



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 202 20 838 U1** 2004.06.24

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(22) Anmeldetag: **05.08.2002**
(67) aus Patentanmeldung: **P PCT/US02/24889**
(47) Eintragungstag: **19.05.2004**
(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **24.06.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/48**
A61K 9/24

(30) Unionspriorität:
60/309791 **06.08.2001** **US**
10/000000 **01.08.2002** **US**

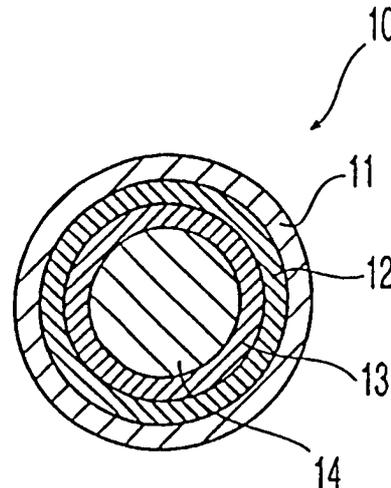
(71) Name und Wohnsitz des Inhabers:
EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg/Luxembourg,
LU

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
Maiwald Patentanwalts GmbH, 80335 München

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Orale Arzneiform enthaltend einen therapeutischen Wirkstoff und ein Gegenwirkungsmittel**

(57) Hauptanspruch: Orale Arzneiform umfassend eine erste Zusammensetzung und eine zweite Zusammensetzung, wobei die erste Zusammensetzung eine wirksame Menge eines therapeutischen Wirkstoffs umfasst und die zweite Zusammensetzung eine wirksame Menge eines Gegenwirkungsmittels umfasst, wobei die zweite Zusammensetzung mit einer inneren säurelöslichen Schicht und einer äußeren basenlöslichen Schicht beschichtet ist.



Beschreibung

1. ERFINDUNGSGEBIET

[0001] Diese Erfindung betrifft allgemein eine orale Arzneiform umfassend einen therapeutischen Wirkstoff und ein Gegenwirkungsmittel.

2. ERFINDUNGSHINTERGRUND

[0002] Viele therapeutische Wirkstoffe sind hochwirksam bei der Verbesserung der Lebensqualität, können jedoch aufgrund ihres Missbrauchspotentials Drogenabhängige anziehen. Beispielsweise sind Opioide ausgezeichnete Schmerzmittel die schwere und/oder chronische Schmerzen wie Krebschmerz und postoperativen Schmerz kontrollieren können, sie sind jedoch auch Gegenstand des Missbrauchs durch die Wirkstoffverwender.

[0003] Die Opioide, auch als Opioidagonisten bekannt, sind eine Gruppe von Wirkstoffen die opium- oder morphinartige Eigenschaften zeigen. Opioide werden in erster Linie als mäßige bis starke Schmerzmittel verwendet, haben jedoch auch andere pharmakologische Wirkungen.

[0004] Es gab frühere Versuche im Stand der Technik das Missbrauchspotential der Opioidanalgetika unter Kontrolle zu bekommen. Beispielsweise ermöglichen es nachhaltig freisetzende Formen einen wirksamen Bestandteil über viele Stunden wirken zu lassen, und eine derartig langsame Freisetzung hält eher von der missbräuchlichen Verwendung der Opioide ab, da Abhängige eher den schnellen euphorischen Rausch, auch bekannt als Kick („burst“), bevorzugen, der durch schnell freisetzende Opioide gewährleistet wird. Missbräuchliche Drogenverwender können jedoch den kontrolliert freisetzenden Aufbau durch Aufbrechen oder Auflösen der originalen Wirkstoffform, beispielsweise eine Tablette, überwinden, was ihnen Zugang zu einschnaufbaren und/oder injizierbaren Opioiden gibt, welche den Kick gewährleisten. Dem entsprechend besteht ein beträchtlicher Bedarf für effektivere Verfahren zur Verhinderung von Opioidmissbrauch, wobei nach wie vor oral verabreichte Opioide für Patienten verfügbar gehalten werden müssen, die einen legitimen Bedarf danach haben.

[0005] Frühere Ansätze zur Lösung dieses Problems umfassten das Vereinigen eines Opiodes mit einem Opioidantagonisten. Bei oraler Verabreichung gewährleisten diese Kombinationen die pharmakologische Wirkung des Opioids zusammen mit minimaler Wirkung des Antagonisten. Wenn diese jedoch parenteral verabreicht werden, kann der Antagonist für das Opioid in beträchtlicher Weise antagonistisch wirken. Spezifische Beispiele derartiger Kombinationen umfassen Zusammensetzungen, umfassend Naloxon und Morphin oder Oxymorphin (US-Patent Nr. 3,493,657 von Lewenstein et al.); Methadon und Naloxon (US-Patent Nr. 3,773,955 von Pachter et al.), Methadol oder Acetylmethadol und Naloxon (US-Patent Nr. 3,966,940 von Pachter et al.); Oxycodon und Naloxon (US-Patent Nr. 4,457,933 von Gordon et al.); sowie Buprenorphin und Naloxon (US-Patent 4,582,835 von Lewis et al.). In den Vereinigten Staaten wurde auch die Kombination von Pentazocinhydrochlorid und Naloxon als TALWIN NX (Sanofi-Winthrop) vermarktet; VALORON N, eine Kombination aus Tilidin und Naloxon ist in Deutschland zur Behandlung von Schmerzen seit 1978 verfügbar; und TEMGESIC NX, eine Kombination aus Buprenorphin und Naloxon ist in Neuseeland seit 1991 verfügbar.

[0006] Das US-Patent Nr. 6,228,863 von Palermo et al. offenbart eine orale Arzneiform aus einem Opioidagonisten und einem Opioidantagonisten, welche das Missbrauchspotential des Opioids durch Kombinieren des Agonisten und Antagonisten auf solche Weise verringert, dass mindestens zwei Schritte nötig sind um diese voneinander zu trennen.

[0007] Das US-Patent Nr. 5,935,975 von Rose et al. offenbart ein Verfahren zur Behandlung von Drogenabhängigkeit durch kombinierte Verabreichung der Droge oder eines Agonisten der Droge sowie eines Antagonisten der Droge.

[0008] Es verbleibt jedoch ein klares Bedürfnis auf diesem Gebiet für fortgeschrittenere orale Arzneiformen die bei der Verhinderung von Missbrauch wirksam sind und für die Verabreichung eines therapeutischen Wirkstoffes verwendbar sind.

3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft eine orale Arzneiform umfassend eine erste Zusammensetzung und eine zweite Zusammensetzung, wobei die erste Zusammensetzung einen therapeutischen Wirkstoff umfasst, und die zweite Zusammensetzung ein Gegenwirkungsmittel umfasst („adverse-effect agent“), wobei die zweite Zusammensetzung mit einer inneren säurelöslichen Schicht und einer äußeren basenlöslichen Schicht beschichtet ist.

[0010] Die Erfindung betrifft ferner eine orale Arzneiform umfassend eine erste Zusammensetzung und eine zweite Zusammensetzung, wobei die erste Zusammensetzung einen therapeutischen Wirkstoff umfasst und mit einer inneren basenlöslichen Schicht und einer äußeren säurelöslichen Schicht beschichtet ist, und die

zweite Zusammensetzung ein Gegenwirkungsmittel umfasst und mit einer inneren säurelöslichen Schicht und einer äußeren basenlöslichen Schicht beschichtet ist.

4. KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0011] **Fig. 1** zeigt einen Querschnitt eines Körnchens aus einer ersten Zusammensetzung verwendbar in der oralen Arzneiform der Erfindung.

[0012] **Fig. 2** zeigt einen Querschnitt eines beschichteten Körnchens aus einer zweiten Zusammensetzung verwendbar in den oralen Arzneiformen der Erfindung.

[0013] **Fig. 3** ist ein Querschnitt einer ersten Ausführungsform der Erfindung, welches eine Kapsel enthaltend beschichtete Körnchen aus einer ersten Zusammensetzung und beschichtete Körnchen aus einer zweiten Zusammensetzung enthält.

[0014] **Fig. 4** zeigt einen Querschnitt einer zweiten Ausführungsform der Erfindung, welches eine Zwei-Schicht-Tablette ist.

[0015] **Fig. 5** zeigt einen Querschnitt einer dritten Ausführungsform der Erfindung, welches eine Tablette enthaltend beschichtete Körnchen aus einer ersten Zusammensetzung und beschichtete Körnchen aus einer zweiten Zusammensetzung ist.

[0016] **Fig. 6** zeigt einen Querschnitt einer vierten Ausführungsform der Erfindung, welches eine beschichtete Tablette enthaltend eine erste Zusammensetzung ist, wobei Körnchen aus einer beschichteten zweiten Zusammensetzung durch die gesamte erste Zusammensetzung verteilt vorliegen.

[0017] **Fig. 7** zeigt einen Querschnitt einer fünften Ausführungsform der Erfindung, welches eine Tablette ist, worin eine beschichtete Zusammensetzung des Gegenwirkungsmittels ferner mit dem therapeutischen Wirkstoff beschichtet ist und anschließend der therapeutische Wirkstoff beschichtet wird.

5. DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Die orale Arzneiform der vorliegenden Erfindung umfasst eine erste Zusammensetzung und eine zweite Zusammensetzung. Die erste Zusammensetzung umfasst einen therapeutischen Wirkstoff und die zweite Zusammensetzung umfasst ein Gegenwirkungsmittel.

[0019] Der Begriff „therapeutischer Wirkstoff“ wie hier verwendet meint jeden Wirkstoff der dazu gedacht ist eine vorteilhafte Wirkung zu haben, wenn er an einen Patienten verabreicht wird.

[0020] Der Begriff „Gegenwirkungsmittel“ wie hier verwendet bedeutet ein Mittel das (A) einen oder mehrere pharmakologische Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs verringert oder eliminiert, wie etwa einen euphorischen oder toxischen Effekt, oder (B) eine unerwünschte physiologische Reaktion wie etwa Erbrechen bewirkt.

[0021] In einer ersten Ausführungsform der oralen Arzneiform der Erfindung wird die zweite Zusammensetzung mit einer Schicht überzogen, die im gastrointestinalen Trakt im Wesentlichen unlöslich ist. Daher wird, wenn die orale Arzneiform der vorliegenden Erfindung unbeabsichtigt an einen Patienten oral verabreicht wird, nur der therapeutische Wirkstoff in dem Gastrointestinaltrakt des Patienten freigesetzt, und das Gegenwirkungsmittel wird nicht freigesetzt. Wenn an der oralen Arzneiform herumhantiert wird, so dass die Beschichtung auf der zweiten Zusammensetzung beschädigt wird, dann wird jedoch nicht nur der therapeutische Wirkstoff sondern auch das Gegenwirkungsmittel bei der Verabreichung freigesetzt.

[0022] In einer zweiten Ausführungsform ist die zweite Zusammensetzung mit einer äußeren basenlöslichen Schicht und einer inneren säurelöslichen Schicht beschichtet, die bei der oralen Verabreichung an einen Patienten nicht aufgelöst wird.

[0023] In einer dritten Ausführungsform der oralen Arzneiform der Erfindung haben sowohl die erste Zusammensetzung als auch die zweite Zusammensetzung eine Beschichtung umfassend mindestens zwei Schichten, eine säurelösliche Schicht und eine basenlösliche Schicht, jedoch ist die Reihenfolge der Schichten in der Beschichtung auf der ersten Zusammensetzung verschieden von der der Schichten in der Beschichtung auf der zweiten Zusammensetzung. Die Beschichtung welche die erste Zusammensetzung abdeckt umfasst eine äußere säurelösliche Schicht und eine innere basenlösliche Schicht, die bei oraler Verabreichung an den Patienten aufgelöst werden. Auf der anderen Seite umfasst die Beschichtung welche die zweite Zusammensetzung abdeckt eine äußere basenlösliche Schicht, die bei oraler Verabreichung aufgelöst wird, sowie eine innere säurelösliche Schicht, die bei oraler Verabreichung an einen Patienten nicht aufgelöst wird.

[0024] Bei oraler Verabreichung an einen Patienten durchläuft die orale Arzneiform zuerst den Magen, wo dessen saure Umgebung die äußere säurelösliche Schicht der ersten Zusammensetzung auflöst, und anschließend wird der Dünndarm durchlaufen, wo dessen basische Umgebung die innere basenlösliche Schicht der ersten Zusammensetzung auflöst. An dieser Stelle kann der therapeutische Wirkstoff vom Körper absorbiert werden. Im Gegensatz dazu ist die zweite Zusammensetzung mit einer äußeren basenlöslichen Schicht überzogen, die in der sauren Umgebung des Magens im Wesentlichen unlöslich ist. Daher durchläuft die zwei-

te Zusammensetzung den Magen mit sowohl der äußeren basenlöslichen Schicht als auch der inneren säurelöslichen Schicht in intakter Form. Sobald die zweite Zusammensetzung in den Dünndarm eintritt, löst sich die äußere basenlösliche Schicht auf, wodurch die innere säurelösliche Schicht exponiert wird, die im Wesentlichen unlöslich ist in der basischen Umgebung des Dünndarms, so dass das Gegenwirkungsmittel vom Körper nicht absorbiert werden kann. Daher wird sobald die orale Arzneiform der vorliegenden Erfindung an einen Patienten oral verabreicht wird, z. B. an einen Menschen, wie beabsichtigt nur der therapeutische Wirkstoff im gastrointestinalen Trakt freigesetzt und vom Patienten absorbiert; das Gegenwirkungsmittel wird nicht freigesetzt und steht daher für eine Absorption in den Körper nicht zur Verfügung. Hier wirkt der therapeutische Wirkstoff als ob er allein verabreicht worden ist, ohne das Gegenwirkungsmittel, da nur der therapeutische Wirkstoff für die Absorption durch den Körper zur Verfügung steht.

[0025] Wenn jedoch mit der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung herumhantiert wird, sie z. B. gekaut, zerbrochen, gerieben oder aufgelöst wird, insbesondere in einem Lösungsmittel unter Anwendung von Wärme (z. B. mehr als 45°C bis etwa 50°C), wird nicht nur der therapeutische Wirkstoff sondern auch das Gegenwirkungsmittel für die Absorption in den Körper verfügbar gemacht. Das Gegenwirkungsmittel kann dann seine Wirkung ausüben, entweder durch Verringern der Wirkung des therapeutischen Wirkstoffs oder durch Auslösen eines unangenehmen Effekts beim Patienten. Daher werden, wenn das Gegenwirkungsmittel ein Antagonist des therapeutischen Wirkstoffs ist, die Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs durch die Effekte des Gegenwirkungsmittels drastisch vermindert oder sogar eliminiert. Beispielsweise, wenn der therapeutische Wirkstoff ein Opioidagonist ist und das Gegenwirkungsmittel ein Opioidantagonist, und mit der oralen Arzneiform herumhantiert wird, wird der Opioidantagonist bioverfügbar, interferiert mit der Opioidrezeptverbindung und verringert die pharmakologischen Wirkungen des Opioidagonisten. Dementsprechend können nur Patienten welche die Arzneiform der vorliegenden Erfindung wie beabsichtigt, d. h. oral als intakte Arzneiform verwenden, die vollen pharmakologischen Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs erfahren. Wenn das Gegenwirkungsmittel ein Brechmittel ist und mit der oralen Arzneiform herumhantiert wird löst das Brechmittel zu einem Erbrechen, was den Nutzer davon abhält mit der Arzneiform herumzuhantieren. Darüber hinaus ist dort wo das Gegenwirkungsmittel ein Erbrechen der oralen Darreichungsform der Erfindung bewirkt der Verwender nicht nur vom Herumhantieren damit abgeschreckt, sondern dies kann auch wirksam sein um den therapeutischen Wirkstoff aus dem Körper der Person zu entfernen. Der Missbrauch des therapeutischen Wirkstoffs wird weniger wünschenswert wenn dieser in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung vorliegt, da wenn damit herumhantiert wird, das Gegenwirkungsmittel seine unerwünschten Wirkungen ausübt.

[0026] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die erste Zusammensetzung dazu gedacht nach ihrer oralen Verabreichung an die Person langsam freigesetzt zu werden. Dies verhindert den Kick, den manche Missbraucher suchen. Die erste Zusammensetzung kann als langsam freisetzende Formulierung formuliert werden, beispielsweise durch weiteres Beschichten der ersten Zusammensetzung mit einer nachhaltig freisetzenden Beschichtung, die sich langsam auflöst, so dass nicht der gesamte therapeutische Wirkstoff auf einmal gelöst wird. In den Ausführungsformen wo die erste Zusammensetzung mit einer äußeren säurelöslichen Schicht und einer inneren basenlöslichen Schicht überzogen ist, ist die nachhaltig freisetzende Beschichtung die innerste Schicht. In einer anderen Ausführungsform kann die erste Zusammensetzung als langsam freisetzende Formulierung durch Einbau des therapeutischen Wirkstoffs in eine Matrix formuliert werden, die den therapeutischen Wirkstoff mit der Zeit langsam freisetzt. Therapeutische Wirkstoffe die für eine langsame Freisetzung vorgesehen sind, wenn sie an eine Person oral verabreicht werden, können Nebenwirkungen aufweisen, wenn sie auf einmal freigesetzt werden, anstelle einer langsamen Freisetzung. Die beschichtete zweite Zusammensetzung verhindert das Herumhantieren, das zu einer sofortigen Freisetzung des therapeutischen Wirkstoffs führen würde.

[0027] **Fig. 1** zeigt einen Querschnitt eines Ausführungsform der beschichteten ersten Zusammensetzung **10**. Eine erste Zusammensetzung **14** wird mit einer innersten nachhaltig freisetzenden Beschichtung **13**, (optional), einer inneren basenlöslichen Schicht **12** und einer äußeren säurelöslichen Schicht **11** überzogen.

[0028] **Fig. 2** zeigt einen Querschnitt einer Ausführungsform der beschichteten zweiten Zusammensetzung **20**. Eine zweite Zusammensetzung **24** wird mit einer inneren säurelöslichen Schicht **23**, einer äußeren basenlöslichen Schicht **22** und einer zäußerst liegenden Schicht überzogen, die im Gastrointestinaltrakt **21** im Wesentlichen unlöslich ist (optional).

5.1 THERAPEUTISCHER WIRKSTOFF

[0029] In den oralen Arzneiformen der vorliegenden Erfindung kann jede Art von therapeutischem Wirkstoff verwendet werden. In einer Ausführungsform wird die orale Arzneiform in Situationen verwendet, wo es eine potentielle Giftigkeit oder Überdosierung, verknüpft mit der unkontrollierten Freisetzung des Wirkstoffs aufgrund vom Herumhantieren an der Arzneiform, gibt. Beispiele verwendbarer therapeutischer Wirkstoffe umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Antihelminthika, Antiarrhythmika, antibakterielle Mittel, Antivirenmittel, Anticoagulantien, Antidepressiva, Antidiabetika, Antiepileptika, Anti-

pilzmittel, Antigichtmittel, Antihypertensiva, Antimalariamittel, Antimigränemittel, Antimuskarinika, antineoplastische Mittel, Erektionsdysfunktion verbessernde Mittel, Immunsuppressiva, Antiprotozoalmittel, antithyroide Mittel, Anxiolytika, Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika, β -Blocker, cardioionotrope Mittel, Kortikosteroide, Diuretika, Antiparkinsonmittel, gastrointestinale Mittel, Histaminrezeptorantagonisten, Keratolytika, fettregulierende Mittel, antianginale Mittel, Cox-2-Inhibitoren, Leukotrieninhibitoren, Macrolide, Muskelrelaxantia, Nahrungsergänzungsmittel, Opioidanalgetika, Proteaseinhibitoren, Sexhormone, Stimulantia, Muskelrelaxantia, Antiosteoporosemittel, Antifettsuchtmittel, wahrnehmungserweiternde Mittel, Mittel gegen Urininkontinenz, Nährstofföle, Mittel gegen gutartige Prostatahypertrophie, essentielle Fettsäuren und nichtessentielle Fettsäuren. Die erste Zusammensetzung kann mehr als einen therapeutischen Wirkstoff enthalten.

[0030] Der Begriff „therapeutischer Wirkstoff“ ist auch so gemeint, dass er alle pharmazeutisch akzeptablen Salze des therapeutischen Wirkstoffs mit umfasst. Pharmazeutische akzeptable Salze umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Metallsalze wie etwa Natriumsalze, Kaliumsalze und Lithiumsalze; Erdalkalimetallsalze wie etwa Kalziumsalze, Magnesiumsalze und dergleichen; organische Aminsalze wie etwa Triethylaminsalze, Pyridinsalze, Picolinsalze, Ethanolaminsalze, Triethanolaminsalze, Dicyclohexylaminsalze, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalze und dergleichen; anorganische Säuresalze wie etwa Hydrochloridsalze, Hydrobromidsalze, Sulfatsalze, Phosphatsalze und dergleichen; organische Säuresalze wie etwa Formiatsalze, Acetatsalze, Trifluoracetatsalze, Maleatsalze, Tartratsalze und dergleichen; Sulfonatsalze wie etwa Methansulfonatsalze, Benzolsulfonatsalze, p-Toluolsulfonatsalze und dergleichen; sowie Aminosäuresalze wie etwa Arginatsalze, Asparginatsalze, Glutamatsalze und dergleichen.

[0031] In einer anderen Ausführungsform hat die therapeutische Wirkung das Potential für Missbrauch. Das Missbrauchspotential eines Wirkstoffs wird etabliert durch viele Faktoren, welche die folgenden enthalten können:

[0032] (1) Die Kapazität des Wirkstoffs diese Art der physischen Abhängigkeit zu erzeugen, bei der ein Wirkstoffentzug genügend Qualen bewirkt um ein drogensuchendes Verhalten herbeizuführen; (2) die Fähigkeit Entzugssymptome verursacht durch den Entzug von der Droge zu unterdrücken; und (3) den Grad in dem die Droge Euphorie induziert ähnlich zu der von Morphin und anderen Opioiden erzeugten.

[0033] Der Begriff „ein therapeutischer Wirkstoff mit Missbrauchspotential“ wie hier verwendet bezieht sich auf einen therapeutischen Wirkstoff der mindestens einen der oben genannten Faktoren aufweist. Beispiele von therapeutischen Wirkstoffen mit Missbrauchspotential umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Opiode, Benzodiazepine, Barbiturate, sowie Stimulantien, wie etwa Methylphenidat und Amphetamine.

[0034] Der Begriff „Opioid“ bezieht sich auf eine Substanz die gegebenenfalls stereospezifisch an einen der verschiedenen Unterarten von Opioidrezeptoren bindet und eine Agonistwirkung erzeugt. Opiode umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diampromid, Diamorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Etorphin, Dihydroethorphanol, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphan, Hydromorphodon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophan, Narcein, Nicomorphin, Norlephorphanol, Normethadon, Nalorphin, Nalbuphen, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphan, PANTOPON, Papaveretum, Paregoric, Pentazocin, Phenadoxon, Phendimetrazin, Phendimetrazon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Prophetazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Propylhexedrin, Sufentanil, Tilidin, Tramadol, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen davon.

[0035] In bestimmten Ausführungsformen wird der Opioidagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodon, Morphin, Hydromorphan, Oxycodon, Codein, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Oxymorphan, Buprenorphin, Fentanyl und deren Derivate, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphanol, Butorphanol, Levorphanol, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon und Mischungen davon. In einer Ausführungsform ist der Opioidagonist Oxycodon oder Hydrocodon.

[0036] Der Begriff „Benzodiazepine“ bezieht sich auf Wirkstoffe, die Derivate des Benzodiazepins und in der Lage sind das zentrale Nervensystem zu unterdrücken. Benzodiazepine umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Alprazolam, Bromazepam, Chlordiazepoxid, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Halazepam, Ketazolam, Lorazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Prazepam, Quazepam, Temazepam, Triazolam, Methylphenidat, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen davon.

[0037] Barbiturate beziehen sich auf sedative hypnotische Wirkstoffe abgeleitet von der Barbitursäure (2,4,6,-Trioxohexahydropyrimidin). Barbiturate umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Amobarbital, Aprobarbital, Butobarbital, Butalbital, Methohexital, Mephobarbital, Metharbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Secobarbital, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen davon.

[0038] Stimulantien beziehen sich auf Wirkstoffe die das zentrale Nervensystem stimulieren. Stimulantien umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Amphetamine wie etwa Amphetamin, Dextroamphetaminharzkomplex, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Methylphenidat, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mi-

schungen davon.

[0039] Andere Beispiele von therapeutischen Wirkstoffen mit Missbrauchspotential umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Dronabinol, Glutethimid, Methylphenidat, Nabilon, anabolische Steroide, Methylprylon, Ethchlorovynol, Ethinamat, Fenfluramin, Meprobamat, Pemolin, Levomethadyl, Benzphetamin, Chlorphentermin, Diethylpropion, Phentermin, Metubamat, Chlorlertamin, Phenylacetone, Dronabinol, Nabilon, Benphetamin, Chloralhydrat, Ethchlorovynol, Paraldehyd, Midazolam und Detropoxyphen.

[0040] Der therapeutische Wirkstoff kann auch ein Wirkstoff sein, der für die Abgabe im Dickdarm vorgesehen ist. Therapeutische Wirkstoffe vorgesehen für die Abgabe im Dickdarm umfassen ohne darauf beschränkt zu sein, Mittel die lokal im Dickdarmbereich wirken um Dickdarmkrankheiten wie etwa Reizdarmsyndrom, Reizdarmkrankheit, Morbus Crohn, Verstopfung, postoperative Atonie, Gastrointestinalinfektionen, und therapeutische Mittel die antigenisches Material an das lymphoide Gewebe abgeben. Wirkstoffe zur Behandlung von Dickdarmkrankheiten umfassen ohne darauf beschränkt zu sein 5-ASA, Steroide wie etwa Hydrocortison und Budesonid; Laxativa; Octreoid; Cisaprid; Anticholinergika; Opioide; Kalziumkanalblocker; DNA zur Abgabe an die Dickdarmzellen; Glucosamin; Thromoxan-A₂-Synthetaseinhibitoren, wie etwa Ridogrel; 5HT₃-Antagonisten wie etwa Ondansetron; Antikörper gegen infektiöse Bakterien wie etwa Clostridium difficile; und antivirale Mittel, z. B. für die HIV-Prophylaxe.

[0041] Alternativ kann der therapeutische Wirkstoff ein Mittel sein das systemisch aktiv ist und dessen Absorption im Dickdarmbereich verbessert ist. Derartige Wirkstoffe umfassen polare Verbindungen wie etwa: Heparine; Insulin; Calcitonine; humanes Wachstumshormon (HGH); Wachstumshormon freisetzendes Hormon (GHRH); Interferone, Somatostatin und Analoge wie etwa Octreotid und Vapreotid; Erythropoietin (EPO); „Granulocyte Colony Stimulating Factor“(GCSF); Parathyroidhormon (PTH); luteinisierendes hormonfreisetzendes Hormon (LHRH) und Analoge davon; atrialnatriuretischer Faktor (ANF); Vasopressin; Desmopressin, calcitoninogenverwandte Peptide (CGRP); und Analgetika.

5.2 GEGENWIRKUNGSMITTEL

[0042] Das Gegenwirkungsmittel kann ein Mittel sein, das die pharmakologischen Aktivitäten des therapeutischen Wirkstoffs verringert oder eliminiert, einschließlich ohne darauf beschränkt zu sein: (1) die Kapazität der Droge die Art von physischer Abhängigkeit zu erzeugen bei der ein Drogenentzug ausreichende Qualen bewirkt um drogensuchendes Verhalten hervorzubringen; (2) die Fähigkeit Entzugssymptome verursacht durch den Entzug der Droge zu unterdrücken; und (3) die Herbeiführung von Euphorie ähnlich zu der von Morphin und anderen Opioiden hervorgerufenen. Gegenwirkungsmittel welche die pharmakologischen Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs verringern oder eliminieren umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Antagonisten des therapeutischen Wirkstoffagonisten. Wenn ein Opioidagonist als therapeutischer Wirkstoff in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein Opioidantagonist als Gegenwirkungsmittel verwendet werden. Ähnlich kann, wenn ein Benzodiazepin als therapeutischer Wirkstoff in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, ein Benzodiazepinantagonist als Gegenwirkungsmittel verwendet werden. Wenn ein Barbiturat als therapeutischer Wirkstoff in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein Barbituratantagonist als Gegenwirkungsmittel verwendet werden. Wenn ein Amphetamin als therapeutischer Wirkstoff in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein Amphetaminantagonist als Gegenwirkungsmittel verwendet werden. Wenn der therapeutische Wirkstoff giftig ist wenn er oberhalb seines normalen therapeutischen Bereichs dosiert wird, d. h. es ein Potential für eine Überdosierung gibt, dann kann ein Antidot des toxischen therapeutischen Wirkstoffs als Gegenwirkungsmittel verwendet werden.

[0043] Der Begriff „Gegenwirkungsmittel“ umfasst in seiner Bedeutung auch alle pharmazeutisch akzeptablen Salze des Gegenwirkungsmittels. Pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Metallsalze wie etwa Natriumsalze, Kaliumsalze, Lithiumsalze; Erdalkalimetallsalze wie etwa Kalziumsalze, Magnesiumsalze und dergleichen; organische Aminsalze wie etwa Triethylaminsalze, Pyridinsalze, Picolinsalze, Ethanolaminsalze, Triethanolaminsalze, Dicyclohexylaminsalze, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalze und dergleichen; anorganische Säuresalze wie etwa Hydrochloridsalze, Hydrobromidsalze, Sulfatsalze, Phosphatsalze und dergleichen; organische Säuresalze wie etwa Formiatsalze, Acetatsalze, Trifluoracetatsalze, Maleatsalze, Tartratsalze und dergleichen; Sulfonatsalze wie etwa Methansulfonatsalze, Benzolsulfonatsalze, p-Toluolsulfonatsalze und dergleichen; sowie Aminosäuresalze wie etwa Arginatsalze, Asparginatsalze, Glutamatsalze und dergleichen.

[0044] Opioidantagonisten die als Gegenwirkungsmittel der vorliegenden Erfindung verwendet werden können umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Naloxon, Naltrexon, Nalmephen, Cyclazacin, Levallorphan und Mischungen davon. In bestimmten Ausführungsformen ist der Opioidantagonist Naloxon oder Naltrexon.

[0045] Benzodiazepinantagonisten die als Gegenwirkungsmittel der vorliegenden Erfindung verwendet werden können umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Flumazenil.

[0046] Barbituratantagonisten die als Gegenwirkungsmittel der vorliegenden Erfindung verwendet werden

können umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, die hier beschriebenen Amphetamine.

[0047] Stimulansantagonisten die als Gegenwirkungsmittel der vorliegenden Erfindung verwendet werden können umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, die hier beschriebenen Benzodiazepine.

[0048] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Gegenwirkungsmittel ein Mittel das eine unerwünschte physiologische Reaktion wie etwa Erbrechen bewirkt. Diese Art von Gegenwirkungsmittel kann mit beliebigen Arten von therapeutischen Wirkstoffen verwendet werden, einschließlich einem Opioid, einem Benzodiazepin, einem Barbiturat und einem Stimulans. Beispiele von Brechmitteln, die als Gegenwirkungsmittel in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen jeden Wirkstoff der sicher und wirksam ein Erbrechen nach der Verabreichung induziert, einschließlich ohne darauf beschränkt zu sein Ipecac und Apomorphin.

5.4 BESCHICHTUNGEN

5.4.1 IM GASTROINTESTINALTRAKT UNLÖSLICHE BESCHICHTUNGEN

[0049] Beispiele verwendbarer Beschichtungen die im Gastrointestinaltrakt unlöslich sind umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Beschichtungen umfassend ein hydrophobes Material. In einer Ausführungsform umfasst die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlösliche Beschichtung ein Zellulosepolymer. In bestimmten Ausführungsformen ist das Zellulosepolymer ein Zelluloseether, eine Zelluloseester, oder Zelluloseesterether. In einer Ausführungsform haben die Zellulosepolymere einen Substitutionsgrad D.S., auf der Anhydroglukoseeinheit von 0 bis zu einschließlich 3. Mit „Substitutionsgrad“ ist die durchschnittliche Zahl der auf der Anhydroglukoseeinheit des Zellulosepolymers vorliegenden Hydroxylgruppen gemeint, die mittels einer substituierenden Gruppe ersetzt sind. Repräsentative Zellulosepolymere umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Polymere ausgewählt aus Zelluloseacylat, Zellulosediacylat, Zelluloseetriacylat, Zelluloseacetat, Zellulosediacetat, Zelluloseetriacetat, Mono-, di- und trizellulosealkanylate, Mono-, di- und trizellulosearoylate, sowie Mono-, di und trizellulosealkenylate.

[0050] Exemplarische Zellulosepolymere umfassen Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von bis zu 21 %; Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von bis zu 32 bis 39,8 %; Zelluloseacetat mit einem D.S. von etwa 1 bis 2 und einem Acetylgehalt von etwa 21 bis 35 %; sowie Zelluloseacetat mit einem D.S. von etwa 2 bis 3 und einem Acetylgehalt von etwa 35 bis 44,8 %. In einer Ausführungsform ist das Zellulosepolymer Ethylzellulose, Zelluloseacetat, Zellulosepropionat, (gering-, mittel- oder hochmolekulargewichtig), Zelluloseacetatpropionat, Zelluloseacetatbutyrat, Zelluloseacetatphthalat, oder Zelluloseetriacetat. In einer Ausführungsform hat die Ethylzellulose einen Ethoxygehalt von etwa 44 bis 55 %.

[0051] Spezifischere Zellulosepolymere umfassen Zellulosepropionat mit einem D.S. von etwa 1,8 und einem Propylgehalt von etwa 39,2 bis 45 % sowie einem Hydroxylgehalt von etwa 2,8 bis 5,4 %; Zelluloseacetatbutyrat mit einem D.S. von etwa 1,8, einem Acetylgehalt von etwa 13 bis 15 % sowie einem Butyrylgehalt von etwa 34 bis 39 %; Zelluloseacetatbutyrat mit einem Acetylgehalt von etwa 2 bis 29 %, einem Butyrylgehalt von etwa 17 bis 53 %, sowie einem Hydroxylgehalt von etwa 0,5 bis 4,7 %; Zelluloseetriacylat mit einem D.S. von etwa 2,9 bis 3 wie etwa Zelluloseetriacetat, Zelluloseotrivalerat, Zelluloseotrilaurat, Zellulosetripalmitat, Zellulosetrisuccinat sowie Zelluloseoctanoat; Zellulosediacylate mit einem D.S. von etwa 2,2 bis 2,6 wie etwa Zellulosedisuccinat, Zellulosedipalmitat, Zellulosedioctanoat, Zellulosedipentanoat und Coester von Zellulose wie etwa Zelluloseacetatbutyrat, Zelluloseacetatoctanoatbutyrat sowie Zelluloseacetatpropionat.

[0052] Weitere Zellulosepolymere die für die Beschichtung der zweiten Zusammensetzung, mit einer Beschichtung die im Wesentlichen unlöslich im gastrointestinalen Trakt ist, verwendbar sind, umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Acetaldehyddimethylzelluloseacetat, Zelluloseacetatethylcarbammat, Zelluloseacetatmethylcarbammat, sowie Zelluloseacetatdimethylaminozelluloseacetat.

[0053] Acrylpolymere sind auch für die Beschichtung der zweiten Zusammensetzung verwendbar, mit einer Beschichtung die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist. Acrylpolymere umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Acrylharze umfassend Copolymere synthetisiert aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern (z. B. das Copolymer von Acrylsäure-Niedrigalkylester und Methacrylsäure-Niedrigalkylester) enthaltend etwa 0,02 bis 0,03 Mol einer Tri(niedrigalkyl)ammoniumgruppe pro Mol Acryl- und Methacrylmonomer. In einer Ausführungsform ist das Acrylharz Eudragit RS 30 D hergestellt von Rohm Tech Inc., Fitchburg, MA. Eudragit RS 30 D ist ein wasserunlösliches Copolymer aus Ethylacrylat (EA), Methylmethacrylat (MM) und Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (TAM), wobei das Molverhältnis von TAM zu den übrigen Bestandteilen (EA und MM) bei 1:40 liegt. Wässrige Suspensionen von Acrylharzen wie etwa Eudragit RS können verwendet werden um das Gegenwirkungsmittel der Erfindung zu beschichten.

[0054] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung für das Acrylpolymer ausgewählt aus Acrylsäure und Methacrylsäurecopolymeren, Methylmethacrylatcopolymere, Ethoxyethylmethacrylate, Cyanoethylmethacrylate, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylamidcopolymere, Poly(methylmethacrylat), Polymethacrylat, Poly(methylmethacrylat)copolymer, Polyacrylamid, Aminoalkylmethacrylatcopoly-

mer, Poly(methacrylsäureanhydrid), sowie Glycidylmethacrylatcopolymeren.

[0055] Wenn ein Zellulosepolymer oder ein Acrylpolymer als Beschichtung verwendet wird die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist, können auch geeignete Weichmacher, z. B. Acetyltriethylzitat und/oder Acetyltributylzitat zu dem Polymer zugemischt werden. Die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlösliche Beschichtung kann auch Additive wie etwa Farbstoffe, Talkum, und/oder Magnesiumstearat, die auf dem Gebiet der Beschichtungen gut bekannt sind, enthalten.

[0056] Für die Beschichtung der zweiten Zusammensetzung mit einer Beschichtung die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist verwendbare Polymere umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Poly(milch-/glycolsäure) („PLGA“)copolymere, Polylactide, Polyglycolide, Polyanhydride, Polyorthoester, Polycaprolactone, Polyphosphazene, Polysaccharide, proteinartige Polymere (proteinaceous Polymers), Polyester, Polydioxanone, Polygluconat, Polymilchsäure, Polyethylenoxidcopolymere, Poly(hydroxybutyrat), Polyphosphoester und Mischungen davon.

[0057] In bestimmten Ausführungsformen umfasst das Polymer ein Poly(milch-/glycolsäure)copolymer, ein Copolymer der Milchsäure und Glycolsäure, mit einem Molekulargewicht von etwa 2.000 bis etwa 500.000 Daltons. Das Verhältnis von Milchsäure zu Glycolsäure liegt bei etwa 100:0 bis etwa 25:75, in einer Ausführungsform von etwa 65:35. Polymilch-/glycolsäure) kann nach dem Verfahren wie im US-Patent Nr. 4,293,539 von Ludwig et al. beschrieben hergestellt werden, dessen Offenbarung hiermit ausdrücklich per Bezugnahme einbezogen wird.

[0058] Die Beschichtung die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist, ist von ausreichender Dicke um eine Freisetzung des Gegenwirkungsmittels aus der zweiten Zusammensetzung zu verhindern, während diese im Gastrointestinaltrakt ist. Viele der Beschichtungen, die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich sind werden in einer wässrigen Umgebung langsam biologisch abgebaut oder aufgelöst, und nach ausreichender Zeit möglicherweise das Gegenwirkungsmittel freisetzen. Dementsprechend sollte die Beschichtung von ausreichender Dicke sein welche nicht erlaubt, dass das Gegenwirkungsmittel während der Zeit freigesetzt wird, in welcher das Gegenwirkungsmittel im Gastrointestinaltrakt vorliegt. Die Dicke der Beschichtung wird von den Eigenschaften der verwendeten Beschichtungszusammensetzung abhängen.

5.4.2 SÄURELÖSLICHE SCHICHT

[0059] In verschiedenen Ausführungsformen umfasst die in der vorliegenden Erfindung verwendbare Beschichtung eine säurelösliche Schicht. Der Begriff „säurelösliche Schicht“ bezieht sich auf eine Schicht die bei einem pH von weniger als etwa 5,0 im Wesentlichen löslich ist, jedoch bei einem pH von mehr als etwa 5,5 im Wesentlichen unlöslich ist. In einer Ausführungsform ist die säurelösliche Schicht bei einem pH von weniger als etwa pH 4 im Wesentlichen löslich, jedoch bei einem pH von mehr als etwa 4,5 im Wesentlichen unlöslich. In einer weiteren Ausführungsform ist die säurelösliche Schicht bei einem pH von weniger als etwa 3,0 im Wesentlichen löslich, jedoch im Wesentlichen unlöslich bei einem pH von mehr als etwa pH 3,5. Die säurelösliche Schicht umfasst typischerweise ein säurelösliches Polymer.

[0060] Wie hier verwendet bedeutet der Begriff „im Wesentlichen löslich“ wenn er zur Beschreibung einer Schicht verwendet wird, eine Löslichkeit bis zu einem Ausmaß, das ein Teil dessen was die Schicht abdeckt, z. B. eine säurelösliche Schicht, eine basenlösliche Schicht, eine erste Zusammensetzung oder eine zweite Zusammensetzung der Umgebung des Gastrointestinaltraktes in einer wirksamen Menge verfügbar gemacht wird.

[0061] Wie hier verwendet betrifft der Begriff „im Wesentlichen unlöslich“ wenn er zur Beschreibung einer Schicht verwendet wird, dass die Schicht sich nicht auflöst oder nur in einem derartigen Ausmaß auflöst, dass ein Teil von dem was die Schicht abdeckt, z. B. eine säurelösliche Schicht, eine basenlösliche Schicht, eine erste Zusammensetzung oder eine zweite Zusammensetzung in der Umgebung des gastrointestinalen Traktes nicht verfügbar gemacht wird oder in der Umgebung des gastrointestinalen Traktes in einer Menge die geringer ist als eine wirksame Menge verfügbar gemacht wird.

[0062] In einer Ausführungsform hat das säurelösliche Polymer eine Dimethylaminoethylammonium-Funktionalität. Ein derartiges Polymer ist kommerziell erhältlich als EUDRAGIT E 100 oder EUDRAGIT E PO von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland. Beispiele anderer geeigneter säurelöslicher Polymere können gefunden werden in „Materials Used in Pharmaceutical Formulations“ (verwendete Materialien in pharmazeutischen Formulierungen) herausgegeben von A. T. Florence, Society of Chemical Industries, 1984.

5.4.3 BASENLÖSLICHE SCHICHT

[0063] In verschiedenen Ausführungsformen umfasst die Beschichtung der vorliegenden Erfindung eine basenlösliche Schicht. Der Begriff „basenlösliche Schicht“ bezieht sich auf eine Schicht die bei einem pH von mehr als etwa pH 5,5 im Wesentlichen löslich ist, jedoch bei einem pH von weniger als etwa 5,0 im Wesentlichen unlöslich ist. In einer Ausführungsform ist die basenlösliche Schicht bei einem pH von mehr als etwa 6,5

im Wesentlichen löslich, jedoch im Wesentlichen unlöslich bei einem pH von weniger als etwa 6,0. In einer weiteren Ausführungsform ist die basenlösliche Schicht im Wesentlichen löslich bei einem pH von mehr als etwa pH 7,5, jedoch im Wesentlichen unlöslich bei einem pH von weniger als etwa 7,0. Die basenlösliche Schicht umfasst im Allgemeinen ein basenlösliches Polymer. In einer Ausführungsform ist das basenlösliche Polymer ein anionisches Copolymer von Methacrylsäure und Methacrylaten mit Carbonsäurefunktionalitäten. Ein derartiges Polymer ist kommerziell erhältlich als EUDRAGIT 100-55, EUDRAGIT L30 D-55, EUDRAGIT L oder EUDRAGIT S 100 (kommerziell erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland). Beispiele anderer geeigneter basenlöslicher Polymere können gefunden werden in „Materials Used in Pharmaceutical Formulations,“ herausgegeben von A. T. Florence, Society of Chemical Industries, 1984.

5.4.4 LANGSAM FREISETZENDE FORMULIERUNGEN

[0064] In einer Ausführungsform wird der therapeutische Wirkstoff mit der Zeit langsam freigesetzt. Geeignete kontrolliert freisetzen Formulierungen, die den Durchschnittsfachleuten bekannt sind, einschließlich der hier beschriebenen, können zur Verwendung mit den oralen Arzneiformen der vorliegenden Erfindung einfach ausgewählt werden. Einzeldosisarzneiformen geeignet zur oralen Verabreichung, wie etwa Tabletten, Kapseln, Gecaps, Caplets und dergleichen die für die kontrollierte Freisetzung angepasst sind, werden durch die vorliegende Erfindung mit umfasst.

[0065] Die kontrollierte Freisetzung des therapeutischen Wirkstoffs aus der ersten Zusammensetzung kann durch verschiedene Induktoren stimuliert werden, z. B. pH, Temperatur, Enzyme, Wasser oder andere physiologische Bedingungen oder Verbindungen. Die kontrollierte Freisetzung des therapeutischen Wirkstoffs kann beispielsweise durch Beschichten oder Zumischen des therapeutischen Wirkstoffs mit einer kontrolliert freisetzen Komponente erreicht werden. Der Begriff „kontrolliert freisetzen Komponente“ im Kontext der vorliegenden Erfindung wird hier definiert als eine Verbindung oder Mischung von Verbindungen, einschließlich Polymeren, Polymermatrizes, Gelen, permeable Membranen, Liposomen, Microspheres oder dergleichen oder eine Kombination davon, welche die kontrollierte Freisetzung des therapeutischen Wirkstoffs aus der ersten Zusammensetzung der oralen Arzneiform der Erfindung erleichtert.

[0066] Wie oben diskutiert wird in einer Ausführungsform der Erfindung der therapeutische Wirkstoff für die kontrollierte Freisetzung formuliert durch Beschichten des therapeutischen Wirkstoffs mit einer nachhaltig freisetzen Beschichtung. Der Begriff „nachhaltig freisetzen Beschichtung“ bezieht sich auf eine Beschichtung hergestellt aus einem oder mehreren Materialien welche eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs mit der Zeit ermöglichen. In einer Ausführungsform ist die nachhaltig freisetzen Beschichtung eine pH-unabhängige Schicht, d. h. eine Beschichtung die eine definierte Permeabilität aufweist die nicht durch den pH beeinflusst wird. Der Begriff „pH-unabhängige Schicht“ bedeutet, dass zu jedem gegebenen Zeitpunkt der Unterschied zwischen der freigesetzten Wirkstoffmenge bei z. B. pH 1,6 und der freigesetzten Menge bei jedem anderen pH, z. B. pH 7,2 bei Messung unter Verwendung eines spezifischen Verfahrens wie z. B. das USP-Blatt-rührer-Verfahren bei 100 Upm bei 900 ml wässrigem Puffer, bei 10 % (nach Gewicht) oder weniger liegt.

[0067] Jede den Fachleuten bekannte nachhaltig freisetzen Beschichtung kann bei der oralen Arzneiform der Erfindung verwendet werden. Nachhaltig freisetzen Beschichtungen sind im Stand der Technik gut bekannt (siehe z. B. Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, Seite 1670). Typischerweise umfasst die nachhaltig freisetzen Beschichtung ein wasserunlösliches Material, etwa ein Wachs oder wachsartige Substanz, Fettalkohol, Schellack, Zein, hydriertes Pflanzenöl, wasserunlösliche Zellulose, ein Polymer aus Acrylsäure und/oder Methacrylsäure, oder jeder andere langsam verdaubare oder auflösbare Feststoff der im Stand der Technik bekannt ist. Die in der vorliegenden Erfindung verwendbaren Beschichtungsformulierungen sollten dazu in der Lage sein einen starken kontinuierlichen Film auszubilden, der glatt und elegant ist, in der Lage ist Pigment zu tragen sowie andere Beschichtungsadditive, sollte nicht giftig, inert und nicht klebrig sein. Im Allgemeinen wird der Filmüberzug auf die erste Zusammensetzung aufgebracht, beispielsweise wenn diese in Form einer Tablette oder eines Körnchens vorliegt, um ein Gewichtszunahmenniveau von etwa 2 bis etwa 25 % zu erzielen. Der Filmüberzug kann jedoch auch weniger oder mehr sein, abhängig von den physikalischen Eigenschaften des in der Formulierung enthaltenen therapeutischen Wirkstoffs und der erwünschten Freisetzungsgeschwindigkeit.

[0068] In einer Ausführungsform umfasst die nachhaltig freisetzen Beschichtung ein hydrophobes Polymer. In einer anderen Ausführungsform umfasst das hydrophobe Polymer ein wasserunlösliches Zellulosepolymer, wie etwa Alkylzellulose, beispielsweise Ethylzellulose; ein Acrylpolymer oder Mischungen davon.

[0069] In einer anderen Ausführungsform umfasst die nachhaltig freisetzen Beschichtung ein Acrylpolymer. Jedes pharmazeutisch akzeptable Acrylpolymer kann verwendet werden. Beispielsweise kann das Acrylpolymer ein Acrylat oder Methacrylat sein, gebildet aus einem oder mehreren aus Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylsäureester und Methacrylsäureester. Diese Polymere können kationisch, anionisch oder nichtionisch sein, so dass es möglich ist Polymere zu erhalten die über einen weiten Bereich von pH-Werten löslich sind oder der Auflösung widerstehen. Einige für die Zwecke der vorliegenden Erfindung verwendbare Acrylpoly-

mere sind die unter dem Handelsnamen EUDRAGIT vermarkteten Stoffe (kommerziell erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland). Beispiele geeigneter Acrylpolymerer umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Acrylsäure und Methacrylsäurecopolymerer, Methylmethacrylatpolymerer, Methylmethacrylatcopolymerer, Ethoxyethylmethacrylatpolymerer, Cyanoethylmethacrylatpolymerer, Aminoalkylmethacrylatcopolymerer, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylaminocopolymerer, Poly(methylmethacrylat), Poly(methacrylsäure)(anhydrid), Polymethacrylat, Polyacrylamid, Poly(methacrylsäureanhydrid) sowie Glycidylmethacrylatcopolymerer.

[0070] Das Acrylpolymer kann ein oder mehrere Ammoniummethacrylatcopolymerer umfassen. Ammoniummethacrylatcopolymerer sind auf diesem Gebiet gut bekannt, und sind vollständig polymerisierte Copolymerer aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen. Um ein erwünschtes Auflösungsprofil für einen gegebenen therapeutischen Wirkstoff zu erhalten kann es notwendig sein zwei oder mehr Ammoniummethacrylatcopolymerer mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften einzubauen. Beispielsweise ist es bekannt, dass durch Verändern des Molverhältnisses der quaternären Ammoniumgruppen zu neutralen (Meth)acrylsäureestern, die Permeabilitätseigenschaften der resultierenden Beschichtung modifiziert werden können. Der Durchschnittsfachmann wird auf einfache Weise wissen wie die Monomere zu kombinieren sind um ein Copolymer zu ergeben das den therapeutischen Wirkstoff der erwünschten Freisetzungsgeschwindigkeit freisetzt. Copolymerer aus Acrylat und Methacrylat mit einer quaternären Ammoniumgruppenfunktionalität sind kommerziell erhältlich als EUDRAGIT RS und EUDRAGIT RL von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland.

[0071] Andere für die Zwecke der Erfindung verwendbare Polymerer umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Hydroxyalkylzellulosen; Polymilch-/glycolsäure) („PLGA“), Polylactid; Polyglycolid; Polyanhydride, Polyorthoester; Polycaprolacton; Polyphosphazen; Polysaccharide; proteinartige Polymerer; Polyester; Polydioxanone; Polyglyconat, Polymilchsäurepolyethylenoxidcopolymerer; Poly(hydroxybutyrat)polyphosphoester; oder Mischungen davon.

[0072] Der Einschluss einer wirksamen Menge eines Weichmachers in die wässrige Dispersion des hydrophoben Polymerer kann die physikalischen Eigenschaften des Films weiter verbessern. Beispielsweise ist es oft notwendig die Ethylzellulose vor ihrer Verwendung als Beschichtungsmaterial weich zu machen, da Ethylzellulose eine relativ hohe Glasübergangstemperatur („Tg“) hat, und unter normalen Beschichtungsbedingungen keine flexiblen Filme ausbildet.

[0073] Die Eignung eines Weichmachers kann mit seiner Affinität oder Solvatisierkraft für das Polymer und seiner Wirksamkeit beim Interferieren mit Polymer-Polymerverknüpfungen zusammenhängen. Eine derartige Aktivität verleiht dem Polymer eine gewünschte Flexibilität durch Verringern der molekularen Steifigkeit. Ein wichtiger Parameter bei der Bestimmung der Eignung eines Weichmachers für ein Polymer hängt mit der Tg des Polymerer zusammen. Die Tg hängt zusammen mit der Temperatur oder dem Temperaturbereich bei der eine fundamentale Veränderung der physikalischen Eigenschaften des Polymerer erfolgt. Diese Veränderung reflektiert keine Zustandsänderung, sondern eher eine Veränderung der makromolekularen Mobilität des Polymerer. Unterhalb der Tg ist die Polymerkettenmobilität beträchtlich eingeschränkt. Daher wird ein gegebenes Polymer, wenn die Tg oberhalb Raumtemperatur ist, dieses Polymer sich bei Raumtemperatur wie ein Glas verhalten, hart sein, nicht biegsam und relativ spröde: Eigenschaften die für eine Filmbeschichtung einschränkend sind, da die beschichtete Arzneiform einer gewissen Menge äußerer Belastung ausgesetzt sein kann. Der Einbau geeigneter Weichmacher in die Polymermatrix verringert in effektiver Weise die Tg, so dass unter Umgebungsbedingungen die Filme weicher sind, biegsamer und oft stärker, und so besser in der Lage sind mechanischen Beanspruchungen zu widerstehen. Andere Gesichtspunkte geeigneter Weichmacher umfassen deren Fähigkeit als gutes „Quellmittel“ zu wirken, insbesondere bei Ethylzellulose, um das Löslichkeitsprofil der Beschichtung in Wasser zu verbessern.

[0074] Beispiele geeigneter Weichmacher für Ethylzellulose umfassen Dibutylsebacat, Diethylphthalat, Triethylzitat sowie Tributylzitat, obwohl andere Weichmacher (wie acetylierte Monoglyceride, Phthalatester und Rhizinusöl) auch verwendet werden können. In einer Ausführungsform ist Triethylzitat ein Weichmacher für die wässrige Dispersion aus Ethylzellulose.

[0075] Beispiele geeigneter Weichmacher für die in der vorliegenden Erfindung verwendbaren Acrylpolymerer umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Zitronensäureester wie etwa Triethylzitat, Tributylzitat, Dibutylphthalat sowie 1,2-Propylenglycol. Andere geeignete Weichmacher zur Erhöhung der Elastizität der aus Acrylfilmen gebildeten Filme wie etwa EUDRAGIT RL/RS Lacklösungen, einschließlich Polyethylenglycole, Propylenglycol, Diethylphthalat, Rhizinusöl und Triacetin. Der Weichmacher wird typischerweise zu einer Lösung des Polymerer in einem wässrigen oder nichtwässrigen Lösemittel zugesetzt, welche zur Beschichtung der ersten Zusammensetzung verwendet wird.

[0076] Im Allgemeinen basiert die in einer Beschichtungslösung enthaltene Weichmachermenge auf der Konzentration der Beschichtung. In einer Ausführungsform liegt die in der Beschichtungslösung aus Ethylzellulose enthaltene Weichmachermenge bei etwa 1 bis etwa 50 Gew.-% der Ethylzellulose. In einer anderen Ausführungsform liegt die in der Beschichtungslösung aus einer wässrigen Dispersion von Acrylpolymer enthaltene

Weichmachermenge bei etwa 20 %. Die notwendige Konzentration des Weichmachers für eine spezifische Beschichtungslösung und ein Verfahren zur Auftragung kann vom Durchschnittsfachmann auf einfache Weise bestimmt werden, ohne dass es einer übermäßigen Experimentiererei bedarf.

[0077] Eine kommerziell erhältliche wässrige Dispersion von Ethylzellulose geeignet zur Verwendung in der Erfindung ist AQUACOAT (kommerziell erhältlich von FMC Corp.; Philadelphia, Pa, USA). AQUACOAT wird hergestellt durch Auflösen von Ethylzellulose in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, und anschließendes Emulgieren des organischen Lösungsmittels in Wasser in Gegenwart eines Tensids und eines Stabilisators. Nach der Homogenisierung zur Erzeugung von Submikrotropfen wird das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft um einen Pseudolatex auszubilden. Während der Herstellungsphase wird kein Weichmacher in dem Pseudolatex eingebaut; daher ist es vor der Verwendung des Pseudolatex als Beschichtung notwendig, das AQUACOAT mit einem geeigneten Weichmacher innig zu vermischen.

[0078] Eine andere kommerziell erhältliche wässrige Dispersion von Ethylzellulose geeignet zur Verwendung in der Erfindung ist SURELEASE (kommerziell erhältlich von Colorcon, Inc., West Point, Pa., USA).

[0079] In einer Ausführungsform umfasst die Acrylbeschichtung einen Acrylharzlack verwendet in Form einer wässrigen Dispersion, wie etwa EUDRAGIT. In weiteren Ausführungsformen umfasst die Acrylbeschichtung eine Mischung aus zwei Acrylharzlacken, kommerziell erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland unter den Handelsnamen EUDRAGIT RL 30 D und EUDRAGIT RS 30 D. Diese Materialien sind Copolymere aus Acryl- und Methacrylestern mit einem geringen Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen, wobei das Molverhältnis von Ammoniumgruppen zu den übrigen neutralen (Meth)acrylestern bei 1:20 in EUDRAGIT RL 30 D und 1:40 in EUDRAGIT RS 30 D liegt. Das mittlere Molekulargewicht dieser Materialien liegt bei etwa 150.000. Die Code-Bezeichnungen RL (hohe Permeabilität) und RS (niedrige Permeabilität) beziehen sich auf die Permeabilitätseigenschaften dieser Mittel. EUDRAGIT RL/RS-Mischungen sind in Wasser und in Verdauungsflüssigkeit im Wesentlichen unlöslich. Jedoch sind daraus hergestellte Überzüge quellbar und permeabel in wässrigen Lösungen und Verdauungsflüssigkeiten. Die in der vorliegenden Erfindung verwendbaren EUDRAGIT RL/RS-Dispersionen können in jedem erwünschten Verhältnis miteinander vermischt werden um letztendlich eine kontrolliert freisetzende Formulierung mit einem erwünschten Auflösungsprofil zu erhalten. Erwünschte kontrolliert freisetzende Formulierungen können beispielsweise erhalten werden mit einer Beschichtung abgeleitet aus 100 % EUDRAGIT RL; 50 % EUDRAGIT RL, 50 % EUDRAGIT RS; sowie 10 % EUDRAGIT RL, 90 % EUDRAGIT RS (jeweils kommerziell erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland).

[0080] Die nachhaltig freisetzende Beschichtung kann auch eine Mischung aus einem hydrophoben Material und einem hydrophilen Material umfassen. Das Verhältnis von hydrophobem Material zu hydrophilem Material wird unter anderen Faktoren durch die erwünschte Freisetzungsgeschwindigkeit des therapeutischen Wirkstoffs und die Löslichkeitseigenschaften der ausgewählten Materialien bestimmt. Hydrophile Materialien umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Polyvinylpyrrolidon und wasserlösliche Zellulosen, wie etwa Hydroxypropylmethylzellulose. Beispiele von Kombinationen aus hydrophobem Material und hydrophilem Material die für die nachhaltig freisetzende Beschichtung verwendbar sind umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, eine Kombination aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon, sowie eine Kombination aus Ethylzellulose und Hydroxypropylmethylzellulose.

[0081] Alternativ dazu kann der therapeutische Wirkstoff in einer kontrolliert freisetzenden Matrix dispergiert werden. Der Begriff „kontrolliert freisetzende Matrix“ wie hier verwendet bezieht sich auf eine Matrix die den therapeutischen Wirkstoff mit der Zeit langsam freisetzt. Jede kontrolliert freisetzende Matrix kann in der oralen Arzneiform der Erfindung verwendet werden. Bestimmte kontrolliert freisetzende Matrices sind für orale Formulierungen bekannt (siehe z. B. Remingtons Pharmaceuticals Sciences, 18. Auflage, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, Seiten 1684 – 1685). Andere Beispiele verwendbarer kontrolliert freisetzender Matrices sind in den US-Patenten Nrn. 6,143,328 von Heafield et al.; 6,063,405 von Drizen et al.; 5,462,747 von Radebaugh et al.; 5,451,409 von Rencher et al.; 5,334,392 von Cuine et al.; sowie 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; 5,656,295; 5,324,351; 5,356,467; sowie 5,472,712 jedes von Oshlack et al. beschrieben, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme ausdrücklich einbezogen wird. Besonders verwendbare kontrolliert freisetzende Matrices für Opioide sind in den US-Patenten Nrn. 6,143,328 von Heafield et al. und 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; 5,656,295; 5,324,351; 5,356,467 und 5,472,712 jeweils von Oshlack et al. beschrieben.

[0082] Die kontrolliert freisetzende Matrix kann ein schmelzbares hydrophobes Material sein, optional kombiniert mit einem hydrophilen Material. Das hydrophobe schmelzbare Material kann beispielsweise ein hydrophobes Polymer oder ein natürliches oder synthetisches Wachs oder Öl sein, wie etwa hydriertes Pflanzenöl oder hydriertes Rhizinusöl, welches in einer Ausführungsform einen Schmelzpunkt von etwa 35 bis 100°C hat, und in einer anderen Ausführungsform von etwa 45 bis 90°C. Das hydrophile Material kann ein hydrophiles Polymer sein; ein wasserlösliches schmelzbares Material wie etwa Polyethylenglycol; oder ein wasserlösliches teilchenartiges Material wie etwa Dikalziumphosphat oder Lactose.

[0083] Der in einer kontrolliert freisetzenden Matrix dispergierte therapeutische Wirkstoff kann hergestellt werden durch Formulieren von, z. B. unter Verwendung von Trocken- oder Nassgranulation oder durch Vermi-

schung, dem therapeutischen Wirkstoff mit einer anderen Komponente als die schmelzbare Komponente. Geeignete nicht schmelzbare Materialien zum Einbau in eine kontrolliert freisetzende Matrix umfassen ohne darauf beschränkt zu sein:

(a) Hydrophile oder hydrophobe Polymere wie etwa Gummen, Zelluloseether, Proteinabgeleitete Materialien, Nylon, Acrylharze, Polymilchsäure, Polyvinylchlorid, Stärken, Polyvinylpyrrolidone und Zelluloseacetatphthalat. Von diesen Polymeren werden Zelluloseether, beispielsweise substituierte Zelluloseether wie Alkylzellulosen (z. B. Ethylzellulose), C₁-C₆ Hydroxyalkylzellulosen (z. B. Hydroxypropylzellulose und Hydroxyethylzellulose) und Acrylharze (z. B. Methacrylate wie Methacrylsäurecopolymere) in einer Ausführung verwendet. Die kontrolliert freisetzende Matrix kann üblicherweise zwischen 1 % und 80 % (nach Gewicht) des hydrophoben und/oder hydrophilen Polymers enthalten.

(b) Verdaubare langkettige (C₈-C₅₀, in einer Ausführungsform C₈-C₄₀) substituierte oder nicht substituierte Kohlenwasserstoffe wie Fettsäuren; hydrierte Pflanzenöle; Fettalkohole wie etwa Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetyl- oder in einer Ausführungsform Cetostearylalkohol; Glycylester von Fettsäuren, beispielsweise Glycerylmonostearat; Mineralöle; sowie Wachse wie etwa Bienenwachs, Glycowachs, Castorwachs und Carnaubawachs. Kohlenwasserstoffe mit einem Schmelzpunkt zwischen etwa 25°C und 90°C werden in einer Ausführungsform verwendet. Von diesen langkettigen Kohlenwasserstoffmaterialien werden in einer Ausführungsform Fettalkohole (aliphatisch) verwendet. Die kontrolliert freisetzende Matrix kann bis zu 60 Gew.-% mindestens eines verdaubaren langkettigen Kohlenwasserstoffs enthalten.

(c) Polyalkylenglycole. Die kontrolliert freisetzende Matrix kann bis zu 60 Gew.-% mindestens eines Polyalkylenglycols enthalten. Eine geeignete kontrolliert freisetzende Matrix zur Verwendung in der oralen Arzneiform der Erfindung umfasst einen oder mehrere Zelluloseether oder Acrylharze, einen oder mehrere C₁₂-C₃₆, in einer Ausführungsform C₁₂-C₂₂, aliphatische Alkohole und/oder ein oder mehrere hydrierte Pflanzenöle. Eine besonders geeignete Matrix umfasst ein oder mehrere Alkylzellulosen, ein oder mehrere C₁₂-C₃₆ in einer Ausführungsform C₁₂-C₂₂, aliphatische Alkohole, und gegebenenfalls ein oder mehrere Polyalkylenglycole. In einer anderen Ausführungsform enthält die Matrix zwischen etwa 0,5 % und 60 %, in einer anderen Ausführungsform zwischen 1 % und 50 Gew.-% des Zelluloseethers.

[0084] Das Acrylharz ist beispielsweise ein Methacrylat wie Acrylsäurecopolymer USNF Typ A (EUDRAGIT L), Typ B (EUDRAGIT S), Typ C (EUDRAGIT L 100-55), EUDRAGIT NE 30 D, EUDRAGIT E, EUDRAGIT RL, oder EUDRAGIT RS (kommerziell erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland). In einer Ausführungsform enthält die Matrix zwischen etwa 0,5 % und 60 Gew.-%, in einer anderen Ausführungsform zwischen 1 % und 50 Gew.-% Acrylharzes.

[0085] In Abwesenheit von Polyalkylenglycol enthält die Matrix in einer Ausführungsform zwischen etwa 1 % und 40 %, in einer anderen Ausführungsform zwischen etwa 2 % und 36 Gew.-% des aliphatischen Alkohols. Wenn Polyalkylenglycol in der oralen Arzneiform vorliegt, dann beträgt das kombinierte Gewicht des aliphatischen Alkohols und des Polyalkylenglycols in einer Ausführungsform zwischen etwa 2 % und 40 %, in einer anderen Ausführungsform zwischen etwa 2 und 36 Gew.-% der Matrix.

[0086] Der Polyalkylenglycol kann beispielsweise Propylenglycol oder in einer Ausführungsform Polyethylenglycol sein. Das Gewichtsmittelmolekulargewicht des mindestens einen Polyalkylenglycols liegt in einer Ausführungsform zwischen 200 und 15.000, und in einer anderen Ausführungsform zwischen 400 und 12.000.

[0087] Die kontrolliert freisetzende Matrix enthaltend den therapeutischen Wirkstoff kann auf einfache Weise hergestellt werden durch Dispergieren des therapeutischen Wirkstoffs in den Bestandteilen der Matrix unter Verwendung konventioneller pharmazeutischer Techniken einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Schmelzgranulation, Nassgranulation, Trockenvermischung, Trockengranulation und Copräzipitierung.

[0088] Die kontrolliert freisetzenden Formulierungen setzen den therapeutischen Wirkstoff langsam frei wenn sie aufgenommen und Magen- und/oder Darmflüssigkeiten ausgesetzt werden.

5.4.5 BESCHICHTUNGSVERFAHREN

[0089] In einer Ausführungsform sind die ersten und zweiten Zusammensetzungen Feststoffe wie, ohne darauf beschränkt zu sein, Körnchen, feine Körnchen, Pillen, Kügelchen, Kapseln, Tabletten oder Pulver. Verfahren zur Herstellung dieser Feststoffe sind auf diesem Gebiet gut bekannt. Die Zusammensetzungen können zusätzlich beliebige konventionelle pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe umfassen, etwa ein Bindemittel (z. B. vorgelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylzellulose); Füllstoffe (z. B. Lactose, mikrokristalline Zellulose oder Kalziumhydrogenphosphat); Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum oder Silika; Zerfallshilfsmittel (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycolat); oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Derartige Zusammensetzungen können sofern erwünscht auch eine geringe Menge eines Emulgators oder eines pH-Puffers enthalten. In einer Ausführungsform umfasst die erste und/oder zweite Zusammensetzung ein hydrophobes Material um die Zusammensetzung mit nachhaltig freisetzenden Eigenschaft auszustatten. Beispiele von verwendbaren hydrophoben Materialien sind unter anderem oben im Abschnitt

5.4.4 angegeben. Feststoffzusammensetzungen können unter Verwendung herkömmlicher Verfahren die im Stand der Technik bekannt sind hergestellt werden, beispielsweise Nassgranulation, Schmelzextrusion und Tabletierung mit Kompression.

[0090] Die Feststoffzusammensetzungen werden mit Schichten überzogen durch Aufbringen einer oder mehrerer Beschichtungsmischungen. Beschichtungsmischungen werden mit herkömmlichen Mitteln hergestellt, beispielsweise durch Auflösen der oben genannten Polymere und gegebenenfalls Weichmacher in einem geeigneten Lösungsmittel oder einer Mischung aus Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Ethylacetat, Ethylenchlorid oder Mischungen davon. Beispiele von Weichmachern umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Zitronensäureester wie etwa Triethylzitat und Tributylzitat; Dibutylphthalat; 1,2-Propylenglycol; Polyethylenglycole; Rhizinusöl; sowie Triacetin. Wenn die Beschichtungsmischung eine wässrige Dispersion ist, kann eine kleine Menge Talkum, Glycerolmonostearat oder kolloidales Siliziumdioxid zugesetzt werden um die Tendenz der wässrigen Dispersion zu verringern während der Verarbeitung zu verkleben. Die Beschichtungsmischung kann auch Additive wie Farbstoffe und/oder Magnesiumstearat enthalten, die auf dem Gebiet der Beschichtungen gut bekannt sind. Die Überzugslösung kann auf die Feststoffzusammensetzung mit beliebigen, den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannten Mitteln, aufgetragen werden, wie z. B. Sprühen oder Tauchen. Herkömmliche Beschichtungsapparate, den Fachleuten wohlbekannt, können zur Beschichtung der Feststoffzusammensetzung verwendet werden (siehe z. B. Remingtons Pharmaceuticals Sciences, 18. Auflage, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990). Herkömmliche Beschichtungsapparate umfassen ohne darauf beschränkt zu sein Beschichtungsgranulationsapparate des Zentrifugalwirbelbetts, Pfannenbeschichter sowie Wirbelbettgranulationsbeschichter. Beispielsweise kann ein Wuster-Wirbelbettsystem verwendet werden, wobei ein Luftstrom, von unten eingedüst, das beschichtete Material aufwirbelt und eine Trocknung bewirkt während die Polymerbeschichtung aufgesprüht wird. Wenn die Feststoffzusammensetzung mit mehr als einem Überzug beschichtet wird, wird die erste Beschichtungslösung aufgebracht und anschließend trocken gelassen, bevor die zweite Beschichtung aufgebracht wird. In einer Ausführungsform werden die Beschichtungslösungen aufgebracht um eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die ein Auflösungsprofil aufweist, das im Wesentlichen von der Aussetzung an beschleunigte Lagerungsbedingungen unbeeinflusst ist.

[0091] Der Begriff „beschleunigte Lagerungsbedingungen“ wie hier verwendet bezieht sich auf Lagerungsbedingungen bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhter relativer Feuchte an welche die orale Arzneiform ausgesetzt wird zum Zweck des Erhalts der behördlichen Zulassung, z. B. der FDA für die Zulassung in den USA, sowie einem Verfallsdatum. Beispielsweise betrifft ein allgemein akzeptierter Test der von den FDA-Richtlinien verwendet wird die Lagerung eines Wirkstoffprodukts (d. h. in seinem Behältnis und der Verpackung) bei 40°C und 75 % relativer Feuchte (RF). Die Länge der Zeit die das Wirkstoffprodukt unter diesen Bedingungen gelagert werden kann ohne chemisch abgebaut zu werden, und bei der dessen Auflösungs- und physikalische Eigenschaften unverändert bleiben wird verwendet um das Verfallsdatum des Wirkstoffprodukts zu bestimmen. Beispielsweise kann die Lagerung über drei Monate ohne chemischen Abbau und ohne Veränderung der Auflösung oder des Erscheinungsbilds dazu führen, dass das Wirkstoffprodukt ein Verfallsdatum erhält, das in zwei Jahren liegt. Andere allgemein akzeptierte beschleunigte Tests umfassen diejenigen, bei welchen das Wirkstoffprodukt einer Lagerung bei 37°C und 80 % relativer Feuchte über einen Monat oder länger, in einer Ausführungsform drei Monate ausgesetzt wird.

5.5 ORALE ARZNEIFORM

5.5.1 MENGE PRO DOSISEINHEIT

[0092] In der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung ist die Menge des therapeutischen Wirkstoffs pro Doseinheit diejenige, welche eine wirksame Menge für die besondere Indikation ist und von der Menge des Gegenwirkungsmittels abhängig ist. Wenn beispielsweise dieser therapeutische Wirkstoff ein Opioidagonist ist, liegt die Menge des Opioidagonisten der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung im Allgemeinen bei etwa 75 ng bis etwa 1.000 mg, in einer Ausführungsform von etwa 75 ng bis etwa 750 mg. Der Durchschnittsfachmann kann einfach, ohne übermäßige Experimentiererei, die Menge des benötigten therapeutischen Wirkstoffs für eine spezielle Indikation bestimmen.

[0093] Die Menge des Gegenwirkungsmittels in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung ist so, dass das Gegenwirkungsmittel den beabsichtigten Gegenwirkungseffekt ergibt. Wenn das Gegenwirkungsmittel dazu gedacht ist, die pharmakologischen Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs zu verringern oder zu eliminieren, ist die Menge des Gegenwirkungsmittels in der oralen Arzneiform wenigstens ausreichend um die Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs zu verringern oder zu eliminieren, wenn beide Mittel freigesetzt werden.

[0094] In der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Begriff „die Wirkungen des therapeutischen Wirkstoffs zu verringern oder zu eliminieren“ wie hier verwendet darauf, dass die Wirkungen des therapeutischen Wirk-

stoffs, welche mögliche Missbraucher anziehen, eliminiert werden oder verringert werden. Beispielsweise kann ein Gegenwirkungsmittel den euphorischen Effekt eines therapeutischen Wirkstoffs verringern.

[0095] Wenn das Gegenwirkungsmittel ein Opioidantagonist ist, kann die Menge an Opioidantagonist, die in der oralen Arzneiform der vorliegenden Erfindung vorliegt, bei etwa 10 ng bis 275 mg liegen. Die Opioidantagonisten Cyclazocin und Naltrexon, bei oraler Verabreichung, erhalten sehr viel ihrer Wirksamkeit mit einer langen Wirkdauer, die sich an 24 Stunden annähert. Dementsprechend werden typischerweise Mengen von weniger als 100 mg dieser Opioidantagonisten in den oralen Formulierungen der Erfindung verwendet. Wenn das Gegenwirkungsmittel dazu gedacht ist eine unerwünschte physiologische Reaktion wie etwa Erbrechen herbeizuführen, ist die Menge an Gegenwirkungsmittel in der oralen Arzneiform mindestens ausreichend um bei Freisetzung einen derartigen Effekt zu erzielen.

[0096] Aus Sicherheitsgründen sollte die Menge des Gegenwirkungsmittels die in der oralen Arzneiform vorliegt für Menschen nicht schädlich sein, auch wenn es vollständig freigesetzt wird. Der Durchschnittsfachmann kann ohne übermäßige Experimentiererei einfach die Menge des benötigten Gegenwirkungsmittels bestimmen um den erwünschten Gegenwirkungseffekt zu erzielen ohne dabei schädlich zu sein.

[0097] In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beträgt das Verhältnis des therapeutischen Wirkstoffs zum Gegenwirkungsmittel in oralen Arzneiformen etwa 1:1 bis etwa 50:1 nach Gewicht, in einer Ausführungsform etwa 1:1 bis etwa 20:1, nach Gewicht. In bestimmten anderen Ausführungsformen liegt das Verhältnis bei 1:1 bis etwa 10:1, nach Gewicht. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung umfasst der therapeutische Wirkstoff Oxycodon oder Hydrocodon und liegt in einer Menge von etwa 15 bis 45 mg vor, und das Gegenwirkungsmittel umfasst Naltrexon und liegt mit etwa 0,5 bis 5 mg vor.

[0098] In einer anderen Ausführungsform hat die erste Zusammensetzung eine nachhaltig freisetzende Beschichtung, der therapeutische Wirkstoff ist ein Opioidagonist und das Gegenwirkungsmittel ist ein Opioidantagonist. In Ausführungsformen in welchen der Opioidagonist Hydrocodon ist, können die nachhaltig freisetzenden oralen Arzneiformen analgetische Dosen von etwa 5 mg bis etwa 80 mg Hydrocodon pro Dosisseinheit enthalten. In oralen Arzneiformen bei denen der Opioidagonist Hydromorphon ist, kann dieses in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 64 mg Hydromorphonhydrochlorid pro Dosisseinheit enthalten sein. In einer anderen Ausführungsform ist der Opioidagonist Morphin, und die orale Arzneiform der vorliegenden Erfindung umfasst von etwa 2,5 mg bis etwa 800 mg Morphin pro Dosisseinheit. In wiederum einer anderen Ausführungsform ist der Opioidagonist Oxycodon und die orale Arzneiform umfasst etwa 2,5 mg bis etwa 800 mg Oxycodon, in einer anderen Ausführungsform von etwa 20 mg bis etwa 30 mg Oxycodon pro Dosisseinheit. Kontrolliert freisetzende Oxycodonformulierungen sind im Stand der Technik bekannt. Der Opioidagonist kann Tramadol in einer Menge von etwa 25 mg bis 800 mg Tramadol pro Dosisseinheit sein. Die Arzneiform kann mehr als einen Opioidagonisten enthalten.

5.5.2 AUSFÜHRUNGSFORMEN DER ORALEN ARZNEIFORM

[0099] In einer Ausführungsform werden die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung wie in Abschnitt 5.4 oben erläutert beschichtet, um eine erste beschichtete Zusammensetzung und die zweite beschichtete Zusammensetzung zu ergeben. Wie oben diskutiert wird die erste Beschichtung umfassend einen therapeutischen Wirkstoff mit einer äußeren säurelöslichen Schicht, einer inneren basenlöslichen Schicht und gegebenenfalls einer innersten nachhaltig freisetzenden Beschichtung überzogen; und die zweite Zusammensetzung umfassend ein Gegenwirkungsmittel wird mit einer inneren säurelöslichen Schicht, einer äußeren basenlöslichen Schicht und gegebenenfalls einer Schicht, die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist, überzogen. Die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung werden dann miteinander kombiniert, um eine Einheitsdosis der oralen Zusammensetzung der Erfindung zur Verfügung zu stellen. In einer Ausführungsform sind die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung bezüglich ihrer Größe, Form und Farbe ähnlich, so dass sie nicht einfach voneinander unterschieden werden können. Beispielsweise können erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung jeweils Pulver, Körnchen oder Kügelchen sein die miteinander vermischt und in eine Kapsel oder Tablette unter Verwendung von den Durchschnittsfachleuten gut bekannten Verfahren eingebracht werden. Die Kapsel kann eine harte oder weiche Kapsel sein, beispielsweise aus Gelatine. Die Kapsel kann auch pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten.

[0100] **Fig. 3** zeigt einen Querschnitt einer Kapsel **30**, die einen ersten Teil **33** und einen zweiten Teil **34** aufweist und Pulver, Körnchen oder Kügelchen aus einer ersten Zusammensetzung **31** und Pulver oder Körnchen aus einer zweiten Zusammensetzung **32** enthält.

[0101] **Fig. 5** zeigt einen Querschnitt einer Arzneiform gemäß der Erfindung in Form einer Tablette **50**. Die erste Zusammensetzung ist in Form von Pulvern oder Körnchen **51** und die beschichtete zweite Zusammensetzung ist in Form von Pulvern, Körnchen oder Kügelchen **52**. Die erste Zusammensetzung und die beschichtete zweite Zusammensetzung werden mit einer pharmazeutisch akzeptablen Matrix **53** vermischt und zu einer Tablette verpresst.

[0102] In einer anderen Ausführungsform enthält die Kapsel oder Tablette die erste Zusammensetzung ohne

die äußere säurelösliche Schicht und ohne die innere basenlösliche Schicht, und die zweite Zusammensetzung beschichtet mit einer äußeren basenlöslichen Schicht und einer inneren säurelöslichen Schicht.

[0103] **Fig. 6** zeigt eine weitere Ausführungsform der oralen Arzneiform der Erfindung in Form einer Tablette umfassend einen Kern, der eine Mischung aus einer unbeschichteten ersten Zusammensetzung **64** und einer zweiten Zusammensetzung beschichtet mit einer basenlöslichen äußeren Schicht und einer säurelöslichen inneren Schicht **65** ist. Der Kern wird anschließend mit einer inneren basenlöslichen Schicht **62** und einer äußeren säurelöslichen Schicht **61** beschichtet, sowie einer optionalen innersten nachhaltig freisetzenden Schicht **63**. Alternativ kann die zweite Zusammensetzung mit einer Schicht überzogen sein die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist.

[0104] Eine weitere Ausführungsform der oralen Arzneiform der Erfindung ist eine Zweischiichttablette **40** wie in **Fig. 4** gezeigt. Ein fester Kern der ersten Zusammensetzung **45** ist bedeckt mit einer innersten nachhaltig freisetzenden Beschichtung **43** (optional) einer inneren basenlöslichen Schicht **42** sowie einer äußeren säurelöslichen Schicht **41**. Ein fester Kern der zweiten Zusammensetzung **44** wird mit einer inneren säurelöslichen Schicht **46**, einer äußeren basenlöslichen Schicht **47** und einer äußersten Schicht **48**, die im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen unlöslich ist (optional). Die zwei beschichteten Kerne werden anschließend zu einer Zweischiichttablette **40** unter Verwendung von konventionellen Tablettierungsgeräten und Standardtechniken verpresst um eine Zweischiichttablette zur Verfügung zu stellen. Die komprimierte Zweischiichttablette kann anschließend optional mit einer weiteren Beschichtung überzogen werden um eine Tablette mit gleichförmigem Erscheinungsbild zur Verfügung zu stellen. In einer Ausführungsform ist die zusätzliche Beschichtung ein Überzug der sich im Magen auflöst, nachdem die Tablette aufgenommen wurde.

[0105] In einer weiteren Ausführungsform der Zweischiichttablette ist die erste Zusammensetzung unbeschichtet, d. h. sie ist nicht mit der äußeren säurelöslichen Schicht oder der inneren basenlöslichen Schicht überzogen, jedoch ist die zweite Zusammensetzung mit einer äußeren basenlöslichen Schicht und einer inneren säurelöslichen Schicht beschichtet.

[0106] Eine wiederum andere Ausführungsform der oralen Arzneiform **70** ist in **Fig. 7** gezeigt. Ein fester Kern der zweiten Zusammensetzung **77** wird mit einer innersten säurelöslichen und einer äußeren basenlöslichen Schicht **75** überzogen. Anschließend wird die zweite Zusammensetzung ferner mit einer Schicht der ersten Zusammensetzung **47**, einer optionalen innersten pH-unabhängigen Schicht **73**, einer inneren basenlöslichen Schicht **72** und einer äußeren säurelöslichen Schicht **71** überzogen. Die orale Arzneiform **70** kann eine Tablette oder ein Körnchen sein.

6. BEISPIELE

[0107] Die folgenden prophetischen Beispiele werden aufgeführt um das Verständnis der Erfindung zu unterstützen und sollten natürlich nicht so ausgelegt werden, dass sie die hier beschriebene beanspruchte Erfindung einschränken. Derartige Variationen der Erfindung einschließlich des Austausches durch alle jetzt bekannten oder später entwickelten Äquivalente, die innerhalb des Horizonts der Fachleute liegen, sowie Veränderungen der Formulierung oder geringe Änderungen im experimentellen Aufbau werden als in den Umfang der hierin beschriebenen Erfindung liegend betrachtet.

BEISPIEL 1: Kapsel

(1) Herstellung von Oxycodonkörnchen und Naltrexon-HCl-Körnchen

Bestandteile	Menge pro Einheit (mg)
Oxycodon-HCl oder Naltrexon-HCl	20,00 5,00
Sprühgetrocknete Lactose	59,25
Providon	5,00
Eudragit RS 30 D (Trockengewicht)	10,00
Triacetin	2,00
Gesamt	131,00

[0108] EUDRAGIT RS 30 D wird durch Mischung mit Triacetin plastifiziert. Die Dispersion wird anschließend mit dem Oxycodon-HCl oder Naltrexon-HCl, der sprühgetrockneten Lactose und Providon unter Verwendung eines Wirbelbettgranulators kombiniert. Die resultierende Mischung wird granuliert. Sofern notwendig werden die Körnchen getrocknet. Die Körnchen werden anschließend mit einem Sieb gesiebt, um Körnchen einer an-

gemessenen Größe zu gewährleisten.

(2) Beschichtung

[0109] Eine säurelösliche Beschichtungslösung wird hergestellt durch Dispergieren von 15,0 EUDRAGIT E 100 in 200 ml Ethanol um eine klare Lösung zu gewährleisten, und 4 g des Weichmachers Triethylzitat werden zu der Lösung zugesetzt.

[0110] Eine basenlösliche Beschichtungslösung wird hergestellt durch Dispergieren von 15,0 g EUDRAGIT L in 200 ml Ethanol um eine klare Lösung zu gewährleisten. Die Oxycodon-HCl-Körnchen werden sprühbeschichtet mit der basenlöslichen Beschichtungslösung und getrocknet. Nach dem Trocknen werden die resultierenden Oxycodon-HCl-Körnchen mit der basenlöslichen Beschichtung überzogen und anschließend mit der säurelöslichen Beschichtungslösung beschichtet, und die resultierenden Körnchen getrocknet.

[0111] Die Naltrexon-HCl-Körnchen werden mit der säurelöslichen Beschichtungslösung sprühbeschichtet und getrocknet. Nach dem Trocknen werden die resultierenden Naltrexon-HCl-Körnchen mit der säurelöslichen Beschichtung anschließend mit der basenlöslichen Beschichtungslösung sprühbeschichtet und die resultierenden Körnchen getrocknet.

(3) Verkapselung

[0112] Die beschichteten Oxycodon-HCl-Körnchen und die beschichteten Naltrexon-HCl-Körnchen werden zusammengemischt um eine Mischung zur Verfügung zu stellen, und eine Gelatine kapsel wird mit der Mischung befüllt.

BEISPIEL 2: Tablette

[0113] Stearylalkohol wird geschmolzen, und der geschmolzene Stearylalkohol (25,00 mg pro Einheit) wird mit den in Beispiel 1 erhaltenen beschichteten Körnchen vermischt um diese zu wachsen. Die gewachsenen Körnchen werden in einem Wirbelbettrockner gekühlt und anschließend mit Talkum (2,50 mg pro Einheit) und Magnesiumstearat (1,25 mg pro Einheit) vermischt um eine Mischung bereit zu stellen. Die resultierende Mischung wird zu einer Tablette unter Verwendung einer Tablettenpresse verpresst.

[0114] Die vorliegende Erfindung sollte bezüglich ihres Schutzzumfangs nicht durch die spezifischen Ausführungsformen wie in den Beispielen offenbart beschränkt werden, die als Veranschaulichungen einiger Gesichtspunkte der Erfindung gedacht sind, und beliebige Ausführungsformen, die funktionell äquivalent sind, liegen auch innerhalb des Umfangs dieser Erfindung. Tatsächlich sind viele Modifikationen der Erfindung zusätzlich zu den hier gezeigten und beschriebenen für die Fachleute offensichtlich und werden als in den Schutzzumfang der beigefügten Ansprüche fallend angesehen.

[0115] Eine Reihe von Quellen wurde zitiert, deren gesamte Offenbarungen hier per Zitierung einbezogen werden.

Schutzansprüche

1. Orale Arzneiform umfassend eine erste Zusammensetzung und eine zweite Zusammensetzung, wobei die erste Zusammensetzung eine wirksame Menge eines therapeutischen Wirkstoffs umfasst und die zweite Zusammensetzung eine wirksame Menge eines Gegenwirkungsmittels umfasst, wobei die zweite Zusammensetzung mit einer inneren säurelöslichen Schicht und einer äußeren basenlöslichen Schicht beschichtet ist.

2. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung in Form von Pulvern, Körnchen oder Kügelchen enthalten in einer Kapsel vorliegen.

3. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung in Form von Körnchen oder einem Pulver dispergiert in einer pharmazeutisch akzeptablen Matrix liegen.

4. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, in Form einer Zweischichttablette mit einer ersten Schicht umfassend die erste Zusammensetzung und einer zweiten Schicht umfassend die zweite Zusammensetzung.

5. Orale Arzneiform nach Anspruch 4, wobei die Zweischichttablette ferner mit einer Beschichtung überzogen ist, welche sich im Magen auflöst.

6. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei das Gegenwirkungsmittel ein Antagonist des therapeutischen Wirkstoffs ist.

7. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei das Gegenwirkungsmittel ein Emetikum ist.
8. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die säurelösliche Schicht bei einem pH-Wert von weniger als etwa 5,0 löslich ist, und bei einem pH-Wert von mehr als etwa 5,5 im Wesentlichen unlöslich ist.
9. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die basenlösliche Schicht bei einem pH-Wert von mehr als etwa 5,5 löslich ist, jedoch bei einem pH-Wert von weniger als etwa 5,0 im Wesentlichen unlöslich ist.
10. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die säurelösliche Schicht ein kationisches Polymer mit Dimethylaminoethylammonium-Funktionalitäten umfasst.
11. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die basenlösliche Schicht ein anionisches Polymer aus Methacrylsäure oder einem Methacrylat mit Carbonsäure-Funktionalitäten umfasst.
12. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei die erste Zusammensetzung eine kontrolliert freisetzende Arzneiform ist.
13. Orale Arzneiform nach Anspruch 12, wobei die erste Zusammensetzung mit einer nachhaltig freisetzenden Beschichtung überzogen ist.
14. Orale Arzneiform nach Anspruch 13, wobei die nachhaltig freisetzende Beschichtung aus der Gruppe bestehend aus Wachs, Fettalkohol, Schellack, Zein, hydriertes Pflanzenöl, wasserunlösliche Zellulose, Polymere der Acrylsäure, Polymere der Methacrylsäure, Copolymere von Acrylsäure und Methacrylsäure, sowie Mischungen davon ausgewählt ist.
15. Orale Arzneiform nach Anspruch 12, wobei die erste Zusammensetzung in einer kontrolliert freisetzenden Matrix dispergiert ist.
16. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei der therapeutische Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Antihelminthika, Antiarrhythmika, antibakterielle Mittel, Antivirenmittel, Anticoagulantien, Antidepressiva, Antidiabetika, Antiepileptika, Antipilzmittel, Antigichtmittel, Antihypertensiva, Antimalariamittel, Antimigränemittel, Antimuskarinika, antineoplastische Mittel, Erektionsdysfunktion verbessernde Mittel, Immunsuppressiva, Antiprotozoalmittel, antithyroide Mittel, Anxiolytika, Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika, β -Blocker, cardioionotrope Mittel, Kortikosteroide, Diuretika, Antiparkinsonmittel, gastrointestinale Mittel, Histaminrezeptorantagonisten, Keratolytika, fettregulierende Mittel, antianginale Mittel, Cox-2-Inhibitoren, Leukotrieninhibitoren, Macrolide, Muskelrelaxantia, Nahrungsergänzungsmittel, Opioidanalgetika, Proteaseinhibitoren, Sexhormone, Stimulantia, Muskelrelaxantia, Antiosteoporosemittel, Antifettsuchtmittel, wahrnehmungserweiternde Mittel, Mittel gegen Urininkontinenz, Nährstofföle, Mittel gegen gutartige Prostatahyperplasie, essentielle Fettsäuren und nichtessentielle Fettsäuren, und Mischungen davon ausgewählt ist.
17. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Wirkstoff ist, der ein Missbrauchspotential aufweist.
18. Orale Arzneiform nach Anspruch 17, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Opioid, Benzodiazepin, Barbiturat, oder ein Stimulans ist.
19. Orale Arzneiform nach Anspruch 18, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Opioid und das Gegenwirkungsmittel ein Opioidantagonist ist.
20. Orale Arzneiform nach Anspruch 19, wobei das Opioid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diampromid, Diamorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Etorphin, Dihydroethorphan, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydromorphodon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levorphanol, Levophenacetylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myorphan, Narcein, Nicomorphin, Norlephorphanol, Normethadon, Nalorphan, Nalbuphen, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pargoric, Pentazocin, Phenadoxon, Phendimetrazin, Phendimetrazon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Prophetazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Propylhexedrin, Sufentanil, Tilidin, Tramadol, pharmazeutisch akzeptable Salze davon, und Mi-

schungen davon.

21. Orale Arzneiform nach Anspruch 20, wobei das Opioid aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodon, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Codein, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Oxymorphon, Buprenorphin, Fentanyl und Derivaten davon, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphin, Butorphanol, Levorphanol, pharmazeutisch akzeptable Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

22. Orale Arzneiform nach Anspruch 21, wobei das Opioid Oxycodon oder Hydrocodon ist.

23. Orale Arzneiform nach Anspruch 19, wobei das Gegenwirkungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Cyclazacin und Levallorphan ausgewählt ist.

24. Orale Arzneiform nach Anspruch 23, wobei das Gegenwirkungsmittel Naloxon oder Naltrexon ist.

25. Orale Arzneiform nach Anspruch 18, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Benzodiazepin ist, und das Gegenwirkungsmittel ein Benzodiazepinantagonist ist.

26. Orale Arzneiform nach Anspruch 25, wobei das Benzodiazepin aus der Gruppe bestehend aus Alprazolam, Bromazepam, Chlordiazepoxid, Chlorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepan, Halazepam, Ketazolam, Lorazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Prazepam, Quazepam, Temazepam, Triazolam, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

27. Orale Arzneiform nach Anspruch 25, wobei der Benzodiazepinantagonist Flumazenil ist.

28. Orale Arzneiform nach Anspruch 18, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Barbiturat ist, und das Gegenwirkungsmittel ein Barbituratantagonist ist.

29. Orale Arzneiform nach Anspruch 28, wobei das Barbiturat aus der Gruppe bestehend aus Amobarbital, Aprobarbital, Butabarbital, Butalbital, Methoexital, Mephobarbital, Metharbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Secobarbital, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

30. Orale Arzneiform nach Anspruch 28, wobei der Barbituratantagonist ein Stimulans ist.

31. Orale Arzneiform nach Anspruch 18, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Stimulans und das Gegenwirkungsmittel ein Stimulansantagonist ist.

32. Orale Arzneiform nach Anspruch 31, wobei das Stimulans aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Amphetamin- und Dextroamphetaminharzkomplex, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Methylphenidat, ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

33. Orale Arzneiform nach Anspruch 31, wobei der Stimulansantagonist ein Benzodiazepin ist.

34. Orale Arzneiform nach Anspruch 17, wobei der therapeutische Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Dronabinol, Glutethimid, Methylphenidat, Nabilon, anabolischen Steroiden, Methylprylon, Ethchlorovynol, Ethinamat, Fenfluramin, Meprobamat, Pemolin, Levomethadyl, Benzphetamin, Chlorphentermin, Diethylpropion, Phentermin, Mebutamat, Chlortermin, Phenylaceton, Dronabinol, Nabilon, Benphetamin, Chloralhydrat, Ethchlorovynol, Paraldehyd, Midazolam, Detropoxyphen, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

35. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei der therapeutische Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus 5-ASA, Steroiden, Laxativa, Octreotid, Cisaprid, Anticholinergika, Kalziumkanalblocker, DNA für die Abgabe an Dickdarmzellen, Glucosamin, Thromboxan-A₂-Synthetaseinhibitor, 5HT₃-Antagonisten, Antikörper gegen infektiöse Bakterien, antivirale Mittel, Heparine, Insulin, Calcitonine, menschliche Wachstumshormone, Wachstumshormon-freisetzendes Hormon, Interferone, Somatostatin und dessen Analoge, Erythropoietin, Granulocyt Colony Stimulin Factor, Parathyroidhormon, luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon und dessen Analoge, atrial natriuretischer Faktor, Vasopressin, Desmopressin, Calcitonin-Gen-verwandte Peptide und Analgetika ausgewählt ist.

36. Orale Arzneiform nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von therapeutischem Wirkstoff zu Gegenwirkungsmittel bei etwa 1:1 bis 50:1 liegt.

37. Orale Arzneiform umfassend eine erste Zusammensetzung und eine zweite Zusammensetzung, wobei die erste Zusammensetzung eine wirksame Menge eines therapeutischen Wirkstoffs umfasst und mit einer inneren basenlöslichen Schicht und einer äußeren säurelöslichen Schicht überzogen ist, und die zweite Zusammensetzung eine wirksame Menge eines Gegenwirkungsmittels umfasst, und mit einer inneren säurelöslichen Schicht und einer äußeren basenlöslichen Schicht überzogen ist.

38. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung in Form von Pulvern, Körnchen oder Kügelchen enthaltend in einer Kapsel vorliegen.

39. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung in Form von Körnchen oder einem Pulver dispergiert in einer pharmazeutisch akzeptablen Matrix vorliegen.

40. Orale Arzneiform nach Anspruch 37 in Form einer Zweischichttablette mit einer ersten Schicht umfassend die erste Zusammensetzung und einer zweiten Schicht umfassend die zweite Zusammensetzung.

41. Orale Arzneiform nach Anspruch 40, wobei die Zweischichttablette ferner mit einer Beschichtung überzogen ist die sich im Magen löst.

42. Orale Arzneiform nach Anspruch 37 in Form einer Tablette umfassend einen Kern beschichtet mit einer inneren basenlöslichen Schicht und einer äußeren säurelöslichen Schicht, wobei der Kern die zweite Zusammensetzung beschichtet mit einer inneren säurelöslichen Schicht und einer äußeren basenlöslichen Schicht und dispergiert innerhalb des therapeutischen Wirkstoffs umfasst.

43. Orale Arzneiform nach Anspruch 37 in Form einer Tablette umfassend einen Kern aus der zweiten Zusammensetzung beschichtet mit einer inneren säurelöslichen Schicht, einer äußeren basenlöslichen Schicht, einer Beschichtung aus der ersten Zusammensetzung, einer inneren basenlöslichen Schicht und einer äußeren säurelöslichen Schicht.

44. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei das Gegenwirkungsmittel ein Antagonist des therapeutischen Wirkstoffs ist.

45. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei das Gegenwirkungsmittel ein Laxativum ist.

46. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei jede säurelösliche Schicht bei einem pH-Wert von weniger als etwa 5,0 löslich ist, und bei einem pH-Wert von mehr als etwa 5,5 im Wesentlichen unlöslich ist.

47. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei jede basenlösliche Schicht bei einem pH-Wert von mehr als etwa 5,5 löslich ist, jedoch bei einem pH-Wert von weniger als etwa 5,0 im Wesentlichen unlöslich ist.

48. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei jede säurelösliche Schicht ein kationisches Polymer mit Dimethylaminoethylammonium-Funktionalitäten umfasst.

49. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei jede basenlösliche Schicht ein anionisches Polymer der Methacrylsäure oder eines Methacrylats mit Carbonsäure-Funktionalitäten umfasst.

50. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei die erste Zusammensetzung eine kontrolliert freisetzen- de Arzneiform ist.

51. Orale Arzneiform nach Anspruch 50, wobei die erste Zusammensetzung mit einer innersten nachhaltig freisetzen- den Beschichtung überzogen ist.

52. Orale Arzneiform nach Anspruch 51, wobei die nachhaltig freisetzen- de Beschichtung aus der Gruppe bestehend aus Wachs, Fettalkoholen, Schellack, Zein, hydriertem Pflanzenöl, wasserunlöslicher Zellulose, Polymeren der Acrylsäure, Polymeren von Methacrylsäure, Copolymeren der Acrylsäure und Methacrylsäure, sowie Mischungen davon ausgewählt ist.

53. Orale Arzneiform nach Anspruch 50, wobei die erste Zusammensetzung in einer kontrolliert freisetzen- den Matrix dispergiert ist.

54. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei der therapeutische Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Antihelminthika, Antiarrhythmika, antibakterielle Mittel, Antivirenmittel, Anticoagulantien, Antidepressiva, Antidiabetika, Antiepileptika, Antipilzmittel, Antigichtmittel, Antihypertensiva, Antimalariamittel, Antimigränemittel, Antimuskarinika, antineoplastische Mittel, Erektionsdysfunktion verbessernde Mittel, Immunsuppressiva, Antiprotozoalmittel, antithyroide Mittel, Anxiolytika, Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika, β -Blocker, cardioionotrope Mittel, Kortikosteroide, Diuretika, Antiparkinsonmittel, gastrointestinale Mittel, Histaminrezeptorantagonisten, Keratolytika, fettregulierende Mittel, antianginale Mittel, Cox-2-Inhibitoren, Leukotrieninhibitoren, Macrolide, Muskelrelaxantia, Nahrungsergänzungsmittel, Opioidanalgetika, Proteaseinhibitoren, Sexhormone, Stimulantia, Muskelrelaxantia, Antiosteoporosemittel, Antifettsuchtmittel, wahrnehmungserweiternde Mittel, Mittel gegen Urininkontinenz, Nährstofföle, Mittel gegen gutartige Prostatahypertrophie, essentielle Fettsäuren und nichtessentielle Fettsäuren, und Mischungen davon ausgewählt ist.

55. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Mittel ist, welches ein Missbrauchspotential aufweist.

56. Orale Arzneiform nach Anspruch 55, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Opioid, Benzodiazepin, Barbiturat oder ein Stimulans ist.

57. Orale Arzneiform nach Anspruch 56, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Opioid und das Gegenwirkungsmittel ein Opioidantagonist ist.

58. Orale Arzneiform nach Anspruch 57, wobei das Opioid aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diampromid, Diamorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Etorphin, Dihydroethorphan, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydromorphodon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophan, Narcein, Nicomorphin, Norlephorphanol, Normethadon, Nalorphin, Nalbuphen, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Paregoric, Pentazocin, Phenadoxon, Phendimetrazin, Phendimetrazon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Prophetazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Propylhexedrin, Sufentanil, Tilidin, Tramadol, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

59. Orale Arzneiform nach Anspruch 58, wobei das Opioid aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodon, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Codein, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Oxymorphon, Buprenorphin, Fentanyl und Derivaten davon, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphan, Butorphanol, Levorphanol, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

60. Orale Arzneiform nach Anspruch 59, wobei das Opioid Oxycodon oder Hydrocodon ist.

61. Orale Arzneiform nach Anspruch 57, wobei das Gegenwirkungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Cyclazacin und Levallorphan ausgewählt ist.

62. Orale Arzneiform nach Anspruch 57, wobei das Gegenwirkungsmittel Naloxon oder Naltrexon ist.

63. Orale Arzneiform nach Anspruch 56, wobei das therapeutische Mittel ein Benzodiazepin, und das Gegenwirkungsmittel ein Benzodiazepinantagonist ist.

64. Orale Arzneiform nach Anspruch 63, wobei das Benzodiazepin aus der Gruppe bestehend aus Alprazolam, Bromazepam, Chlordiazepoxid, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Halazepam, Ketazolam, Lorazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Prazepam, Quazepam, Temazepam, Triazolam, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

65. Orale Arzneiform nach Anspruch 63, wobei der Benzodiazepinantagonist Flumazenil ist.

66. Orale Arzneiform nach Anspruch 56, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Barbiturat, und das Gegenwirkungsmittel ein Barbituratantagonist ist.

67. Orale Arzneiform nach Anspruch 66, wobei das Barbiturat aus der Gruppe bestehend aus Amobarbital, Aprobarbital, Butabarbital, Butalbital, Methohexital, Mephobarbital, Metharbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Secobarbital, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

68. Orale Arzneiform nach Anspruch 56, wobei der Barbituratantagonist ein Stiumlans ist.

69. Orale Arzneiform nach Anspruch 5, wobei der therapeutische Wirkstoff ein Stimulans, und das Gegenwirkungsmittel ein Stimulastantagonist ist.

70. Orale Arzneiform nach Anspruch 69, wobei das Amphetamin aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Amphetamin- und Dextroamphetaminharzkomplex, Dextroamphetamin, Mehtamphetamin, Methylphenidat, einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

71. Orale Arzneiform nach Anspruch 69, wobei der Stimulansantagonist ein Benzodiazepin ist.

72. Orale Arzneiform nach Anspruch 56, wobei der therapeutische Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Dronabinol, Glutethimid, Methylphenidat, Nabilon, anabolische Steroide, Methylprylon, Ethchlorovynol, Ethinamat, Fenfluramin, Meprobamat, Pemolin, Levomethadyl, Benzphetamin, Chlorphentermin, Diethylpropion, Phentermin, Metubamat, Chlortermin, Phenylacetone, Dronabinol, Nabilon, Benphetamin, Chloralhydrat, Ethchlorovynol, Paraldehyd, Midazolam und Detropoxyphen, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, und Mischungen davon ausgewählt ist.

73. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei der therapeutische Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus 5-ASA, Steroiden, Laxativa, Octreotid, Cisaprid, Anticholinergika, Kalziumkanalblocker, DNA für die Abgabe an Dickdarmzellen, Glucosamin, Thromboxan-A₂-Synthetaseinhibitor, 5HT₃-Antagonisten, Antikörper gegen infektiöse Bakterien, antivirale Mittel, Heparine, Insulin, Calcitonine, menschliche Wachstumshormone, Wachstumshormon-freisetzendes Hormon, Interferone, Somatostatin und dessen Analoge, Erythropoietin, Granulocyt Colony Stimulin Factor, Parathyroidhormon, luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon und dessen Analoge, atrial natriuretischer Faktor, Vasopressin, Desmopressin, Calcitonin-Gen-verwandte Peptide und Analgetika ausgewählt ist.

74. Orale Arzneiform nach Anspruch 37, wobei das Verhältnis von therapeutischem Mittel zu Gegenwirkungsmittel von etwa 1:1 bis 50:1 liegt.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

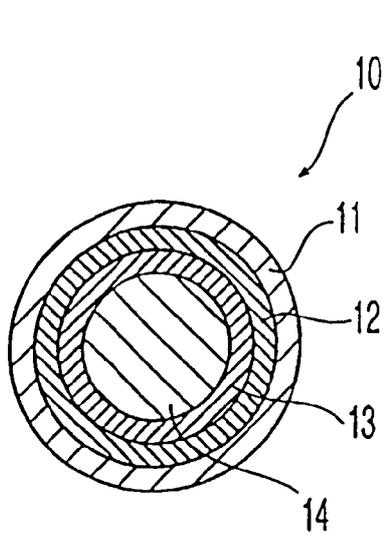


Fig. 1

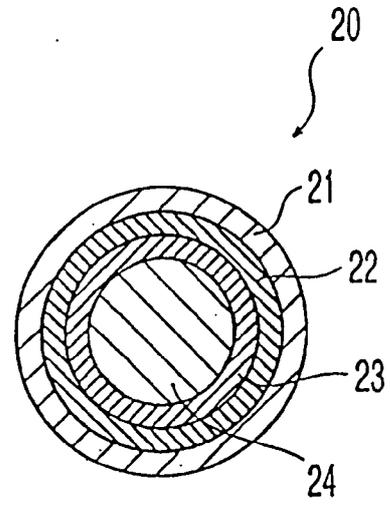


Fig. 2

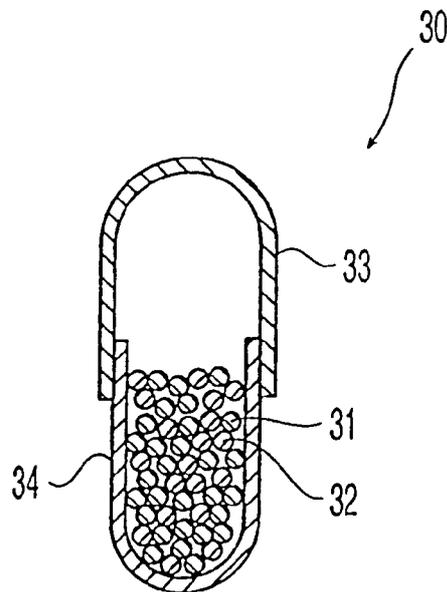


Fig. 3

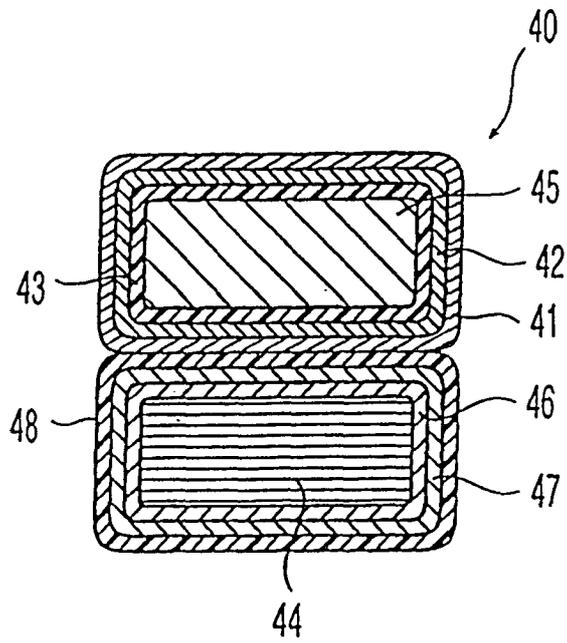


Fig. 4

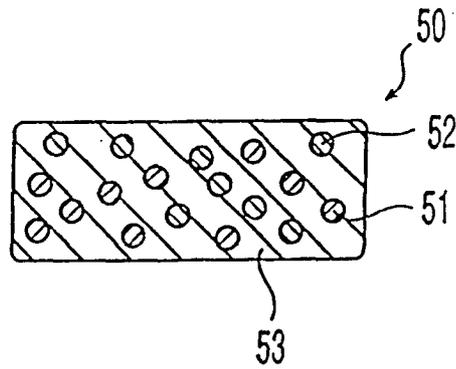


Fig. 5

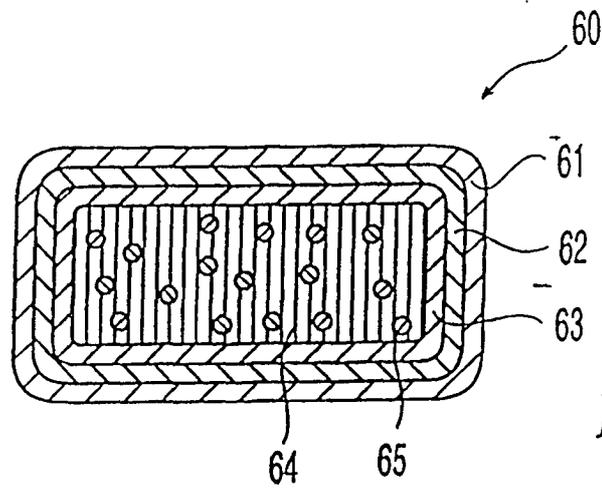


Fig. 6

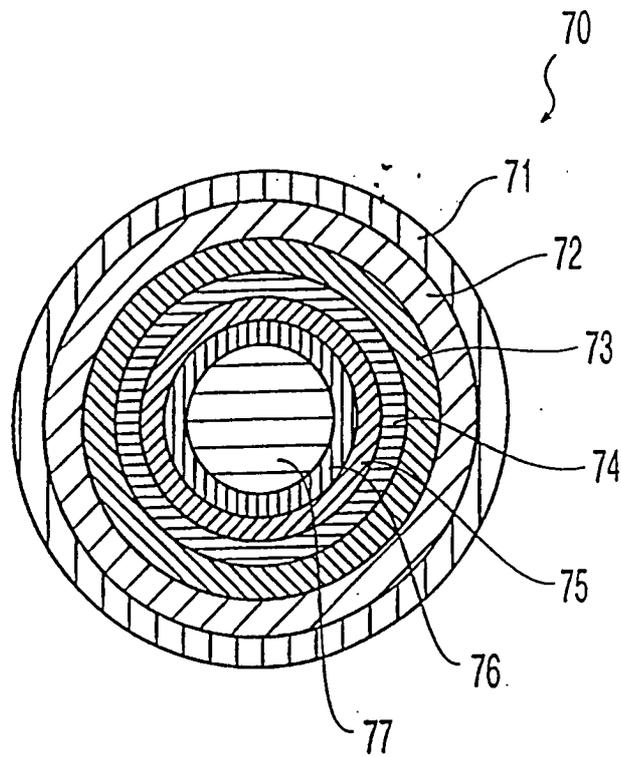


Fig. 7