



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 28 085 T2** 2006.04.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 059 916 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 28 085.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/04192**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 908 498.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/044591**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.02.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.12.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.04.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/36** (2006.01)

**B32B 23/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**77133 P**                      **06.03.1998**                      **US**

(73) Patentinhaber:

**Alza Corp., Mountain View, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Berendt und Kollegen, 81667 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**EDGREN, E., David, Los Altos, US; LI, Shu,  
Newark, US; BHATTI, K., Gurdish, Fremont, US;  
WONG, S., Patrick, Burlingame, US; SKLUZACEK,  
R., Robert, Newark, US**

(54) Bezeichnung: **DOSIERUNGSFORM MIT VERLÄNGERTER WIRKSTOFFABGABE**

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**

## TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

**[0001]** Die Erfindung betrifft sowohl eine neuartige als auch eine therapeutisch nützliche Dosierungsform. Die Erfindung betrifft insbesondere eine Dosierungsform, die eine Medikamentendosis mit einem verlängerten und linearen Freisetzungsprofil bei einer erforderlichen Behandlung verabreicht. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Dosierungsform, die eine Medikamentenformulierung umfasst, welche von zwei Wänden mit Formulierung umgeben ist, und Wände, die gemeinsam wirken, um das verlängerte, nicht linear abnehmende Freisetzungsprofil der Medikamentenabgabe zur Verfügung zu stellen.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Um die Wirksamkeit der Medikamententherapie zu verbessern und mögliche systematische Nebenwirkungen zu reduzieren, wurden viele Versuche unternommen, um Medikamente mit einem kontrollierten Profil an menschliche Patienten abzugeben. Der Vorteil von kontrollierten Abgabevorrichtungen ist sowohl in den pharmazeutischen als auch medizinischen Wissenschaften gut bekannt. Die therapeutischen Nutzen von Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung umfassen die pharmakokinetische Möglichkeit, einen vorbestimmten Blutgehalt eines verabreichten Medikaments über einen vergleichsweise langen Zeitraum beizubehalten. Die therapeutischen Nutzen umfassen auch eine gleichzeitige Erhöhung der Patienten-Compliance und eine Verringerung der Anzahl der Medikamentendosen, die an einen Patienten verabreicht werden.

**[0003]** Im Stand der Technik sind Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung verfügbar, die ein Profil der Medikamentenabgaberate zur Verfügung stellen, das zu den blutphysiologischen und chronopharmakologischen Erfordernissen passt, die für die Therapie benötigt werden. Eine osmotische Dosierungsform zur Abgabe verschiedener Medikamente an die Einsatzumgebung eines Patienten findet sich beispielsweise im US-Patent Nr. 3 845 770, erteilt an die Patentinhaber Theeuwes und Higuchi, und im US-Patent Nr. 3 916 899, erteilt an dieselben Patentinhaber. Die in diesen Patenten beschriebenen Dosierungsformen werden so hergestellt, dass sie eine Wand umfassen, die eine Kammer umgibt, die ein Medikament und einen Ausgang in der Wand zur Abgabe des Medikaments an einen Patienten umfasst. In den US-Patenten Nrn. 4 008 719; 4 014 334; 4 058 122; 4 116 241 und 4 160 452 machten die Patentinhaber Theeuwes und Ayer Dosierungsformen verfügbar, die eine Innen- und eine Außenwand aus Poly(celluloseacrylat) zur Abgabe einer Medikamentendosis an einen Patienten, der diese benötigt, umfassen.

**[0004]** Die Entwicklung des Standes der Technik der Dosierungsformen zeigt, dass es einen großen Bedarf an einer neuartigen und nützlichen Dosierungsform gibt, die in der Wissenschaft der Dosierungsformen einen unerwarteten Fortschritt bereitstellt. Beispielsweise fehlt den Dosierungsformen aus dem Stand der Technik gegenwärtig die Fähigkeit, einen unangenehmen Geschmack zu maskieren; sie konnten die Stabilität einer Medikamentenformulierung nicht beibehalten, und die Dosierungsformen schützten ein Medikament nicht vor Oxidation. Außerdem führte die Medikamentenformulierung in der Dosierungsform dazu, dass das Medikamentenfreisetzungsprofil mit der Zeit abnahm, wodurch eine nichttherapeutische Dosis des Medikaments verabreicht wurde. Die Wände der Dosierungsformen, die dem Magen-Darm-Trakt ausgesetzt waren, waren lipophil, sie absorbierten endogene Fette und zeigten in der Folge eine Abnahme der strukturellen Integrität, was sich durch Sprünge und Risse in der Wand zeigte. Darüber hinaus wirkten die Dosierungsform der Wand und die Medikamentenformulierungen nicht zusammen, um ein kontrolliertes, lineares Medikamentenabgabeprofil über einen verlängerten Zeitraum bereitzustellen. Auch wurden die Dosierungsformen aus dem Stand der Technik mit wasserauslaugbaren Komponenten in der Membran formuliert, um die Abgaberate des Medikaments zu kontrollieren, wobei die wasserauslaugbaren Komponenten aus der Membran entgegen der Richtung des osmotischen Wasserflusses diffundierten, was die Reproduzierbarkeit und die Kontrolle der Abgabemuster schwierig machte, wie im US-Patent Nr. 5 160 744 ersichtlich.

**[0005]** EP 0649657A beschreibt die Verwendung eines nicht-steroidalen Antirheumatikums zusammen mit einem Opioid-Analgetikum bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Arthritis.

**[0006]** EP-A-0649657 beschreibt ein Medikament zur Behandlung von Arthritis, das Morphin und Ibuprofen zusammen mit einem pharmazeutischen Träger umfasst.

**[0007]** EP-A-0068838 beschreibt eine Zusammensetzung, die Ibuprofen oder Fluriprofen und Morphinsulfat mit Lactose, Maisstärke und Magnesiumstearat als pharmazeutisch geeignetem Träger umfasst.

**[0008]** Aus der obigen Darstellung wird klar, dass ein lang anhaltender Bedarf an einer Dosierungsform existiert, die eine Wandstruktur und eine Medikamentenformulierung umfasst, die zur oralen Verabreichung eines Medikaments mit einem kontrollierten und verzögerten Medikamentenabgabeprofil mit der Zeit zusammenwirken. Es besteht ein Bedarf an einer Dosierungsform zur Verabreichung eines Medikaments mit einem linearen Profil zur Behandlung von Infektionskrankheiten, Atemwegserkrankungen, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Blutes und der Milz, des Verdauungssystems, von Stoffwechselstörungen, des endokrinen Systems, des Urogenitaltrakts, von sexuell übertragenen Krankheiten, des Nervensystems, des Bewegungsapparats, von psychiatrischen Störungen und zur symptomatischen Behandlung. Es wird eine Dosierungsform benötigt, um die Dosis-ausschüttenden Formen mit sofortiger Freisetzung zu ersetzen, die drei- oder viermal täglich verabreicht werden. Es gibt ernsthafte Gründe für die Suche nach einer Dosierungsform, die die Dosierungsformen mit sofortiger Freisetzung ersetzt, einschließlich einer Möglichkeit zur Reduzierung von Peak-Blutgehalten, denen ein scharfer Abfall der Blutgehalte folgt, einer Möglichkeit zur Verringerung von Nebenwirkungen, einer Möglichkeit zur Herstellung der strukturellen Integrität der Dosierungsform und einer Möglichkeit zur Verringerung der Zahl von Lösungsmitteln, die für die Herstellung der Dosierungsform verwendet werden.

#### GEGENSTÄNDE DER ERFINDUNG

**[0009]** Im Hinblick auf die obige Darstellung ist es somit ein direkter Gegenstand dieser Erfindung, eine sowohl neuartige als auch nützliche Dosierungsform bereitzustellen, die die Nachteile aus dem Stand der Technik überwindet.

**[0010]** Ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, einen lang anhaltenden Bedarf zu decken, indem eine Dosierungsform bereitgestellt wird, die ein Medikament mit einem linearen Profil über einen Zeitraum verabreicht.

**[0011]** Ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die eine Formulierung aus einem Medikament und einer ersten und zweiten Wand umfasst, wobei die Formulierung und die Wände zusammenwirken, um ein Medikament mit einer linearen Rate über einen verlängerten Zeitraum abzugeben.

**[0012]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die eine Innenwand und eine Außenwand umfasst, wobei die Außenwand die Innenwand vor der Umgebung des Magen-Darm-Trakts schützt.

**[0013]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Doppelschichtwand, die ihre physikalische und chemische Integrität während der Verabreichung des Medikaments beibehält.

**[0014]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die nach Standard-Herstellungsverfahren als osmotische Medikamentenabgabevorrichtung in Größen, Formen und Strukturen hergestellt wird, die einen Fortschritt im Stand der Medikamentenabgabe darstellen.

**[0015]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die eine äußere, bioschützende Wand umfasst, die die Dosierungsform vor Beschädigung und/oder Zerstörung in einer Magen-Darm-Umgebung schützt.

**[0016]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die Ethylcellulose und eine Hydroxyalkylcellulose-Wand umfasst, die aus einem einzelnen Lösungsmittelsystem gebildet wird.

**[0017]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform mit einer Innenwand, die eine Ethylcellulose und eine Hydroxypropylalkylcellulose umfasst, geschützt durch eine Außenwand, die ein Poly(celluloseacrylat) und andere wandbildende Bestandteile umfasst.

**[0018]** Ein anderer Gegenstand ist die Bereitstellung einer Dosierungsform mit einer Innenwand, die ein hydrophobes Polymer umfasst, das im Verdauungssystem unlöslich ist, und ein hydrophiles Polymer, das im Verdauungssystem löslich ist, wobei sich letzteres Polymer aus der Wand löst und dadurch die Porosität und den Flüssigkeitsfluss der Wand erhöht.

**[0019]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung eines Transportmechanismus, bei dem wasserlösliche Flussverstärker in der Innenwand während des Betriebs der Dosierungsform durch Diffusion

aus der Wand in die gleiche Richtung wie der osmotische Wasserfluss transportiert werden, der durch die Doppelschichtwand läuft. Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform mit einer nahtlosen Innenwand, die eine Formulierung mit einem Medikament umgibt, sowie einer nahtlosen Außenwand, die die Innenwand umgibt, wobei die Doppelwände ein Aufweichen im Magen-Darm-Trakt verhindern und gleichzeitig die strukturelle Integrität der Dosierungsform beibehalten.

**[0020]** Andere Gegenstände, Merkmale, Aspekte und Vorteile der Erfindung werden Fachleuten auf dem Medikamentenabgabebereich aus der folgenden genauen Beschreibung im Zusammenhang mit den Zeichnungen und den anhängigen Ansprüchen offensichtlich werden.

**[0021]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Dosierungsform zur Verfügung gestellt, umfassend eine Medikamentenzusammensetzung, eine expandierbare Zusammensetzung, eine Innenwand im Kontakt mit beiden Zusammensetzungen, umfassend eine Ethylcellulose und eine Hydroxypropylcellulose, und eine Außenwand in Zusammensetzung mit der Innenwand, umfassend ein Celluloseacrylat, mit der Ausnahme

einer Dosierungsform, die folgendermaßen hergestellt wird: 2,4 g Oxybutyninhydrochlorid, 42,6 g Mannit und 194,8 g Polyethylenoxid mit einem Gewichtsmittel der Molmasse von 100 000 werden 10 Minuten lang in einem 200 ml-Becherglas trocken gemischt, wobei 10 Minuten lang mit einem Spatel aus rostfreiem Stahl gemischt wird; anschließend wird die trocken gemischte Medikamentenzusammensetzung mit 200 mg Magnesiumstearat gemischt, und die gemischten Bestandteile werden gründlich gemischt, um eine homogene Medikamentenzusammensetzung zu bilden; die trocken gemischte Medikamentenzusammensetzung wird zu einer einschichtigen Tablette gepresst; 150 mg der Medikamentenzusammensetzung werden unter einem Druck von zwei Tonnen zu einer runden Standardtablette von 7,14 mm (9/32 inch) Durchmesser gepresst, um eine Zusammensetzung bereitzustellen, die das Medikament und das Polyethylenoxid umfasst;

die Tabletten werden in eine Tablettenbeschichtungsmaschine überführt, wo sie zunächst mit einer Lösung von Ethylcellulose mit einem Gewichtsmittel der Molmasse von 158 000 und Hydroxypropylcellulose mit einem Zahlenmittel der Molmasse von 85 000 in einem Lösungsmittel aus Ethanol und Wasser sprühbeschichtet werden; wobei das Prozentverhältnis von Ethylcellulose zu Hydroxypropylcellulose 55 zu 45 beträgt; die Beschichtungslösung wird auf die Tabletten gesprüht, um die erste Schicht bis zu einer Dicke von 0,127 mm (5 mils) aufzubringen; die Tabletten werden mit einer 0,05 mm (2 mils) dicken zweiten Schicht aus Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 38,5% und einem Gewichtsmittel der Molmasse von 40 000 und Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 400, gelöst in Aceton, beschichtet, um die zweite Schicht zu bilden; wobei das Prozentverhältnis von Celluloseacetat zu Polyethylenglycol 70 zu 30 beträgt; die doppelt beschichteten Dosierungsformen werden bei 25°C an Luft getrocknet, und ein Durchgang wird durch die Doppelschichten gebohrt, um die Medikamentenzusammensetzung mit der Außenseite der Dosierungsformen zu verbinden;

einer osmotischen Dosierungsform mit einer zweiten Bioschutzschicht, die 75 mg des antiarrhythmischen Medikaments Encainidhydrochlorid mit einer kontrollierten Rate abgibt, und die folgendermaßen hergestellt wird: 500 g des Medikaments, 233,8 g Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 200 000 g pro Mol, 233,8 g Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 300 000 g pro Mol und 30 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Methoxylgehalt von 29 Gewichtsprozent, einem Hydroxypropylgehalt von 10 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 11 300 g pro Mol, wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl (wires per inch (25,4 mm)) 40 gegeben; das getrocknete Pulver wurde 5 Minuten lang verwirbelt; zum trockenen Gemisch wurde langsam unter Rühren in einem Planetenmischer wasserfreies Ethanol zugegeben, bis sich eine feuchte Masse gebildet hatte; die feuchte Masse wurde dann durch ein Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben, wodurch ein Granulat gebildet wurde, das über Nacht bei Normalbedingungen getrocknet wurde; nach dem Trocknen wurde das Granulat erneut durch das Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben; 2,5 g Magnesiumstearat, das vorher durch ein Sieb mit der Maschenzahl 60 gegeben worden war, wurden zwei Minuten lang in einem V-Mischer mit dem Granulat verwirbelt, um ein Medikamentenschichtgranulat zu bilden;

687,5 g Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 7 Millionen g pro Mol; 200 g Natriumchlorid, 50 g Hydroxypropylmethylcellulose wie in der Formulierung der Medikamentenschicht, 50 g vernetzte Polyacrylsäure und 10 g Eisen(III)oxid wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl 40 gegeben und fünf Minuten lang trocken vermisch; das erhaltene trockene Gemisch wurde mit wasserfreiem Ethylalkohol angefeuchtet und in ein Granulat umgewandelt; 2,5 g Magnesiumstearat, das durch ein Sieb mit der Maschenzahl 60 gegeben worden war, wurde mit dem Gemisch verwirbelt, um die Ausstoßschicht zu bilden;

Tablettenkerne der Dosierungsform wurden hergestellt durch getrenntes Zuführen der Zusammensetzungen in eine Doppelschichttablettendruckpresse, ausgestattet mit einer bikonkaven, runden 8,73 mm (11/32 inch)-Standard-Tablettenformdüse; die Granulate wurden aus individuellen Einfülltrichtern in die Maschine zugeführt; die Medikamentenschichtzusammensetzung wurde zuerst zugeführt und vorher leicht gedrückt, um eine leicht gepresste Masse von 165 mg Gewicht pro Haltepunkt zu bilden; die Ausstoßschichtzusammensetzung mit 80 mg Gewicht wurde dann mit einer endgültigen Druckkraft von etwa 2 Tonnen auf die Ausstoßschichtzusammen-

setzung gepresst, wodurch die doppelschichtige Tablette gebildet wurde; jeder Kern enthielt eine Dosiseinheit von 75 mg Encainidhydrochlorid;

eine Charge dieser Doppelschichttabletten wurde in eine Tablettenbeschichtungsmaschine überführt, wo sie mit einer Lösung aus 64 g Ethylcellulose mit einer Molmasse von 220 000 g pro Mol und einem Ethoxygehalt von 48,0-49,5 Gewichtsprozent, 18 g Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 60 000 g pro Mol und einer molaren Substitution von drei, und 18 g Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 3350 g pro Mol sprühbeschichtet wurden; diese Zusammensetzung wurde in einem Gemisch aus 2400 g wasserfreiem Ethanol und 120 g destilliertem Wasser aufgelöst; die Lösung wurde in einem Strom warmer, trockener Luft gesprüht, bis ein Trockenüberzugsgewicht von 37 Millig auf jedem der Doppelschichtkerne abgeschieden war; dieser Überzug wird als erste Schicht oder Innenschicht der Dosierungsform bezeichnet; dann wurde mittels Laser eine Abgabeöffnung mit einem Durchmesser von 0,635 mm auf der Medikamentenschichtseite in das Zentrum der Tablette gebohrt;

500 g der mit dem ersten Überzug beschichteten Dosierungsformen wurden mit einer dünnen Bioschutzschicht, dem zweiten Überzug, überzogen; die Bioschutzschicht wurde folgendermaßen aufgebracht: 9,6 g Polyoxyethylen-20-sorbitantristearat, Tween 65 – auch bekannt als Polysorbitat 65, erhältlich von ICI Industries, Inc., 86,4 g Triacetin (Tween 65) wurden unter Erwärmen und Rühren in 3040 ml destilliertem Wasser dispergiert; 86,4 g Triacetin wurden dann in diesem Gemisch aufgelöst; 64 g Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 40 000 g pro Mol, das vorher in einer Luftstrahlmühle auf eine nominelle Partikelgröße von 3-5 Mikrometer mikronisiert worden war, wurden unter kontinuierlichem Rühren in dem Gemisch dispergiert; die Charge von Kernen wurde in einen Wirbelschichtbeschichter gegeben, und die wässrige Dispersion wurde in einem warmen Luftstrom auf das Bett aus Tabletten aufgetragen, bis ein Überzugsgewicht von 20 mg oder eine Überzugsdicke von ungefähr 0,05 mm (2 mils) aufgetragen war; dieser Überzug wurde als zweite oder Außenschicht bezeichnet;

einer osmotischen Dosierungsform mit einer zweiten Bioschutzschicht, die das Nasenabschwellmittel Pseudoephedrinhydrochlorid abgibt, und die folgendermaßen hergestellt wird: 715,4 g des Medikaments, 99,6 g Natriumchlorid, 30,0 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Hydroxypropylgehalt von 8 Gewichtsprozent, einem Methoxygehalt von 22 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 132 500 g pro Mol; 100,0 g mikrokristalline Cellulose und 50,0 g Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 10 000 g pro Mol wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl 40 gegeben und anschließend 10 Minuten lang verwirbelt; wasserfreier Ethylalkohol wurde unter Rühren zu dem vermischten Pulver zugegeben, bis sich eine einheitliche feuchte Masse gebildet hatte; diese Masse wurde durch ein Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben, wodurch ein Granulat gebildet wurde, das 24 Stunden lang bei 50 Grad Celsius in Gebläseluft getrocknet wurde; das trockene Granulat wurde erneut durch das Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben; 5 g Magnesiumstearat wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl 80 gegeben und dann 2 Minuten lang mit dem Granulat verwirbelt; das erhaltene Granulat wurde einer Tablettenpresse zugeführt, die mit einem runden, konkaven 9,53 mm (3/8 inch)-Standard-Stanzwerkzeug ausgestattet war; das Granulat wurde mit einem Druck von 2 Tonnen gepresst, wodurch Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 252 mg erhalten wurden; jede Tablette enthielt eine Dosiseinheit von 180 mg Medikament; die erhaltenen Tabletten wurden mit einer 0,127 mm (5 mils)-Schicht aus 66 Teilen Ethylcellulose mit einem Ethoxygehalt von 48,0-49,5 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 220 000 g pro Mol, 29 Teilen Hydroxypropylcellulose mit einer molaren Substitution von drei und einer Molmasse von 60 000 g pro Mol, und 5 Teilen Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 3350 g pro Mol beschichtet; dieser Überzug wurde als erste oder Innenschicht bezeichnet; vier Abgabeöffnungen wurden in die Schichten gebohrt; jede Öffnung hatte einen Durchmesser von 0,508 mm (20 mils); zwei Öffnungen waren in der Nähe des Zentrums von beiden Seiten angeordnet;

die Dosierungsformen, die mit einer ersten Schicht beschichtet waren und ohne Abgabeöffnungen hergestellt wurden, wurden mit einer bioschützenden zweiten Schicht überzogen; der bioschützende zweite Überzug bestand aus 0,05 mm (2 mils) aus 40 Teilen mikronisiertem Celluloseacetat, 44 Teilen Triacetin, 10 Teilen Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 400 g pro Mol und 6 Teilen des Tensids Polysorbitat 65; vier Abgabeöffnungen durch die Schichten werden gebildet.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0022]** In den Zeichnungen, die nicht maßstabsgetreu gezeichnet sind, aber die verschiedenen Herstellungsweisen der Erfindung veranschaulichen sollen, sind die Figuren wie folgt:

**[0023]** [Fig. 1](#) ist eine Gesamtansicht einer Dosierungsform gemäß dieser Erfindung, die konstruiert, geformt und geeignet ist zur oralen Verabreichung eines Medikaments mit einer kontrollierten Rate über einen verlängerten Zeitraum an einen menschlichen Patienten, der eine Medikamententherapie benötigt.

**[0024]** [Fig. 2](#) ist eine Gesamtansicht der Dosierungsform aus [Fig. 1](#) als Schnittbild, das eine Dosierungsform

zeigt, die durch diese Erfindung zur Verfügung gestellt wird, und eine pharmazeutisch geeignete Medikamentenzusammensetzung in einem inneren Gehäuse umfasst, das von einer Innen- und Außenwand umgeben ist.

**[0025]** [Fig. 3](#) ist eine geöffnete Ansicht von [Fig. 1](#) und zeigt eine Dosierungsform mit einer Medikamentenzusammensetzung und einer separaten, aber anfänglich damit in Kontakt stehenden Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung, umfassend eine Vorrichtung zum Ausstoßen der Medikamentenzusammensetzung aus der Dosierungsform, wobei beide Zusammensetzungen von einer Innenwand und einer Außenwand umgeben sind.

**[0026]** [Fig. 4](#) ist eine geöffnete Ansicht der Dosierungsform aus [Fig. 1](#) und zeigt die Dosierungsform beim Betrieb, wie ein flüssigkeitsempfindlicher Porenbildner anfängt, sich aufzulösen, und aus der ersten Wand herausgelöst wird, um die Porosität der Innenwand zu erhöhen, während gleichzeitig die physikalische und chemische Integrität der Außenwand beibehalten wird.

**[0027]** [Fig. 5](#) zeigt ein Diagramm der Auflösung von verschiedenen Porenbildnern der Innenwand als Funktion des osmotischen Drucks.

**[0028]** Die [Fig. 6](#), [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) zeigen Freisetzungsmuster und Vergleichs-Freisetzungsmuster aus Dosierungsformen mit unterschiedlichen Beschichtungszusammensetzungen.

**[0029]** In den Figuren und in der Beschreibung sind gleiche Teile und gleiche Bestandteile durch gleiche Nummern gekennzeichnet. Die Begriffe, die früher in der Beschreibung und in der Beschreibung der Figuren sowie in deren Ausführungsformen erscheinen, werden in der Beschreibung genauer beschrieben.

#### GENAUE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0030]** Im Hinblick auf die Figuren im Detail, wobei die Figuren Beispiele einer Dosierungsform und Medikamentenzusammensetzung dieser Erfindung darstellen, und wobei die Beispiele die Erfindung nicht einschränken sollen, ist ein Beispiel einer Dosierungsform in [Fig. 1](#) gezeigt. [Fig. 1](#) zeigt eine Dosierungsform **10**, die ein Körperelement **11** mit einer Außenwand **12** umfasst. Die Außenwand **12** umgibt die Innenwand und eine innere Kammer, die in [Fig. 1](#) nicht zu sehen ist. Die Dosierungsform **10** umfasst mindestens einen Ausgang **13**, der die äußere Umgebung, wie beispielsweise den Magen-Darm-Trakt eines menschlichen Patienten, mit dem Inneren der Dosierungsform verbindet.

**[0031]** Die Dosierungsform **10** aus [Fig. 2](#) veranschaulicht eine Dosierungsform, die Abgabekinetiken mit kontrollierter Freisetzung besitzt. Die Dosierungsform gibt ein Medikament oder ein Medikament und dessen pharmazeutisch geeignetes Salz an einen Patienten ab, der eine Medikamententherapie benötigt. Der Ausdruck "kontrollierte Freisetzung" bedeutet, dass die Dosierungsform eine lineare Medikamentenfreisetzung mit der Zeit oder eine Abgaberate nullter Ordnung des Medikaments bereitstellt. Die Dosierungsform **10** kontrolliert oder bestimmt die Abgabe des Medikaments **14**, dargestellt durch Punkte **14**, aus einem Innenraum oder einer Kammer **15**. Die Dosierungsform **10** gibt das Medikament **14** mit einer gemessenen Rate pro Zeiteinheit über einen verlängerten oder verzögerten Freisetzungszeitraum von sechs Stunden bis vierundzwanzig Stunden ab.

**[0032]** Die Dosierungsformen gemäß dieser Erfindung sind nützlich zur Erzeugung von therapeutischen Medikamentengehalten im Blut, einschließlich Plasma, zur Therapie. Wie aus den anhängigen Figuren ersichtlich ist, umfasst die Dosierungsform die Form einer Dosierungstablette und kann die Form einer Kapsel oder einer buccalen oder einer sublingualen Dosierungsform umfassen. Die Dosierungsform **10** dieser Erfindung mit verzögerter Freisetzung stellt eine verlängerte und kontinuierliche Abgabe zur Verfügung, die größer ist als bei herkömmlichen, nicht-kontrollierten Tabletten oder bei Tabletten mit nicht-kontrollierter und nicht-verzögerter Freisetzung und/oder Kapseln, die eine Dosisausschüttung des Medikaments zeigen.

**[0033]** Die Dosierungsform **10** aus [Fig. 2](#) umfasst eine Außenwand **12**, die die Kammer **15** umgibt. Die Außenwand **12** umfasst insgesamt oder mindestens teilweise eine semipermeable Zusammensetzung. Die semipermeable Zusammensetzung ist permeabel gegenüber dem Durchgang einer wässrigen oder wässrig-biologischen Flüssigkeit, die im Magen-Darm-Trakt vorliegt, und die Wand **12** ist undurchlässig gegenüber dem Durchgang des Medikaments **14**. Die Wand **12** ist nicht-toxisch und behält ihre physikalische und chemische Integrität während des Abgabezeitraums des Medikaments **14** bei. Der Ausdruck "behält ihre physikalische und chemische Integrität bei" bedeutet, dass die Wand **12** ihre Struktur nicht verliert und dass sie während der Abgabe des Medikaments **14** keine chemische Veränderung erfährt.

**[0034]** Die Wand **12** hat eine Zusammensetzung, die ein Tier, einen Menschen oder Komponenten in der Dosierungsform nicht nachteilig beeinflusst. Zusammensetzungen zur Bildung der Wand **12** umfassen in einer Ausführungsform ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Celluloseesterpolymer, einem Celluloseetherpolymer und einem Celluloseesteretherpolymer besteht. Diese Cellulosepolymere haben einen Substitutionsgrad, S.G., an der Anhydroglucoseeinheit von mehr als 0 bis einschließlich 3. "Substitutionsgrad" bedeutet die mittlere Zahl von Hydroxylgruppen, die ursprünglich an der Anhydroglucoseeinheit, die das Cellulosepolymer bildet, vorhanden waren, und durch eine substituierende Gruppe ersetzt sind. Beispielhafte Polymere für die Wand **12** umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Celluloseacrylat, Cellulosediacrylat, Cellulosetriacylat, Celluloseacetat, Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Mono-, Di- und Tricellulosealkanylaten, und Mono-, Di- und Tricellulosealkinylaten besteht. Beispielhafte Polymere umfassen Celluloseacetat mit einem S.G. von bis zu 1 und einem Acetylgehalt von bis zu 31 Gew.-%; Celluloseacetat mit einem S.G. von 1 bis 2 und einem Acetylgehalt von 21 bis 35%; Celluloseacetat mit einem S.G. von 2 bis 3 und einem Acetylgehalt von 35 bis 44,8% und ähnliche. Noch speziellere Cellulosepolymere umfassen Cellulosepropionat mit einem S.G. von 1,8, einem Propylgehalt von 39,2 bis 45% und einem Hydroxylgehalt von 2,8 bis 5,4%; Celluloseacetatbutyrat mit einem S.G. von 1,8, einem Acetylgehalt von 13 bis 15% und einem Butyrylgehalt von 17% bis 53% und einem Hydroxylgehalt von 0,5 bis 4,7%, Cellulosetriacetate mit einem S.G. von 2,9 bis 3, wie beispielsweise Cellulosetrivalerat, Cellulosetrilaurat, Cellulosetripalmitat, Cellulosetrisuccinat und Cellulosetrioctanoat; Cellulosediacrylate mit einem S.G. von 2,2 bis 2,6, wie beispielsweise Cellulosedisuccinat, Cellulosedipalmitat, Cellulosedioctanoat, Cellulosedipentanoat, Co-Ester von Cellulose, wie beispielsweise Celluloseacetatbutyrat und Celluloseacetatpropionat und Mischungen der oben Genannten.

**[0035]** Weitere semipermeable Polymere umfassen Acetaldehyddimethylcelluloseacetat; Celluloseacetatethylcarbammat; Celluloseacetatmethylcarbammat; Cellulosediacetatpropylcarbammat; Celluloseacetatdiethylaminoacetat; Ethylacrylat-Methylmethacrylat; semipermeables Polyamid; semipermeables Polyurethan; semipermeables sulfoniertes Polystyrol; semipermeables vernetztes, selektives Polymer, gebildet durch gemeinsame Fällung eines Polyanions und Polykations, wie beschrieben in den US-Patenten Nrn. 3 173 876; 3 276 586; 3 541 005; 3 541 006 und 3 546 876; semipermeable Polymere, wie veröffentlicht von Loeb und Sourirajan im US-Patent Nr. 3 133 132; semipermeable, leicht vernetzte Polystyrole; semipermeables, vernetztes Poly(natriumstyrolsulfonat); semipermeables, vernetztes Poly(vinylbenzyltrimethylammoniumchlorid); und semipermeable Polymere mit einer Flüssigkeitspermeabilität im Bereich von  $2,5 \times 10^{-8}$  bis  $5 \times 10^2$  (cm<sup>2</sup>/h-atm), ausgedrückt als Atmosphäre der hydrostatischen oder osmotischen Druckdifferenz über der semipermeablen Außenwand **12**. Die Polymere sind aus dem Stand der Polymertechnik in den US-Patenten Nrn. 3 845 770; 3 916 899 und 4 160 020; und im Handbook of Common Polymers von Scott, J.R., und Roff, W.J. 1971, CRC Press, Cleveland, OH, bekannt. In einer gegenwärtigen Herstellung kann die Wand **12** aus einem im wesentlichen einzelnen Lösungsmittelsystem, wie beispielsweise Aceton, wenn sie aus einer Lösung beschichtet wird, oder aus Wasser, wenn sie als Dispersion beschichtet wird, beschichtet werden.

**[0036]** Die Dosierungsform **10** umfasst eine Innenwand **16**. Die Innenwand **16** zeigt zur Kammer **15** und zur Außenwand **12**. Die Außenwand **12** umfasst eine Fläche, die zur Einsatzumgebung zeigt. Die Innenwand **16** umfasst eine Zusammensetzung aus einer Mischung von 40 bis 99 Gew.-% Ethylcellulose und 1 bis 60 Gew.-% Hydroxyalkylcellulose, wobei das Gesamtgewicht der Zusammensetzungsmischung gleich 100 Gew.-% ist. Die für die Innenwand verwendete Ethylcellulose ist nicht-toxisch, unlöslich in Wasser und unlöslich in Magen-Darm-Flüssigkeit. Die Ethylcellulose-Innenwand wird aus einer einzelnen wasserfreien Lösung oder aus einer Dispersion beschichtet, die das einzelne Lösungsmittel Wasser umfasst. Die für den Zweck dieser Erfindung verwendete Ethylcellulose umfasst einen Ethoxygehalt von 15 bis 60 Gew.-%, eine Viskosität von 4 bis 200 Centipoise oder höher, und ein Gewichtsmittel der Molmasse von 5000 bis 1 250 000. Die Hydroxyalkylcellulose umfasst ein Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, dargestellt beispielsweise durch Hydroxypropylcellulose. Die Hydroxypropylcellulose wird homogen mit der Ethylcellulose gemischt, und ist durch die Wellenlinie **17** in der Innenwand **16** gekennzeichnet. Die Hydroxypropylcellulose **17** in der Innenwand **16** umfasst ein Gewichtsmittel der Molmasse von 7500 bis 1 500 000, und sie ist in Wasser unterhalb von 40°C und in Ethylalkohol löslich, und zeigt eine Löslichkeit in Wasser, die gegenüber osmotischem Druck oder Ionenstärke empfindlich ist.

**[0037]** Die Innenwand **16**, die Hydroxypropylcellulose umfasst, stellt für diese Erfindung unerwartete Eigenschaften bereit. Beispielsweise ist Ethylcellulose hydrophob, und somit ist ihre Flüssigkeitsdurchlässigkeit niedrig, was einen ausreichenden Wasserfluss daran hindert, die Wand **16** zu passieren, um so einen weiten Bereich von Abgaberaten zur Verfügung zu stellen. Diese Erfindung verstärkt die Flüssigkeitsdurchlässigkeit der Wand **16** durch Mischen mit einem hydrophilen Flüssigkeitsflussverstärker, der als Porenbildner in der ersten Ethylcellulosewand wirkt. Der hydrophile Verstärker erhöht die Durchlässigkeit der Ethylcellulosewand, da er sich auflöst und/oder daraus ausgelaugt wird, um flüssigkeitskontrollierende Poren bereitzustellen. Wenn

jedoch die Dosierungsform mit einer einzelnen Wand hergestellt wird, die eine Zusammensetzung aus Ethylcellulose und Hydroxypropylcellulose umfasst, ermöglichen es die Poren, wenn sie gebildet werden, Lipiden, die im Magen-Darm-Trakt vorhanden sind, in diese ungeschützte Wand absorbiert zu werden, was zu einer unakzeptablen Veränderung in dieser ungeschützten einzelnen Wand führt. D.h., dass die hydrophoben Lipide bewirken, dass die ungeschützte Wand weich, schlaff und dehnbar wird, da die Lipide als Weichmacher in der Ethylcellulose wirken. Das Vorliegen der absorbierten Lipide bewirkt, dass die poröse Wand wieder hydrophob wird, wodurch die gewünschten Wirkungen des hydrophilen Flussverstärkers umgekehrt werden. Durch Bereitstellen einer Außenwand, die ein Celluloseacrylat umfasst, wurde in der vorliegenden Erfindung unerwarteterweise festgestellt, dass die Außenwand die Lipide des Magen-Darm-Trakts fernhält und sie daran hindert, mit der Innenwand in Kontakt zu kommen und diese zu erreichen. Die Doppelschichtwand aus innen Ethylcellulose-Hydroxypropylcellulose und außen Celluloseacrylat ermöglicht einen weiten Bereich von niedrigen bis hohen Flüssen. Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass jede Wand aus einem einzelnen Lösungsmittel beschichtet werden kann, um reproduzierbare Innen- und Außenwände mit reproduzierbarer Permeabilität und mechanischen Eigenschaften bereitzustellen.

**[0038]** In [Fig. 2](#) umfasst die Innenkammer **15** eine einzelne homogene Zusammensetzung. Die Kammer **15** umfasst das therapeutische Mittel **14**, dargestellt durch Punkte. Wie hier verwendet, umfasst der Begriff "therapeutisches Mittel" Arzneimittel oder Medikamente, Nährstoffe, Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel und andere nützliche Mittel, die eine therapeutische oder nützliche Wirkung an Tiere, einschließlich warmblütigen Tieren, Menschen, Hoftieren und Zootieren zur Verfügung stellen. Beispiele für die Medikamente **14** umfassen ein Opioid-Analgetikum, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridne, Benzylmorphinbezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Cyclazocin, Desomorphin, Dextromoramide, Dezocin, Diampromid, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Diepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazon, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Propylmorphin, Etonitazen, Fentanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroenitabas, Hydrocypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levallorphan, Levorphanol, Levophenacilmorphan, Iofentanil, Meperidin, Meptazinol, Meptazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenomorphon, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pirtramid, Propheptazin, Promedol, Propoperidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil, Tramadol und Tilidin besteht. Die Dosis des Opioid-Medikaments **14** beträgt 0,1 µg bis 700 mg.

**[0039]** Das Opioid-Analgetikum **14** kann in der Kammer **15** allein vorhanden sein, oder das Opioid-Analgetikum **14** kann zusammen mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum **14** vorhanden sein. Beispiele für Nicht-Opioid-Analgetika umfassen ein Mitglied, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Acetaminophen, Aminobenzoatkalium, Aminobenzoatnatrium, Aspirin, Benoxaprofen, Benzylamin, Bicifadin, Decibuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Naproxol, Salicylamid, Natriumsalicylat und Salicylatkalium besteht. Die Dosis des Nicht-Opioid-Analgetikums **14** beträgt 0,5 mg bis 600 mg. Eine analgetische Zusammensetzung in der Kammer **15** umfasst 1,0 mg bis 750 mg des Opioid-Analgetikums und Nicht-Opioid-Analgetikums zusammen. Das analgetische Medikament aus dem Opioid-Analgetikum und dem Nicht-Opioid-Analgetikum kann als freie Base, freie Säure oder ein therapeutisches Derivat oder therapeutisch geeignetes Salz vorliegen. Die therapeutisch geeigneten Salze umfassen anorganische Salze, organische Salze, einschließlich Hydrobromid, Hydrochlorid, Mucat, N-Oxid, Sulfat, Acetat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Acetattrihydrat, Bi(heptafluorbutyrat), Bi(methylcarbamate), Bi(pentafluorpropionat), Bi(pyridin-3-carboxylat), Bi(trifluoracetat), Bitartrat, Chlorhydrat und Sulfatpentahydrat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bitartrat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycollylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphththoat, Iodid, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Mucat, Napsylat, Nitrat, Pamoat (Embonat), Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salicylat, Stearat, Subacetat, Succinat, Sulfat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Triethiodid, Benzathin, Chloroprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumine und Procain, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natriumpropionat, Zink und ähnliche.

**[0040]** Die Dosierungsform **10** in der Kammer **15** umfasst ein pharmazeutisch geeignetes Polymerhydrogel **18**, dargestellt durch waagerechte Striche. Beispielhafte Polymerhydrogele umfassen ein Maltrodextrinpolymer der Formel  $(C_6H_{12}O_5)_\lambda \cdot H_2O$ , worin  $\lambda$  3 bis 7500 ist, und das Maltrodextrinpolymer ein Zahlenmittel der Molmasse von 500 bis 1 250 000 umfasst; ein Poly(alkylenoxid), dargestellt durch Poly(ethylenoxid) und Poly(propylenoxid) mit einem Gewichtsmittel der Molmasse von 50 000 bis 750 000, noch genauer dargestellt durch ein Poly(ethylenoxid) mit mindestens einem der Gewichtsmittel der Molmassen von 100 000, 200 000, 300 000 oder 400 000; eine Alkalicarboxyalkylcellulose, worin das Alkali Natrium, Lithium, Kalium oder Calcium ist, und



das Alkyl 1 bis 5 Kohlenstoffe hat, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, mit einem Gewichtsmittel der Molmasse von 10 000 bis 175 000; und ein Copolymer aus Ethylen-Acrylsäure, einschließlich Methacryl- und Ethacrylsäure, mit einem Zahlenmittel der Molmasse von 10 000 bis 1 500 000. Die therapeutische Zusammensetzung umfasst 5 bis 400 mg eines Polymerhydrogels. Die therapeutische Zusammensetzung kann als Dosierungsform **10** hergestellt und als therapeutische Zusammensetzung für ihre therapeutische Wirkung eingesetzt werden. Das Hydrogelpolymer zeigt einen osmotischen Druckgradienten über der doppel-schichtigen Innenwand und Außenwand, wodurch Flüssigkeit in die Kammer **15** aufgesaugt wird, um eine Lösung oder Suspension zu bilden, die das Medikament **14** enthält, das hydrodynamisch und osmotisch durch einen Durchgang aus der Dosierungsform **10** abgegeben wird.

**[0041]** Die Dosierungsform **10** umfasst ein Bindemittel **19**, dargestellt durch senkrechte Striche **19**. Das Bindemittel verleiht der Zusammensetzung Kohäsionseigenschaften. Beispielhafte Materialien, die in dieser Erfindung als Bindemittel verwendbar sind, umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Stärke, Gelatine, Melasse, einem Vinylpolymer mit einem Viskositätsmittel der Molmasse von 5000 bis 350 000, dargestellt durch ein Mitglied aus der Gruppe, die aus Poly-n-vinylamid, Poly-n-vinylacetamid, Poly(vinylpyrrolidon), bekannt als Poly-n-vinylpyrrolidon, Poly-n-vinylcaprolacton, Poly-n-vinyl-5-methyl-2-pyrrolidon und Poly-n-vinylpyrrolidon-copolymeren besteht, zusammen mit einem Mitglied aus der Gruppe, die aus Vinylacetat, Vinylalkohol, Vinylchlorid, Vinylfluorid, Vinylbutyrat, Vinylaureat und Vinylstearat besteht, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Gemischen von Bindemitteln besteht. Zur Herstellung der therapeutischen Zusammensetzung können die Bindemittel als Lösung oder in trockener Form verwendet werden. Die therapeutische Zusammensetzung umfasst 0 bis 100 mg eines Bindemittels, und in einer gegenwärtigen Herstellungsform 0,01 bis 50 mg des Bindemittels.

**[0042]** Die Dosierungsform **10** umfasst ein Gleitmittel **20**, dargestellt durch den Buchstaben v. Das Gleitmittel wird bei der Herstellung der Zusammensetzung verwendet, um das Anhaften an Bodenwände oder Stempelflächen zu verhindern und allgemein die Adhäsion zu verringern. Die Gleitmittel werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus Polyethylenglycol, Natriumstearat, Ölsäure, Kaliumoleat, Caprylsäure, Natriumstearyl-fumarat, Magnesiumpalmitat, Calciumstearat, Zinkstearat, Magnesiumstearat, Magnesiumoleat, Calciumpalmitat, Natriumsuberat, Kaliumlaureat, Stearinsäure, Salzen von Fettsäure, Salzen von alicyclischen Säuren, Salzen von aromatischen Säuren, Ölsäure, Palmitinsäure, einem Gemisch aus einem Salz einer Fettsäure, alicyclischen oder aromatischen Säure, und einem Gemisch aus Magnesiumstearat und Stearinsäure besteht. Die Menge des Gleitmittels in der therapeutischen Zusammensetzung beträgt 0,01 bis 20 mg.

**[0043]** [Fig. 3](#) zeigt die Dosierungsform **10** in geöffneter Querschnittsansicht, die die innere Kammer **15** veranschaulicht. Die innere Kammer umfasst die therapeutische Zusammensetzung mit dem Medikament **14**, wie in [Fig. 2](#) genauer beschrieben. Die therapeutische Zusammensetzung aus [Fig. 2](#) ist in [Fig. 3](#) auch als Medikamentenschicht **21** gekennzeichnet. Die Medikamentenschicht **21** umfasst die in [Fig. 2](#) beschriebenen Bestandteile, und die vorher beschriebenen Einzelheiten sind in dieser Beschreibung von [Fig. 3](#) enthalten. Die Medikamentenschicht **21** in [Fig. 3](#) steht anfänglich in Kontakt mit der Ausstoßschicht **22**.

**[0044]** In [Fig. 3](#) umfasst die Ausstoßschicht **22** 10 mg bis 400 mg eines expandierbaren Osmopolymers **23**, dargestellt durch Quadrate. Das Osmopolymer **23** in der Schicht **22** besitzt eine höhere Molmasse als das Hydrogelpolymer **18** in der Medikamentenzusammensetzung. Das Osmopolymer **23** umfasst ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Polyalkylenoxid und einer Carboxyalkylcellulose und Acrylaten besteht. Das Polyalkylenoxid besitzt ein Gewichtsmittel der Molmasse von 1 000 000 bis 10 000 000. Beispiele für das Polyalkylenoxid umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 1 000 000, Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 2 000 000, Polyethylenoxid, umfassend eine Molmasse von 3 000 000 bis 8 000 000, Polyethylenoxid, umfassend eine Molmasse von 7 000 000 und 7 800 000, und vernetztes Polymethylenoxid mit einer Molmasse von 1 000 000 und Polypropylenoxid mit einer Molmasse von 1 200 000. Das typische Osmopolymer **23** Carboxyalkylcellulose in der expandierbaren Schicht **22** umfasst ein Gewichtsmittel der Molmasse von 200 000 bis 7 250 000. Beispielhafte Carboxyalkylcellulosen umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkalicarboxyalkylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Lithiumcarboxyethylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose, Kaliumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxyethylcellulose, Lithiumcarboxyalkylhydroxyalkylcellulose, Natriumcarboxyethylcellulose, Carboxyalkylhydroxyalkylcellulose, Carboxymethylhydroxyethylcellulose, Carboxyethylhydroxyethylcellulose und Carboxymethylhydroxypropylcellulose besteht. Die typischen Osmopolymere **23** Acrylate umfassen nicht-vernetzte Polyacrylsäure, und Polyacrylsäuren, vernetzt mit Acrylsaccharose, Allylpentaerythrit- oder Divinylglycol, Natrium- oder Kaliumpolyacrylsäure und ähnlichen. Die für die expandierbare Ausstoßschicht verwendeten Osmopolymere zeigen einen osmotischen Druckgradienten über der semipermeablen Wand **12**. Die Osmopolymere saugen Flüssigkeit in

die Dosierungsform **10**, wodurch sie aufquellen, als Hydrogel oder Osmopolymer expandieren und dadurch das Medikament aus der osmotischen Dosierungsform ausstoßen.

**[0045]** Die Ausstoßschicht **22** umfasst 0 bis 200 mg, und gegenwärtig 0,5 bis 75 mg einer osmotisch wirksamen Verbindung **24**, dargestellt durch Kreise. Die osmotisch wirksamen Verbindungen sind auch bekannt als osmotische Mittel und als osmotisch wirksam gelöste Stoffe. Sie saugen eine Umgebungsflüssigkeit, beispielsweise aus dem Magen-Darm-Trakt, in die Dosierungsform **10** und tragen so zur Abgabekinetik der Ausstoßschicht **22** und den Permeabilitätseigenschaften der Innenwand **16** bei. Beispiele für osmotisch aktive Verbindungen umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus osmotischen Salzen, wie beispielsweise Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumsulfat, Lithiumphosphat, Lithiumchlorid, Natriumphosphat, Kaliumsulfat, Natriumsulfat, Kaliumphosphat, osmotischen Kohlenhydraten; Glucose, Fructose, Maltose und Sorbit; Harnstoff; osmotischen Säuren; Weinsäure; Zitronensäure; saurem Kaliumphosphat; und einem Gemisch aus Natriumchlorid und Harnstoff besteht.

**[0046]** Die Ausstoßschicht **22** umfasst 0 bis 75 mg eines Suspensionsmittels, das verwendet wird, um der Ausstoßschicht **22** Stabilität und Homogenität zu verleihen. Das Suspensionsmittel **25**, gekennzeichnet durch weiße Dreiecke, umfasst eine Hydroxypropylalkylcellulose mit einem Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettig oder verzweigt, wobei die Hydroxypropylalkylcellulose ein Zahlenmittel der Molmasse von 9000 bis 450 000 besitzt. Die Hydroxypropylalkylcellulose ist ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylisopropylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose und Hydroxypropylpentylcellulose besteht. Die Ausstoßschicht **22** umfasst wahlweise eine Hydroxyalkylcellulose, ebenfalls durch Dreiecke **25** dargestellt. Die Hydroxyalkylcellulose ist ein viskositätserhöhendes Suspensionsmittel und umfasst ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxybutylcellulose mit einem Viskositätsmittel der Molmasse von 7500 bis 1 000 000 besteht. Das Suspensionsmittel umfasst auch Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Agar, Johannisbrotgummi, Alginsäure, Karayagummi, Tragacarthgummi, Carrageenan, Ghattigummi, Guar gummi, Xanthangummi und Bentonit.

**[0047]** Die Ausstoßschicht **22** umfasst 0 bis 5 mg eines nicht-toxischen Färbemittels oder Farbstoffs **26**, gekennzeichnet durch einen Halbkreis. Das Färbemittel **26** lässt die Dosierungsform ästhetischer aussehen und dient zur Identifizierung der Dosierungsform während der Herstellung und Therapie. Die Färbemittel umfassen Food and Drug Administration-Färbemittel (FD&C), wie beispielsweise FD&C Nr. 1 blauen Farbstoff, FD&C Nr. 4 roten Farbstoff, FD&C gelb Nr. 5, FD&C gelb Nr. 6, FD&C blau Nr. 2, FD&C grün Nr. 3, FD&C preiselbeerrot Nr. 40, rotes Eisen(III)oxid, gelbes Eisen(III)oxid, schwarzes Eisen(III)oxid, Titandioxid, Ruß, Opadry®, umfassend Polycellulose oder Stärke oder wärmegehärtete Polymere mit Farbstoffen, erhältlich von Colorcon Corporation, West Point, Pennsylvania; Erythrosin, Allura-Rot, Sunset-Gelb und Chlorophylle.

**[0048]** Ein Gleitmittel **27**, gekennzeichnet durch ein Sechseck, ist in die expandierbare Ausstoßschicht **22** formuliert. Typische Gleitmittel umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyethylenglycol, Natriumstearat, Kaliumstearat, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Calciumstearat, Natriumoleat, Calciumpalmitat, Natriumlaurat, Natriumrizinoleat, Kaliumlinoleat, Glycerylmonostearat, Glycerylpalmitostearat, halogeniertem Rizinusöl, Natriumlaurylsulfat, Natriumstearylfumarat und Zinkstearat besteht. Die Menge an antihaftendem Gleitmittel in der Schicht **22** beträgt 0,01 bis 10 mg.

**[0049]** Ein Antioxidationsmittel **28**, gekennzeichnet durch nach rechts geneigte Striche, ist in der expandierbaren Ausstoßformulierung **22** vorhanden, um die Oxidation von Bestandteilen der expandierbaren Formulierung **22** zu verhindern. Die expandierbare Formulierung **22** umfasst 0,00 bis 5 mg eines Antioxidationsmittels. Typische Antioxidationsmittel umfassen ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, butyliertem Hydroxyanisol, einem Gemisch aus 2- und 3-Tertiär-butyl-4-hydroxyanisol, butyliertem Hydroxytoluol, Natriumisoascorbat, Dihydroguarensäure, Kaliumsorbat, Natriumascorbat, Natriumbisulfat, Natriummetabisulfat, Sorbinsäure, Kaliumascorbat, Vitamin E, 4-Chlor-2,6-di-tertiär-butylphenol, Alpha-tocopherol und Propylgallat besteht. Das Antioxidationsmittel verlangsamt oder verhindert die Oxidation der Dosierungsform und seiner Bestandteile durch atmosphärischen Sauerstoff.

**[0050]** Die Dosierungsform **10** umfasst auch eine andere Herstellungsform, die durch die Erfindung bereitgestellt wird. Die Dosierungsform **10** umfasst einen nicht gezeigten Überzug auf der Außenfläche der Wand **12** der Dosierungsform **10**. Der Überzug ist eine therapeutische Zusammensetzung aus 0,5 bis 200 mg des Medikaments und 0,5 bis 275 mg eines pharmazeutisch geeigneten Trägers, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Alkylcellulose, Hydroxyalkylcellulose und Hydroxypropylalkylcellulose besteht. Der Überzug ist dargestellt durch Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-

methylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose und Hydroxypropylbutylcellulose. Der Überzug befindet sich auf der Außenfläche der Außenwand **12**, von der Kammer **15** entfernt, und kann mit 0 bis 50 Gew.-% eines Weichmachers, Trübungsmittels, Färbemittels oder Antiklebmittels formuliert werden, was in [Fig. 4](#) nicht zu sehen ist. Der Überzug liefert eine sofortige Therapie, da sich der Überzug in Gegenwart von Magen-Darm-Flüssigkeit löst oder Auflösung erleidet und gleichzeitig damit das Medikament zur sofortigen Medikamententherapie in den Magen-Darm-Trakt abgibt.

**[0051]** Die Dosierungsform **10**, hergestellt als eine osmotische Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung, umfasst mindestens einen Durchgang **13**. Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck "kontrollierte Freisetzung", dass sowohl über die Dauer als auch das Profil des Medikamentenfreisetzungsmusters Kontrolle ausgeübt wird. Der Ausdruck "Durchgang", wie zum Zwecke dieser Erfindung verwendet, umfasst ein Loch, eine Öffnung, eine Bohrung, eine Pore oder ein poröses Element, durch die das Medikament **14** gepumpt wird, diffundieren oder durch eine Faser, ein Kapillarrohr, einen porösen Überzug, einen porösen Einsatz, ein mikro-poröses Element oder eine poröse Zusammensetzung wandern kann. Der Durchgang **13** umfasst auch eine Verbindung, die erodiert, oder aus der Wand **12** in der flüssigen Einsatzumgebung ausgelaugt wird, um mindestens einen Durchgang zu bilden. Typische Verbindungen zur Bildung eines Durchgangs umfassen erodierbare Poly(glycol)säure oder Poly(milchsäure) in der Wand; ein gelatinöses Filament; einen mit Wasser entfernbaren Poly(vinylalkohol); auslaugbare Verbindungen, wie beispielsweise mit Flüssigkeit entfernbare, porenbildende Polysaccharide, Säuren, Salze oder Oxide. Ein Durchgang kann durch Auslaugen einer Verbindung aus der Wand **12**, wie beispielsweise Sorbit, Saccharose, Lactose, Maltose oder Fructose gebildet werden, um einen Porendurchgang mit Abmessungen zur kontrollierten Freisetzung zu bilden. Der Durchgang kann irgendeine Form haben, wie beispielsweise rund, dreieckig, quadratisch oder elliptisch, um die Freisetzung des Medikaments **14** aus der Dosierungsform in kontrollierter Abmessung zu unterstützen. Die Dosierungsform kann mit einem oder mehreren Durchgängen hergestellt werden, beispielsweise mit zwei Durchgängen im Abstand voneinander auf einer oder mehreren Flächen der Dosierungsform. Ein Durchgang und eine Ausrüstung zur Bildung eines Durchgangs sind in den US-Patenten Nrn. 3 845 770 und 3 916 899 von Theeuwes und Higuchi; im US-Patent Nr. 4 063 064 von Saunders et al.; und im US-Patent Nr. 4 088 864 von Theeuwes et al. beschrieben. Durchgänge mit Abmessungen zur kontrollierten Freisetzung, die als freisetzende Poren gemessen, geformt und angepasst sind und durch wässriges Auslaugen gebildet werden, um eine Freisetzungspore mit kontrollierter Freisetzungsrates zu bilden, sind in den US-Patenten Nrn. 4 200 098 und 4 285 987 von Ayer und Theeuwes beschrieben.

**[0052]** [Fig. 4](#) veranschaulicht die Dosierungsform **10** beim Betrieb während eines Abgabezeitraums des Medikaments **14**. Die gezeigte Dosierungsform **10** umfasst eine Außenwand **12** und eine Innenwand **16**. Die Außenwand **12** behält ihre physikalische und chemische Integrität über den Medikamentenabgabezeitraum bei. Die Innenwand **16** umfasst einen Porenbildner **29**, der bei einem osmotischen Druck von 8 Atmosphären wasserlöslich ist, wobei 8 Atmosphären normalerweise der osmotische Druck des Magen-Darm-Trakts eines Menschen ist. In einer Ausführungsform ist der Porenbildner **29** ein pharmazeutisch geeignetes Polymer, das eine Wasserlöslichkeit zeigt, die gegenüber dem osmotischen Druck empfindlich ist, wobei das Polymer bei einem niedrigen osmotischen Druck löslich und bei höherem osmotischem Druck unlöslich oder langsam löslich ist. Beispiele für andere geeignete Porenbildner umfassen Alkalimetallsalze, wie beispielsweise Lithiumcarbonat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Kaliumsulfat; Erdalkalimetallsalze, wie beispielsweise Calciumphosphat und Calciumnitrat; Übergangsmetallsalze, wie beispielsweise Eisen(III)chlorid, Eisen(II)sulfat und Zinksulfat; Polysaccharide, einschließlich Mannit, Mannose, Galactose, Aldo-hexose, Altrose, Talose und Sorbit. Der osmotische Druck kann mit einem Vapor Pressure Osmometer Modell 302B, hergestellt von Hewlett Packard, Co., Avondale, Pennsylvania, gemessen werden. Ein typisches porenbildendes Polymer ist Hydroxypropylcellulose mit einem Gewichtsmittel der Molmasse mit 80 000 g pro Mol. Wenn die Dosierungsform **10** anfänglich in eine wässrige Umgebung oder eine flüssige biologische Umgebung eingebracht wird, zeigt sie eine langsame Medikamentenabgabe, bis sich der Porenbildner **29** auflöst oder aus der Innenwand **16** ausgelaugt wird. Nach einem Zeitraum, häufig 1 bis 2 Stunden, beginnt sich der osmotisch empfindliche Porenbildner **29** beispielsweise aufzulösen und wird aus der Innenwand **16** herausgelöst. Dieser Vorgang liefert eine kontinuierliche und nahtlose innere Porenwand **16**, wobei der Porenbildner **29** hydrodynamisch und osmotisch aus der Dosierungsform **10** herausgepumpt wird, zu sehen durch die vielfachen Pfeile **30**. Der herausgelöste Porenbildner **29** lässt die Permeabilität der Innenwand **16** ansteigen, was entsprechend dazu führt, dass die Netto-permeabilität der zweifach laminierten Innenwand **16**/Außenwand **12** mit der Zeit ansteigt. Dieses unerwartete Ergebnis, bereitgestellt durch diese Erfindung, gleicht mit seinem Anstieg der Permeabilität jeden Abfall der osmotischen Aktivität aus und erzeugt ein lineares Medikamentenabgabeprofil. Die Permeabilität einer Wand kann nach einem Verfahren gemessen werden, bei dem der Wasserfluss durch die Membran als Ergebnis der osmotischen Triebkraft gemessen wird. Die Messung wird zunächst mit einer Einzelschichtmembran durchgeführt, die die Außenwand darstellt; anschließend werden die Messungen mit Doppelschichtmembranen mit der

Außen- und Innenwand in paralleler Anordnung durchgeführt. Zunächst wird eine Außenwandmembran in vertikaler Anordnung zwischen den zwei Kammern eingespannt, die normalerweise als Franz-Zellen bezeichnet werden. Eine Kammer wird mit destilliertem Wasser gefüllt, das einen osmotischen Druck von 0 hat, während die andere Kammer mit einer Lösung von bekanntem osmotischem Druck gefüllt wird, wie beispielsweise einer gesättigten Lösung von Kaliumchlorid, die einen osmotischen Druck von 245 Atmosphären hat, oder einer gesättigten Lactoselösung, die einen osmotischen Druck von 20 Atmosphären hat. Der osmotische Druck solcher osmotischer Referenzlösungen wird mittels Standard-Gefrierpunktserniedrigungsmessungen oder Dampfdruckosmometrie gemessen. Dampfdruckosmometer sind beispielsweise von Knauer & Co. GmbH, Berlin, Deutschland, erhältlich. Die Membran wird so auf einer Seite reinem Wasser und auf der gegenüberliegenden Seite der osmotischen Referenzlösung ausgesetzt. Vor Durchführung der Messungen wird eine graduierte Pipette in der Kammer befestigt, die die osmotische Referenzlösung enthält. Beide Kammern enthalten auch Magnetrührer, und beide Kammern sind auch in eine Wärmeummantelung eingetaucht. Während der Messungen werden beide Zellen mit einem externen magnetischen Rührer gerührt, und beide werden auf einer eingestellten Temperatur gehalten. Die eingestellte Temperatur wird beibehalten, indem eine thermostatisierte Flüssigkeit, wie beispielsweise Wasser von 37°C, durch die Wärmeummantelung geleitet wird. Die Franz-Zellen und die Rührvorrichtung sind von Crown Glass Company, Somerville, New Jersey, erhältlich.

**[0053]** Durch Osmose wird Wasser aus der Seite mit dem reinen Wasser durch die Membran zu der Seite mit der Lösung gesaugt. Die Rate, mit der das Wasser durch die Membran fließt, wird durch Aufzeichnen des volumetrischen Flusses als Funktion der Zeit, angezeigt durch den Anstieg der Lösungssäule in der graduierten Pipette, gemessen. Die Dicke und die ausgesetzte Oberfläche der Membran werden auch gemessen. Diese Dimensionsmessungen werden mit Standard-Messinstrumenten, wie beispielsweise einem Greifzirkel oder einem Werkzeugmachermikroskop, gemessen. Mit den gegebenen volumetrischen Flussraten und diesen Messungen wird dann die osmotische Permeabilität der Außenwand,  $K_e$ , gemäss der folgenden Gleichung berechnet als:

$$K_e = \frac{(dV/dt) h_e}{\Pi A} \quad (1)$$

worin

(dV/dt) = volumetrische Flussrate  
 $h_e$  = Membrandicke der Außenwand  
 $\Pi$  = osmotischer Druck  
 $A$  = Membranfläche

**[0054]** Nachdem die Permeabilität der Außenwand bestimmt wurde, wird dann die Doppelschichtmembran in der Franz-Zelle montiert. Die Doppelschichtwand wird so orientiert, dass die Innenwand zur osmotischen Referenzlösung zeigt und die Außenwand zur Referenz aus reinem Wasser zeigt. Der osmotische Wasserfluss wird dann über der Doppelschichtmembran gemäss dem oben genannten Verfahren gemessen. Der osmotische Fluss ist dann umgekehrt proportional zum Serienwiderstand der Außenwand und der Innenwand und direkt proportional zum osmotischen Druck, wie beschrieben durch Gleichung 2:

$$dV/dt = \frac{\Pi}{(h_e/K_e A) + (h_i/K_i A)} \quad (2)$$

worin

$h_e$  = Dicke der Außenwand  
 $K_e$  = Permeabilität der Außenwand  
 $h_i$  = Dicke der Innenwand  
 $K_i$  = Permeabilität der Innenwand

**[0055]** Umformen von Gleichung 2 ergibt die Permeabilität der Innenwand, Gleichung 3:

$$K_i = \frac{h_i(dV/dt)}{[\Pi A + (h_e/K_e)(dV/dt)]}$$

(3)

**[0056]** Mit den gemessenen Werten der volumetrischen Flussrate, der Dicke der Innenwand und der Außenwand, dem bekannten Wert für die Permeabilität der Außenwand und dem gemessenen osmotischen Druck wird dann die Permeabilität der Innenwand aus Gleichung 3 berechnet. Osmotische Referenzwerte von verschiedenen Werten im Bereich von 0 für destilliertes Wasser bis  $4,51 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$  (455 Atmosphären), repräsentiert durch gesättigte wässrige Harnstofflösung, können auf diese Weise getestet werden, um die Wirkung des osmotischen Drucks auf die Permeabilität der Doppelschichtmembranwand zu charakterisieren. Zusätzlich zum osmotischen Druck kann die Wirkung der Ionenstärke auf die Permeabilität der Doppelschichtwand gemessen werden. In diesem Fall werden die Messungen, wie oben beschrieben, mit Referenzlösungen bekannter Ionenstärke gegen die Referenz aus destilliertem Wasser gemessen. Die Ionenstärke der Lösung,  $\mu$ , kann nach Standardgleichungen der physikalischen Chemie, wie beispielsweise Gleichung 4, berechnet werden:

$$\mu = 0,5[C_1Z_1^2 + C_2Z_2^2 + C_3Z_3^2 + \dots] \quad (4)$$

worin  $C_x$  die molare Konzentration eines Anions  $x$  in der Lösung und  $Z_x$  die entsprechende Wertigkeit des Ions  $x$  darstellen. Referenzlösungen eines einfachen Salzes, wie beispielsweise Natriumchlorid, können als Ionenstärkereferenz hergestellt werden. Da der Wert für jede ionische Ladung  $Z$  für Natriumchlorid 1 ist, ein Wert von 1 für das Natriumion und ein Wert von 1 für das Chloridion, ist die Ionenstärke nach Gleichung 4 direkt proportional der molaren Konzentration. Eine gesättigte Lösung von Natriumchlorid enthält 5,5 mol pro Liter und hat somit eine Ionenstärke von 5,5 mol pro Liter. Eine solche gesättigte Lösung kann serienmäßig mit Wasser verdünnt werden, um eine Serie von Ionenstärke-Referenzlösungen mit Werten kleiner als 5,5 mol pro Liter zur Verwendung in der Referenzzelle herzustellen, um die Wirkung der Ionenstärke auf die Doppelschichtpermeabilität als Funktion der Ionenstärke zu bestimmen.

**[0057]** Porenbildende Materialien, die Löslichkeiten haben, welche empfindlich sind gegenüber osmotischem Druck oder Ionenstärke, können experimentell überprüft werden, bevor sie als Porenbildner in der Innenwand formuliert werden. Dieses Verfahren beinhaltet die Bildung einer wässrigen Lösung des zu untersuchenden Porenbildners unter Verwendung von destilliertem Wasser als Lösungsmittel. Dann wird die erhaltene Lösung auf eine glatte, inerte Oberfläche, wie beispielsweise eine Glasplatte gegossen und zu einem Film trocknen gelassen. Der Film wird dann abgezogen und zu Abschnitten von bekannter Fläche, Dicke und Gewicht geschnitten. Die erhaltenen Filmproben werden dann unter leichtem Rühren in eine Reihe von Referenzlösungen mit verschiedenen osmotischen Drücken oder Ionenstärken gegeben. Die für die Auflösung des Films benötigte Zeit  $t$  wird dann als Funktion des osmotischen Drucks oder Ionenstärke gemessen. Mit den bekannten Werten der anfänglichen Filmdicken,  $h_i$ , kann die Auflösungsrate des Films,  $dh/dt$ , gemäss Gleichung 5 gemessen werden. Der Faktor 2 wird eingeführt, um der gleichzeitigen Auflösung auf beiden Seiten des Films Rechnung zu tragen.

$$dh/dt = h_i/2t \quad (5)$$

**[0058]** Dieses Screening kann auch ausgedehnt werden, um die Wirkung der Molmasse des Porenbildners auf die Auflösungsrate als Funktion des osmotischen Drucks oder Ionenstärke einzuschließen. Dies kann erreicht werden durch Bestimmung der Auflösungsrate von Porenbildnern mit niedriger Molmasse und hoher Molmasse, wobei der Effekt normalerweise dem Trend einer schnelleren Auflösungsrate bei niedriger Molmasse und einer schnelleren Auflösungsrate bei niedrigem osmotischem Druck folgt.

**[0059]** [Fig. 5](#) zeigt das Auflösungsverhalten in Gegenwart von osmotischem Druck. Die x-Achse bezieht sich auf den osmotischen Druck des Testmediums, und die y-Achse stellt die Auflösungsrate des Porenbildners unter dem Einfluss von osmotischem Druck dar. Die unterschiedlichen Symbole bedeuten Porenbildner mit unterschiedlicher Molmasse, die ursprünglich in der Innenwand vorhanden waren.

**[0060]** Der schwarze Kreis steht für 80 000 g/mol, der weiße Kreis für 190 000 g/mol, das schwarze Dreieck für 300 000 g/mol und das weiße Dreieck für 1 000 000 g/mol.

BESCHREIBUNG DER HERSTELLUNG DER ZUSAMMENSETZUNG UND DER DOSIERUNGSFORM DER  
ERFINDUNG

**[0061]** Die Innenwand **16** und die Außenwand **12** der Dosierungsform können durch ein Wirbelschichtverfahren hergestellt werden. Dieses Verfahren beinhaltet das Suspendieren und Verwirbeln einer wandbildenden Zusammensetzung, in einem Strom aus Luft und einer wandbildenden Zusammensetzung, bis eine Wand auf den medikamentenbildenden Zusammensetzungen aufgebracht ist. Die Innenwand wird zuerst gebildet, und dann die Außenwand. Das Wirbelschichtverfahren ist gut geeignet zum unabhängigen Bilden einer einzelnen Wand. Die Wände können mit einer wandbildenden Zusammensetzung in einem Wurster<sup>®</sup>-Wirbelschichtbeschichter hergestellt werden. Die Innenwand kann unter Verwendung des Lösungsmittels Ethanol gebildet werden. Die Außenwand wird unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels, wie beispielsweise dem Hilfslösungsmittel Aceton-Wasser 90:10 bis 100:0 (Gew./Gew.) und mit 2,5 Gew.-% bis 7 Gew.-% Polymerlösungsmitteln gebildet. Ein Aeromatic<sup>®</sup>-Wirbelschichtbeschichter kann zum Aufbringen beider Wände, der Innenwand und der Außenwand, in aufeinanderfolgenden Schritten verwendet werden.

**[0062]** Andere Herstellungsverfahren, wie beispielsweise Pfannenbeschichtung, können zur Bereitstellung der Dosierungsform verwendet werden. Im Pfannenbeschichtungssystem werden wandbildende Zusammensetzungen durch aufeinanderfolgendes Sprühen der Zusammensetzung oder der doppelschichtigen Wandanordnung unter gleichzeitigem Verwirbeln in einer rotierenden Pfanne abgeschieden. Ein größeres Volumen an Hilfslösungsmittel kann verwendet werden, um die Konzentration der Polymerfeststoffe zu verringern und eine dünnere Wand herzustellen. Schließlich werden die Wände der beschichteten Kammern mit Laser oder mechanisch durchbohrt, und anschließend in einem Umluftofen oder Feuchtigkeitsofen 1 bis 3 Tage oder länger getrocknet, um das Lösungsmittel aus der Dosierungsform zu entfernen. Die nach diesen Verfahren hergestellten Wände haben normalerweise eine Dicke von 0,051 bis 0,510 mm (2 bis 20 mils), bei einer gegenwärtig bevorzugten Dicke von 0,051 bis 0,254 mm (2 bis 10 mils).

**[0063]** In einer anderen Ausführungsform wird die Dosierungsform der Erfindung durch Standard-Herstellungsverfahren hergestellt. In einem Verfahren werden beispielsweise das nützliche Mittel und andere Bestandteile, die eine therapeutische Zusammensetzung oder die Medikamentenschicht bilden, die gegenüber der Ausgangsöffnung liegt, gemischt, oder die Bestandteile werden gemischt und dann zu einer festen Schicht gepresst. Das Medikament und die anderen Bestandteile können mit einem Lösungsmittel gemischt werden und nach herkömmlichen Verfahren, wie beispielsweise Kugelmahlen, Kalandrieren, Rühren oder Walzmahlen, zu einem Feststoff oder halbfesten Stoff geformt und dann in eine ausgewählte Form gepresst werden. Die Medikamentenschicht besitzt Abmessungen, die den inneren Abmessungen der Fläche entsprechen, die die Medikamentenschicht in der Dosierungsform annehmen soll. Anschließend wird die Medikamentenschicht in Kontakt mit der Ausstoß-Verdrängungsschicht angeordnet, die in gleicher Weise hergestellt wird. Das Übereinanderschichten der Medikamentenschicht und der Ausstoß-Verdrängungsschicht kann nach herkömmlichen Druckschichttechniken geführt werden. Die Doppelschichten besitzen Abmessungen, die den Abmessungen der inneren Kammer der Dosierungsform entsprechen. Schließlich werden die Elemente, die die Doppelschichtkammer bilden, mit einer Innen- und einer Außenwand umgeben und beschichtet. Ein Durchgang wird mittels Laser oder mechanisch durch die Wände gebohrt, bis er die Medikamentenschicht berührt, wobei die Dosierungsform automatisch durch die Laserapparatur optisch orientiert wird, um den Durchgang auf der vorher ausgewählten Medikamentenoberfläche zu bilden.

**[0064]** In einer anderen Herstellungsverfahren wird die Dosierungsform durch die Feuchtgranuliertchnik hergestellt. Bei der Feuchtgranuliertchnik werden das Medikament und die Bestandteile, die die Medikamentenschicht umfassen, unter Verwendung eines Lösungsmittels, wie beispielsweise Isopropylalkohol als Granulierflüssigkeit, gemischt. Es kann auch eine andere Granulierflüssigkeit, wie beispielsweise Wasser oder 100%-iger denaturierter Alkohol zu diesem Zweck verwendet werden. Die Bestandteile, die die Medikamentenschicht bilden, werden einzeln durch ein 40 Mesh-Sieb gegeben, und dann in einem Mischer gründlich gemischt. Anschließend werden die anderen Bestandteile, die die Schicht umfassen, in einem Teil der Granulierflüssigkeit, wie beispielsweise dem oben beschriebenen Lösungsmittel, aufgelöst. Anschließend wird die zuletzt hergestellte feuchte Mischung langsam unter kontinuierlichem Mischen im Mischer zu der Medikamentenmischung zugegeben. Die Granulierflüssigkeit wird zugegeben, bis sich eine feuchte Mischung gebildet hat, die dann durch ein 20 Mesh-Sieb auf Ofenbleche gepresst wird. Die Mischung wird 18 bis 24 Stunden lang bei 25°C bis 40°C getrocknet. Das trockene Granulat wird dann mit einem 16 Mesh-Sieb gesiebt. Anschließend wird ein Gleitmittel durch ein 60 Mesh-Sieb gegeben und zur trockenen gesiebten Granulatmischung zugegeben. Das gleiche Verfahren wird bei der Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung durchgeführt. In beiden Fällen wird das Granulat in Mischbehälter gegeben und 2 bis 10 Minuten lang unter Verwirbeln vermischt. Aus der Medikamenten- und der Ausstoßzusammensetzung werden Schichten gebildet und zu einer geschichteten Ta-

blatte gepresst, beispielsweise in einer Manesty®-Schichtpresse.

**[0065]** Ein anderes Herstellungsverfahren, das zur Bereitstellung der Medikamenten- und Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung angewendet werden kann, umfasst das Mischen ihrer gepulverten Bestandteile in einem Fließbettgranulator. Nach dem trockenen Vermischen der gepulverten Bestandteile im Granulator wird eine Granulierflüssigkeit, beispielsweise Poly(vinylpyrrolidon), in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise in Wasser, auf die jeweiligen Pulver gesprüht. Die beschichteten Pulver werden dann in einem Granulator getrocknet. Dieses Verfahren beschichtet die darin vorhandenen Bestandteile beim Sprühen der Granulierflüssigkeit. Nach dem Trocknen des Granulats wird ein Gleitmittel, wie beispielsweise Stearinsäure oder Magnesiumstearat, wie oben beschrieben, in die Mischung eingemischt. In einer anderen Ausführungsform, wenn die Flüssigkeit im Granulierverfahren verwendet wird, um die Ausstoß-Verdrängungsschicht herzustellen, kann ein Antioxidationsmittel, das im Polyalkylenoxid vorliegt, während des Verfahrensschritts abgetrennt werden. Wenn ein Antioxidationsmittel gewünscht wird, kann es zur Ausstoß-Verdrängungsschicht zugegeben werden, und dies kann während der oben beschriebenen Fließbettgranulation erreicht werden.

**[0066]** In einer anderen Ausführungsform wird die Dosierungsform dieser Erfindung hergestellt durch Vermischen eines Medikaments mit zusammensetzungsbildenden Bestandteilen und Pressen der Zusammensetzung zu einer festen Schicht mit Abmessungen, die den inneren Abmessungen des Raums in der Kammer entsprechen, der an einen Durchgang angrenzt. In einer anderen Ausführungsform werden das Medikament und andere Bestandteile, die die Medikamentenzusammensetzung bilden, sowie ein Lösungsmittel mit herkömmlichen Verfahren, wie beispielsweise Kugelmahlen, Kalandrieren, Rühren oder Walzmahlen zu einem Feststoff oder halbfesten Stoff vermischt und dann zu einer vorbestimmten, schichtbildenden Form gepresst.

**[0067]** In den hier dargestellten allgemeinen Herstellungsverfahren werden ein Medikament und zusammensetzungsbildende Bestandteile im Kontakt mit der Ausstoß-Verdrängungsschicht angeordnet, und die Medikamentenschicht und die Ausstoßschichten werden dann mit den doppelschichtigen Wänden umgeben. Das Übereinanderschichten der Medikamentenzusammensetzung und der Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung kann durch eine herkömmliche Doppelschicht-Tablettenpresstechnik erreicht werden. Die Wände können durch Spritzgießen, Sprühen oder Eintauchen der gepressten Formen in wandbildende Materialien aufgebracht werden. Eine andere Technik, die zum Aufbringen der Wände angewendet werden kann, ist das wandbildende Wirbelschichtverfahren. Dieses Verfahren beinhaltet das Suspendieren und Verwirbeln des doppelschichtigen Medikamentenausstoßkerns in einem Luftstrom, bis die wandbildende Zusammensetzung getrennt auf die Medikamentenausstoßschicht in der Kammer aufgebracht ist. Die Herstellungsverfahren sind beschrieben in Modern Plastics Encyclopedia, Bd. 46, S. 62-70 (1969); und in Pharmaceutical Sciences, von Remington, 14. Aufl., S. 1626-1648 (1970), veröffentlicht von Mack Publishing Co., Easton, PA. Die Dosierungsform kann nach den Lehren der US-Patente Nrn. 4 327 725; 4 612 008; 4 783 337; 4 863 456 und 4 902 514 hergestellt werden.

#### GENAUE BESCHREIBUNG DER BEISPIELE

**[0068]** Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung lediglich veranschaulichen, und sie sollten nicht dahingehend betrachtet werden, dass sie den Umfang der Erfindung in irgendeiner Weise einschränken, da diese Beispiele und andere Äquivalente davon den Fachleuten auf dem Gebiet im Hinblick auf die vorliegende Beschreibung und die anhängigen Ansprüche offensichtlich werden.

#### BEISPIEL 1

**[0069]** Die Löslichkeit von zu untersuchenden Porenbildnern in Abhängigkeit vom osmotischen Druck wurde untersucht. Zunächst wurden wässrige Lösungen des zu untersuchenden Porenbildners Hydroxypropylcellulose, erhältlich von Hercules, Wilmington, Delaware, unter dem Markennamen Klucel® unter Verwendung von Proben mit unterschiedlichen Molmassen hergestellt. Die Lösungen wurden mit Molmassen von 80 000 g pro mol, 300 000 und 1 000 000 g pro mol unter Verwendung von Klucel EF, GF bzw. HF hergestellt. Eine Zwischen-Molmasse von 190 000 g pro mol wurde durch Mischen gleicher Gewichtsteile der EF- und GF-Proben ebenfalls hergestellt. Die erhaltenen Lösungen wurden dann auf Glasplatten gegossen und bei Raumtemperatur getrocknet. Die erhaltenen Filme wurden von den Platten abgezogen und Scheiben von 2,4 cm<sup>2</sup> Fläche wurden aus dem Film ausgestanzt. Die Dicken der Scheiben wurden mit einem Tischmikrometer gemessen. Vier Scheiben eines jeden Molmassentyps wurden in Nylon-Mesh-Beutel mit 12 Öffnungen pro 2,54 cm (1 inch) gegeben und an einem Plastikstab befestigt. Die Scheiben wurden dann in einzelne Lösungen des nichtionischen Zuckers Sorbit bei Konzentrationen von 0, 182, 274 und 547 mg pro Milliliter, thermostatisiert auf 37°C, entsprechend einer Serie von osmotischen Druckwerten von 0, 30,  $4 \times 10^5$ ,  $48,9 \times 10^5$  und  $126,7 \times 10^5$

$\text{Nm}^{-2}$  (0, 30, 48 bzw. 125 Atmosphären) eingetaucht und mit einer Frequenz von 30 Zyklen pro Minute bei einer Amplitude von 2 cm hin- und herbewegt. Das Experiment wurde in einer  $4 \times 4$  Versuchsmatrix durchgeführt, so dass jeder Molmassentyp in jeder osmotischen Druckreferenz getestet wurde. Für jede Probe wurde dann die Zeit bis zur Auflösung aufgezeichnet. Die Auflösungsrate wurde gemäß Gleichung 5 berechnet und als Funktion des osmotischen Drucks für jede Molmasse aufgetragen. Die Daten sind in [Fig. 5](#) aufgetragen. Auf der Basis dieser Messungen wurde bestimmt, dass die Hydroxypropylcellulose mit der niedrigsten Molmasse der Serie oberhalb von 30 Atmosphären unlöslich ist und bei einem osmotischen Druck zwischen 0 und 30 Atmosphären löslich ist. Dieser potentielle Porenbildner wurde in nachfolgenden Membranformulierungen der osmotisch empfindlichen Innenwand der Doppelschichtmembranen verwendet.

#### BEISPIEL 2

**[0070]** Eine neuartige therapeutische Zusammensetzung aus Hydromorphon und Acetaminophen, wobei das Hydromorphon ein Mitglied ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus pharmazeutisch geeigneter Hydromorphonbase und pharmazeutisch geeignetem Hydromorphonsalz besteht, wird folgendermaßen hergestellt: Zunächst werden 175 g Hydromorphonhydrochlorid, 500 g Acetaminophen, 647,5 g Poly(ethylenoxid) mit einer Molmasse von 100 000 und 43,75 g Poly(vinylpyrrolidon) mit einer mittleren Molmasse von 40 000 in einen Mischbehälter gegeben, und die Bestandteile werden 10 Minuten lang trocken vermischt. Unter kontinuierlichem Rühren über 10 Minuten werden dann 331 g denaturierter wasserfreier Alkohol langsam zu den gemischten Bestandteilen zugegeben. Anschließend wird das frisch hergestellte Granulat durch ein 20 Mesh-Sieb gegeben, 20 Stunden lang bei  $25^{\circ}\text{C}$  getrocknet und dann durch ein 16 Mesh-Sieb gegeben. Anschließend wird das Granulat in einen Mischer überführt und mit 8,75 g Magnesiumstearat gleitfähig gemacht, um eine therapeutische Hydromorphon-Acetaminophen-Zusammensetzung herzustellen. Die therapeutische Zusammensetzung wird zu Tabletten gepresst, die 35 mg Hydromorphonhydrochlorid und 100 mg Acetaminophen umfassen. Die Tabletten werden unter einem Druck von 2 Tonnen gepresst.

#### BEISPIEL 3

**[0071]** Die Hydromorphon-Acetaminophen-Analgetikum-Tabletten werden folgendermaßen mit einer Innenwand und dann mit einer Außenwand beschichtet:

Zunächst wurden 154 g Ethylcellulose mit einer Molmasse von 220 000 g pro Mol und einem Ethoxygehalt von 48,0 bis 49,5 Gewichtsprozent und 112 g Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 80 000 und einer molaren Substitution von 3 und anschließend 14 g Polyoxyethylen(40)-stearat unter Rühren in 3720 g wasserfreiem Ethanol gelöst. Die erhaltene Lösung wurde ohne Rühren 3 Tage lang stehengelassen, um die Zusammensetzung zu erhalten, die die innere Wand bildet. Anschließend wurde die Zusammensetzung, die die äußere Wand bildet, durch Auflösen von 162,5 g Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gew.-% und einer Molmasse von 40 000 g pro Mol, 87,5 g Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid-Triblock-Copolymer mit einer Molmasse von ungefähr 8400 g pro Mol und einem Ethylenoxidgehalt von 82 Gew.-% unter Rühren und leichtem Erwärmen auf  $26^{\circ}\text{C}$  in 4750 g wasserfreiem Aceton hergestellt. Man ließ die erhaltene Zusammensetzung, die die äußere Wand bildet, einen Tag lang bei Raumtemperatur stehen.

**[0072]** Anschließend wurden die Analgetikum-Tabletten in einen Pfannenbeschichter gegeben. Die Lösung zur Bildung der inneren Wand wurde in einem warmen Luftstrom auf die Tabletten gesprüht, bis eine Wand mit einer Dicke von 0,152 mm (6 mils) auf die Tabletten aufgebracht war. Die mit der inneren Wand aus Ethylcellulose-Hydroxypropylcellulose beschichteten Tabletten wurden in einem Umluftofen 24 Stunden lang bei  $40^{\circ}\text{C}$  getrocknet. Anschließend wurden die mit der Innenwand beschichteten Tabletten wieder in den Pfannenbeschichter gegeben, und die Beschichtung zur Bildung der Außenwand wurde bis zu einer Dicke von 0,0762 mm (3 mils) auf die mit der Innenwand beschichteten Tabletten besprüht. Anschließend wurden die doppelwandigen Tabletten getrocknet, und eine runde Ausgangsöffnung mit einem Durchmesser von 0,762 mm (30 mils) wurde durch die Doppelwand gebohrt, um eine Dosierungsform mit kontrollierter und verlängerter Freisetzung bereitzustellen.

#### BEISPIEL 4

**[0073]** Therapeutische Zusammensetzungen werden nach dem Verfahren aus Beispiel 2 hergestellt, um analgetische Zusammensetzungen bereitzustellen, die 1 mg bis 1000 mg eines Opioids, ausgewählt aus der Gruppe, die Hydromorphon, Hydromorphonbase, Hydromorphonsalz und Hydromorphonderivaten besteht; mindestens ein Nicht-Opioid-Analgetikum von 1 bis 1000 mg, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Acetaminophen, Aspirin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Benoxaprofen, Propoxyphen, Salicylamid, Zenazocin und Zomepirac besteht; wobei die Dosis des Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetikums in der Zusammensetzung 2



mg bis 1000 mg umfasst; mindestens einen polymeren Träger für die Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika, ausgewählt aus 10 mg bis 500 mg eines Poly(alkylenoxids) mit einer Molmasse von 100 000 bis 500 000, dargestellt durch Poly(methylenoxid), Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid), Poly(isopropylenoxid) und Poly(butylenoxid); oder einen polymeren Träger von 10 mg bis 500 mg aus einem Carboxymethylen mit einer Molmasse von 7500 bis 325 000, dargestellt durch ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer Alkalicarboxymethylcellulose und Kaliumcarboxymethylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose und Kaliumcarboxymethylcellulose besteht; 0,5 bis 50 mg eines Poly(vinyl)-Polymers mit einer Molmasse von 5000 bis 300 000, dargestellt durch Poly(vinylpyrrolidon), ein Copolymer aus Poly(vinylpyrrolidon und -vinylacetat), Copolymer aus Poly(vinylpyrrolidon und -vinylchlorid), Copolymer aus Poly(vinylpyrrolidon und -vinylfluorid), Copolymer aus Poly(vinylpyrrolidon und -vinylbutyrat), Copolymer aus Poly(vinylpyrrolidon und -vinylaurat) und Copolymer aus Poly(vinylpyrrolidon und -vinylstearat); und 0 bis 7,5 mg eines Gleitmittels, dargestellt durch ein Mitglied, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyethylenglycol, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Kaliumoleat, Natriumstearat, Stearinsäure und Natriumpalmitat besteht, umfasst. Die therapeutische duale Zusammensetzung aus Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetikum kann andere zusammensetzungsbildende Bestandteile enthalten, wie beispielsweise Färbemittel, Presshilfsstoffe, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, und Bindemittel, wie beispielsweise Stärke. Die Analgetikazusammensetzung kann mit einer Kraft von 1/8 bis 3 Tonnen gepresst werden, um eine oral verabreichbare Tablette zu erhalten.

## BEISPIEL 5

**[0074]** Die therapeutische Analgetikazusammensetzung wird als Dosierungsform mit verlängerter, verzögerter und linearer Freisetzung hergestellt, indem die Dosierungsform, wie in Beispiel 2 beschrieben, mit einer Innenwand, einer Außenwand und einem Durchgang versehen wird.

## BEISPIEL 6

**[0075]** Eine neuartige und nützliche therapeutische Zusammensetzung, umfassend 432 g eines Morphins, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Morphinbase, pharmazeutisch geeignetem Morphinsalz, pharmazeutisch geeignetem anorganischen Salz, pharmazeutisch geeignetem organischen Salz, Morphinhydrobromid, Morphinhydrochlorid, Morphinmucal, Morphin-N-oxid, Morphinsulfat, Morphinacetat, Morphinhydrogenphosphat, Morphindihydrogenphosphat, anorganischem Morphinsalz, organischem Morphinsalz, Morphinacetattrihydrat, Morphin-bi(heptafluorbutyrat), Morphin-bi(methylcarbamal), Morphin-bi(pentafluorpropionat), Morphin-bi(pyridin-3-carboxylat), Morphin-bi(trifluoracetat), Morphinbitartrat, Morphinchlorhydrat und Morphinsulfatpentahydrat besteht, und 600 g eines Analgetikums, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Acetaminophen, Aspirin, Benoxapfen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Propoxyphen, Salicylamid, Zenazocrin und Zomepirac besteht, werden mit 963 g Poly(alkylenoxid) mit einer Molmasse von 300 000 gemischt, und mit 90 g Poly(vinylpyrrolidon) mit einer mittleren Molmasse von 40 000 in einen Mischbehälter gegeben und 12 Minuten lang trocken vermischt. Anschließend werden 404 g denaturierter, wasserfreier Alkohol langsam unter kontinuierlichem Rühren über 15 Minuten zu den gemischten, zusammensetzungsbildenden Materialien zugegeben. Dann wird das hergestellte Granulat durch ein 20 Mesh-Sieb gegeben, 18 Stunden lang bei 25°C getrocknet und anschließend durch ein 16 Mesh-Sieb gegeben. Das gesiebte Granulat wird in einen Planetenmischer überführt, und 14,9 g Calciumstearat werden unter konstantem Mischen zugegeben, um die therapeutische Zusammensetzung aus zwei Analgetika herzustellen. Die Zusammensetzung wird zu Tabletten gepresst, die 350 mg der therapeutischen Zusammensetzung aus 70 mg Opioid-Analgetikum und 100 mg Nicht-Opioid-Analgetikum und 180 mg tablettenbildenden Materialien umfassen. Die Tabletten werden unter einem Druck von 2,5 Tonnen gepresst, um eine Analgetikumtablette mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen.

## BEISPIEL 7

**[0076]** Die oben bereitgestellten therapeutischen Zusammensetzungen, die das Opioid-Analgetikum und das Nicht-Opioid-Analgetikum umfassen, werden mit einer Doppelwand aus einer Innenwand und einer Außenwand beschichtet und mit einem Ausgangsdurchgang versehen, indem das Verfahren aus Beispiel 2 befolgt wird, um eine Dosierungsform mit kontrollierter, linearer, verlängerter Freisetzung nullter Ordnung bereitzustellen, die zur Behandlung von Schmerzen geeignet ist.

## BEISPIEL 8

**[0077]** Eine Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung zur einmal täglichen Verabreichung des starken Opioid-Analgetikums Morphin wurde folgendermaßen hergestellt: Zuerst wurden 350 g Morphinsulfathexahydrat, 585 g Polyoxyethylen mit einer Molmasse von ungefähr 200 000 g pro Mol und 60 g Polyvinylpyrrolidon

mit einer Molmasse von 40 000 g pro Mol jeweils durch ein Sieb aus rostfreiem Stahl mit 40 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gegeben und dann trocken vermischt. Unter Vermischen wurde wasserfreies Ethanol zugegeben, bis sich eine einheitliche, feuchte Masse gebildet hatte. Die feuchte Masse wurde durch ein Sieb mit 20 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gepresst, wodurch ein Granulat gebildet wurde, das dann über Nacht bei 22,5°C an Luft getrocknet wurde. Nach dem Trocknen wurde das Granulat erneut durch das 20 Mesh-Sieb gegeben, wodurch ein frei fließendes Granulat erhalten wurde. Anschließend wurden 4,5 g Magnesiumstearat und 0,5 g butyliertes Hydroxytoluol durch ein Sieb mit 60 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) zum Granulat zugegeben. Zur Bildung eines Medikamentengranulats wurde das erhaltene Gemisch 5 Minuten lang verwirbelt, um eine homogene Mischung zu bilden. In einem getrennten Verfahren wurden 936,7 g Polyoxyethylen mit einer Molmasse von ungefähr 7 Millionen g pro Mol, 50 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Molmasse von 11 300 g pro Mol und einem Hydroxypropylgehalt von 10 Gew.-% und einem Methoxylgehalt von 29 Gew.-% einzeln durch ein Sieb mit der Abmessung von 40 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gegeben. Anschließend wurden 10 g Eisen(III)oxid-Grün und 0,8 g butyliertes Hydroxytoluol durch ein Sieb mit 60 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) in das Hauptgemisch gegeben. Das erhaltene Pulver wurde zu einer einheitlichen Mischung vermischt. Anschließend wurde wasserfreies Ethanol unter Vermischen zugegeben, um eine einheitliche feuchte Masse zu bilden. Die feuchte Masse wurde dann durch ein Sieb mit 20 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gepresst und über Nacht bei Raumtemperaturbedingungen (22°C) an Luft getrocknet. Das trockene Granulat wurde dann durch das 20 Mesh-Sieb gepresst. Anschließend wurden 2,5 g Magnesiumstearat und 0,8 g butyliertes Hydroxytoluol durch ein Sieb mit 60 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) zum Granulat gegeben. Das Gemisch wurde 3 Minuten lang unter Verwirbeln vermischt, um eine Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung herzustellen.

**[0078]** Anschließend wurden Doppelschichttabletten, die die Morphinzusammensetzung und die Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung umfassten, auf einer Doppelschicht-Tablettenpresse mit dem oben erhaltenen Granulat unter Verwendung eines runden 10,3 mm (13/32 inch)-Stempelwerkzeugs gepresst. Zunächst wurden 287 mg des Medikamentengranulats in den Formhohlraum gegeben und leicht gedrückt. Anschließend wurden 151 mg des Ausstoßgranulats in den Formhohlraum gegeben und mit einer Kraft von 0,4 Tonnen auf die Ausstoßschicht laminiert. Jede der erhaltenen Tabletten enthielt eine Einheitsdosis von 100 mg Morphinsulfatpentahydrat.

**[0079]** Anschließend wurden die direkt oben beschriebenen Doppelschichtkerne nach folgendem Verfahren mit einer laminierten Membran beschichtet: Zunächst wurden 154 g Ethylcellulose mit einer Molmasse von ungefähr 220 000 g pro Mol und einem Ethoxygehalt von 48,0 bis 49,5 Gew.-%, 112 g Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 80 000 und einer molaren Substitution von 3, sowie 14 g Polyoxyethylen(40)-stearat unter Rühren in 3720 g wasserfreiem Ethanol aufgelöst. Die erhaltene Lösung wurde 3 Tage lang ohne Rühren stehengelassen. Diese Lösung wird als Lösung zur Bildung der Innenwand bezeichnet. Eine zweite Lösung wurde hergestellt durch Auflösen von 162,5 g Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gew.-% und einer ungefähren Molmasse von 40 000 g pro mol und 87,5 g Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid-Tri-block-Copolymer mit einer Molmasse von ungefähr 8600 g pro Mol und einem Ethylenoxidgehalt von 82 Gew.-% unter Rühren und leichtem Erwärmen auf 26°C in 4750 g wasserfreiem Aceton. Die erhaltene Lösung wird als Lösung zur Bildung der Außenwand bezeichnet, und sie wurde einen Tag lang bei Raumtemperatur stehengelassen.

**[0080]** Die Tabletten wurden dann in einen Pfannenbeschichter eingebracht. Die Lösung zur Bildung der Innenwand wurde in einem warmen Luftstrom auf die Tabletten gesprüht, bis eine Beschichtungsdicke von 0,228 mm (9 mils) aufgebracht war. Während der Beschichtung der Tabletten wurde die Beschichtungslösung kontinuierlich gerührt. Die beschichteten Tabletten wurden dann aus der Beschichtungspfanne entnommen und einen Tag lang in einem Umluftofen getrocknet, der auf 40°C thermostatisiert war. Anschließend wurden die Tabletten wieder in die Pfanne gegeben, und die Lösung zur Bildung der Außenwand wurde auf die getrockneten Tabletten gesprüht, bis eine Beschichtungsdicke von 0,076 mm (3 mils) aufgebracht war. Während des Beschichtungsverfahrens wurde die Lösung zur Bildung der Außenwand kontinuierlich gerührt. Nach den Beschichtungen wurden die Tabletten aus dem Beschichter herausgenommen, und mit einem Spiralbohrer wurde eine Abgabeöffnung durch die laminierten Wände gebohrt, wodurch eine runde Öffnung mit einem Durchmesser von 0,63 mm (25 mils) im Zentrum der Medikamentenschichtseite der Tablette gebildet wurde. Die gebohrten Systeme wurden dann 3 Tage lang in einen auf 50°C thermostatisierten Umluft-Trockenofen gegeben, und dieses Trocknen vervollständigte die Herstellung der Dosierungsform.

**[0081]** Die Dosisfreisetzungseistung der in diesem Beispiel hergestellten Dosierungsformen wurde durch Messung der Dosisfreisetzung in destilliertem Wasser bei 37°C bestätigt und ist im Abgabemuster in [Fig. 6](#) gezeigt. Die Messergebnisse zeigten ein lineares Profil über 12 Stunden bei einer konstanten Freisetzungsrate von etwa 6 mg/h über den entsprechenden Zeitraum.

**[0082]** Die nach diesem Beispiel hergestellte Dosierungsform mit den in [Fig. 6](#) gezeigten Ergebnissen umfasst: Eine Medikamentenschichtzusammensetzung aus 35 Gew.-% Morphinsulfatpentahydrat, 58,50 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einer Molmasse von 200 000, 6 Gew.-% Poly(vinylpyrrolidon) mit einer Molmasse von 40 000, 0,45 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,05 Gew.-% butyliertem Hydroxytoluol; eine Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung aus 93,67 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einer Molmasse von 7 000 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Molmasse von 11 200, 1 Gew.-% grünem Eisen(III)oxid, 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,08 Gew.-% butyliertem Hydroxytoluol; eine Innenwand aus 55 Gew.-% Ethylcellulose mit einer Viskosität von 100 Nsm<sup>-2</sup> (100 Centipoise), 40 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 80 000 und 5 Gew.-% Myrj 52S, hergestellt von ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware, was für Polyoxyethylen(40)-stearat steht; eine Außenwand aus 65 Gew.-% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8%, und 35 Gew.-% Pluronic F68, hergestellt von BASF Corporation, Mt. Olive, New Jersey, was für ein Triblock-Copolymer aus Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid mit einer Molmasse von ungefähr 8400 g pro Mol mit ungefähr 82 Gew.-% Ethylenoxid-Gehalt steht; eine nominelle Zeit von 15,7 Stunden zur Abgabe von 80% der Dosis; eine mittlere Freisetzungsrate von 6,4 mg/h; eine Ausgangsöffnung von 0,635 mm (25 mil), und eine Medikamentendosis von 100 mg; wobei die Medikamentenzusammensetzung 287 mg wiegt; die Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung 151 mg, die Innenwand 80,1 mg; und die Außenwand 26,9 mg; die Innenwand war 0,224 mm (8,8 mil) dick, und die Außenwand war 0,066 mm (2,6 mil) dick.

#### BEISPIEL 9

**[0083]** Das vorliegende Beispiel wird bereitgestellt, um die unerwarteten Ergebnisse zu veranschaulichen, die durch dieses Beispiel erhalten werden. Dosierungsformen dieses Beispiels umfassen eine einzelne Wand. Die Medikamentenzusammensetzung der Dosierungsform umfasst die identische Kernzusammensetzung, wie in Beispiel 8 erläutert, die aus 35 Gew.-% Morphinsulfatpentahydrat, 58,5 Gew.-% Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 200 000, 6 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 40 000, 0,45 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,05 Gew.-% butyliertem Hydroxytoluol besteht; eine Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung aus 93,97 Gew.-% Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 7 000 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Molmasse von 11 200, 1 Gew.-% grünem Eisen(III)oxid, 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,08 Gew.-% butyliertem Hydroxytoluol; eine einzelne Wand aus 92,0 Gew.-% Celluloseacetat und einem Acetylgehalt von 39,8%, und 8 Gew.-% Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 3350; und eine mittlere Freisetzungsrate von 6,6 mg/h. Die einzelne Wand wurde aus 80:20 (Vol./Vol.) Methylenoxid:Methanol gebildet. Die in [Fig. 7](#) gezeigten Ergebnisse zeigten, dass die Dosierungsform das Medikament 16 Stunden lang mit einer kontinuierlich abnehmenden Rate nullter Ordnung abgab.

#### BEISPIEL 10

**[0084]** Das oben beschriebene Verfahren wurde durchgeführt, um eine Dosierungsform mit einer Medikamentenzusammensetzung herzustellen, umfassend 35 Gew.-% Morphinsulfatpentahydrat, 58,5 Gew.-% Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 200 000, 6,0 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 40 000, 0,45 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,05 Gew.-% butyliertes Hydroxytoluol; eine Ausstoß-Verdrängungszusammensetzung aus 93,67 Gew.-% Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 7 000 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Molmasse von 11 200, 1 Gew.-% grünes Eisen(III)oxid, 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,08 Gew.-% butyliertes Hydroxytoluol; eine Innenwand aus 55 Gew.-% Ethylcellulose mit einem Ethoxylgehalt im Bereich von 48,0 bis 49,5 Gew.-% und einer Viskosität von 100 Centipoise als 5%-ige Lösung bei 25°C in 80:20 Toluol:Ethanol, 20 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 80 000 g pro Mol, hergestellt als Klucel<sup>®</sup> EF von Hercules Inc., Wilmington, Delaware, 20 Gew.-% Kollidon 12 PF Polyvinylpyrrolidon, hergestellt von BASF, Ludwigshafen, Deutschland, und 5 Gew.-% Myrj 52S mit einer Molmasse von ungefähr 2060 g (siehe Beispiel 8); eine Außenwand aus 65 Gew.-% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8%, und 35 Gew.-% Pluronic F68 (siehe Beispiel 8); einen Ausgang von 0,635 mm (25 mil); und eine mittlere Freisetzungsrate von 6,4 mg/h. Die durch dieses Beispiel bereitgestellte Dosierungsform zeigte das in Beispiel 8 dargestellte Medikamentenfreisetzungsprofil. Die Dosierungsform gibt das Medikament mit im wesentlichen nullter Ordnung früher als das in Beispiel 4 beschriebene Medikament ab, und ihr Abgabeprofil ist der Erhöhung des porenbildenden Polyvinylpyrrolidons in der Innenwand zuzuschreiben.

#### BEISPIEL 11

**[0085]** Das vorliegende Beispiel liefert ein Abgabesystem zur Abgabe eines narkotischen Analgetikums, hergestellt gemäß den oben beschriebenen Beispielen, wobei das im vorliegenden Beispiel abgegebene Medikament ein Mitglied ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Oxymorphon, Hydromorphon, Metopon, Hydrocodon, Levorphanol, Phenazocin, Methodon, Dextromoramid, Dipipanon, Phenadoxon, Codein, Dihy-

drocodein, Oxycodon, Pholcodin, Meperidin, Levorphanol, Phenazocin, Methadon, Dextromoramid, Dipanon, Phenodozon, Meperidin, Alphaprodin, Anileridin und Pimiondon besteht.

## BEISPIEL 12

**[0086]** Eine osmotische Dosierungsform zur Abgabe von Morphin mit einer verlängerten Rate nullter Ordnung wurde folgendermaßen hergestellt: 330 g Morphinsulfathexahydrat und 610 g Mannit wurden trocken gemischt und dann durch ein Sieb mit 40 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) in den Behälter eines Planetenmischers gegeben. Zur Bildung einer Bindemittellösung wurden 50 g Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 9000 g pro Mol unter Rühren in 500 ml wasserfreiem Ethylalkohol aufgelöst. Das Bindemittel wurde langsam zum Pulver zugegeben, während es im Planetenmischer gemischt wurde, bis sich eine feuchte Masse gebildet hatte. Die feuchte Masse wurde dann durch ein Sieb mit 20 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gegeben. Das erhaltene Extrudat wurde bei Raumtemperatur über Nacht an Luft getrocknet und dann erneut durch ein 20 Mesh-Sieb gegeben, wodurch ein frei fließendes Granulat gebildet wurde. 10 g Magnesiumstearat, das durch ein 60 Mesh-Sieb nach Größe sortiert worden war, wurde dann unter Verwirbeln mit dem Granulat vermischt, um das fertige Granulat zu bilden. Das erhaltene Granulat wurde mit einer Kraft von 1,5 Tonnen unter Verwendung eines runden, konkaven 11/32-Standardwerkzeugs zu einem Tablettengewicht von 304 mg gepresst. Jede Tablette enthielt eine Einheitsdosis von 100 mg Morphinsulfathexahydrat. Die Tabletten wurden dann mit einer Innenwand aus 55 Gewichtsteilen Ethylcellulose mit einer Molmasse von 220 000 g pro Mol, 30 Gewichtsteilen Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 80 000, 5 Gewichtsteilen Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 300 000, 5 Teilen Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 1300 g pro Mol und 5 Teilen des Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid-Triblock-Copolymers mit einer nominellen Molmasse von 7700 g pro Mol und 72 Gew.-% Ethylenoxid, hergestellt von BASF Corporation als Pluronic F87, beschichtet. Diese Zusammensetzung wurde nach dem in Beispiel 8 erläuterten Verfahren aus einer Ethylalkohollösung bis zu einer Dicke von 0,127 mm (5 mils) aufgebracht. Anschließend wurde nach den Verfahren in Beispiel 8 eine Außenwand durch Sprühbeschichten von 0,0762 mm (3 mils) aus 70 Teilen Cellulosacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gew.-% und 40 000 g pro Mol und 30 Teilen Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 400 aus einer Acetonlösung aufgebracht. Zwei Abgabeöffnungen wurden dann in das System gebohrt, einer pro Seite und zentriert in der runden Wölbung der Dosierungsform. Zuletzt wurde die Dosierungsform 3 Tage lang bei 50°C getrocknet, um restliche Beschichtungslösungsmittel zu entfernen und eine Gleichgewichtszusammensetzung der Beschichtung herzustellen. Dies führte zu einer Dosierungsform, die beim Einbringen in eine wässrige Umgebung einen internen osmotischen Druck von 46 Atmosphären erzeugte, der solange konstant blieb, wie festes Medikament im Kern vorhanden war. Nachdem das letzte bisschen es festen Medikaments aufgelöst war, fiel der osmotische Druck im Kern auf weniger als 30 Atmosphären, wodurch sich die Porenbildner der Innenwand aus der Wand herauslösen konnten, wodurch die ansteigende Wandpermeabilität die abnehmende osmotische Triebkraft kompensierte, was als Nettoeffekt zur Folge hatte, dass die erhöhte Freisetzungsrates des Analgetikums über einen verlängerten Zeitraum beibehalten wurde.

## BEISPIEL 13

**[0087]** Eine Vergleichs-Dosierungsform, die das Analgetikum Hydromorphon zur einmal täglichen Verabreichung abgibt, wurde folgendermaßen hergestellt: 28,6 g Hydromorphonhydrochlorid und 50 g Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 2500 g pro Mol wurden unter Rühren in 500 ml Ethylalkohol aufgelöst. 914 g Natriumchlorid wurden über Nacht bei 50°C in Umluft getrocknet und dann durch ein Sieb mit 40 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) in einen Planetenmischer gegeben. Die Medikamentenlösung wurde dann langsam unter Rühren zum Natriumchloridpulver zugegeben, um eine einheitliche feuchte Masse zu bilden. Es wurde zweimal mit Ethanol gewaschen, um die quantitative Übertragung des Medikaments in die feuchte Masse zu vervollständigen. Die feuchte Masse wurde dann durch ein Sieb mit 20 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gegeben, auf einem Tablett ausgebreitet und über Nacht bei 40°C in einem Umluftofen getrocknet. Das getrocknete Material wurde dann durch ein Sieb mit 20 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) gegeben, wodurch ein frei fließendes Gemisch gebildet wurde. Schließlich wurden 7 g Stearinsäure durch ein Sieb mit 80 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) in die Gesamtmischung gegeben und 3 Minuten lang unter Verwirbeln vermischt, wodurch die Granulierung vervollständigt wurde. Das erhaltene Granulat wurde mit einer Kraft von 2 Tonnen unter Verwendung eines runden 9,5 mm (3/8 inch) Werkzeugs zu einem Tablettengewicht von 280 mg gepresst. Jede Tablette enthielt eine Einheitsdosis von 8 mg des Analgetikums.

**[0088]** Die Tabletten wurden dann mit einer Innenwandzusammensetzung beschichtet, die aus 55 Teilen Ethylcellulose mit einer Molmasse von ungefähr 118 000 g pro Mol und einem Ethoxygehalt von 48,0-49,5 Gew.-%, 40 Teilen des osmotisch empfindlichen Porenbildners Methylcellulose mit einer Molmasse von ungefähr 10 400 g pro Mol, hergestellt von Dow Chemical Company, Midland, Michigan, in Methocel™ A5, und 5

Teilen Polyoxyethylen(50)-stearat bestand. Die Beschichtungsflüssigkeit zum Aufbringen dieser Zusammensetzung wurde hergestellt durch Auflösen der Ethylcellulose und des Polyoxyethylen(50)-stearats in Ethylalkohol und anschließendes Dispergieren der Methylcellulose in der erhaltenen Lösung. Die erhaltene Lösung wurde gemäß den Verfahren in Beispiel 8 bis zu einer Wanddicke von 0,152 mm (6 mils) sprühbeschichtet. Anschließend wurde die Außenwand aus 85 Teilen Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gew.-% und einer Molmasse von ungefähr 50 000 g pro Mol und 15 Teilen des Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid-Triblock-Copolymers mit einer Molmasse von ungefähr 8600 g pro Mol und einem Ethylenoxidgehalt von 82 Gew.-%, auch als Pluronic F87 bezeichnet, gemäß den Verfahren in Beispiel 8 bis zu einer einheitlichen Außenwanddicke von 0,076 mm (3 mils) aufgebracht. Anschließend wurde ein Durchgang von 5,7 mm (15 mil) Durchmesser mittels Laser durch beide Wände im Zentrum jeder Seite der Dosierungsform gebildet. Schließlich wurden restliche Beschichtungslösungsmittel durch 48-stündiges Trocknen in Umluft bei 50% relativer Feuchtigkeit und einer Temperatur von 50°C und anschließend vier Stunden bei 50°C ohne Feuchtigkeit entfernt.

**[0089]** Beim Einbringen in eine wässrige Umgebung wird Wasser durch Osmose in die Dosierungsform aufgesaugt, was das Medikament und das Salz auflöst und einen osmotischen Druck von 287 Atmosphären und eine Ionenstärke von 5,47 molar erzeugt, wobei der osmotische Druck und die Ionenstärke während der Abgabe des Medikaments beibehalten werden, bis sich der letzte verbleibende Anteil Natriumchlorid auflöst, wobei zu diesem Zeitpunkt das Natriumchlorid verdünnt wird, da Wasser fortgesetzt in die Dosierungsform fließt und dabei niedrigere Werte des osmotischen Drucks und der Ionenstärke erzeugt, wodurch sich der Porenbildner in der Innenwand auflöst und aus der Wand herauslöst und so die Permeabilität der Wand erhöht, um den Abfall des osmotischen Drucks als Ergebnis der Verdünnung auszugleichen. Die Dosierungsform dosiert die Freisetzung von 8 mg des Analgetikums mit kontrollierter Rate über einen verlängerten Zeitraum.

#### BEISPIEL 14

**[0090]** Eine Vergleichsdosierungsform zur verzögerten Freisetzung des Analgetikums Hydrocodon zur einmal täglichen Dosierung wurde hergestellt. 6000 g Hydrocodonbistartrathemipentahydrat und 19 000 g des osmotischen Mittels Glycin wurden einzeln zu einer Partikelgröße von weniger als 420 µm gemahlen und in einen Fließbettgranulator eingebracht. Anschließend wurde eine Bindemittellösung hergestellt, indem unter Rühren 130 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Hydroxypropylgehalt von 10 Gew.-%, einem Methoxylgehalt von 29 Gew.-% und einer Molmasse von 11 300 g pro Mol, erhältlich unter dem Produktnamen Methocel E5, hergestellt von Dow Chemical Company, Midland, Michigan, in 2470 Millimeter destilliertem Wasser aufgelöst wurden. Das Pulver wurde in einem Luftstrom fluidisiert, und die Bindemittellösung wurde dann in einem warmen Luftstrom auf das fluidisierte Pulver gesprüht, um ein Granulat zu bilden. Das Granulat wurde aus dem Granulator entnommen und in einen Transportmischer überführt, wo 30 g Tablettengleitmittel, hydriertes Pflanzenöl, durch ein Sieb mit 60 Drähten pro 2,54 cm (1 inch) in das Hauptgranulat gegeben wurden. Das Gleitmittel wurde durch 3-minütiges Verwirbeln mit der Hauptmenge vermischt. Das erhaltene Granulat wurde mit einem ovalen Werkzeug bei einer Druckkraft von 2 Tonnen zu einem mittleren Tablettengewicht von 252 mg gepresst. Jede Tablette enthielt eine Einheitsdosis von 60 mg des Analgetikums.

**[0091]** Die erhaltenen Tabletten wurden gemäß den in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren beschichtet. Die Innenwand bestand aus 60 Teilen Ethylcellulose mit einem Methoxylgehalt von 48,0 bis 49,5 mit einer Molmasse von ungefähr 78 000 g pro Mol, 34 Teilen Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von ungefähr 80 000 g pro Mol, 1 Teil Dibutylsebacat, 5 Teilen Polyoxyethylen(8)-stearat, erhältlich als Myrj 45, hergestellt von ICA Americas, aufgesprüht aus Ethylalkohol bis zu einer Dicke von 0,165 mm (6,5 mils). Die Außenwand wurde gemäß den in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren aufgebracht. Die Beschichtung bestand aus 90 Teilen Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gew.-% und einer mittleren Molmasse von 30 000 g pro Mol und 10 Teilen Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid-Triblock-Copolymer mit einem Ethylenoxidgehalt von 83 Gew.-% und einer Molmasse von 14 600 g pro Mol, aufgesprüht aus Aceton bei 2,5 Gew.-% in Aceton bis zu einer Außenwanddicke von 0,063 mm (2,5 mils). Auf beiden Seiten der Dosierungsform wurde mittels Laser eine Abgabeöffnung von 0,38 mm (15 mil) Durchmesser gebohrt. Die Herstellung wurde abgeschlossen durch 3-tägiges Trocknen in einem Umluftofen bei 50°C in Umluft, um Lösungsmittelreste zu entfernen.

**[0092]** Wenn die erhaltene Dosierungsform in wässriges Medium gegeben wurde, saugte sie Wasser über der Doppelschichtwandbeschichtung unter dem osmotischen Druckgradienten über Membranen auf, wo der innere osmotische Druck  $91,2 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$  (90 Atmosphären) beibehalten wurde, während festes Medikament und Glycin vorhanden waren, wobei nach diesem Zeitpunkt der osmotische Druck mit der Zeit kontinuierlich abnahm. Dieser Prozess setzte sich fort, bis der innere osmotische Druck bis auf unterhalb  $30,4 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$  (30 Atmosphären) abgenommen hatte, wobei sich zu diesem Zeitpunkt der osmotisch empfindliche Porenbild-

ner Hydroxypropylcellulose aus der Innenwand herauslöste und dadurch die Permeabilität erhöhte, um die kontinuierlich abnehmende osmotische Triebkraft auszugleichen. Die erhaltene Dosierungsform gab 60 mg des Analgetikums mit einer kontrollierten Rate über einen verlängerten Zeitraum ab.

## VERFAHREN ZUR DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

**[0093]** Die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung kann verwendet werden, um ein Medikament oral an ein warmblütiges Tier, einschließlich eines menschlichen Patienten, der eine Therapie benötigt, abzugeben. Im Magen-Darm-Trakt saugt die Dosierungsform Flüssigkeit durch beide Wände auf und erzeugt osmotische Energie, die dazu führt, dass die therapeutische Zusammensetzung durch eine -Ausgangsöffnung über bis zu 24 Stunden abgegeben wird, um eine kontrollierte und verlängerte Therapie bereitzustellen.

## Patentansprüche

1. Dosierungsform, umfassend eine Medikamentenzusammensetzung, eine expandierbare Zusammensetzung, eine Innenwand im Kontakt mit beiden Zusammensetzungen, umfassend eine Ethylcellulose und eine Hydroxypropylcellulose, und eine Außenwand in Zusammensetzung mit der Innenwand, umfassend ein Celluloseacrylat,  
mit der Ausnahme  
einer Dosierungsform, die folgendermaßen hergestellt wird: 2,4 g Oxybutyninhydrochlorid, 42,6 g Mannit und 194,8 g Polyethylenoxid mit einem Gewichtsmittel der Molmasse von 100000 werden 10 Minuten lang in einem 200 ml-Becherglas trocken gemischt, wobei 10 Minuten lang mit einem Spatel aus rostfreiem Stahl gemischt wird; anschließend wird die trocken gemischte Medikamentenzusammensetzung mit 200 mg Magnesiumstearat gemischt und die gemischten Bestandteile werden gründlich gemischt, um eine homogene Medikamentenzusammensetzung zu bilden; die trocken gemischte Medikamentenzusammensetzung wird zu einer einschichtigen Tablette gepresst; 150 mg der Medikamentenzusammensetzung werden unter einen Druck von zwei Tonnen zu einer runden Standardtablette von 7,14 mm (9/32 inch) Durchmesser gepresst, um eine Zusammensetzung bereitzustellen, die das Medikament und das Polyethylenoxid umfasst;  
die Tabletten werden in eine Tablettenbeschichtungsmaschine überführt, wo sie zunächst mit einer Lösung von Ethylcellulose mit einem Gewichtsmittel der Molmasse von 158000 und Hydroxypropylcellulose mit einem Zahlenmittel der Molmasse von 85000 in einem Lösungsmittel aus Ethanol und Wasser sprühbeschichtet werden; wobei das Prozentverhältnis von Ethylcellulose zu Hydroxypropylcellulose 55 zu 45 beträgt; die Beschichtungslösung wird auf die Tabletten gesprüht, um die erste Schicht bis zu einer Dicke von 0,127 mm (5 mils) aufzubringen; die Tabletten werden mit einer 0,05 mm (2 mils) dicken zweiten Schicht aus Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 38,5% und einem Gewichtsmittel der Molmasse von 40000 und Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 400, gelöst in Aceton, beschichtet, um die zweite Schicht zu bilden; wobei das Prozentverhältnis von Celluloseacetat zu Polyethylenglycol 70 zu 30 beträgt; die doppelt beschichteten Dosierungsformen werden bei 25°C an Luft getrocknet, und ein Durchgang wird durch die Doppelschichten gebohrt, um die Medikamentenzusammensetzung mit der Außenseite der Dosierungsformen zu verbinden;  
einer osmotischen Dosierungsform mit einer zweiten Bioschutzschicht, die 75 mg des antiarrhythmischen Medikaments Encainidhydrochlorid mit einer kontrollierten Rate abgibt, und die folgendermaßen hergestellt wird: 500 Gramm des Medikaments, 233,8 Gramm Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 200000 Gramm pro Mol, 233,8 Gramm Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 300000 Gramm pro Mol und 30 Gramm Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Methoxylgehalt von 29 Gewichtsprozent, einem Hydroxypropylgehalt von 10 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 11300 Gramm pro Mol, wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl (wires per inch (25,4 mm)) 40 gegeben; das getrocknete Pulver wurde 5 Minuten lang verwirbelt; zum trockenen Gemisch wurde langsam unter Rühren in einem Planetenmischer wasserfreies Ethanol zugegeben, bis sich eine feuchte Masse gebildet hatte; die feuchte Masse wurde dann durch ein Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben, wodurch ein Granulat gebildet wurde, das über Nacht bei Normalbedingungen getrocknet wurde; nach dem Trocknen wurde das Granulat erneut durch das Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben; 2,5 Gramm Magnesiumstearat, das vorher durch ein Sieb mit der Maschenzahl 60 gegeben worden war, wurden zwei Minuten lang in einem V-Mischer mit dem Granulat verwirbelt, um ein Medikamentenschichtgranulat zu bilden; 687,5 Gramm Polyethylenoxid mit einer Molmasse von 7 Millionen Gramm pro Mol; 200 Gramm Natriumchlorid, 50 Gramm Hydroxypropylmethylcellulose wie in der Formulierung der Medikamentenschicht, 50 Gramm vernetzte Polyacrylsäure und 10 Gramm Eisen(III)oxid wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl 40 gegeben und fünf Minuten lang trocken vermischt; das erhaltene trockene Gemisch wurde mit wasserfreiem Ethylalkohol angefeuchtet und in ein Granulat umgewandelt; 2,5 Gramm Magnesiumstearat, das durch ein Sieb mit der Maschenzahl 60 gegeben worden war, wurde mit dem Gemisch verwirbelt, um die Ausstoßschicht zu bilden;

Tablettenkerne der Dosierungsform wurden hergestellt durch getrenntes Zuführen der Zusammensetzungen in eine Doppelschichttablettenpresse, ausgestattet mit einer bikonkaven, runden 8,73 mm (11/32 inch)-Standard-Tablettenformdüse; die Granulate wurden aus individuellen Einfülltrichtern in die Maschine zugeführt; die Medikamentenschichtzusammensetzung wurde zuerst zugeführt und vorher leicht gedrückt, um eine leicht gepresste Masse von 165 mg Gewicht pro Haltepunkt zu bilden; die Ausstoßschichtzusammensetzung mit 80 mg Gewicht wurde dann mit einer endgültigen Druckkraft von etwa 2 Tonnen auf die Ausstoßschichtzusammensetzung gepresst, wodurch die doppelschichtige Tablette gebildet wurde; jeder Kern enthielt eine Dosisseinheit von 75 mg Encainidhydrochlorid;

eine Charge dieser Doppelschichttabletten wurde in eine Tablettenbeschichtungsmaschine überführt, wo sie mit einer Lösung aus 64 Gramm Ethylcellulose mit einer Molmasse von 220000 Gramm pro Mol und einem Ethoxygehalt von 48,0-49,5 Gewichtsprozent, 18 Gramm Hydroxypropylcellulose mit einer Molmasse von 60000 Gramm pro Mol und einer molaren Substitution von drei, und 18 Gramm Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 3350 Gramm pro Mol sprühbeschichtet wurden; diese Zusammensetzung wurde in einem Gemisch aus 2400 Gramm wasserfreiem Ethanol und 120 Gramm destilliertem Wasser aufgelöst; die Lösung wurde in einem Strom warmer, trockener Luft gesprüht, bis ein Trockenüberzugsgewicht von 37 Milligramm auf jedem der Doppelschichtkerne abgeschieden war; dieser Überzug wird als erste Schicht oder Innenschicht der Dosierungsform bezeichnet; dann wurde mittels Laser eine Abgabeöffnung mit einem Durchmesser von 0,635 mm auf der Medikamentenschichtseite in das Zentrum der Tablette gebohrt;

500 Gramm der mit dem ersten Überzug beschichteten Dosierungsformen wurden mit einer dünnen Bioschutzschicht, dem zweiten Überzug, überzogen; die Bioschutzschicht wurde folgendermaßen aufgebracht: 9,6 Gramm Polyoxyethylen-20-sorbitantristearat, Tween 65 – auch bekannt als Polysorbat 65, erhältlich von ICI Industries, Inc., 86,4 Gramm Triacetin (Tween 65) wurden unter Erwärmen und Rühren in 3040 ml destilliertem Wasser dispergiert; 86,4 Gramm Triacetin wurden dann in diesem Gemisch aufgelöst; 64 Gramm Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 40000 Gramm pro Mol, das vorher in einer Luftstrahlmühle auf eine nominelle Partikelgröße von 3-5 Mikrometer mikronisiert worden war, wurden unter kontinuierlichem Rühren in dem Gemisch dispergiert; die Charge von Kernen wurde in einen Wirbelschichtbeschichter gegeben, und die wässrige Dispersion wurde in einem warmen Luftstrom auf das Bett aus Tabletten aufgetragen, bis ein Überzugsgewicht von 20 mg oder eine Überzugsdicke von ungefähr 0,05 mm (2 mils) aufgetragen war; dieser Überzug wurde als zweite oder Außenschicht bezeichnet;

einer osmotischen Dosierungsform mit einer zweiten Bioschutzschicht, die das Nasenabschwellmittel Pseudoephedrinhydrochlorid abgibt, und die folgendermaßen hergestellt wird: 715,4 Gramm des Medikaments, 99,6 Gramm Natriumchlorid, 30,0 Gramm Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Hydroxypropylgehalt von 8 Gewichtsprozent, einem Methoxygehalt von 22 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 132500 Gramm pro Mol; 100,0 Gramm mikrokristalline Cellulose und 50,0 Gramm Polyvinylpyrrolidon mit einer Molmasse von 10000 Gramm pro Mol wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl 40 gegeben und anschließend 10 Minuten lang verwirbelt; wasserfreier Ethylalkohol wurde unter Rühren zu dem vermischten Pulver zugegeben, bis sich eine einheitliche feuchte Masse gebildet hatte; diese Masse wurde durch ein Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben, wodurch ein Granulat gebildet wurde, das 24 Stunden lang bei 50 Grad Celsius in Gebläseluft getrocknet wurde; das trockene Granulat wurde erneut durch das Sieb mit der Maschenzahl 20 gegeben; 5 Gramm Magnesiumstearat wurden durch ein Sieb mit der Maschenzahl 80 gegeben und dann 2 Minuten lang mit dem Granulat verwirbelt; das erhaltene Granulat wurde einer Tablettenpresse zugeführt, die mit einem runden, bikonkaven 9,53 mm (3/8 inch)-Standard-Stanzwerkzeug ausgestattet war; das Granulat wurde mit einem Druck von 2 Tonnen gepresst, wodurch Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 252 mg erhalten wurden; jede Tablette enthielt eine Dosisseinheit von 180 mg Medikament;

die erhaltenen Tabletten wurden mit einer 0,127 mm (5 mils)-Schicht aus 66 Teilen Ethylcellulose mit einem Ethoxygehalt von 48,0-49,5 Gewichtsprozent und einer Molmasse von 220000 Gramm pro Mol, 29 Teilen Hydroxypropylcellulose mit einer molaren Substitution von drei und einer Molmasse von 60000 Gramm pro Mol, 5 Teilen Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 3350 Gramm pro Mol beschichtet; dieser Überzug wurde als erste oder Innenschicht bezeichnet; vier Abgabeöffnungen wurden in die Schichten gebohrt; jede Öffnung hatte einen Durchmesser von 0,508 mm (20 mils); zwei Öffnungen waren in der Nähe des Zentrums von beiden Seiten angeordnet;

die Dosierungsformen, die mit einer ersten Schicht beschichtet waren und ohne Abgabeöffnungen hergestellt wurden, wurden mit einer bioschützenden zweiten Schicht überzogen; der bioschützende zweite Überzug bestand aus 0,05 mm (2 mils) aus 40 Teilen mikronisiertem Celluloseacetat, 44 Teilen Triacetin, 10 Teilen Polyethylenglycol mit einer Molmasse von 400 Gramm pro Mol und 6 Teilen des Tensids Polysorbat 65; vier Abgabeöffnungen durch die Schichten werden gebildet.

2. Dosierungsform nach Anspruch 1, worin die Medikamentenzusammensetzung ein Mitglied umfasst, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Hydromorphon und dessen pharmazeutisch geeigneten Salzen sowie Acetaminophen besteht, und die expandierbare Zusammensetzung einen pharmazeutisch geeigneten Poly-

thylenoxidträger umfasst, wobei die Außenwand Celluloseacetat umfasst.

3. Dosierungsform nach Anspruch 1, umfassend 35 Gew.-% Morphinsulfatpentahydrat, 58,50 Gew.-% Poly(ethylenoxid), 6 Gew.-% Poly(vinylpyrrolidon), 0,45 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,05 Gew.-% butyliertes Hydroxytoluol, wobei die Außenwand Celluloseacetat umfasst.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen



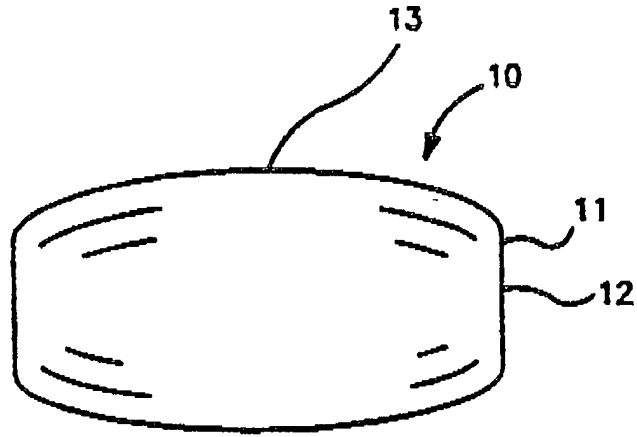


FIG. 1

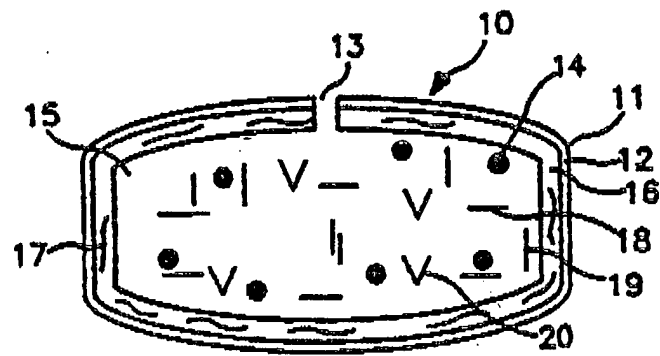


FIG. 2

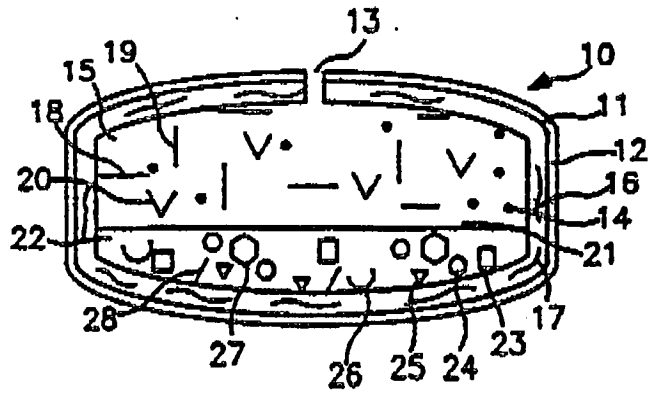


FIG. 3

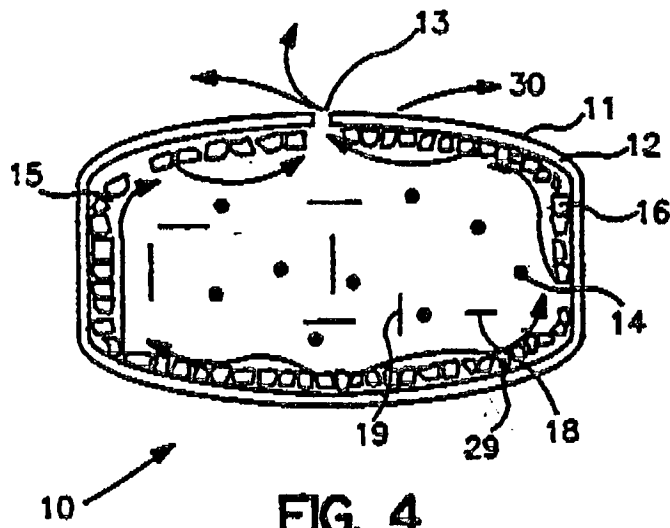


FIG. 4

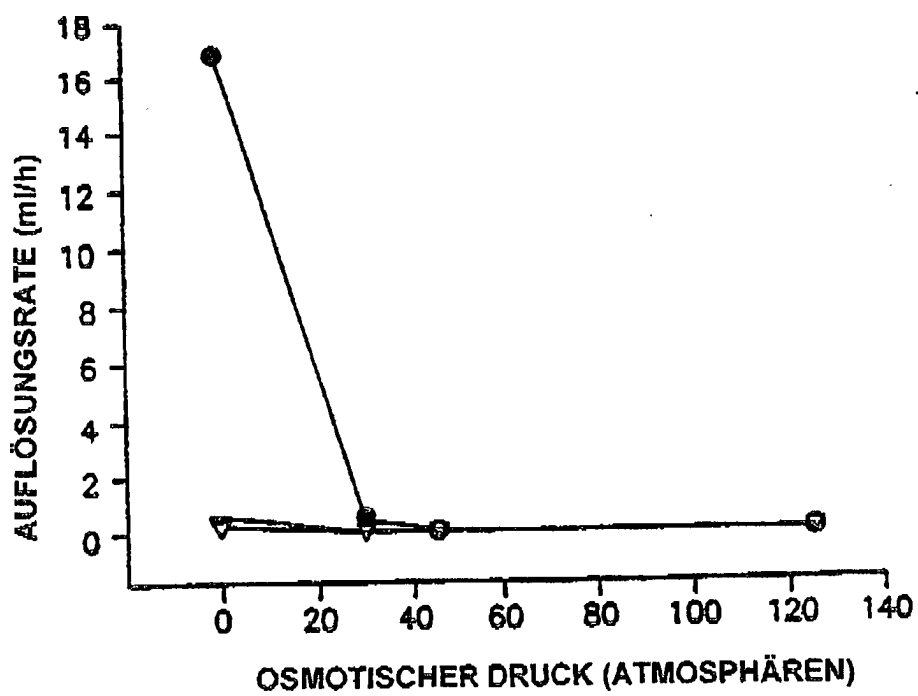


FIG. 5

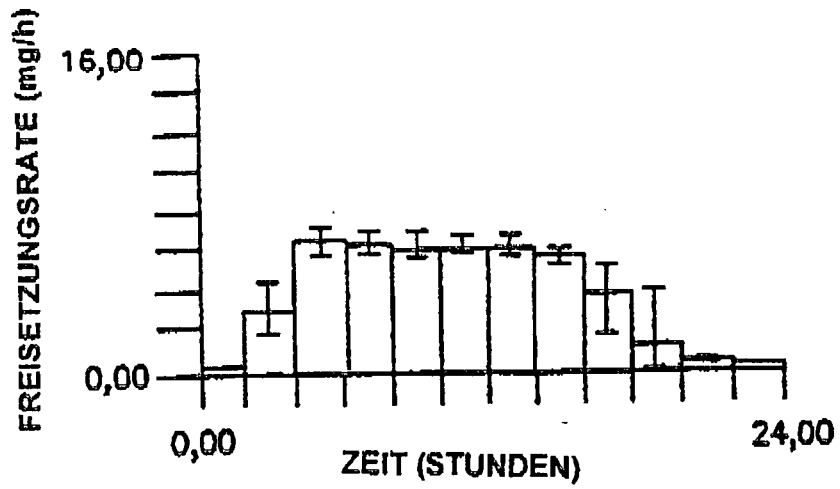


FIG. 6

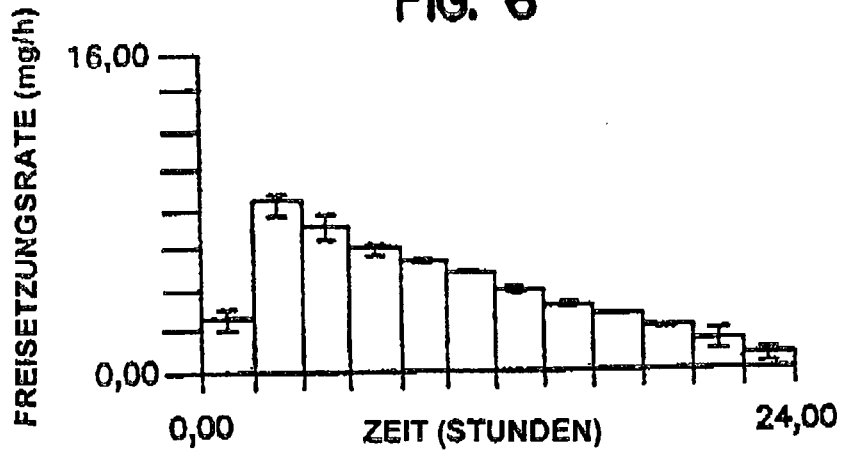


FIG. 7

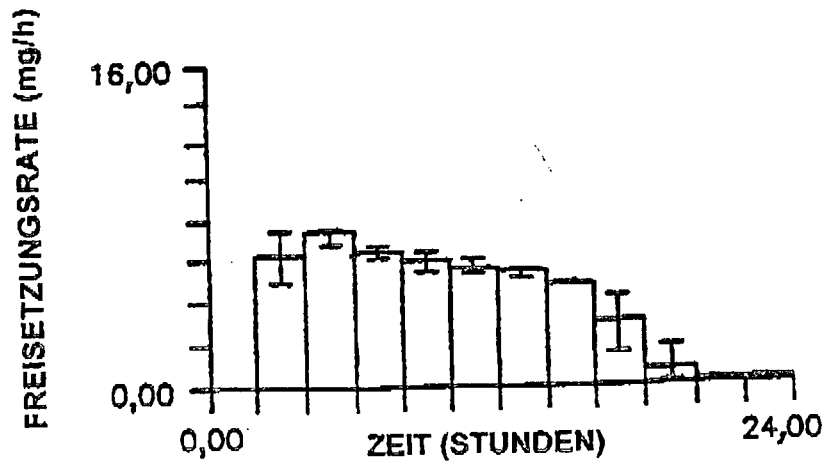


FIG. 8