. In diesen Fällen ist das Auflösen des Wirkstoffes der ratenbestimmende Schritt bei der Arzneistoffabsorption, und das Steuern der Auflösungsrate gestattet es dem Formulierer, die Rate der Arzneistoffabsorption in das Kreislaufsystem des Patienten zu steuern.

[0004] Eine wichtige Aufgabe von Dosierformen mit modifizierter Freisetzung besteht darin, ein gewünschtes (pharmakokinetisches oder PK-)Profil der Blutkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit für den Arzneistoff bereitzustellen. Grundsätzlich wird das PK-Profil eines Arzneistoffes durch die Absorptionsrate des Arzneistoffes ins Blut und die Eliminationsrate des Arzneistoffes aus dem Blut bestimmt. Der Typ des gewünschten PK-Profiles hängt neben anderen Faktoren vom konkreten Wirkstoff und dem behandelten physiologischen Leiden ab.

[0005] Ein erwünschtes PK-Profil für eine Anzahl von Arzneistoffen und Leiden wird durch eine Dosierform erreicht, die ein Auflösungsprofil mit verzögerter Freisetzung bereitstellt, bei dem die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Dosierform um eine vorbestimmte Zeit nach der Einnahme durch den Patienten verzögert ist. Dem Verzögerungszeitraum („Verzögerungszeit“) kann entweder eine sofortige Freisetzung des Wirkstoffes („verzögerter Burst“, verzögerte schlagartige Freisetzung) oder eine dauerhafte (anhaltende, verlängerte oder verlangsamte) Freisetzung des Wirkstoffes folgen („verzögert dann dauerhaft“).

[0006] Eine besonders wünschenswerte Art eines PK-Profiles mit verzögerter Freisetzung ist ein „pulsatiles“ (pulsierendes) Profil, bei dem zum Beispiel eine erste Dosis sofort abgegeben wird, gefolgt von einer Verzögerung, die etwa der Zeit entspricht, während der eine therapeutische Konzentration der ersten Dosis im Blut erhalten bleibt, gefolgt entweder von sofortiger oder dauerhafter Freisetzung einer nachfolgenden Dosis des gleichen Arzneistoffes.

[0007] Ein besonders anspruchsvoller Aspekt der Gestaltung von Systemen mit verzögerter Freisetzung betrifft die Vorhersagbarkeit und Wiederholbarkeit der Verzögerungszeit im lebenden Organismus. Physiologische Systeme, z. B. der menschliche Verdauungstrakt, sind sowohl innerhalb einer Person als auch von Person zu Person hochgradig variabel, zum Beispiel hinsichtlich der Darmmotilität (Darmbeweglichkeit) und des pH-Werts. Für den Zweck der Wiederholbarkeit und Vorhersagbarkeit ist es wünschenswert, über einen verzögerten Freisetzungsmechanismus zu verfügen, der unabhängig vom pH-Wert der Umgebung ist, in der die Dosierform den Arzneistoff freisetzen muß.

[0008] Zu allgemein bekannten Mechanismen, mit denen eine Dosierform (oder ein Arzneistoffabgabesystem) einen Arzneistoff mit einer modifizierten Rate (z. B. verzögerte, pulsierende, dauerhafte, anhaltende, ver-

längerte oder verlangsamte Freisetzung) abgeben kann, gehören u. a. Diffusion, Erosion und Osmose.

[0009] Ein klassisches diffusionsgesteuertes Freisetzungssystem weist einen Wirkstoff auf, der in einer unlöslichen porösen Matrix verteilt ist, durch die der Wirkstoff diffundieren muß, um vom Blutsystem des Patienten absorbiert zu werden. Die Menge der Arzneistofffreisetzung (M) in einer vorbestimmten Zeit bei Sinkbedingungen (z. B. ist die Arzneistoffkonzentration an der Matrixoberfläche viel größer als die Arzneistoffkonzentration in der Flüssigphase) hängt ab von der Fläche (A) der Matrix, dem Diffusionskoeffizienten (D), der Porosität (E) und der Gewundenheit (T) der Matrix, der Arzneistofflöslichkeit (C_s) im Auflösungsmedium, der Zeit (t) und der Arzneistoffkonzentration (C_p) in der Dosierform:

$$M = A(DE/T(2C_p - EC_s)(C_s)t)^{1/2}.$$

[0010] Zu dem oberen Verhältnis ist anzumerken, daß die freigesetzte Arzneistoffmenge allgemein proportional zur Quadratwurzel der Zeit ist. Unter der Annahme, daß Faktoren wie die Matrixporosität und -gewundenheit innerhalb der Dosierform konstant sind, sollte eine Kurve der freigesetzten Arzneistoffmenge im Verhältnis zur Quadratwurzel der Zeit linear verlaufen.

[0011] Ein üblicherweise verwendetes erosionsgesteuertes Freisetzungssystem weist eine „Matrix“ auf, in der der Arzneistoff verteilt ist. Die Matrix weist typisch ein Material auf, das an der Oberfläche quillt und sich langsam Schicht für Schicht auflöst und mit seiner Auflösung den Arzneistoff freisetzt. Die Rate der Arzneistofffreisetzung, dM/dt , in diesem System hängt von der Erosionsrate (dx/dt) der Matrix, dem Konzentrationsprofil in der Matrix und dem Oberflächeninhalt (A) des Systems ab:

$$dM/dt = A\{dx/dt\}f(C).$$

[0012] Wieder führen Schwankungen in einem oder mehreren Ausdrücken, wie etwa im Oberflächeninhalt, typisch zu einer nichtkonstanten Freisetzungsrates des Arzneistoffes. Im Allgemeinen folgt die Arzneistofffreisetzungsrates bei erosionsgesteuerten Freisetzungssystemen typisch einer Kinetik erster Ordnung.

[0013] Eine andere Art eines erosionsgesteuerten Abgabesystems verwendet Materialien, die quellen und sich durch Oberflächenerosion langsam auflösen und zusätzlich zum Bereitstellen einer verzögerten Freisetzung eines pharmazeutischen Wirkstoffes verwendbar sind. Eine verzögerte Freisetzung ist zum Beispiel in pulsierenden oder gestaffelten Abgabesystemen verwendbar, in denen eine Dosis mit sofortiger Freisetzung abgegeben wird, gefolgt von einer vorbestimmten Verzögerungszeit, bevor eine nachfolgende Dosis aus dem System abgegeben wird. In diesen Systemen hängt die Verzögerungszeit (T_1) von der Dicke der erodierbaren Schicht und von der Erosionsrate (dx/dt) der Matrix ab, die wiederum von der Quellrate und Lösbarkeit der Matrixkomponenten abhängt:

$$T_1 = h(dx/dt)$$

[0014] Die kumulative Arzneistoffmenge (M), die aus diesen Systemen in einer bestimmten Zeit freigesetzt wird, folgt allgemein der Gleichung:

$$M = (dM/dt)(t - T_1),$$

wobei dM/dt allgemein entweder durch die oben angegebene diffusionsgesteuerte oder durch die erosionsgesteuerte Gleichung beschrieben wird und T_1 die Verzögerungszeit ist.

[0015] Oft ist es zweckmäßig, Dosierformen zu entwickeln, die eine Kombination der oben genannten Mechanismen verwenden, um ein besonders erwünschtes Freisetzungsprofil für einen konkreten Wirkstoff zu erhalten.

[0016] Derzeitige Systeme mit verzögerter Freisetzung sind sowohl durch die verfügbaren Verfahren zu deren Herstellung beschränkt, als auch durch die Materialien, die zur Verwendung in den derzeitigen Verfahren geeignet sind. Ein Mantel oder eine Beschichtung, die Eigenschaften modifizierter Freisetzung verleiht, wird typisch mit herkömmlichen Verfahren angebracht, wie zum Beispiel durch Sprühbeschichten in einer Beschichtungstrommel. Ein Trommel-Coating-Verfahren erzeugt einen Einzelmantel, der im wesentlichen den Kern umgibt. Der Einzelmantel ist inhärent in seiner Funktion beschränkt. Es ist möglich, mittels Trommel-Coating mehrere konzentrische Mäntel aufzubringen, jeder mit einer anderen Funktionalität, jedoch sind solche Systeme dadurch beschränkt, daß der äußere Mantel erst aufgelöst werden muß, bevor die Funktionalität, die jede

nachfolgende Schicht vermittelt, umgesetzt werden kann. Außerdem sind die Beschichtungszusammensetzungen, die durch Sprühen angebracht werden können, durch ihre Viskosität beschränkt. Sprühbeschichtungsverfahren sind ferner mit den Beschränkungen der Zeitaufwendigkeit und Kostspieligkeit behaftet. Eine bekannte und üblicherweise verwendete Gestaltung zum Bereitstellen einer verzögerten Freisetzung eines Arzneistoffes verwendet ein enterisches (magensaftresistentes) Material, entweder auf Partikeln, die die Arzneistoffe enthalten, oder auf der Oberfläche einer Dosierform. Enterische Materialien werden allgemein aus Polymersystemen ausgewählt, die nur in flüssigen Umgebungen mit einem bestimmten pH-Wertbereich löslich sind, der größer ist als der der typischen Magenflüssigkeit, zum Beispiel mit einem pH-Wert von mehr als 5,5; mehr als pH-Wert 6,0 oder mehr als pH-Wert 7,0. Während diese Systeme zum Schutz bestimmter säureunbeständiger Wirkstoffe gegen Magenflüssigkeiten verwendbar sein können oder zum Schutz der Magenschleimhaut vor Schädigung durch bestimmte Wirkstoffe, sind sie wegen der Variabilität des gastrointestinalen pH-Wertes und der Motilität in ihrer Eignung für programmierte Zeitverzögerungssysteme beschränkt.

[0017] Die vom pH-Wert unabhängige Verzögerung der Arzneistofffreisetzung wurde bisher durch herkömmliche Sprühbeschichtungsverfahren erreicht. Zum Beispiel beschreiben G. Maffione u. a. in „High-Viscosity HPMC as a Film-Coating Agent“, Drug Development and Industrial Pharmacy (1993) 19(16), Seiten 2043–2053, einen Kern oder eine Tablettenmatrix, die von einem Mantel oder einer Beschichtung umgeben ist und ein Auflösungsprofil mit verzögerter schlagartiger Freisetzung bereitstellt. Beschichtungsgrade betragen 12,5–25 Prozent des Gewichts des Kerns. Eine bevorzugte Beschichtungsformel verwendet einen quellbaren Filmbildner, der in einem nichtwäßrigen Lösungsmittel dispergiert ist. Für die Sprühfähigkeit waren niedrige Polymerkonzentrationen (5–10%) und die Verwendung von Ethanol als „Nichtlösungsmittel“ notwendig.

[0018] Es ist auch bekannt, mittels Trommel-Coating eine erste Dosis eines Wirkstoffes aus einer Beschichtung abzugeben und eine zweite Dosis eines Wirkstoffes aus dem Kern. Zum Beispiel offenbart die US-Patentschrift A-4,576,604 ein osmotisches System (Dosierform), das eine Arzneistoffkammer umfaßt, die von einer Wandung (Beschichtung) umgeben ist, wobei die Beschichtung eine Arzneistoffdosis mit sofortiger Freisetzung umfassen kann und die innere Arzneistoffkammer eine Arzneistoffdosis zur dauerhaften Freisetzung umfassen kann.

[0019] Alternativ können herkömmliche Systeme mit gesteuerter Freisetzung durch Kompression hergestellt werden, um entweder mehrere gestapelte Schichten oder Kern-Mantel-Anordnungen zu erzeugen. Dosierformen mit modifizierter Freisetzung, die mittels Kompression hergestellt werden, sind in den US-Patentschriften A-5,738,874 und 6,294,200 und in WO 99/51209 beispielhaft erläutert.

[0020] Es ist möglich, mittels Kompressionsbeschichtung eine vom pH-Wert unabhängige, zeitverzögerte Arzneistofffreisetzung zu erzeugen. Die US-Patentschrift A-5,464,633 offenbart Dosierformen mit verzögerter Freisetzung, bei denen mit einem Kompressionsbeschichtungsverfahren eine äußere Beschichtung angebracht wurde. Der Beschichtungsgrad lag im Bereich zwischen 105 und 140 Prozent des Gewichts des Kerns, um ein Produkt mit dem gewünschten Zeitverzögerungsprofil zu erbringen.

[0021] Kompressionsbeschichtete Dosierformen sind durch die Manteldicke und Mantelzusammensetzung beschränkt. Gungel u. a., „Compression-coated and layer tablets“ in Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, herausgegeben von H. A. Liebermann, L. Bachmann und J. B. Schwartz, (2. Auflage, überarbeitet und erweitert von Marcel Dekker) Inc., Seiten 247–284, offenbart zum Beispiel, daß die Dicke der kompressionsbeschichteten Mäntel typisch zwischen 800 und 1200 Mikron beträgt. Dosierformen, die mindestens einen Wirkstoff, einen Kern und einen Formmantel umfassen, sind in den US-Patentschriften A-5,415,868, A-5,824,338, A-5,100,675, A-5,558,879, A-5,807,579 und in der Patentschrift EP-A-0 279 682 offenbart.

[0022] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Dosierform mit einem Kern, der mindestens einen Wirkstoff enthält, und mit einem Mantel bereitzustellen, der den Kern umgibt, wobei der Mantel ein Gewicht von mindestens 50 Prozent des Gewichts des Kerns aufweist, der Mantel eine Verzögerung von mehr als einer Stunde für den Beginn des Auflösens des Wirkstoffes bereitstellt, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium in Kontakt gekommen ist, und die Verzögerung unabhängig vom pH-Wert des flüssigen Mediums ist. Weitere Aufgaben, Merkmale und Vorteile dieser Erfindung werden dem Fachmann aus der folgenden ausführlichen Beschreibung der Erfindung ersichtlich.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0023] Die Dosierform der vorliegenden Erfindung umfaßt:
(a) einen Kern mit mindestens einem Wirkstoff; und

(b) einen Formmantel, der den Kern umgibt und

eine vorbestimmte zeitliche Verzögerung von mehr als einer Stunde für den Beginn des Auflösens des Wirkstoffes bereitstellt, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium in Kontakt gekommen ist, wobei die Verzögerung unabhängig vom pH-Wert des flüssigen Mediums ist.

[0024] Das Gewicht des Mantels beträgt mindestens 50 Prozent des Gewichts des Kerns.

[0025] Der Mantel weist außerdem eine Dicke von 500 bis 4000 Mikron auf, er weist ein Porenvolumen von weniger als 0,02 cm³/g im Porendurchmesserbereich von 0,5 bis 5,0 Mikron (wie hierin definiert) auf, und er umfaßt mindestens 30% eines reversiblen Wärmeträgers, der aus Polyethylenglykol, Polyethylenoxid und Copolymeren davon und Kombinationen davon ausgewählt ist.

[0026] In einer Ausführungsform weist der Mantel einen Oberflächenglanz von mindestens etwa 150 Glanzeinheiten auf.

[0027] In einer weiteren Ausführungsform umfaßt der Mantel zusätzlich mindestens einen Wirkstoff, der mit dem im Kern enthaltenen Wirkstoff identisch sein oder sich von diesem unterscheiden kann.

[0028] In einer weiteren Ausführungsform weist die Dosierform zusätzlich eine Außenschicht auf, die mindestens einen Anteil des Formmantels bedeckt und mindestens einen Wirkstoff umfaßt, der mit dem im Kern enthaltenen Wirkstoff identisch sein oder sich von diesem unterscheiden kann.

[0029] In einer weiteren Ausführungsform ist der Kern eine komprimierte Tablette.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform umfaßt der Kern beschichtete Partikel mindestens eines Wirkstoffes.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform ist der Kern durch Formen hergestellt.

[0032] In einer weiteren Ausführungsform ist der Kern im wesentlichen frei von Poren mit einem Durchmesser von 0,5 bis 5,0 Mikron.

[0033] In einer weiteren Ausführungsform weist der Kern mindestens etwa 30 Gewichtsprozent eines reversiblen Wärmeträgers auf.

[0034] In einer weiteren Ausführungsform weist der Kern einen die Freisetzung modifizierenden Hilfsstoff auf.

[0035] In einer weiteren Ausführungsform ist der Mantel keine an dem Kern angebrachte Kompressionschicht.

[0036] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Dosierform eine sofortige Freisetzung mindestens eines Wirkstoffes bereit, gefolgt von einer Verzögerung von mindestens einer Stunde, gefolgt von einer schlagartigen Freisetzung mindestens eines Wirkstoffes.

[0037] In einer weiteren Ausführungsform ist der Mantel mit einem lösungsmittelfreien Formprozeß hergestellt.

[0038] In einer weiteren Ausführungsform weist der Mantel bis zu 55 Gewichtsprozent eines quellbaren, erodierbaren, hydrophilen Materials auf.

[0039] In einer weiteren Ausführungsform ist der Mantel mit einem lösungsmittelfreien Formprozeß hergestellt.

[0040] In einer weiteren Ausführungsform weist der Mantel bis zu 55 Gewichtsprozent eines die Freisetzung modifizierenden Hilfsstoffs auf.

[0041] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Dosierform ein Profil mit verzögerter schlagartiger Freisetzung eines Wirkstoffes bereit.

- [0042] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Dosierform ein Profil mit verzögerter und dauerhafter Freisetzung eines Wirkstoffs bereit.
- [0043] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Dosierform ein Profil mit pulsierender Freisetzung eines Wirkstoffs bereit.
- [0044] In einer weiteren Ausführungsform weist der Kern oder Anteile davon ferner Schellack zu einem Grad von etwa 5 bis etwa 15 Gewichtsprozent des Kerns oder eines Anteils davon auf.
- [0045] In einer weiteren Ausführungsform weist der Mantel oder Anteile davon ferner Schellack zu einem Grad von etwa 5 bis etwa 15 Gewichtsprozent des Mantels oder eines Anteils davon auf.
- [0046] In einer weiteren Ausführungsform ist der die Freisetzung modifizierende Hilfsstoff ein quellendes vernetztes Polymer.
- [0047] In einer weiteren Ausführungsform ist das quellende vernetzte Polymer Croscarmellosextrakt.
- [0048] In einer weiteren Ausführungsform weist der Mantel ferner einen Weichmacher auf.
- [0049] In einer weiteren Ausführungsform ist der Weichmacher Tributylcitrat.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

- [0050] [Fig. 1](#) stellt eine Querschnittsansicht einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dar.
- [0051] [Fig. 2](#) stellt für die Dosierform von Beispiel 1 die prozentuale Freisetzung eines Wirkstoffs zu Stunden dar.
- [0052] [Fig. 3](#) stellt für die Dosierform von Beispiel 2 die prozentuale Freisetzung eines Wirkstoffs zu Stunden dar.
- [0053] [Fig. 4](#) stellt für die Dosierform von Beispiel 3 die prozentuale Freisetzung eines Wirkstoffs zu Stunden dar.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

- [0054] Im Vorliegenden gilt der Begriff „Dosierform“ für jeden festen Gegenstand, jede halb feste oder flüssige Zusammensetzung, die dafür eingerichtet sind, eine spezifische vorbestimmte Menge (d. h. Dosis) eines bestimmten Inhaltsstoffes, zum Beispiel eines Wirkstoffes wie unten definiert, zu enthalten. Geeignete Dosierformen können pharmazeutische Arzneistoffabgabesysteme sein, zu denen u. a. solche zur oralen Verabreichung, zur bukkalen Verabreichung, zur rektalen Verabreichung, zur topischen oder mukosalen Abgabe, subkutane Implantate oder andere implantierte Arzneistoffabgabesysteme; oder andere Zusammensetzungen zur Abgabe von Mineralien, Vitaminen und anderen Nutraceuticals (Lebensmittel mit pharmakologisch wirksamen Zusatzstoffen), Mundbehandlungsmittel, Geschmacksstoffe und dergleichen gehören. Bevorzugt werden die Dosierformen der vorliegenden Erfindung als fest betrachtet, sie können jedoch auch flüssige oder halb feste Komponenten enthalten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Dosierform ein oral verabreichtes System zur Abgabe eines pharmazeutischen Wirkstoffes in den Verdauungstrakt eines Menschen.
- [0055] Der in der Dosierform der vorliegenden Erfindung verwendete Wirkstoff kann sich innerhalb des Kerns befinden, im Mantel oder in einer Kombination davon. Geeignete Wirkstoffe zur Verwendung in dieser Erfindung sind zum Beispiel Pharmazeutika, Mineralien, Vitamine oder Nutraceuticals, Mundbehandlungsmittel, Geschmacksstoffe und Mischungen davon. Geeignete Pharmazeutika sind u. a. Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Antiarthritika, Anästhetika, Antihistaminika, Hustenmittel, Antibiotika, Antiinfektionsmittel, antivirale Wirkstoffe, gerinnungshemmende Mittel, Antidepressiva, Antidiabetika, Antiemetika, blähungshemmende Mittel, Antimykotika, Antispasmodika, Appetitzügler, Bronchospasmolytika, kardiovaskuläre Mittel, zentral wirkende Mittel, zentral wirkende Stimulanzien, Abschwellmittel, Diuretika, Schleimlöser, Verdauungsmittel, Migränepreparate, Reisekrankheitsmittel, Mukolytika, Muskelrelaxanzien, Osteoporosepräparate, orale Kontrazeptiva, Polydimethylsiloxane, respiratorische Mittel, Schlafmittel, Harnwegsmittel, und Mischungen davon.
- [0056] Geeignete Mundbehandlungsmittel sind u. a. Atemerfrischer, Zahnweißer, antimikrobielle Mittel, Zahn-

mineralisierer, Zahnfäulehemmer, topische Anästhetika, Schleimhautschutzmittel und dergleichen.

[0057] Geeignete Geschmacksstoffe sind u. a. Menthol, Pfefferminz, Minzearomen, Fruchtaromen, Schokolade, Vanille, Kaugummiaromen, Kaffeearomen, Liköraromen sowie Kombinationen und dergleichen.

[0058] Beispiele geeigneter Verdauungsmittel sind u. a. Säurebinder wie Kalziumcarbonat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat, Aluminiumhydroxid, Natriumbicarbonat, Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonat; Abführmittel wie Bisacodyl, Cascara Sagrada, Danthron, Senna, Phenolphthalein, Aloe, Rizinusöl, Ricinolsäure sowie Dehydrocholsäure und Mischungen davon; H₂-Rezeptorantagonisten wie Famotidin, Ranitidin, Cimetidin, Nizatidin; Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol oder Lansoprazol; gastrointestinale Zytoprotektiva wie Sucralfat und Misoprostol; gastrointestinale Prokinetika wie Prucaloprid, Antibiotika für *H. pylori* wie Clarithromycin, Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol; Antidiarrhoemittel wie Diphenoxylat und Loperamid; Glycopyrrrolat; Antiemetika wie Ondansetron; Analgetika wie Mesalmin.

[0059] In einer Ausführungsform der Erfindung kann der Wirkstoff ausgewählt sein aus Bisacodyl, Famotidin, Ranitidin, Cimetidin, Prucaloprid, Diphenoxylat, Loperamid, Laktase, Mesalamin, Wismut, Säurebindern sowie pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Ester, Isomeren und Mischungen davon.

[0060] In einer weiteren Ausführungsform ist der Wirkstoff ausgewählt aus Analgetika, Entzündungshemmern und fiebersenkenden Mitteln, z. B. nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneistoffe (NSAID), einschließlich Propionsäurederivaten, z. B. Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen und dergleichen; Essigsäurederivate, z. B. Indomethacin, Diclofenac, Sulindac, Tolmetin und dergleichen; Fenaminsäurederivate, z. B. Mefenaminsäure, MEclofenaminsäure, Flufenaminsäure und dergleichen; Biphenyl-Carboxylsäurederivate, z. B. Diflunisal, Flufenisal und dergleichen; Stoffe aus der Oxicam-Klasse, z. B. Piroxicam, Sudoxicam, Isoxicam, Meloxicam und dergleichen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff ausgewählt aus Propionsäurederivat-NSAID, z. B. Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Fluprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pranoprofen, Suprofen sowie pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Derivaten und Kombinationen davon. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann der Wirkstoff ausgewählt sein aus Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Diclofenac, Cyclobenzaprin, Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib sowie pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Ester, Isomeren und Mischungen davon.

[0061] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann der Wirkstoff ausgewählt sein aus Pseudoephedrin, Phenylpropanolamin, Chlorpheniramin, Dextromethorphan, Diphenhydramin, Astemizol, Terfenadin, Fexofenadin, Loratadin, Desloratadin, Cetirizin, Mischungen davon sowie pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Ester, Isomeren und Mischungen davon.

[0062] Beispiele geeigneter Polydimethylsiloxane, zu denen insbesondere Dimethicon und Simethicon gehören, sind in den US-Patentschriften 4,906,478; 5,275,822 und 6,103,260 offenbart, deren Inhalt jeweils per Verweis ausdrücklich herein aufgenommen ist. Im Vorliegenden bezeichnet der Begriff „Simethicon“ die größere Klasse der Polydimethylsiloxane, zu denen insbesondere Simethicon und Dimethicon gehören.

[0063] Der Wirkstoff oder die Wirkstoffe ist/sind in der Dosierform in einer therapeutisch wirksamen Menge vorhanden, bei der es sich um eine Menge handelt, die nach oraler Verabreichung die gewünschte therapeutische Wirkung erzeugt und vom Fachmann leicht bestimmt werden kann. Bei der Bestimmung solcher Mengen müssen der konkret verabreichte Wirkstoff, die Bioverfügbarkeitseigenschaften des Wirkstoffes, das Dosiersystem, das Alter und Gewicht des Patienten und andere auf dem Fachgebiet bekannte Faktoren berücksichtigt werden. Typisch umfaßt die Dosierform mindestens etwa 5 Gewichtsprozent des Wirkstoffes, bevorzugt umfaßt die Dosierform mindestens etwa 20 Gewichtsprozent. In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt der Kern mindestens etwa 25 Gewichtsprozent (basierend auf dem Gewicht des Kerns) des Wirkstoffes.

[0064] Der Wirkstoff oder die Wirkstoffe kann/können in der Dosierform in jeder beliebigen Form vorliegen. Zum Beispiel kann der Wirkstoff auf molekularer Ebene in der Dosierform dispergiert, z. B. geschmolzen oder gelöst, sein, oder er kann die Form von Partikeln aufweisen, die wiederum beschichtet oder unbeschichtet sein können. Ist der Wirkstoff in Form von Partikeln vorhanden, weisen die Partikel (beschichtet oder unbeschichtet) typisch eine durchschnittliche Partikelgröße von etwa 1–2000 Mikron auf. In einer bevorzugten Ausführungsform sind solche Partikel Kristalle mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 1–300 Mikron. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die Partikel Granalien oder Pellets mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 50–2000 Mikron, bevorzugt 50–1000 Mikron, am meisten bevorzugt etwa 100–800 Mikron.

[0065] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung kann mindestens ein Anteil des Wirkstoffes mit einer die Freisetzung modifizierenden Schicht wie auf dem Fachgebiet bekannt beschichtet sein. Dies stellt vorteilhafterweise ein zusätzliches Instrument zur Optimierung des Freisetzungsprofils des Wirkstoffes aus der Dosierform bereit. Beispiele geeigneter, die Freisetzung modifizierender Beschichtungen sind in den US-Patentschriften 4,173,626; 4,863,742; 4,980,170; 4,984,240; 5,286,497; 5,912,013; 6,270,805 und 6,322,819 beschrieben. Handelsüblich beziehbare Wirkstoffpartikel mit Beschichtungen zur modifizierten Freisetzung können ebenfalls verwendet werden. Dementsprechend können die gesamte Menge oder Anteile eines oder mehrerer Wirkstoffe mit einem die Freisetzung modifizierenden Material beschichtet sein.

[0066] In bestimmten weiteren Ausführungsformen der Erfindung kann ein weiterer Grad der Flexibilität bei der Gestaltung der Dosierform der vorliegenden Erfindung erreicht werden durch die Verwendung einer zusätzlichen Außenschicht, die über dem Mantel liegt. Die zusätzliche Außenschicht kann mit bekannten Verfahren aufgebracht werden, zum Beispiel durch Sprühen, Tauchen, Drucken, Rollbeschichten, Kompression oder Formen. In solchen Ausführungsformen umfaßt die erfindungsgemäße Dosierform einen Kern, der mindestens einen Wirkstoff enthält, einen Formmantel, der den Kern umgibt und eine vorbestimmte zeitliche Verzögerung von mehr als einer Stunde für den Beginn des Auflösen des Wirkstoffes bereitstellt, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium in Kontakt gekommen ist, wobei die Verzögerung unabhängig vom pH-Wert des flüssigen Mediums ist, sowie eine Außenschicht, die mindestens einen Anteil des Mantels bedeckt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Dosierform ein pulsierendes Arzneistoffabgabesystem, bei dem die Außenschicht einen Wirkstoff umfaßt, der sofort freigesetzt wird (d. h. die Auflösung des Wirkstoffes aus der Außenschicht erfüllt die USP-Spezifikation für Dosierformen mit sofortiger Freisetzung des konkret verwendeten Wirkstoffes).

[0067] In Ausführungsformen, in denen es erwünscht ist, daß der Wirkstoff in den systemischen Kreislauf eines Tieres absorbiert wird, ist/sind der/die Wirkstoff(e) bevorzugt zur Auflösung nach Kontakt mit einem Fluid wie Wasser, Magensäure, Darmflüssigkeit oder dergleichen fähig. In einer Ausführungsform erfüllen die Auflöseseigenschaften mindestens eines Wirkstoffes die USP-Spezifikation für Tabletten mit sofortiger Freisetzung, die den Wirkstoff enthalten. Für Paracetamoltabletten zum Beispiel beschreibt die USP 24, daß in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 5,8 unter Verwendung einer USP-Vorrichtung (2 Schaufeln) bei 50 rpm innerhalb von 30 Minuten nach der Dosierung mindestens 80% des in der Dosierform enthaltenen Paracetamols aus dieser freigesetzt werden, und für Ibuprofentabletten schreibt die USP 24 vor, daß in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7,2 unter Verwendung einer US-Patentvorrichtung (2 Schaufeln) bei 50 rpm innerhalb von 60 Minuten nach der Dosierung mindestens 80% des in der Dosierform enthaltenen Ibuprofens aus dieser freigesetzt werden. Siehe USP 24, Version 2000, 19–20 und 856 (1999). In Ausführungsformen, in denen mindestens ein Wirkstoff sofort freigesetzt wird, ist der sofort freigesetzte Wirkstoff bevorzugt im Mantel oder an der Oberfläche des Mantels enthalten, z. B. in einer weiteren Beschichtung, die auf mindestens einem Anteil des Mantels liegt. In einer weiteren Ausführungsform sind die Auflöseseigenschaften mindestens eines Wirkstoffes modifiziert, z. B. gesteuert, dauerhaft, verlängert, verlangsamt, anhaltend, verzögert und dergleichen. In Ausführungsformen, in denen mindestens ein Wirkstoff in einer modifizierten Weise freigesetzt wird, ist der Wirkstoff mit modifizierter Freisetzung bevorzugt im Kern enthalten.

[0068] [Fig. 1](#) stellt eine Querschnittsansicht einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dar. In [Fig. 1](#) umfaßt ein Kern **2** einen Wirkstoff. Der Kern **2** ist von einem Mantel **4** umgeben, der eine Verzögerung von mehr als einer Stunde für den Beginn des Auflösens des Wirkstoffes bereitstellt, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium in Kontakt gekommen ist. Die Verzögerung des Beginns des Auflösens ist unabhängig vom pH-Wert des flüssigen Mediums. Das Gewicht des Mantelmaterials beträgt mindestens 50 Prozent des Gewichts des Kernmaterials.

[0069] Der Kern der vorliegenden Erfindung kann mit jedem geeigneten Verfahren hergestellt werden, einschließlich zum Beispiel Kompression oder Formen, und umfaßt je nach dem Verfahren, mit dem er hergestellt ist, typisch einen Wirkstoff und mehrere Hilfsstoffe (inaktive Inhaltsstoffe, die verwendet werden können, um dem Kern gewünschte physikalische Eigenschaften zu verleihen).

[0070] In einer Ausführungsform ist der Kern mit den Kompressionsverfahren und der Kompressionsvorrichtung hergestellt, die in der ebenfalls anhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,509, Seiten 16–27 beschrieben ist. Insbesondere ist der Kern unter Verwendung eines rotierenden Kompressionsmoduls hergestellt, das einen Füllbereich, einen Einführbereich, einen Kompressionsbereich, einen Auswurfbereich und einen Reinigungsbereich in einer einzigen Vorrichtung mit einer doppelreihigen Matrizenkonstruktion umfaßt, wie in [Fig. 6](#) der US-Patentanmeldung Nr. 09/966,509 gezeigt. Die Matrizen des Kompressionsmoduls werden bevorzugt mit Hilfe von Vakuum gefüllt, wobei in oder nahe jeder Matrize Filter angeordnet sind. Der Reinigungsbereich

des Kompressionsmoduls enthält ein optionales Pulverrückgewinnungssystem, um überschüssiges Pulver von den Filtern zurückzugewinnen und das Pulver zu den Matrizen zurückzuführen.

[0071] In Ausführungsformen, in denen der Kern oder ein Anteil desselben durch Kompression hergestellt ist, sind geeignete Hilfsstoffe u. a. Füllstoffe, Bindemittel, Auflöser, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und dergleichen, wie auf dem Fachgebiet bekannt. In Ausführungsformen, in denen der Kern durch Kompression hergestellt ist und zusätzlich eine modifizierte Freisetzung eines darin enthaltenen Wirkstoffes verleiht, umfaßt der Kern ferner bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden Hilfsstoff für die Kompression.

[0072] Geeignete Füllstoffe zur Verwendung bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. wasserlösliche komprimierbare Kohlenhydrate wie etwa Zucker, zu denen u. a. Dextrose, Saccharose, Maltose und Laktose gehören, Zuckeralkohole, zu denen u. a. Mannitol, Sorbitol, Maltitol, Xylitol gehören, Stärkehydrolysate, zu denen u. a. Dextrine und Maltodextrine und dergleichen gehören, wasserunlösliche plastisch umformbare Materialien wie etwa mikrokristalline Cellulose oder andere Cellulosederivate, wasserunlösliche Spröbruchmaterialien wie Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat und dergleichen sowie Mischungen davon.

[0073] Geeignete Bindemittel bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. Trockenbindemittel wie etwa Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und dergleichen; Feuchtbindemittel wie etwa wasserlösliche Polymere, einschließlich Hydrocolloiden wie etwa Alginate, Agar, Guaran, Johannisbrotkernmehl, Carragen, Tarakernmehl, Gummiarabikum, Tragant, Pektin, Xanthan, Gellan, Maltodextrin, Galaktomannan, Pustulan, Laminarin, Scleroglucan, Inulin, Welam, Rhamsan, Zooglan, Methylan, Chitin, Cyclodextrin, Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Stärken und dergleichen sowie Derivate und Mischungen davon.

[0074] Geeignete Auflöser bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. Natriumstärkeglycolat, vernetztes Polyvinylpyrrolidon, vernetztes Carboxymethylcellulose, Stärken, mikrokristalline Cellulose und dergleichen.

[0075] Geeignete Schmierstoffe bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. langkettige Fettsäuren und ihre Salze, wie etwa Magnesiumstearat und Stearinsäure, Talkum und Wachse.

[0076] Geeignete Fließregulierungsmittel bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. colloides Siliziumdioxid und dergleichen.

[0077] Geeignete die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. quellbare, erodierbare, hydrophile Materialien, unlösliche eßbare Materialien, ph-Wert-abhängige Polymere und dergleichen.

[0078] Geeignete quellbare, erodierbare, hydrophile Materialien zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende Hilfsmittel bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. wasserquellbare Cellulosederivate, Polyalkalenglycole, thermoplastische Polyalkalenoxide, Acrylpolymer, Hydrocolloide, Tonerden, gelierende Stärken und quellende vernetzte Polymere sowie Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Beispiele geeigneter wasserquellbarer Cellulosederivate sind u. a. Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) wie die von Dow Chemical Company unter dem Handelsnamen METHOCEL K4M, METHOCEL K15M, METHOCEL K100M beziehbaren Stoffe, Hydroxyisopropylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxyphenylcellulose, Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypentylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose. Ein Beispiel geeigneter Polyalkalenglycole ist u. a. Polyethylenglycol. Ein Beispiel geeigneter thermoplastischer Polyalkalenoxide ist u. a. Polyethylenoxid. Beispiele geeigneter Acrylpolymer sind u. a. Kaliummethacrylatdivinylbenzen-Copolymer, Polymethylmethacrylat, CARBOPOL (vernetztes Acrylsäure-Homopolymere und -Copolymere mit hohem Molekulargewicht) und dergleichen. Beispiele geeigneter Hydrocolloide sind u. a. Alginate, Agar, Guaran, Johannisbrotkernmehl, Kappacarageen, Iotacarageen, Tarakernmehl, Gummiarabikum, Tragant, Pektin, Xanthangummi, Gellangummi, Maltodextrin, Galaktomannan, Pustulan, Laminarin, Scleroglucan, Inulin, Gelatine, Welam, Rhamsan, Zooglan, Methylan, Chitin, Cyclodextrin, Chitosan. Beispiele geeigneter Tonerden sind u. a. Bleicherden wie etwa Bentonit, Kaolin, Laponit; Magnesiumtrisilikat, Magnesiumaluminiumsilikat und dergleichen sowie Derivate und Mischungen davon. Beispiele geeigneter gelierender Stärken sind u. a. säurehydrolysierte Stärken, quellende Stärken wie etwa Natriumstärkeglycolat sowie Derivate davon. Beispiele geeigneter quellender vernetzter Polymere sind u. a. vernetztes Polyvi-

nylpyrrolidon, vernetztes Agar und vernetztes Carboxymethylcellulosenatrium.

[0079] Geeignete unlösliche eßbare Materialien zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. wasserunlösliche Polymere und niedrignschmelzende hydrophobe Materialien. Beispiele geeigneter wasserunlöslicher Polymere sind u. a. Ethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polycaprolactone, Celluloseacetat und seine Derivate, Acrylate, Methacrylate, Acrylsäure-Copolymere und dergleichen sowie Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Geeignete niedrignschmelzende hydrophobe Materialien sind u. a. Fette, Fettsäureester, Phospholipide und Wachse. Beispiele geeigneter Fette sind u. a. hydrierte Pflanzenöle wie etwa Kakaobutter, hydriertes Palmkernöl, hydriertes Baumwollsamensöl, hydriertes Sonnenblumenöl und hydriertes Sojaöl sowie Fettsäuren und ihre Salze. Beispiele geeigneter Fettsäureester sind u. a. Saccharosefettsäureester, Mono-, Di-, und Triglyceride, Glycerylbehenat, Glycerylpalmitostearat, Glycerylmonostearat, Glyceryl tristearat, Glyceryltrilaurylat, Glycerylmyristat, GlycoWax-932, Lauroyl-Macrogol-32-Glyceride und Stearoyl-Macrogol-32-Glyceride. Beispiele geeigneter Phospholipide sind u. a. Phosphotidylcholin, Phosphotidylseren, Phosphotidyle-nositol und Phosphotidylsäure. Beispiele geeigneter Wachse sind u. a. Kanaubapalmwachs, Spermazet-wachs, Bienenwachs, Candelillawachs, Schellackwachs, Mikrokristallinwachs und Paraffinwachs; fetthaltige Mischungen wie Schokolade und dergleichen.

[0080] Geeignete pH-Wert-abhängige Polymere zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. enterische Cellulose-derivate, zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat; natürliche Harze wie etwa Schellack und Zein; enterische Acetatderivate wie zum Bei-spiel Polyvinylacetatphthalat, Celluloseacetatphthalat, Acetaldehyddimethylcelluloseacetat; enterische Acrylatderivate wie zum Beispiel auf Polymethacrylat basierende Polymere wie etwa Polymethacrylsäure/Polymethylmethacrylat 1:2, das handelsüblich von der Rohm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen EUDRA-GIT S beziehbar ist, und Polymethacrylsäure/Polymethylmethacrylat 1:1, das handelsüblich von der Rohm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen EUDRAGIT L beziehbar ist, und dergleichen sowie Derivate Salze, Copolymere und Kombinationen davon.

[0081] Geeignete pharmazeutisch akzeptable Zusatzstoffe bei der Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch Kompression sind u. a. Konservierungsstoffe; Intensiv-Süßstoffe wie etwa Aspartam, Acesulfam-kalium, Sucralose und Saccharin; Geschmacksstoffe; Farbstoffe; Antioxidationsmittel; Tenside; Benetzungsmittel und dergleichen sowie Mischungen davon.

[0082] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist der Kern oder der Mantel oder ein Anteil davon durch Formen hergestellt. In solchen Ausführungsformen besteht der Kern oder der Mantel oder ein Anteil davon aus einem fließfähigen Material. Das fließfähige Material kann jedes eßbare Material sein, das bei einer Temperatur zwischen etwa 37°C und 250°C fließfähig ist und das bei einer Temperatur zwischen etwa -10°C und etwa 80°C, z. B. zwischen etwa -10°C und etwa 55°C oder zwischen etwa -10°C und etwa 35°C, fest oder halbfest ist oder ein Gel bilden kann. Im flüssigen oder fließfähigen Zustand kann das fließfähige Ma-terial eine aufgelöste oder geschmolzene Komponente umfassen und optional ein Lösungsmittel wie zum Bei-spiel Wasser oder organische Lösungsmittel oder Kombinationen davon. Das Lösungsmittel kann teilweise oder im wesentlichen durch Trocknung entfernt werden.

[0083] Geeignete fließfähige Materialien bei der Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. solche, die thermoplastische Materialien; Filmbildner; Verdickungsmittel wie etwa gelierende Polymere oder Hydrocolloide; niedrignschmelzende hydrophobe Materialien; nichtkristallisier-bare Kohlenhydrate und dergleichen umfassen. Geeignete geschmolzene Komponenten des fließfähigen Ma-terials sind u. a. thermoplastische Materialien, niedrignschmelzende hydrophobe Materialien und dergleichen. Geeignete aufgelöste Komponenten des fließfähigen Materials sind u. a. Filmbildner, Verdickungsmittel wie etwa gelierende Polymere oder Hydrocolloide, nichtkristallisierbare Kohlenhydrate und dergleichen.

[0084] Geeignete thermoplastische Materialien zur Verwendung als Komponenten des fließfähigen Materials bei der Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen können, wenn sie er-hitzt sind, mit Matrizen verarbeitet und geformt werden, und zu ihnen gehören u. a. sowohl wasserlösliche als auch wasserunlösliche Polymere, die allgemein linear und weder vernetzt sind noch starke Wasserstoffbindun-gen an benachbarte Polymerketten aufweisen. Beispiele geeigneter thermoplastischer Materialien sind u. a. thermoplastische wasserquellbare Cellulosederivate, thermoplastische wasserunlösliche Cellulosederivate, thermoplastische Vinylpolymere, thermoplastische Stärken, thermoplastische Polyalkalenglykole, thermoplas-tische Polyalkalenoxyde, amorphes Zuckerglas und dergleichen sowie Derivate, Copolymere und Kombinati-o-

nen davon. Beispiele geeigneter thermoplastischer wasserquellbarer Cellulosederivate sind u. a. Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Methylcellulose (MC). Beispiele geeigneter thermoplastischer wasserunlöslicher Cellulosederivate sind u. a. Celluloseacetat (CA), Ethylcellulose (EC), Celluloseacetatbutyrat (CAB), Cellulosepropionat. Beispiele geeigneter thermoplastischer Vinylpolymere sind u. a. Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat (PVA) und Polyvinylpyrrolidon (PVP). Beispiele geeigneter thermoplastischer Stärken sind zum Beispiel in der US-Patentschrift 5,427,614 offenbart, die per Verweis hierin aufgenommen ist. Ein Beispiel geeigneter thermoplastischer Polyalkalenglycole ist u. a. Polyethylenglycol. Ein Beispiel geeigneter thermoplastischer Polyalkalenoxyde ist u. a. Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von etwa 100.000 bis etwa 900.000 Dalton. Ein weiteres geeignetes thermoplastisches Material ist u. a. Zucker in Form eines amorphen Glases, wie es zur Herstellung von harten Bonbonformen verwendet wird.

[0085] Jeder beliebige, auf dem Fachgebiet bekannte Filmbildner ist zur Verwendung im fließfähigen Material der vorliegenden Erfindung geeignet. Beispiele geeigneter Filmbildner sind insbesondere filmbildende wasserlösliche Polymere, filmbildende Proteine, filmbildende wasserunlösliche Polymere und filmbildende pH-Wert-abhängige Polymere. Geeignete filmbildende wasserlösliche Polymere sind u. a. wasserlösliche Vinylpolymere wie etwa Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat (PVA); wasserlösliche Mehrfachkohlenhydrate wie etwa Hydroxypropylstärke, Hydroxyethylstärke, Pullulan, Methylstärke, Carboxymethylstärke, vorgelierte Stärken und filmbildende modifizierte Stärken; wasserquellbare Cellulosederivate wie etwa Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Methylcellulose (MC), Hydroxyethylmethylcellulose (HEMC), Hydroxybutylmethylcellulose (HBMC), Hydroxyethylethylcellulose (HEEC) und Hydroxyethylhydroxypropylmethylcellulose (HEMPMC); wasserlösliche Copolymere wie etwa Methacrylsäure-Methacrylatester-Copolymere, Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Copolymere, Polyethylenoxid-Polyvinylpyrrolidon-Copolymere sowie Derivate und Kombinationen davon. Geeignete filmbildende Proteine können natürlich oder chemisch modifiziert sein und sind u. a. Gelatine, Molkeeiweiß, Muskelfasereiweiß, gerinnungsfähige Proteine wie etwa Albumin, Kasein, Kaseinat und Kaseinolate, Sojaprotein und Sojaproteinolate, Zein sowie Polymere, Derivate und Mischungen davon. Geeignete filmbildende wasserunlösliche Polymere sind zum Beispiel Ethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polycaprolactone, Celluloseacetat und seine Derivate, Acrylate, Methylacrylate, Acrylsäure-Copolymere und dergleichen sowie Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Geeignete filmbildende, pH-Wert-abhängige Polymere sind u. a. enterische Cellulosederivate wie zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat; natürliche Harze wie etwa Schellack und Zein; enterische Acetatderivate wie zum Beispiel Polyvinylacetatphthalat, Celluloseacetatphthalat, Acetaldehyddimethylcelluloseacetat; und enterische Acrylatderivate wie zum Beispiel auf Polymethacrylat basierende Polymere wie etwa Polymethacrylsäure/Polymethylmethacrylat 1:2, das handelsüblich von der Rohm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen EUDRAGIT S beziehbar ist, und Polymethacrylsäure/Polymethylmethacrylat 1:1, das handelsüblich von der Rohm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen EUDRAGIT L beziehbar ist, und dergleichen sowie Derivate, Salze, Copolymere und Kombinationen davon.

[0086] Eine geeignete Hydroxypropylmethylcelluloseverbindung zur Verwendung als thermoplastisches, filmbildendes, wasserlösliches Polymer ist „HPMC 2910“, bei dem sich um einen Celluloseether mit einem Substitutionsgrad von 1,9 und einer molaren Hydroxypropylsubstitution von 0,23 handelt und das, basierend auf dem Gesamtgewicht der Verbindung, zwischen etwa 29% und etwa 30% Methoxylgruppen und zwischen etwa 7% und etwa 12% Hydroxylpropylgruppen enthält. HPMC ist handelsüblich von der Dow Chemical Company unter dem Handelsnamen METHOCEL E beziehbar. METHOCEL E5, bei dem es sich um einen Grad von HPMC-2910 handelt, der zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist, weist bei 20°C in einer 2%igen wässrigen Lösung eine Viskosität von etwa 4 bis 6 cps (4 bis 6 Millipascalsekunden) auf, ermittelt mit einem Ubbelohde-Viskosimeter. In ähnlicher Weise weist METHOCEL E6, bei dem es sich um einen weiteren Grad von HPMC-2910 handelt, der zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist, bei 20°C in einer 2%igen wässrigen Lösung eine Viskosität von etwa 5 bis 7 cps (5 bis 7 Millipascalsekunden) auf, ermittelt mit einem Ubbelohde-Viskosimeter. METHODEL E15, bei dem es sich um einen weiteren Grad von HPMC-2910 handelt, der zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist, weist bei 20°C in einer 2%igen wässrigen Lösung eine Viskosität von etwa 15 cps (15 Millipascalsekunden) auf, ermittelt mit einem Ubbelohde-Viskosimeter. Im Vorliegenden soll „Substitutionsgrad“ die durchschnittliche Anzahl der Substituentengruppen bezeichnen, die an einen Anhydroglucosering gebunden sind, und „molare Hydroxypropylsubstitution“ soll die Anzahl der Mole Hydroxypropyl pro Mol Anhydroglucose bezeichnen.

[0087] Ein geeignetes Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Copolymer ist handelsüblich von der BASF Corporation unter dem Handelsnamen KOLLICOAT IR beziehbar.

[0088] Im Vorliegenden sind „modifizierte Stärken“ u. a. Stärken, die durch Vernetzung modifiziert wurden,

zwecks verbesserter Stabilität oder optimierter Funktion chemisch modifiziert wurden oder zwecks verbesserter Löslichkeit oder optimierter Funktion physikalisch modifiziert wurden. Beispiele chemisch modifizierter Stärken sind auf dem Fachgebiet allgemein bekannt, und typisch sind dies u. a. Stärken, die chemisch behandelt wurden, um den Austausch einiger ihrer Hydroxylgruppen gegen Ester oder Estergruppen zu bewirken. Vernetzung kann im Vorliegenden in modifizierten Stärken auftreten, wenn zwei Hydroxylgruppen an benachbarten Stärkemolekülen chemisch verbunden sind. Im Vorliegenden bezeichnet „vorgelierte Stärke“ oder „Instantstärke“ modifizierte Stärken, die vorbenetzt und dann getrocknet wurden, um ihre Kaltwasserlöslichkeit zu verbessern. Geeignete modifizierte Stärken sind handelsüblich von mehreren Anbietern beziehbar, wie zum Beispiel die A. E. Staley Manufacturing Company und die National Starch & Chemical Company. Eine geeignete filmbildende modifizierte Stärke sind u. a. die vorgelierten wachsartigen Maisderivatstärken, die handelsüblich von der National Starch & Chemical Company unter den Handelsnamen PURITY GUM und FILMSET beziehbar sind, sowie Derivate, Copolymere und Mischungen davon. Solche wachsartigen Maisstärken enthalten typisch, basierend auf dem Gesamtgewicht der Stärke, zwischen etwa 0 Prozent und etwa 18 Prozent Amylose und zwischen etwa 100% bis etwa 88% Amylopektin.

[0089] Eine weitere geeignete filmbildende modifizierte Stärke ist u. a. die hydroxypropylierte Stärke, bei der einige der Hydroxylgruppen der Stärke mit Hydroxypropylgruppen verethert wurden, für gewöhnlich durch Behandeln mit Propylenoxid. Ein Beispiel einer geeigneten Hydroxypropylstärke, die filmbildende Eigenschaften besitzt, ist von der Grain Processing Company unter dem Handelsnamen PURE-COTE B790 beziehbar.

[0090] Geeignete Tapiokadextrine zur Verwendung als Filmbildner sind u. a. jene, die von der National Starch & Chemical Company unter dem Handelsnamen CRYSTAL GUM oder K-4484 beziehbar sind, sowie Derivate davon, wie etwa die von Tapioka abgeleitete modifizierte Speisestärke, die von der National Starch & Chemical Company unter dem Handelsnamen PURITY GUM 40 beziehbar ist, sowie Copolymere und Mischungen davon.

[0091] Jedes beliebige, auf dem Fachgebiet bekannte Verdickungsmittel ist zur Verwendung in dem fließfähigen Material geeignet. Beispiele solcher Verdickungsmittel sind insbesondere Hydrocolloide (hierin auch als gelierende Polymere bezeichnet), Tonerden, gelierende Stärken und kristallisierbare Kohlenhydrate sowie Derivate, Copolymere und Mischungen davon. Beispiele geeigneter Hydrocolloide (hierin auch als gelierende Polymere bezeichnet) sind u. a. Alginate, Agar, Guaran, Johannisbrotkernmehl, Carragen, Tarakernmehl, Gummiarabikum, Tragant, Pektin, Xanthan, Gellan, Maltodextrin, Galaktomannan, Pustulan, Laminarin, Scleroglucan, Inulin, Welam, Rhamsan, Zooglan, Methylan, Chitin, Cyclodextrin, Chitosan. Beispiele geeigneter Tonerden sind u. a. Bleicherde wie etwa Bentonit, Kaolin und Laponit; Magnesiumtrisilikat, Magnesiumaluminiumsilikat und dergleichen sowie Derivate und Mischungen davon. Beispiele geeigneter gelierender Stärken sind u. a. säurehydrolysierte Stärken sowie Derivate und Mischungen davon. Zusätzliche geeignete verdickende Hydrocolloide sind u. a. feuchtigkeitsarme Polymerlösungen wie etwa Mischungen aus Gelatine und anderen Hydrocolloiden mit einem Wassergehalt von bis zu etwa 30%, wie zum Beispiel solche, die zur Herstellung von Fruchtgummi verwendet werden. Geeignete kristallisierbare Kohlenhydrate sind u. a. die Monosaccharide und die Oligosaccharide. Von den Monosacchariden sind die Aldohehexose, z. B. das D- und das L-Isomer von Aldose, Altrose, Glucose, Mannose, Gulose, Idose, Galaktose, Talose; und die Ketohehexosen, z. B. das D- und das L-Isomer von Fructose und Sorbose zusammen mit ihren hydrierten Analogen, z. B. Glucitol (Sorbitol), und Mannitol, bevorzugt. Von den Oligosacchariden sind die 1,2-Disaccharide Saccharose und Trehalose, die 1,4-Disaccharide Maltose, Laktose und Cellobiose und die 1,6-Disaccharide Gentiobiose und Melibiose sowie das Trisaccharid Raffinose bevorzugt, zusammen mit der isomerisierten Form von Saccharose, die als Isomaltulose bekannt ist, und mit ihrem hydrierten Analog Isomalt. Andere hydrierte Formen reduzierender Disaccharide (wie etwa Maltose und Laktose), zum Beispiel Malitol und Lactiol, sind ebenfalls bevorzugt. Außerdem sind die hydrierten Formen der Aldopentose, z. B. D- und L-Ribose, Arabinose, Xylose und Lyxose, und die hydrierten Formen der Aldotetrosen, z. B. D- und L-Erythrose und Threose bevorzugt, und sind mit Xylitol beziehungsweise Erythritol beispielhaft angegeben.

[0092] In einer Ausführungsform der Erfindung umfaßt das fließfähige Material Gelatine als gelierendes Polymer. Gelatine ist ein natürliches, thermogelierendes Polymer. Es ist eine geschmacks- und geruchslose Mischung aus derivierten Proteinen der Albumin-Klasse, die allgemein in warmem Wasser löslich ist. Üblicherweise werden zwei Gelatinearten – Typ A und Typ b – verwendet. Gelatine vom Typ A ist ein Derivat säurebehandelter Rohmaterialien. Gelatine vom Typ B ist ein Derivat alkalibehandelter Rohmaterialien. Der Feuchtigkeitsgehalt der Gelatine sowie ihre Bloom-Festigkeit und die Verarbeitungsbedingungen der Zusammensetzung und der ursprünglichen Gelatine bestimmen ihre Übergangstemperatur zwischen flüssigem und festem Zustand. Bloom ist eine Standardmaßeinheit der Festigkeit eines Gelatinegels und steht ungefähr mit dem Molekulargewicht in Beziehung. Bloom ist definiert als das Gewicht in Gramm, das erforderlich ist, um einen

Kunststoffkolben mit einem Durchmesser von einem halben Inch 4 mm weit in ein 6,67%iges Gelatinegel zu bewegen, das 17 Stunden lang bei 10°C gehalten wurde. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das fließfähige Material eine wässrige Lösung, die 20% Schweinehautgelatine mit 275 Bloom, 20% Fischgelatine mit 250 Bloom und etwa 60% Wasser umfaßt.

[0093] Geeignete Xanthangummis sind u. a. jene, die von der C. P. Kelco Company unter dem Handelsnamen KELTROL 100, XANTROL 180 oder K9B310 beziehbar sind.

[0094] "Säurehydrolysierte Stärke" ist im Vorliegenden ein Typ modifizierter Stärke, der aus der Behandlung einer Stärkesuspension mit verdünnter Säure bei einer Temperatur unter dem Gelierpunkt der Stärke entsteht. Während der Säurehydrolyse bleibt die Granulatform der Stärke in der Stärkesuspension erhalten, und die Hydrolysereaktion wird durch Neutralisation, Filtration und Trocknung beendet, sobald der gewünschte Hydrolysegrad erreicht ist. Infolgedessen ist die durchschnittliche Molekulargröße der Stärkepolymere verringert. Säurehydrolysierte Stärken (auch als „dünnkochende Stärken“ bekannt) weisen tendenziell eine viel niedrigere Heißviskosität als die gleiche native Stärke auf, sowie auch eine starke Neigung, im gekühlten Zustand zu gelieren.

[0095] „Gelierende Stärken“ sind im Vorliegenden u. a. solche Stärken, die, wenn sie mit Wasser vermischt und auf eine zum Bilden einer Lösung ausreichende Temperatur erhitzt werden, nach dem Abkühlen auf eine Temperatur unter dem Gelierpunkt der Stärke ein Gel bilden. Beispiele gelierender Stärken sind insbesondere säurehydrolysierte Stärken wie jene, die von der Grain Processing Corporation unter dem Handelsnamen PURE-SET B950 beziehbar ist; Hydroxypropyldistärkephosphat wie jenes, das von der Grain Processing Corporation unter dem Handelsnamen PURE-GEL B990 beziehbar ist, sowie Mischungen davon.

[0096] Geeignete niedrigschmelzende hydrophobe Materialien zur Verwendung als Komponenten des fließfähigen Materials bei der Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. Fette, Fettsäureester, Phospholipide und Wachse. Beispiele geeigneter Fette sind u. a. hydrierte Pflanzenöle wie zum Beispiel Kakaobutter, hydriertes Palmkernöl, hydriertes Baumwollsaamenöl, hydriertes Sonnenblumenöl und hydriertes Sojaöl sowie freie Fettsäuren und ihre Salze. Beispiele geeigneter Fettsäureester sind u. a. Saccharosefettsäureester, Mono-, Di-, und Triglyceride, Glycerylbehenat, Glycerylpalmitostearat, Glycerylmonostearat, Glyceryltristearat, Glyceryltrilaurylat, Glycerylmyristat, GlycoWax-932, Lauryol-Macrogel-32-Glyceride und Stearoyl-Macrogel-32-Glyceride. Beispiele geeigneter Phospholipide sind u. a. Phosphotidylcholin, Phosphotidylserin, Phosphotidylethanolamin und Phosphotidylsäure. Beispiele geeigneter Wachse sind u. a. Kanaubapalmwachs, Spermazetwachs, Bienenwachs, Candelillawachs, Schellackwachs, Mikrokristallinwachs und Paraffinwachs; fetthaltige Mischungen wie Schokolade und dergleichen.

[0097] Geeignete nichtkristallisierbare Kohlenhydrate zur Verwendung als Komponenten des fließfähigen Materials bei der Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. nichtkristallisierbare Zucker wie Polydextrose und Stärkehydrolysate, z. B. Glucosesirup, Maissirup und Maissirup mit hohem Fructosegehalt sowie nichtkristallisierbare Zuckeralkohole wie etwa Maltitolsirup.

[0098] Geeignete Lösungsmittel zur optionalen Verwendung als Komponenten des fließfähigen Materials bei der Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. Wasser; polare organische Lösungsmittel wie etwa Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton und dergleichen und nichtpolare organische Lösungsmittel wie etwa Methylenchlorid und dergleichen sowie Mischungen davon.

[0099] Das fließfähige Material zur Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen kann optional Zusatzstoffe oder Hilfsstoffe umfassen, die bis zu etwa 33 Gewichtsprozent des fließfähigen Materials ausmachen können. Beispiele geeigneter Zusatzstoffe oder Hilfsstoffe sind u. a. Weichmacher, Klebrigkeitsminderer, Befeuchtungsmittel, Tenside, Antischäummittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel, Trübungsmittel und dergleichen. Geeignete Weichmacher zur Herstellung des Kerns, des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind insbesondere Polyethylenglycol; Propylenglycol; Glycerin; Sorbitol; Triethylcitrat; Tributylcitrat; Dibutylsebecat; Pflanzenöle wie etwa Rizinusöl, Rapsöl, Olivenöl und Sesamöl; Tenside wie etwa Polysorbate, Natriumlaurylsulfate und Dioctylnatriumsulfosuccinate; Monoacetat von Glycerol; Diacetat von Glycerol; Triacetat von Glycerol; natürliche Gummis; Triacetin; Acetyltributylcitrat; Diethylloxalat; Diethylmalat; Diethylfumarat; Diethylmalonat; Dioctylphthalat; Dibutylsuccinat; Glyceroltributyrat; hydriertes Rizinusöl; Fettsäuren; substituierte Triglyceride und Glyceride und dergleichen und/oder Mischungen davon. In bestimmten Ausführungsformen ist der Mantel im wesentlichen frei von Weichmachern, d. h. er enthält weniger als etwa 1%, z. B. weniger als etwa 0,01% Weichmacher.

[0100] In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt das fließfähige Material weniger als 5% Befeuchtungsmittel oder ist alternativ im wesentlichen frei von Befeuchtungsmitteln wie etwa Glycerin, Sorbitol, Maltitol, Xylitol oder Propylenglycol. Befeuchtungsmittel sind bisher traditionell in vorgefertigten Filmen enthalten, die in Ummantelungsverfahren wie denen, die in den US-Patentschriften 5,146,730 und 5,49,983 (erteilt für die Banner Gelatin Products Corp.) offenbart sind, verwendet wurden, um eine adäquate Flexibilität oder Plastizität und Binfähigkeit des Films während der Verarbeitung zu gewährleisten. Befeuchtungsmittel wirken durch Binden von Wasser und Festhalten desselben im Film. In Ummantelungsverfahren verwendete vorgefertigte Filme können typisch bis zu 45% Wasser enthalten. Unvorteilhafterweise verlängert die Gegenwart von Befeuchtungsmitteln den Trocknungsprozeß und kann die Stabilität der fertigen Dosierform ungünstig beeinflussen.

[0101] In einer Ausführungsform der Erfindung werden der Kern, der Mantel oder ein Anteil davon mit dem Formungsverfahren und der Formungsvorrichtung zur thermischen Härtung hergestellt, die in der ebenfalls anhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,450, Seiten 57–63, beschrieben sind. In dieser Ausführungsform werden der Kern, der Mantel oder Anteile davon durch Einspritzen eines Ausgangsmaterials in fließfähiger Form in eine Formkammer gebildet. Das Ausgangsmaterial umfaßt bevorzugt einen Wirkstoff und ein thermisch härtendes Material mit einer Temperatur über dem Schmelzpunkt des thermisch härtenden Materials, aber unter der Zersetzungstemperatur des Wirkstoffes. Das Ausgangsmaterial wird gekühlt und verfestigt sich in der Formkammer in der geformten Gestalt (d. h. es weist die Form des Formwerkzeugs auf).

[0102] Gemäß diesem Verfahren muß das Ausgangsmaterial in fließfähiger Form vorliegen. Zum Beispiel kann es Feststoffpartikel umfassen, die in einer geschmolzenen Matrix suspendiert sind, zum Beispiel in einer Polymermatrix. Das Ausgangsmaterial kann vollständig geschmolzen oder in Form einer Paste vorliegen. Das Ausgangsmaterial kann einen Wirkstoff umfassen, der in einem geschmolzenen Material aufgelöst ist. Alternativ kann das Ausgangsmaterial durch Auflösen eines Feststoffes in einem Lösungsmittel hergestellt werden, wobei das Lösungsmittel nach dem Formen des Ausgangsmaterials aus diesem verdampft wird.

[0103] Das Ausgangsmaterial kann jedes beliebige eßbare Material umfassen, von dem erwünscht ist, daß es sich zu einer geformten Gestalt zusammenschließt, und umfaßt u. a. Wirkstoffe, Nährstoffe, Vitamine, Mineralien, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und dergleichen. Bevorzugt umfaßt das Ausgangsmaterial einen Wirkstoff und ein thermisch härtendes Material. Das thermisch härtende Material kann jedes beliebige eßbare Material sein, das bei einer Temperatur zwischen etwa 37 und etwa 120°C fließfähig ist und das bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und etwa 35°C fest ist. Bevorzugte thermisch härtende Materialien sind u. a. wasserlösliche Polymere wie etwa Polyalkylenglycole, Polyethylenoxide und -derivate und Saccharoseester; Fette wie etwa Kakaobutter; hydrierte Pflanzenöle wie etwa Palmkernöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenöl und Sojaöl; Mono- Di- und Triglyceride, Phospholipide; Wachse wie etwa Kanaubapalmwachs, Spermazetwachs, Bienenwachs, Candelillawachs, Schellackwachs, Mikrokristallinwachs und Paraffinwachs; fetthaltige Mischungen wie Schokolade; Zucker in der Form von amorphem Glas, wie es zur Herstellung von harten Bonbonformen verwendet wird; Zucker in einer übergesättigten Lösung, wie sie zur Herstellung von Fondantformen verwendet wird; feuchtigkeitsarme Polymerlösungen wie etwa Mischungen aus Gelatine und anderen Hydrocolloiden mit einem Wassergehalt von bis zu etwa 30%, wie sie zur Herstellung von Fruchtgummi verwendet werden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das thermisch härtende Material ein wasserlösliches Polymer wie etwa Polypropylenglycol.

[0104] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird der Kern, der Mantel oder ein Anteil davon mit dem Thermalzyklusformungsverfahren und der Thermalzyklusformungsvorrichtung hergestellt, die in der ebenfalls anhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,497, Seiten 27–51, beschrieben sind. Bei dem Thermalzyklusformungsverfahren und der Thermalzyklusformungsvorrichtung der US-Patentanmeldung Nr. 09/966,497 wird ein Thermalzyklusformungsmodul mit der darin in [Fig. 3](#) gezeigten allgemeinen Anordnung verwendet. Das Thermalzyklusformungsmodul **200** umfaßt einen Rotor **202**, um den mehrere Formwerkzeugeinheiten **204** angeordnet sind. Das Thermalzyklusformungsmodul enthält ein Reservoir **206** (siehe [Fig. 4](#)) zum Halten des fließfähigen Materials beim Herstellen des Kerns. Außerdem ist das Thermalzyklusformungsmodul mit einem Temperatursteuerungssystem zum schnellen Aufheizen und Abkühlen der Formwerkzeugeinheiten ausgestattet. [Fig. 55](#) und [56](#) stellen solch ein Temperatursteuerungssystem **600** dar.

[0105] In bestimmten Ausführungsformen können der Kern oder Anteile davon mit einem lösungsmittelfreien Verfahren geformt werden. In solchen Ausführungsformen kann der Kern einen Wirkstoff umfassen, der in einer Hilfsstoffmatrix enthalten ist. Die Matrix umfaßt typisch mindestens etwa 30 Prozent, z. B. mindestens etwa 45 Gewichtsprozent, eines reversiblen Wärmeträgers und optional bis zu etwa 30 Gewichtsprozent verschiedener Zusatzstoffe wie zum Beispiel Weichmacher, Geliermittel, Festigungsmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren,

Konservierungsstoffe und dergleichen, wie auf dem Fachgebiet bekannt. Die Matrix kann ferner optional bis zu 55 Gewichtsprozent eines oder mehrerer die Freisetzung modifizierender, formbarer Hilfsstoffe umfassen, wie unten beschrieben.

[0106] Der Kern kann in einer Vielzahl verschiedener Formen ausgeführt sein. Zum Beispiel kann der Kern als Polyeder wie etwa als ein Würfel, eine Pyramide, ein Prisma oder dergleichen geformt sein, oder er kann die Geometrie einer räumlichen Figur mit nichtflachen Flächen aufweisen, wie etwa ein Kegel, ein Kegelstumpf, ein Zylinder, eine Kugel, ein Torus oder dergleichen. In bestimmten Ausführungsformen weist der Kern eine oder mehrere Hauptflächen auf. In Ausführungsformen zum Beispiel, in denen der Kern eine komprimierte Tablette ist, weist die Kernoberfläche typisch zwei gegenüberliegende Hauptflächen auf, die durch den Kontakt mit der oberen und der unteren Stempelfläche der Kompressionsmaschine geformt werden. In solchen Ausführungsformen umfaßt die Kernoberfläche ferner typisch eine „Bauchbinde“, die zwischen den zwei Hauptflächen liegt und durch Kontakt mit den Matrizenwandungen der Kompressionsmaschine geformt ist. Beispielhafte Kernformen, die verwendet werden können, sind u. a. Tablettenformen, die von solchen Kompressionswerkzeugformen geformt werden, die in „The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual“, (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., S. 7 (McKeesport, Pa.) wie folgt beschrieben sind (die Tablettenform entspricht umgekehrt der Form der Kompressionswerkzeuge):

Bezugszeichenliste

- 1 Flach konkav
- 2 Standardkonkav
- 3 Tief konkav
- 4 Extratief konkav
- 5 Modifiziert kugelkonkav
- 6 Standardkonkav halbiert
- 7 Standardkonkav doppelhalbiert
- 8 Standardkonkav europäisch halbiert
- 9 Standardkonkav teilweise halbiert
- 10 Doppelradius
- 11 Abgeschrägt und konkav
- 12 Flach glatt
- 13 Flachflächig, abgeschrägte Kanten (F. F. B. E.)
- 14 F. F. B. E. halbiert
- 15 F. F. B. E. doppelhalbiert
- 16 Ring
- 17 Vertiefung
- 18 Ellipse
- 19 Oval
- 20 Kapsel
- 21 Rechteck
- 22 Quadrat
- 23 Dreieck
- 24 Sechseck
- 25 Fünfeck
- 26 Achteck
- 27 Rhombus
- 28 Pfeilspitze
- 29 Zäpfchen
- 30 Tonne
- 31 Halbmond
- 32 Schild
- 33 Herz
- 34 Mandel
- 35 Teller
- 36 Parallelogramm
- 37 Trapez
- 38 Form einer 8/Hantel
- 39 Fliege
- 40 Unregelmäßiges Dreieck

[0107] In einer Ausführungsform der Erfindung umfaßt der Kern mehrere Anteile, zum Beispiel einen ersten Anteil und einen zweiten Anteil. Die Anteile können mit dem gleichen oder verschiedenen Verfahren hergestellt und mit verschiedenen Techniken zusammengefügt werden, wie etwa dem Thermalzyklusformungs- und dem Thermalhärtungsverfahren, die hierin beschrieben sind. Zum Beispiel können der erste und der zweite Anteil durch Kompression hergestellt werden, oder beide durch Formen. Oder ein Anteil kann durch Kompression und der andere durch Formen hergestellt werden. Jeweils identische oder verschiedene Wirkstoffe können im ersten und im zweiten Anteil des Kerns vorhanden sein. Alternativ können ein oder mehrere Kernanteile im wesentlichen frei von Wirkstoffen sein.

[0108] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung kann der Kern oder ein Anteil davon dazu dienen, mindestens einem darin enthaltenen Wirkstoff Eigenschaften der modifizierten Freisetzung zu verleihen. In solchen Ausführungsformen, in denen der Kern oder Kernanteil, wie bereits erwähnt, durch Kompression hergestellt ist, umfaßt der Kern bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden Kompressionshilfsstoff. In solchen Ausführungsformen, in denen der Kern oder Kernanteil, wie bereits erwähnt, durch Formen hergestellt ist, umfaßt der Kern bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden schmelzbaren Hilfsstoff.

[0109] In Ausführungsformen, in denen der Kern oder ein Anteil davon als eine erodierende Matrix fungiert, aus der ein dispergierter Wirkstoff in dauerhafter, verlängerter, anhaltender oder verlangsamer Weise freigesetzt wird, umfaßt der Kernanteil bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden, komprimierbaren oder formbaren Hilfsstoff, der aus quellbaren, erodierbaren, hydrophilen Materialien, pH-Wert-abhängigen Polymeren und Kombinationen davon ausgewählt ist.

[0110] In Ausführungsformen, in denen der Kern oder ein Anteil davon als eine Diffusionsmatrix fungiert, durch die ein Wirkstoff in dauerhafter, verlängerter, anhaltender oder verlangsamer Weise freigesetzt wird, umfaßt der Kernanteil bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden Hilfsstoff, der aus Kombinationen aus unlöslichen erodierbaren Materialien und Porenbildnern ausgewählt ist. Alternativ kann in solchen Ausführungsformen, in denen der Kernanteil durch Formen hergestellt ist, der reversible Wärmeträger dazu dienen, durch Auflösen Poren oder Kanäle zu bilden, durch die der Wirkstoff freigesetzt werden kann.

[0111] Der Mantel der vorliegenden Erfindung kann mit einem lösungsmittelfreien Prozeß durch Formen hergestellt werden und umfaßt je nach dem Prozeß, mit dem er hergestellt ist, typisch eine Vielfalt von Hilfsstoffen, die verwendbar sind, um dem Mantel gewünschte Eigenschaften zu verleihen. Der Mantel kann optional ferner einen oder mehrere Wirkstoffe umfassen.

[0112] Der Mantel umfaßt mindestens 30 Gewichtsprozent, z. B. mindestens etwa 45 Gewichtsprozent, des reversiblen Wärmeträgers. Der Mantel kann optional ferner bis zu etwa 55 Gewichtsprozent eines die Freisetzung modifizierenden Hilfsstoffes umfassen. Der Mantel kann optional ferner bis zu etwa insgesamt 30 Gewichtsprozent verschiedener Weichmacher, Zusatzstoffe und Hilfsstoffe umfassen. In bestimmten Ausführungsformen, in denen der Mantel durch lösungsmittelfreies Formen hergestellt ist, ist der die Freisetzung modifizierende Hilfsstoff bevorzugt aus quellbaren, erodierbaren, hydrophilen Materialien ausgewählt.

[0113] Geeignete reversible Wärmeträger zur Herstellung des Kerns oder eines Anteiles davon durch lösungsmittelfreies Formen sind thermoplastische Materialien, die typisch einen Schmelzpunkt unter etwa 110°C, bevorzugter zwischen etwa 20 und etwa 100°C, aufweisen. Beispiele geeigneter reversibler Wärmeträger für lösungsmittelfreies Formen sind u. a. thermoplastische Polyalkalenglycole, thermoplastische Polyalkalenoxide, niedrighschmelzende hydrophobe Materialien, thermoplastische Polymere, thermoplastische Stärken und dergleichen. Geeignete thermoplastische Polyalkalenglycole zur Verwendung als reversible Wärmeträger sind u. a. Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von etwa 100 bis etwa 20.000, z. B. von etwa 100 bis etwa 8.000, z. B. von etwa 1.000 bis etwa 8.000 Dalton. Geeignete thermoplastische Polyalkalenoxide sind u. a. Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von etwa 100.000 bis etwa 900.000 Dalton. Geeignete niedrighschmelzende hydrophobe Materialien zur Verwendung als reversible Wärmeträger sind u. a. Fette, Fettsäureester, Phospholipide und Wachse, die bei Raumtemperatur fest sind, fetthaltige Mischungen wie etwa Schokolade und dergleichen. Beispiele geeigneter Fette sind u. a. hydrierte Pflanzenöle wie zum Beispiel Kakao butter, hydriertes Palmkernöl, hydriertes Baumwollsamensöl, hydriertes Sonnenblumenöl und hydriertes Sojaöl sowie freie Fettsäuren und ihre Salze. Beispiele geeigneter Fettsäureester sind u. a. Saccharosefettsäureester, Mono-, Di-, und Triglyceride, Glycerylbehenat, Glycerylpalmitostearat, Glycerylmonostearat, Glyceryltristearat, Glyceryltrilaurylat, Glycerylmyristat, GlycoWax-932, Lauroyl-Macrogol-32-Glyceride und Stearoyl-Macrogol-32-Glyceride. Beispiele geeigneter Phospholipide sind u. a. Phosphotidylcholin, Phosphotidylseren, Phosphotidylenositol und Phosphotidylsäure. Beispiele geeigneter Wachse, die bei Raumtemperatur fest sind, sind u. a. Kanaubapalmwachs, Spermazetwachs, Bienenwachs, Candelillawachs, Schellackwachs, Mikrokris-

tallinwachs und Paraffinwachs. Beispiele geeigneter thermoplastischer Polymere zur Verwendung als reversible Wärmeträger sind u. a. thermoplastische wasserquellbare Cellulosederivate, thermoplastische wasserunlösliche Polymere, thermoplastische Vinylpolymere. Geeignete thermoplastische wasserquellbare Cellulosederivate sind u. a. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC), vernetzte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxybutylcellulose (HBC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose sowie Salze, Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Geeignete thermoplastische wasserunlösliche Polymere sind u. a. Ethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polycaprolactone, Celluloseacetat und seine Derivate, Acrylate, Methylacrylate, Acrylsäure-Copolymere und dergleichen sowie Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Geeignete thermoplastische Vinylpolymere sind u. a. Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon (PVP). Beispiele geeigneter thermoplastischer Stärken zur Verwendung als reversibler Wärmeträger sind u. a. jene, die in der US-Patentschrift 5,427,614 offenbart sind, die per Verweis hierin aufgenommen ist.

[0114] In einer Ausführungsform ist der reversible Wärmeträger zur Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch lösungsmittelfreies Formen aus Polyalkylenglycolen, Polyalkalenoxiden und Kombinationen davon ausgewählt. In einer konkreten Ausführungsform umfaßt der Kern oder der Mantel oder ein Anteil davon ferner Schellack als Festigungszusatzstoff. Vorteilhaft kann Schellack als Festigungsmittel im geformten Kern oder Mantel oder Anteilen davon in einem Grad von etwa 5 bis etwa 15 Gewichtsprozent des geformten Anteils verwendet werden, ohne die Auflösung des geformten Anteils vom pH-Wert abhängig zu machen.

[0115] Geeignete, die Freisetzung modifizierende, formbare Hilfsstoffe zur Herstellung des Kerns oder eines Anteils davon durch lösungsmittelfreies oder lösungsmittelbasierendes Formen sind insbesondere quellbare, erodierbare, hydrophile Materialien, pH-Wert-abhängige Polymere, Porenbildner und unlösliche eßbare Materialien.

[0116] In Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, in denen der Mantel mit einem lösungsmittelfreien oder lösungsmittelbasierenden Formungsprozeß hergestellt ist, sind geeignete, die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe bevorzugt aus quellbaren, erodierbaren, hydrophilen Materialien, pH-Wert-abhängigen Polymeren und unlöslichen eßbaren Materialien ausgewählt.

[0117] Geeignete quellbare, erodierbare, hydrophile Materialien zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe zur Herstellung des Kerns oder des Mantels oder Anteilen davon durch einen lösungsmittelfreien Formungsprozeß sind u. a. wasserquellbare Cellulosederivate, Polyalkalenglycole, thermoplastische Polyalkalenoxide, Acrylpolymere, Hydrocolloide, Tonerden, gelierende Stärken und quellende vernetzte Polymere sowie Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Beispiele geeigneter wasserquellbarer Cellulosederivate sind u. a. Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyisopropylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxyphenylcellulose, Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypentylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose. Ein Beispiel geeigneter Polyalkalenglycole ist u. a. Polyethylenglycol. Ein Beispiel geeigneter thermoplastischer Polyalkalenoxide ist u. a. Polyethylenoxid. Beispiele geeigneter Acrylpolymere sind u. a. Kaliummethacrylatdivinylbenzen-Copolymer, Polymethylmethacrylat, CARBOPOL (vernetztes Acrylsäure-Homopolymere und -Copolymere mit hohem Molekulargewicht) und dergleichen. Beispiele geeigneter Hydrocolloide sind u. a. Alginate, Agar, Guaran, Johannisbrotkernmehl, Kappacarageen, Iotacarageen, Tara-kernmehl, Gummiarabikum, Tragant, Pektin, Xanthangummi, Gellangummi, Maltodextrin, Galaktomannan, Pustulan, Laminarin, Scleroglucan, Inulin, Gelatine, Welam, Rhamsan, Zooglan, Methylan, Chitin, Cyclodextrin, Chitosan. Beispiele geeigneter Tonerden sind u. a. Bleicherden wie etwa Bentonit, Kaolin und Laponit; Magnesiumtrisilikat, Magnesiumaluminiumsilikat und dergleichen sowie Derivate und Mischungen davon. Beispiele geeigneter gelierender Stärken sind u. a. säurehydrolysierte Stärken, quellende Stärken wie etwa Natriumstärkeglycolat sowie Derivate davon. Beispiele geeigneter quellender vernetzter Polymere sind u. a. vernetztes Polyvinylpyrrolidon, vernetztes Agar und vernetztes Carboxymethylcellulosenatrium.

[0118] Geeignete pH-Wert-abhängige Polymere zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende, formbare Hilfsstoffe zur Herstellung der Formmatrix oder des Formkerns oder des Formmantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. enterische Cellulosederivate, zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat; natürliche Harze wie etwa Schellack und Zein; enterische Acetatderivate wie zum Beispiel Polyvinylacetatphthalat, Celluloseacetatphthalat, Acetaldehyddimethylcelluloseacetat sowie enterische Acrylatderivate wie zum Beispiel auf Polymethacrylat basierende Polymere wie etwa Polymethacrylsäure/Polymethylmethacrylat 1:2, das handelsüblich von der Rohm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen EUDRAGIT S beziehbar ist, und Polymethacrylsäure/Polymethylmethacrylat 1:1, das handelsüblich von der Rohm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen EUDRA-

GIT L beziehbar ist, und dergleichen sowie Derivate, Salze, Copolymere und Kombinationen davon.

[0119] Geeignete Porenbildner zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe zur Herstellung der Formmatrix, des Kerns, des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. wasserlösliche organische und anorganische Materialien. Beispiele geeigneter wasserlöslicher organischer Materialien sind u. a. wasserlösliche Polymere einschließlich wasserlöslicher Cellulosederivate wie etwa Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxypropylcellulose; wasserlösliche Kohlenhydrate wie Zucker und Stärken; wasserlösliche Polymere wie etwa Polyvinylpyrrolidon und Polyethylenglycol und unlösliche quellende Polymere wie etwa mikrokristalline Cellulose. Beispiele geeigneter wasserlöslicher anorganischer Materialien sind u. a. Salze wie etwa Natriumchlorid und Kaliumchlorid und dergleichen und/oder Mischungen davon.

[0120] Geeignete nichtlösliche eßbare Materialien zur Verwendung als die Freisetzung modifizierende Hilfsstoffe bei der Herstellung des Kerns oder des Mantels oder eines Anteils davon durch Formen sind u. a. wasserunlösliche Polymere und niedrigschmelzende hydrophobe Materialien. Beispiele geeigneter wasserunlöslicher Polymere sind u. a. Ethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polycaprolactone, Celluloseacetat und seine Derivate, Acrylate, Methylacrylate, Acrylsäure-Copolymere und dergleichen sowie Derivate, Copolymere und Kombinationen davon. Geeignete niedrigschmelzende hydrophobe Materialien sind u. a.

[0121] Fette, Fettsäureester, Phospholipide und Wachse. Beispiele geeigneter Fette sind u. a. hydrierte Pflanzenöle wie zum Beispiel Kakaobutter, hydriertes Palmkernöl, hydriertes Baumwollsamensamenöl, hydriertes Sonnenblumenöl und hydriertes Sojaöl sowie freie Fettsäuren und ihre Salze. Beispiele geeigneter Fettsäureester sind u. a. Saccharosefettsäureester, Mono-, Di-, und Triglyceride, Glycerylbehenat, Glycerylpalmitostearat, Glycerylmonostearat, Glyceryltristearat, Glyceryltrilaurylat, Glycerylmyristat, GlycoWax-932, Lauroyl-Macrogol-32-Glyceride und Stearoyl-Macrogol-32-Glyceride. Beispiele geeigneter Phospholipide sind u. a. Phosphotidylcholin, Phosphotidylseren, Phosphotidylethanolamin und Phosphotidylsäure. Beispiele geeigneter Wachse sind u. a. Kanaubapalmwachs, Spermazetwachs, Bienenwachs, Candelillawachs, Schellackwachs, Mikrokristallinwachs und Paraffinwachs; fetthaltige Mischungen wie Schokolade und dergleichen.

[0122] Der entweder mit einem lösungsmittelfreien Formungsprozeß oder mit einem lösungsmittelbasierenden Formungsprozeß hergestellte Mantel der vorliegenden Erfindung ist im wesentlichen frei von Poren mit einem Durchmesser von 0,5–5,0 Mikrometern. Im Vorliegenden bedeutet „im wesentlichen frei“, daß der Mantel ein Porenvolumen von weniger als 0,02 cm³/g, bevorzugt weniger als 0,01 cm³/g, bevorzugter weniger als 0,005 cm³/g im Porendurchmesserbereich von 0,5 bis 5,0 Mikrometer aufweist. Im Gegensatz dazu weisen typische komprimierte Materialien in diesem Durchmesserbereich ein Porenvolumen von mehr als 0,02 cm³/g auf.

[0123] Das Porenvolumen, der Porendurchmesser und die Dichte der in dieser Erfindung verwendeten Mantel kann unter Verwendung eines Quecksilberporosimeters Porentaster 60 von Quantachrome Instruments und der entsprechenden Computersoftware, die als „Porowin“ bekannt ist, ermittelt werden. Das Verfahren ist in der Bedienungsanleitung zum Porentaster von Quantachrome Instruments dokumentiert. Der Porentaster ermittelt sowohl das Porenvolumen als auch den Porendurchmesser eines Feststoffes oder Pulvers durch erzwungenes Eindringen einer nichtbenetzenden Flüssigkeit (Quecksilber), was die Evakuierung der Probe in einer Probenkammer (Penetrationsmesser), das Füllen der Kammer mit Quecksilber, sodaß die Probe mit Quecksilber umgeben ist, das Anlegen von Druck an die Kammer durch: (i) Druckluft (bis zu maximal 345 kPa [50 psi]) und (ii) einen hydraulischen (Öl)Druckgenerator (bis zu maximal 414 Mpa [60.000 psi]) umfaßt. Das eingenommene Volumen wird anhand einer Änderung im Aufnahmevermögen gemessen, während das Quecksilber unter angelegtem Druck von der Außenseite der Probe in deren Poren eindringt. Der entsprechende Porendurchmesser (d), bei dem der Eintritt stattfindet, wird direkt mit der sogenannten „Washburn-Gleichung“: $d = (4\gamma(\cos\theta))/P$ berechnet, wobei γ die Oberflächenspannung des flüssigen Quecksilbers ist, θ der Berührungswinkel zwischen dem Quecksilber und der Probenoberfläche und P der angelegte Druck.

Zur Porenvolumenmessung verwendete Anlage:

- (1) Porentaster 60 von Quantachrome Instruments
- (2) Analysewaage, Wiegegenauigkeit bis auf 0,0001 g
- (3) Exsikkator

Zur Messung verwendete Reagenzien

- (1) hochreiner Stickstoff

- (2) dreifach destilliertes Quecksilber
- (3) Hochdruckfluid (Dila AX, beziehbar von Shell Chemical Co.)
- (4) flüssiger Stickstoff (für Hg-Dampf-Kaltabscheider)
- (5) Isopropanol oder Methanol zum Reinigen der Probenkammern.
- (6) flüssiges Reinigungsmittel zur Kammernreinigung.

Verfahren

[0124] Die Proben verbleiben bis zur Analyse in versiegelten Verpackungen oder wie sie im Exsikkator aufgenommen sind. Die Vakuumpumpe wird eingeschaltet, der Quecksilberdampf-Kaltabscheider wird mit flüssigem Stickstoff gefüllt, die Druckgaszuleitung wird auf 379 kPa (55 psi) geregelt, und das Instrument wird eingeschaltet, und ihm wird eine Aufwärmzeit von mindestens 30 Minuten eingeräumt. Die leere Kammer des Penetrationsmessers wird gemäß der Bedienungsanleitung montiert, und ihr Gewicht wird aufgezeichnet. Die Kammer wird in die Niederdruckstation installiert, und aus dem Analysemenü wird „Evakuierung und nur Füllen“ gewählt, und die folgenden Einstellungen werden verwendet:

Feinevakuierungszeit: 1 min

Feinevakuierungsgeschwindigkeit: 10

Grobevakuierungszeit: 5 min.

[0125] Die (mit Quecksilber gefüllte) Kammer wird dann entfernt und gewogen. Die Kammer wird dann in das Quecksilberreservoir entleert, und zwei Tabletten von jeder Probe werden in die Kammer gegeben, und die Kammer wird erneut montiert. Das Gewicht der Kammer und der Probe werden dann aufgezeichnet. Die Kammer wird dann in die Niederdruckstation installiert, aus dem Menü wird die Niederdruckoption ausgewählt, und die folgenden Parameter werden eingestellt:

Modus: Niederdruck

Feinevakuierungsgeschwindigkeit: 10

Feinevakuierung bis: 200 Mikrometer Hg

Grobevakuierungszeit: 10 min

Fülldruck: Kontakt + 0,1

Maximaldruck: 50

Richtung: Eindringen und Verdrängung

Wiederholungen: 0

Quecksilberberührungswinkel: 140

Quecksilberoberflächenspannung: 480

[0126] Dann wird mit der Datenerfassung begonnen. Die Kurve des Drucks zum kumulativen eingenommenen Volumen wird auf dem Bildschirm angezeigt. Nachdem die Niederdruckanalyse abgeschlossen ist, wird die Kammer aus der Niederdruckstation entfernt und erneut gewogen. Der Raum oberhalb des Quecksilbers wird mit Hydrauliköl gefüllt, und die Kammer wird montiert und in den Hochdruckraum installiert. Die folgenden Einstellungen werden verwendet:

Modus: Festgeschwindigkeit

Motorgeschwindigkeit: 5

Anfangsdruck: 20

Enddruck: 60.000

Richtung: Eindringen und Verdrängung

Wiederholungen: 0

Öfüllhöhe: 5

Quecksilberberührungswinkel: 140

Quecksilberoberflächenspannung: 480

[0127] Dann wird mit der Datenerfassung begonnen, und die Kurve des Drucks zum eingenommenen Volumen wird auf dem Bildschirm angezeigt. Nachdem der Hochdruckdurchlauf abgeschlossen ist, werden die Nieder- und die Hochdruckdatendateien derselben Probe zusammengefaßt.

[0128] Der Mantel der vorliegenden Erfindung, ob mit einem lösungsmittelfreien Formungsprozeß oder mit einem lösungsmittelbasierenden Prozeß hergestellt, weist typisch einen Oberflächenglanz von etwa 150 Glanzeinheiten auf, z. B. mindestens etwa 175 Glanzeinheiten oder mindestens etwa 190 Glanzeinheiten, gemessen gemäß dem in Beispiel hierin dargelegten Verfahren. Im Gegensatz dazu weisen typische Sprühbeschichtungen Glanzwerte von weniger als etwa 160 Glanzeinheiten auf.

[0129] Dosierformen mit hohem Oberflächenglanz werden vom Verbraucher wegen ihrer ästhetischen Eleganz und ihrer gefühlten Schluckbarkeit bevorzugt. Der Oberflächenglanz des Mantels hängt von einer Anzahl von Faktoren ab, zu denen die Mantelzusammensetzung, der Formungsprozeß des Mantels und, wenn ein Formwerkzeug verwendet wird, die Oberflächenbeschaffenheit desselben gehören.

[0130] Die Mäntel der vorliegenden Erfindung können auf Oberflächenglanz mit Hilfe eines von TriCor Systems Inc. (Elgin, Il.) unter dem Handelsnamen TRI-COR MODEL 805A/806H SURFACE ANALYSIS SYSTEM beziehbaren Instruments und allgemein gemäß dem Verfahren getestet werden, das in „TriCorSystems WGLOSS 3.4 MODEL 805A/806H Surface Analysis Systems Reference Manual“ (1996) beschrieben und mit Ausnahme der unten angegebenen Modifikationen per Bezug hierin aufgenommen ist.

[0131] Dieses Instrument benutzt einen CCD-Kameradetektor, verwendet eine flache diffuse Lichtquelle, vergleicht Proben mit einem Bezugsstandard und ermittelt durchschnittliche Glanzwerte bei einem 60-Grad-Einfallswinkel. Während seines Betriebs erzeugt das Instrument ein Graustufenbild, in dem das Auftreten heller Pixel das Vorhandensein von mehr Glanz an der gegebenen Stelle anzeigt.

[0132] Das Instrument umfaßt auch Software, die ein Gruppierungsverfahren zur Quantifizierung von Glanz verwendet, d. h. Pixel mit ähnlicher Helligkeit werden zum Zweck der Mittelwertbildung gruppiert.

[0133] Die „Vollprozentskala“ oder „Idealprozent“-Einstellung (auch als „Probengruppenprozent“-Einstellung bezeichnet) wird durch den Nutzer festgelegt, um den Anteil der hellsten Pixel über dem Grenzwert zu bestimmen, der als eine Gruppe betrachtet wird und mit dem der Mittelwert der Gruppe gebildet wird. Der „Grenzwert“ ist im Vorliegenden als der maximale Glanzwert definiert, der nicht in die Berechnung des durchschnittlichen Glanzwertes eingeht. Somit werden der Hintergrund oder die nichtglänzenden Bereiche der Probe von der Berechnung des durchschnittlichen Glanzwertes ausgeschlossen. Das Verfahren, das in K. Fegley und C. Vesey, „The Effect of Tablet Shape an the Perception of High Gloss Film Coating Systems“ offenbart und unter www.coloron.com (Stand 18. März 2002) erhältlich ist, wird verwendet, um die Wirkungen verschiedener Mantelformen zu minimieren und um einen Zahlenwert auszuweisen, der in der Branche vergleichbar ist. (Die 50%-Probengruppeneinstellung wird als die Einstellung gewählt, die sich am meisten analogen Daten aus Oberflächenrauheitsmessungen annähert.)

[0134] Nach der anfänglichen Kalibrierung des Instruments unter Verwendung einer Kalibrierungsbezugstafel (190–228, 294 Grad Standard, keine Maske, Rotation 0, Tiefe 0) kann eine Standardoberflächenglanzmessung mit gel-beschichteten Dragees erstellt werden, die von McNeil-PPC Inc. unter dem Handelsnamen Extra Strength TYLENOL Gelcaps beziehbar sind. Der durchschnittliche Glanzwert einer Probe solcher gel-beschichteter Dragees kann ermittelt werden, indem die 25 mm-Vollsichtmaske (190–280) verwendet und das Instrument mit den folgenden Einstellungen konfiguriert wird:

Rotation: 0

Tiefe: 0,635 cm (0,25 Inch)

Glanzgrenzwert: 95

Vollprozentskala: 50%

Brechungsindex: 1,57

[0135] Dann wird der durchschnittliche Oberflächenglanzwert für den Bezugsstandard ermittelt.

[0136] Jede Mantelprobe kann dann gemäß dem gleichen Verfahren unabhängig getestet werden.

[0137] In Ausführungsformen, in denen der Mantel mit einem lösungsmittelfreien Formungsprozeß hergestellt ist, liegt das Gewicht des Mantels typisch zwischen etwa 50 und etwa 400%, z. B. zwischen etwa 75 und etwa 400% oder etwa 100 und etwa 200% des Gewichts des Kerns. In Ausführungsformen, in denen der Mantel mit einem lösungsmittelbasierenden Prozeß hergestellt ist, liegt das Gewicht des Mantels typisch zwischen etwa 10 und etwa 100%, bevorzugt zwischen etwa 10 und etwa 60% des Gewichts des Kerns.

[0138] Der Mantel stellt eine Verzögerung von mehr als einer Stunde, zum Beispiel mindestens etwa 3 Stunden oder mindestens etwa 4 Stunden oder mindestens etwa 6 Stunden oder mindestens etwa 12 Stunden, bis zum Beginn des AuflöSENS des Wirkstoffes bereit, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium wie Wasser, Gastrointestinalflüssigkeit oder dergleichen in Kontakt gekommen ist. Der Verzögerungszeitraum wird typisch von der Manteldicke, der Zusammensetzung oder einer Kombination davon gesteuert. In einer Ausführungsform ist die Verzögerungszeit unabhängig vom pH-Wert des Auflösemediums oder der Umgebungslöslichkeit. Zum Beispiel ist die durchschnittliche Verzögerungszeit für das Auflösen des Wirkstoffes in 0,1 N HCl

nicht wesentlich verschieden von (d. h. liegt innerhalb von etwa 30 Minuten, bevorzugt innerhalb von etwa 15 Minuten) der durchschnittlichen Verzögerungszeit für das Auflösen des Wirkstoffes in einem Puffersystem mit einem pH-Wert von 5,6.

[0139] Die Manteldicke, die in dieser Erfindung verwendet werden kann, beträgt 500 bis 4000 Mikrometer. In Ausführungsformen, in denen der Mantel mit einem lösungsmittelfreien Formungsprozeß hergestellt ist, weist der Mantel typisch eine Dicke von etwa 500 bis etwa 2000, beispielsweise von etwa 800 bis etwa 1200 Mikrometer, auf.

[0140] In einer Ausführungsform der Erfindung umfaßt der Mantel außerdem mindestens einen Wirkstoff, der mit dem im Kern enthaltenden Wirkstoff identisch sein oder sich von diesem unterscheiden kann.

[0141] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist mindestens ein in der Dosierform enthaltener Wirkstoff ein Profil mit verzögerter schlagartiger Freisetzung auf. Unter einem „Profil mit verzögerter schlagartiger Freisetzung“ ist zu verstehen, daß die Freisetzung dieses konkreten Wirkstoffes aus der Dosierform um eine vorbestimmte Zeit nach der Einnahme durch den Patienten verzögert ist und dem Verzögerungszeitraum („Verzögerungszeit“) eine sofortige (umgehende) Freisetzung des Wirkstoffes folgt. Der Mantel der vorliegenden Erfindung sorgt für den Verzögerungszeitraum und ist bevorzugt im wesentlichen frei von dem Wirkstoff, der verzögert schlagartig freizusetzen ist. In solchen Ausführungsformen ist der Wirkstoff mit verzögerter schlagartiger Freisetzung typisch innerhalb des Kerns oder eines Anteiles davon enthalten. In diesen Ausführungsformen kann der Kern durch Kompression oder Formen hergestellt sein und ist wie auf dem Fachgebiet bekannt zur sofortigen Freisetzung formuliert, sodaß der Kern bei Kontakt mit dem Auflösemedium leicht löslich ist. In solchen Ausführungsformen umfaßt der Kern bevorzugt einen Auflöser, und optional umfaßt er zusätzliche Hilfsstoffe wie etwa Füllstoffe oder thermoplastische Materialien, die aus wasserlöslichen oder niedrigschmelzenden Materialien ausgewählt sind, sowie Tenside oder Befeuchtungsmittel. In diesen Ausführungsformen erfüllt das Auflösen des Wirkstoffes mit schlagartiger Freisetzung nach dem Verzögerungszeitraum die USP-Spezifikationen für Tabletten mit sofortiger Freisetzung, die diesen Wirkstoff enthalten. Für Paracetamoltabletten zum Beispiel beschreibt die USP 24, daß in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 5,8 unter Verwendung einer USP-Vorrichtung (2 Schaufeln) bei 50 rpm innerhalb von 30 Minuten nach der Dosierung mindestens 80% des in der Dosierform enthaltenen Paracetamols aus dieser freigesetzt werden, und für Ibuprofentabletten beschreibt die USP 24, daß in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7,2 unter Verwendung einer US-Patentvorrichtung (2 Schaufeln) bei 50 rpm innerhalb von 60 Minuten nach der Dosierung mindestens 80% des in der Dosierform enthaltenen Ibuprofens aus dieser freigesetzt werden. Siehe USP 24, Version 2000, 19–20 und 856 (1999).

[0142] In einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung weist mindestens ein in der Dosierform enthaltener Wirkstoff ein Profil mit verzögerter und dann dauerhafter Freisetzung auf. Unter „Profil mit verzögerter und dann dauerhafter Freisetzung“ ist zu verstehen, daß die Freisetzung dieses konkreten Wirkstoffes aus der Dosierform um eine vorbestimmte Zeit nach der Einnahme durch den Patienten verzögert ist und dem Verzögerungszeitraum („Verzögerungszeit“) eine dauerhafte (anhaltende, verlängerte oder verlangsamte) Freisetzung des Wirkstoffes folgt. Der Mantel der vorliegenden Erfindung sorgt für den Verzögerungszeitraum und ist im wesentlichen frei von dem Wirkstoff, der verzögert und dann dauerhaft freizusetzen ist. In solchen Ausführungsformen ist der Wirkstoff mit verzögerter, dann dauerhafter Freisetzung typisch innerhalb des Kerns enthalten. In solchen Ausführungsformen kann der Kern beispielsweise als eine erodierende Matrix oder eine Diffusionsmatrix oder als eine Osmosepumpe wirken. In Ausführungsformen, in denen der Kern oder ein Anteil davon als eine Diffusionsmatrix wirkt, durch die der Wirkstoff dauerhaft, verlängert, anhaltend oder verlangsamt freigesetzt wird, umfaßt der Kernanteil bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden Hilfsstoff, der aus Kombinationen von unlöslichen eßbaren Materialien und Porenbildnern ausgewählt ist. Alternativ kann in solchen Ausführungsformen, in denen der Kernanteil durch Formen hergestellt ist, der reversible Wärmeträger durch Auflösen und Bilden von Poren oder Kanälen wirken, durch die der Wirkstoff freigesetzt werden kann. In Ausführungsformen, in denen der Kern oder ein Anteil davon als eine erodierende Matrix wirkt, aus der ein dispergierte Wirkstoff dauerhaft, verlängert, anhaltend oder verlangsamt freigesetzt wird, umfaßt der Kernanteil bevorzugt einen die Freisetzung modifizierenden, komprimierbaren oder formbaren Hilfsstoff, der aus quellbaren, erodierbaren, hydrophilen Materialien, pH-Wert-abhängigen Polymeren und Kombinationen davon ausgewählt ist.

[0143] In einer Ausführungsform ist der Mantel keine an dem Kern angebrachte Kompressionsbeschichtung.

[0144] Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele veranschaulicht.

BEISPIEL 1

[0145] Dosierformen gemäß der Erfindung, die einen Kern innerhalb eines Mantels umfassen, wurden wie folgt hergestellt.

[0146] Die folgenden Inhaltsstoffe wurden zur Herstellung des Mantels verwendet:

TABELLE A

Mantel	Handelsname	Hersteller	Gewichtsprozent	mg/Tablette
Polyethylenglycol 3350	Carbowax®	Union Carbide Corporation, Danbury, CT	45,0	250
Polyethylenoxid (MW 200.000)	Polyox® WSR N-80	Union Carbide Corporation, Danbury, CT	15,0	83
Schellackpulver	Regular bleached Shellac	Mantrose-Hauser Company, Attleboro, MA	20,0	111
Triethylcitrat		Morflex, Inc., Greensboro, NC	10,0	56
Croscarmellose-Natrium	Ac-Di-Sol®	FMC Corporation, Newark, DE	10,0	56

[0147] Das Mantelmaterial wurde wie folgt hergestellt: Ein Becher wurde in ein 70°C warmes Wasserbad getaucht (Ret digi-visc; Antal-Direct, Wayne, PA). Polyethylenglycol (PEG) 3350 wurde in den Becher gegeben und mit einem Spatel gerührt, bis das gesamte PEG geschmolzen war. Schellackpulver, das durch ein 420-Mikrometer-Sieb (Feinheit 40) gesiebt wurde, wurde dem geschmolzenen PEG zugegeben und gemischt, bis das gesamte Pulver dispergiert war. Dem geschmolzenen PEG wurde Triethylacetat zugegeben und 1 Minute lang gemischt. Polyethylenoxid (PEO) (MW = 200.000) wurde hinzugefügt und 10 Minuten lang gemischt. Croscarmellose-Natrium wurde hinzugefügt und 2 Minuten lang gemischt. Das Mantelmaterial wurde in fließfähiger Form bereitgestellt.

[0148] Das folgende, handelsüblich beziehbare Produkt wurde als Kern verwendet:

TABELLE B

Tablette	Handelsname	Hersteller	Gewichtsprozent	mg/Tablette
Tablette mit Pseudoephedrin-HCL-Kern	Nasal decongestant tablet 30 mg	CVS Pharmacy, Inc., Woonsocket, RI	23,0	165

[0149] Der Mantel wurde gemäß dem folgenden Verfahren geformt: Eine Edelstahl-Formwerkzeuganordnung in Laborgröße (rund, tablettenförmig, Durchmesser 1,11 cm [0,4375"]) wurde verwendet, um die Mäntel an den Kernen anzubringen. Die Formwerkzeuganordnung umfaßte einen unteren Formabschnitt und einen oberen Formabschnitt ohne Temperatursteuerung. In das vom unteren Formabschnitt gebildete Formnest wurden 350 bis 450 mg des geschmolzenen Mantelmaterials eingegeben. Dann wurde in das Formnest eine Tablette mit Pseudoephedrin-HCL-Kern (Tabelle B) eingesetzt. Es wurde weiteres geschmolzenes Mantelmaterial zugegeben, um das Formnest zu füllen, und der obere Formabschnitt wurde manuell angelegt, um eine geformte Tablette zu bilden. Nach 10 Sekunden wurde der obere Formabschnitt entfernt und die geformte Dosierform aus dem unteren Formabschnitt ausgeworfen.

REFERENZBEISPIEL 2

[0150] Dosierformen gemäß der Erfindung, die einen Kern innerhalb eines Mantels umfassen, wurden wie folgt hergestellt.

[0151] Die folgenden Inhaltsstoffe wurden zur Herstellung des Mantels verwendet:

TABELLE C

Mantel	Handelsname	Hersteller	Gewichtsprozent	mg/Tablette
Lauroyl-Ma- crogol-32-Glyceri- de	Gelucire 50/13	Gattefosse Corp., Westwood, NJ	70,0	751
Lauroyl-Ma- crogol-32-Glyceri- de	Gelucire 44/14	Gattefosse Corp., Westwood, NJ	30,0	322

[0152] Das Mantelmaterial wurde wie folgt hergestellt: Ein Becher wurde in ein Wasserbad getaucht (Ret di-gi-visc; Antal-Direct, Wayne, PA), wobei die Wassertemperatur auf 70°C eingestellt war. Lauroyl-Ma-crogol-32-Glyceride wurden in den Becher gegeben und mit einem Spatel gerührt, bis alle Glyceride geschmolzen waren. Das Mantelmaterial wurde in fließfähiger Form bereitgestellt.

[0153] Das Mantelmaterial wurde unter Verwendung der Formwerkzeuganordnung aus Beispiel 1 in Laborgröße wie folgt an den Kernen aus Beispiel 1 angebracht: 700 bis 800 mg des geschmolzenen Mantelmaterials (Tabelle C) wurden in das vom unteren Formabschnitt gebildete Formnest eingegeben. Dann wurde in das Formnest eine Tablette mit Pseudoephedrin-HCL-Kern (Beispiel 1) eingesetzt. Es wurde weiteres geschmolzenes Mantelmaterial zugegeben, um das Formnest zu füllen, und der obere Formabschnitt wurde manuell angelegt, um eine geformte Tablette zu bilden. Nach 10 Sekunden wurde der obere Formabschnitt entfernt und die geformte Dosierform aus dem unteren Formabschnitt ausgeworfen.

BEISPIEL 3

[0154] Dosierformen gemäß der Erfindung, die einen Kern innerhalb eines Mantels umfassen, wurden wie folgt hergestellt.

[0155] Die folgenden Inhaltsstoffe wurden zur Herstellung des Mantels verwendet:

TABELLE D

Mantel	Handelsname	Hersteller	Gewichtsprozent	mg/Tablette
Polyethylen-glycol 3350	Carbowax®	Union Carbide Corporation, Dan- bury, CT	65,0	430
Hydroxypropylme- thylcellulose	Methocel K4M Perm CR	Dow Chemical Co., Midland, MI	25,0	165
Hydroxypropylcel- lulose	Klucel EXAF Pharm	Hercules Inc., Wilmington, DE	10,0	66

[0156] Das Mantelmaterial wurde wie folgt hergestellt: Ein Becher wurde in ein Wasserbad getaucht (Ret di-gi-visc; Antal-Direct, Wayne, PA), wobei die Wassertemperatur auf 70°C eingestellt war. PEG 3350 wurde in den Becher gegeben und mit einem Spatel gerührt, bis das gesamte PEG geschmolzen war. Hydroxypropyl-methylcellulose und Hydroxypropylcellulose wurden dem geschmolzenen PEG 3350 zugegeben und 10 Minuten lang gerührt. Das Mantelmaterial wurde in fließfähiger Form bereitgestellt.

[0157] Die folgenden Inhaltsstoffe wurden zur Herstellung der Kerne verwendet:

TABELLE E

Granulierung	Handelsname	Hersteller	Gewichtsprozent	mg/Tablette
Ibuprofen		Albemarle Corp., Orangeburg, SC	93,24	200
Natriumstärkeglycolat	Explostab	Mendell, A Pen- west Co., Patter- son, NY	5,59	12
Colloides Siliziumdioxid	Cab-O-Sil	Cabot Corp., Tus- cola, IL	0,23	0,5
Magnesiumstearat		Mallinckrodt Inc., St Louis, MO	0,93	2

[0158] Die Kerne wurden wie folgt hergestellt: Ibuprofen wurde durch ein 840-Mikrometer-Sieb (Feinheit 20) gesiebt und in einen Kunststoffbeutel gegeben. Natriumstärkeglycolat wurde durch ein 590-Mikrometer-Sieb (Feinheit 30) gesiebt und in den Kunststoffbeutel gegeben. Das Pulver wurde 2 Minuten lang durch manuelles Schütteln vermischt. Die Hälfte des Pulvers wurde aus dem ersten Kunststoffbeutel entfernt und in einen zweiten Kunststoffbeutel gegeben, der colloides Siliziumdioxid und Magnesiumstearat enthielt. Das Pulver im zweiten Beutel wurde dann 1 Minute lang durch manuelles Schütteln vermischt und durch ein 840-Mikrometer-Sieb (Feinheit 20) gestrichen. Das entstandene Pulvergemisch wurde in den ersten Beutel gegeben und 1 Minute lang durch manuelles Schütteln weiter vermischt. Das Gemisch wurde dann unter Verwendung einer Manesty Beta-press (Thomas Engineering, Inc., Hoffman Estates, IL), die mit einer runden konkaven Stempel- und Matrizeinheit mit einem Durchmesser von 0,79 cm (0,3125") ausgestattet war, zu Tabletten komprimiert.

[0159] Das Mantelmaterial wurde unter Verwendung einer Metallformwerkzeuganordnung in Laborgröße (1,29 cm [0,5065"], rund), bestehend aus einem unteren Formwerkzeugabschnitt mit einem unteren Formnest und einem oberen Formwerkzeugabschnitt mit einem oberen Formnest, an den Kernen angebracht. Die Dosierform wurde wie folgt hergestellt: In das vom unteren Formwerkzeugabschnitt gebildete untere Formnest wurden 400 bis 450 mg des geschmolzenen Mantelmaterials (Tabelle D) gegeben. Dann wurde in das untere Formnest eine Tablette mit Ibuprofen-Kern wie oben beschrieben eingegeben. Dann wurde in das vom oberen Formwerkzeugabschnitt gebildete obere Formnest weiteres geschmolzenes Mantelmaterial gegeben. Der obere Formwerkzeugabschnitt wurde mit dem unteren Formwerkzeugabschnitt zusammengefügt, um eine Dosierform zu formen. Nach 60 Sekunden wurden der obere und der untere Formwerkzeugabschnitt getrennt, und die Dosierform wurde aus dem Formwerkzeug entfernt.

BEISPIEL 4

[0160] Die Freisetzungsprofile für die in den Dosierformen der Beispiele 1–3 enthaltenen Wirkstoffe wurden mit denen der gleichen Wirkstoffe anderer Dosierformen verglichen. Die Ergebnisse sind in [Fig. 2–Fig. 4](#) gezeigt.

[0161] Alle Auflösetests wurden gemäß dem folgenden Verfahren durchgeführt:

Vorrichtung: USP-Vorrichtung Typ 1 (Basket, 100 RPM).

Medien: 0,1 N HCl und Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 5,6 bei 37°C. Der pH-Wert des Puffers wurde zum Zeitpunkt von 2 Stunden von 0,1 N HCl auf den pH-Wert 5,6 des Phosphatpuffers umgestellt.

Zeitpunkte: Die Proben wurden nach 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Stunden auf Pseudoephedrin HCl getestet.

Analyse: Auflöseproben wurden gegenüber einem Standardpräparat mit der theoretischen Konzentration bei 100%iger Freisetzung jeder Verbindung auf Pseudoephedrin HCl untersucht. Die Proben wurden unter Verwendung eines HPLC, ausgestattet mit einem Waters® 717 Autoinjector und einem auf eine Wellenlänge von 241 nm eingestellten Waters® 486 UV Detector analysiert. Die mobile Phase wurde mit 55 Prozent Acetonitril und 45 Prozent 18-mM-Kaliumphosphatpuffer hergestellt. Das Einspritzvolumen betrug 50 µl mit einer Laufzeit von etwa 8 Minuten und einem Pumpenfluß von 2,0 ml/min. Die verwendete Säule war eine Zorbax® 300-SCX (4,6 mm × 25 cm).

[0162] [Fig. 2](#) stellt die prozentuale Freisetzung eines Wirkstoffes (Pseudoephedrin HCl) zu Zeit (Stunden) für die Dosierform von Beispiel 1 dar, sowie die prozentuale Freisetzung von Pseudoephedrin HCl zu Zeit (Stunden) für eine handelsüblich beziehbare Dosierform mit sofortiger Freisetzung (Nasal decongestant tablet von CSV Pharmacy, Inc. – Tabelle B). Kurve (a) zeigt die Freisetzung von Pseudoephedrin HCl aus der Dosierform

von Beispiel 1. Kurve (b) zeigt die Freisetzung von Pseudoephedrin HCl aus der Vergleichtablette mit sofortiger Freisetzung. Wie in [Fig. 2](#) dargestellt, wies die Dosierung von Beispiel 1 eine Verzögerung von etwa 3 Stunden bis zum Beginn der Freisetzung des Wirkstoffes auf.

[0163] [Fig. 3](#) stellt die prozentuale Freisetzung eines Wirkstoffes (Pseudoephedrin HCl) zu Zeit (Stunden) für die Dosierform von Beispiel 2 dar, sowie die prozentuale Freisetzung von Pseudoephedrin HCl zu Zeit (Stunden) für eine handelsüblich beziehbare Dosierform mit sofortiger Freisetzung (Sudafed®). Wie in [Fig. 3](#) gezeigt, wies die Dosierform von Beispiel 2 eine Verzögerung von etwa 4 Stunden bis zum Beginn der Freisetzung des Wirkstoffes auf. Kurve (a) zeigt die Freisetzungsrates von Pseudoephedrin HCl der vorliegenden Erfindung. Kurve (b) wurde von den handelsüblichen Dosierformen mit sofortiger Freisetzung der Sudafed®-Tablette (die Pseudoephedrin HCl enthält) gewonnen.

[0164] [Fig. 4](#) stellt die prozentuale Freisetzung eines Wirkstoffes (Ibuprofen) zu Zeit (Stunden) für die Dosierform von Beispiel 3 dar. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, wies die Dosierform von Beispiel 3 eine Verzögerung von etwa 8 Stunden bis zum Beginn der Freisetzung des Wirkstoffes auf.

BEISPIEL 5

[0165] In einem kontinuierlichen Prozeß werden mit einer Vorrichtung, die ein Kompressionsmodul und ein Thermalzyklus-Formungsmodul umfaßt, die über ein Transfergerät wie auf den Seiten 14–16 der ebenfalls abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,939 beschrieben in Reihe verbunden sind, Dosierformen gemäß der Erfindung hergestellt, die einen komprimierten Kern innerhalb eines Formmantels umfassen. Die Mäntel bestehen aus einem fließfähigen Mantelmaterial, das die oben in Tabelle D aufgeführten Inhaltsstoffe umfaßt und in fließfähiger Form wie in Beispiel 3 beschrieben hergestellt ist. Die Kerne bestehen aus den in Tabelle E gezeigten Inhaltsstoffen und sind als Pulver wie in Beispiel 3 beschrieben zubereitet. Die Kerne werden zuerst in einem Kompressionsmodul komprimiert, wie in der ebenfalls abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,509 auf den Seiten 16–27 beschrieben. Das Kompressionsmodul ist eine doppelreihige rotierende Vorrichtung, die einen Füllbereich, einen Eingabebereich, einen Kompressionsbereich, einen Auswurfbereich und einen Reinigungsbereich umfaßt, wie in [Fig. 6](#) der US-Patentanmeldung Nr. 09/966,509 gezeigt. Die Matrizen des Kompressionsmoduls werden mit Hilfe von Vakuum gefüllt, wobei sich in den Wandungsöffnungen jeder Matrize Siebfilter befinden.

[0166] Die Kerne werden über ein Transfergerät vom Kompressionsmodul zum Thermalzyklus-Formungsmodul transportiert. Das Transfergerät weist die Struktur auf, die als 300 in [Fig. 3](#) der ebenfalls abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,414 gezeigt und auf den Seiten 51–57 beschrieben ist. Sie umfaßt mehrere Transfereinheiten **304**, die freitragend an einem Band **312** angebracht sind, wie in [Fig. 68](#) und [69](#) gezeigt. Das Transfergerät rotiert und arbeitet synchron mit dem Kompressions- und dem Thermalzyklus-Formungsmodul, mit denen es verbunden ist. Das Transfergerät **304** umfaßt Halterungen **330** zum Halten der Kerne, während diese das Transfergerät umlaufen.

[0167] Das Thermalzyklus-Formungsmodul weist die allgemeine Anordnung auf, die in [Fig. 3](#) und auf den Seiten 27–51 der ebenfalls abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,497 dargestellt ist, die ein Thermalzyklus-Formungsmodul **200** mit einem Rotor **202** darstellt, um den mehrere Formwerkzeugeinheiten **204** angeordnet sind. Das Thermalzyklus-Formungsmodul enthält ein Reservoir **206** (siehe [Fig. 4](#)) zum Halten des fließfähigen Mantelmaterials. Außerdem ist das Thermalzyklus-Formungsmodul mit einem Temperatursteuerungssystem zum schnellen Aufheizen und Abkühlen der Formwerkzeugeinheiten ausgestattet. [Fig. 55](#) und [56](#) der abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,497 stellen das Temperatursteuerungssystem **600** dar.

[0168] Das Thermalzyklus-Formungsmodul ist von der Art, die in [Fig. 28A](#) der ebenfalls abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,497 gezeigt ist. Die Formwerkzeugeinheiten **204** des Thermalzyklus-Formungsmoduls umfassen obere Formwerkzeuganordnungen **214**, drehbare mittlere Formwerkzeuganordnungen **212** und untere Formwerkzeuganordnungen **210**, wie in [Fig. 28C](#) gezeigt. Die Kerne werden kontinuierlich zu den Formwerkzeuganordnungen transportiert, die sich dann über den Kernen schließen.

[0169] Das Beschichten wird in zwei Schritten durchgeführt, wobei der erste und der zweite Anteil der Mantelanteile getrennt angebracht werden, wie im Flußdiagramm der [Fig. 28B](#) der ebenfalls abhängigen US-Patentanmeldung Nr. 09/966,497 gezeigt. In einem ersten Schritt wird ein erster Anteil fließfähigen Mantelmaterials, das im Reservoir **206** in einen fließfähigen Zustand erhitzt wurde, in die von den geschlossenen Formwerkzeuganordnungen gebildeten Formnester eingespritzt. Die Temperatur des ersten Anteils wird dann abgesenkt und somit dieser Anteil über der Hälfte des Kerns ausgehärtet. Die Formwerkzeuganordnungen öffnen

sich, der mittlere Formaufbau dreht sich, und dann schließen sich die Formwerkzeuganordnungen erneut. In einem zweiten Schritt wird der zweite Anteil des fließfähigen Mantelmaterials, das im Reservoir **206** in einen fließfähigen Zustand erhitzt wurde, in die Formnester eingespritzt. Die Temperatur des zweiten Anteils wird dann abgesenkt und somit dieser Anteil über der anderen Hälfte des Kerns ausgehärtet. Die Formwerkzeuganordnungen öffnen sich und die fertigen Dosierformen werden aus der Vorrichtung ausgeworfen.

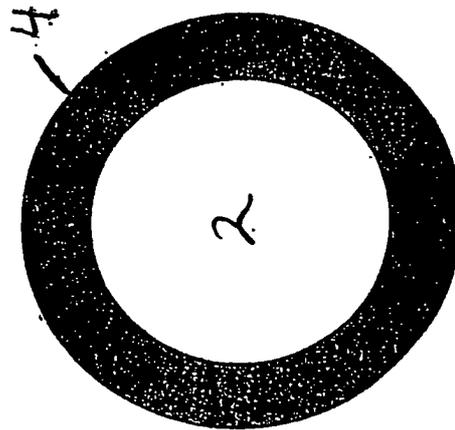
Patentansprüche

1. Dosierform umfassend:
 - a) einen Kern mit mindestens einem aktiven Wirkstoff; und
 - b) einen Formmantel, der den Kern umgibt,wobei eine vorbestimmte zeitliche Verzögerung von mehr als einer Stunde für den Beginn des Auflöses des Wirkstoffes bereitstellt, nachdem die Dosierform mit einem flüssigen Medium in Kontakt gekommen ist, wobei die Verzögerung unabhängig vom pH-Wert des flüssigen Mediums ist und der Formmantel mindestens 50% des Gewichts des Kernes aufweist; wobei der Formmantel eine Dicke von 500 bis 4000 μm aufweist; wobei der Formmantel ein Porenvolumen von weniger als 0,02 cm^3/g im Porendurchmesserbereich von 0,5 bis 5,0 μm aufweist; und wobei der Formmantel mindestens 30 Gewichts-% eines reversiblen Wärmeträgers umfaßt, der aus einer Gruppe aus Polyethylenglykol, Polyethylenoxid und Copolymeren davon und Kombinationen davon gewählt ist.
2. Dosierform nach Anspruch 1, die zusätzlich eine Außenschicht aufweist, die mindestens einen Abschnitt des Formmantels bedeckt und mindestens einen Wirkstoff umfaßt, der mit dem im Kern enthaltenden Wirkstoff identisch sein oder sich von diesem unterscheiden kann.
3. Dosierform nach Anspruch 1, bei welcher der Kern eine komprimierte Tablette ist.
4. Dosierform nach Anspruch 1, bei der der Kern durch Formen hergestellt ist.
5. Dosierform nach Anspruch 1, bei der der Formmantel keine an dem Kern angebrachte Kompressionsschicht ist.
6. Dosierform nach Anspruch 1, bei der der Formmantel durch einen lösungsmittelfreien Formprozeß hergestellt ist.

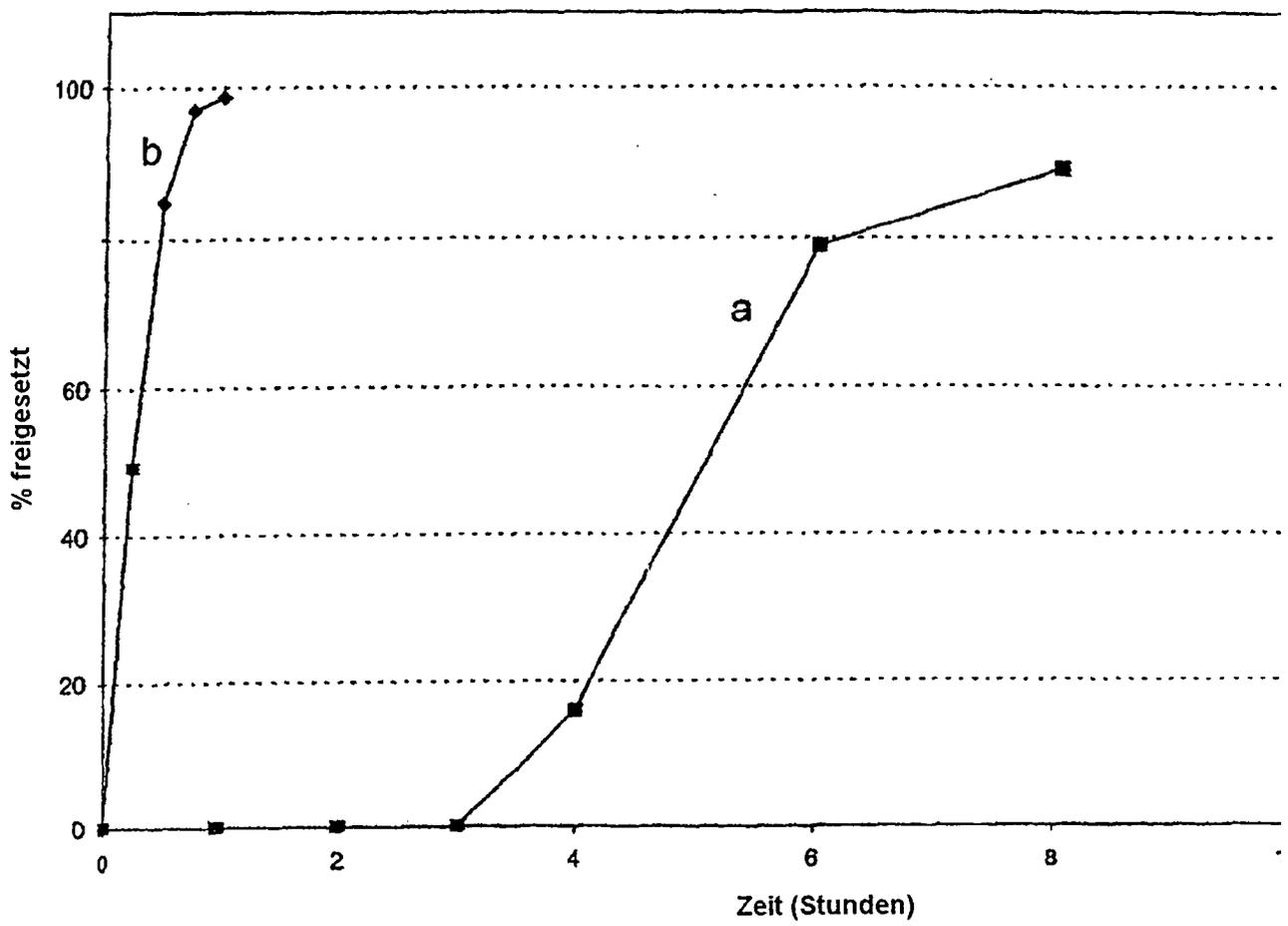
Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

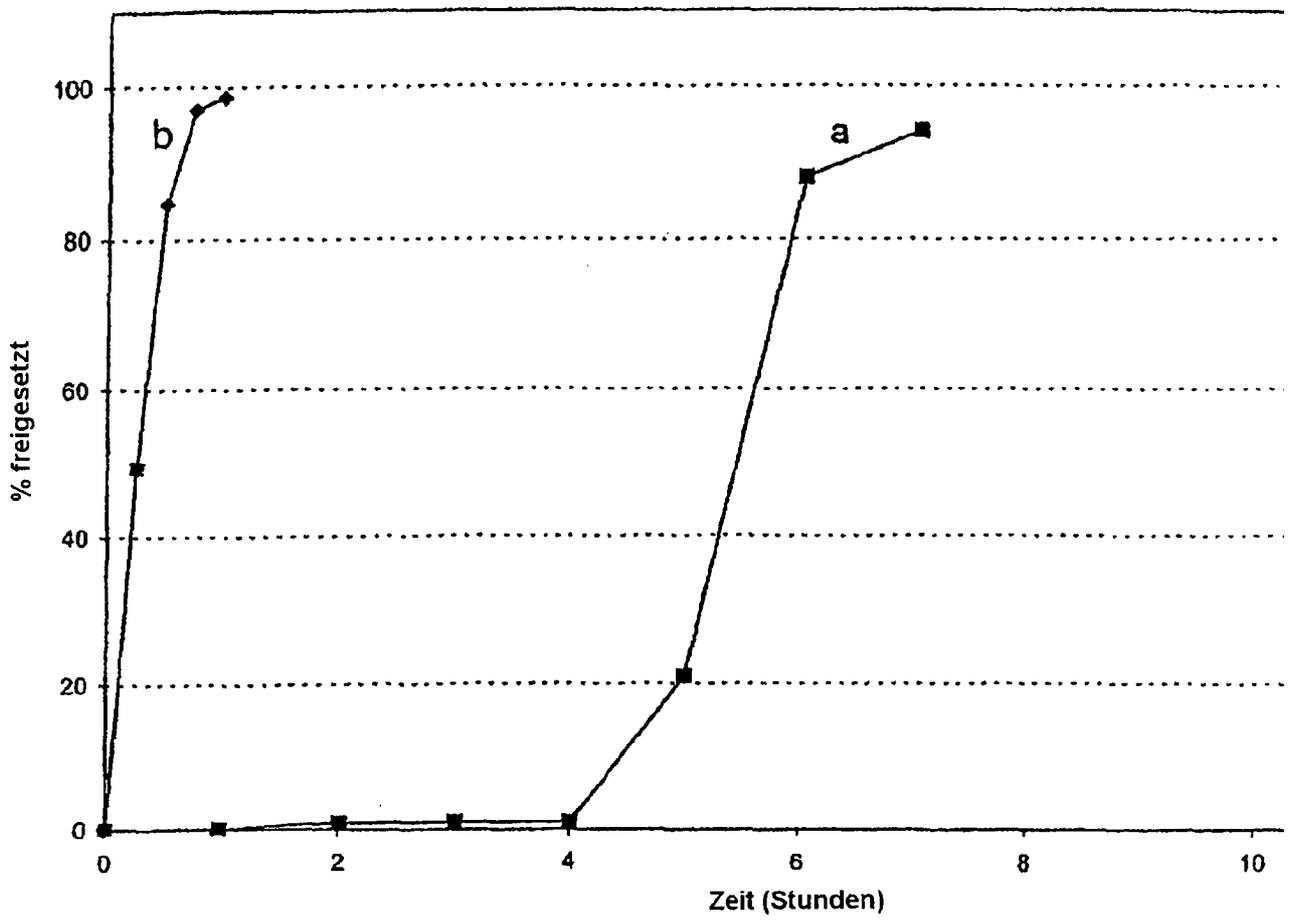
Fig. 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4

