



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 35 002 T2** 2006.10.26

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 954 291 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 35 002.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/18912**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 912 802.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/018452**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.10.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.10.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/22** (2006.01)

A61K 9/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

29032 P 25.10.1996 US

(73) Patentinhaber:

Shire Laboratories, Inc., Rockville, Md., US

(74) Vertreter:

LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ, 90409 Nürnberg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**RUDNIC, M., Edward, N. Potomac, US; BURNSIDE,
A., Beth, Silver Spring, US; FLANNER, H., Henry,
Montgomery Village, US; WASSINK, E., Sandra,
Frederick, US; COUCH, A., Richard, Bethesda, US**

(54) Bezeichnung: **Osmotisches Verabreichungssystem für lösliche Dosen**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der osmotischen pharmazeutischen Dosis-Abgabesysteme und -Präparate, insbesondere Präparate, die oral verabreicht werden können.

[0002] Theeuwes et al. (US-Patent 3 916 899) beschreibt ein Arzneistoff-Abgabepreparat, von dem angegeben wird, dass es das pharmazeutische Mittel durch Öffnungen in der Wand der Tablette oder Kapsel aufgrund der osmotischen Druckdifferenz abgibt, die zwischen der Konzentration des pharmazeutischen Mittels in der Tablette oder Kapsel im Innern und der äußeren Flüssigkeitsumgebung des Patienten entsteht, wenn das Medikament oral eingenommen wird. Verwiesen wird auch auf Theeuwes et al. (US-Patent 3 845 770), das ein weiteres Präparat für die Abgabe eines pharmazeutischen Mittels aufgrund einer osmotischen Druckdifferenz beschreibt. Bei der ursprünglichen Herangehensweise wies das Innere der Tablette einen hydrophoben Kern auf, der innerhalb der Tablettenwand von einer hydrophilen Schicht umgeben war. Aufgrund dieser Beschaffenheit verblieb Wasser, das in die Tablette eindrang, in der hydrophilen Schicht, so dass tatsächlich nur sehr wenig Arzneistoff freigesetzt wurde.

[0003] Man nahm an, dass bei dieser Verfahrensweise das pharmazeutische Mittel nicht so vollständig oder effizient, wie es ursprünglich geplant war, abgegeben wird. Daher wurde ein abweichender Weg zur Freisetzung des pharmazeutischen Mittels entwickelt. Bei diesem Weg weist charakteristischerweise das Innere der Tablette oder Kapsel zwei Schichten auf, von denen eine das pharmazeutische Mittel (das wiederum durch Öffnungen in der Wand der Tablette oder Kapsel freizusetzen ist) enthält und die andere Schicht aus einem Material besteht, das bei Kontakt mit Wasser quillt. Diese Materialien, die bei Einwirkung von Wasser oder anderen biologischen Flüssigkeiten bis zu einem Gleichgewichtszustand quellen oder expandieren, werden als "Osmopolymere" bezeichnet. Diese Volumenexpansion wird dazu herangezogen, das pharmazeutische Mittel physikalisch durch Öffnungen, die in der Wand, dem Mantel oder dem Überzug während der Herstellung gebildet worden sind, zu drücken. Das pharmazeutische Mittel wird vorwiegend in Form von unlöslichen Teilchen freigesetzt, die somit eine begrenzte biologische Verfügbarkeit aufweisen. Diese Verfahrensweise wird üblicherweise als "Push/Pull"-Weg bezeichnet; vergl. beispielsweise die US-Patente 5 422 123, 4 783 337, 4 765 989, 4 612 008 und 4 327 725. Der Patentliteratur ist die Lehre zu entnehmen, dass dieser Weg erforderlich war, um angemessene Dosen einer Vielzahl von Arzneistoffen mit gesteuerten Geschwindigkeiten und über längere Zeitspannen hinweg freizusetzen. Weitere "osmotische Abgabesysteme" wurden beispielsweise in den US-Patenten 4 609 374, 4 036 228, 4 992 278, 4 160 020 und 4 615 698 beschrieben. Bei dem in diesen Typen von Systemen verwendeten Osmopolymeren handelt es sich um Komponenten, deren Funktionsweise darin besteht, bei Wechselwirkung mit Wasser und wässrigen Flüssigkeiten zu quellen. Diese Quellwirkung ist in diesen Patenten als eine Eigenschaft zum Aufsaugen von Flüssigkeit definiert, so dass eine sehr starke Expansion auftritt, üblicherweise eine 2- bis 50-fache Volumenzunahme.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0004] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, dass es möglich ist, therapeutisch wirksame Dosen einer breiten Vielzahl von Arzneistoffen mit kontrollierten Geschwindigkeiten und über längere Zeitspannen hinweg abzugeben, ohne dass Polymere erforderlich sind, die innerhalb der Tablettenwand quellen oder expandieren, um die Arzneistoffteilchen physikalisch in die vorgesehene Anwendungsumgebung herauszudrücken. Der hier verwendete Ausdruck "quellen", d. h. die Beschaffenheit, die erfindungsgemäß vermieden werden kann, wird so gebraucht, dass er der in den vorstehenden beschriebenen Patenten gegebenen Definition entspricht. Ferner wird es erfindungsgemäß ermöglicht, Arzneistoffe abzugeben, die eine begrenzte Wasserlöslichkeit aufweisen.

[0005] Erfindungsgemäß wird ein osmotisches pharmazeutisches Abgabesystem gemäß Anspruch 1 bereitgestellt.

[0006] Erfindungsgemäß wird vorzugsweise ein osmotisches Abgabesystem, vorzugsweise in Form einer Tablette, bereitgestellt, das ein therapeutisches Mittel von begrenzter Löslichkeit in Wasser oder in physiologischen Umgebungen abgibt, ohne dass Osmopolymere oder Quellmittel zur Abgabe der therapeutischen Mittel verwendet werden. Ferner wird erfindungsgemäß das therapeutische Mittel einer Zusammensetzung einverleibt, die dazu befähigt ist, das therapeutische Mittel in Lösung zu bringen, wodurch das therapeutische Mittel in einer überwiegend löslich gemachten Form abgegeben wird.

[0007] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden erfindungsgemäß geeignete Lösungsvermittler und in der gesamten Zusammensetzung, die den oder die Lösungsvermittler und das oder die pharmazeuti-

schen Mittel enthalten, ein Mittel mit "Dochtwirkung" kombiniert, wobei das Mittel mit Dochtwirkung in verstärktem Maße Strömungskanäle für das pharmazeutische Mittel bereitstellt, das durch das oder die Lösungsvermittler vorwiegend in eine solubilisierte Form gebracht worden ist, sich aber immer noch innerhalb der Tablette oder Kapsel befindet. Somit wird der Arzneistoff durch Passagen in der Beschichtungswand durch echte Osmose vorwiegend in seiner solubilisierten Form abgegeben, statt durch physikalische Krafteinwirkung auf eine Teilchenform.

[0008] Gemäß einem Aspekt wird erfindungsgemäß ein osmotisches pharmazeutisches Abgabesystem bereitgestellt, das folgendes umfasst:

- (a) eine semipermeable Wand, die während der pharmazeutischen Abgabe unversehrt bleibt und die mindestens eine durchgehende Passage aufweist;
- (b) eine einzelne, homogene Zusammensetzung innerhalb der Wand, wobei die Zusammensetzung folgendes umfasst: (i) ein pharmazeutisches Mittel, (ii) mindestens einen nicht-quellenden Lösungsvermittler, der die Löslichkeit des pharmazeutischen Mittels verstärkt, (iii) mindestens ein nicht-quellendes osmotisches Mittel und (iv) ein nicht-quellendes Mittel mit Dochtwirkung, das in der gesamten Zusammensetzung verteilt ist und den Oberflächenkontakt des pharmazeutischen Mittels mit der eintretenden wässrigen Flüssigkeit verstärkt. Das pharmazeutische Mittel wird auf diese Weise in einer vorwiegend löslichen Form freigesetzt.

[0009] Zu bevorzugten nicht-quellenden Lösungsvermittlern gehören (i) Mittel, die die Kristallbildung des pharmazeutischen Mittels hemmen oder anderweitig durch Komplexbildung mit diesen eine Wirkung entfalten; (ii) Mizellen bildende oberflächenaktive Mittel mit einem hohen HLB-Wert (hydrophil-lipophiles Gleichgewicht), insbesondere nicht-ionogene und/oder anionische oberflächenaktive Mittel; (iii) Citratester; und Kombinationen davon, insbesondere Kombinationen aus Komplexbildungsmitteln und anionischen oberflächenaktiven Mitteln. Zu bevorzugten nicht-quellenden osmotischen Mitteln gehören Zucker mit 10 oder weniger Ringen, vorzugsweise mit 5 oder weniger Ringen und insbesondere mit 2 Ringen. Zu Beispielen hierfür gehören Fructose, Lactose, Xylit und Sorbit. Zu bevorzugten Mitteln mit Dochtwirkung gehört kolloidales Siliciumdioxid; Polyvinylpyrrolidon und Natriumlaurylsulfat können ebenfalls als Mittel mit Dochtwirkung fungieren.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0010] Nachstehend wird die Erfindung unter Bezugnahme auf eine kurze Beschreibung der einzelnen beigefügten Zeichnungen näher beschrieben. Die kurze Beschreibung und die Zeichnungen stellen in keiner Weise eine Beschränkung der Erfindung dar.

[0011] [Fig. 1A](#) zeigt in schematischer Weise das grundlegende osmotische Dosisabgabesystem gemäß dem Stand der Technik.

[0012] [Fig. 1B](#) zeigt in schematischer Weise das herkömmliche osmotische Dosisabgabesystem.

[0013] [Fig. 2](#) erläutert in schematischer Weise das erfindungsgemäße osmotische Dosisabgabesystem.

[0014] [Fig. 3](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 1G (30 mg) und 1C (30 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 1 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0015] [Fig. 4](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 2B (47 mg), 2C (47 mg) und 2D (47 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 2 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0016] [Fig. 5](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 3C (30 mg) und 3H (30 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 3 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0017] [Fig. 6](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 4H (30 mg) und 4C (90 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 4 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0018] [Fig. 7](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 5G (60 mg) und 5H (60 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 5 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 60 mg).

[0019] [Fig. 8](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 6E (60 mg) und 6F (60 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 6 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc., New York; 60 mg).

[0020] [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an der Zubereitung 6F (60 mg), die einen 1%igen Ethylcellulose-Siegelüberzug aufweist, gemäß den Angaben in Tabelle 6 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc., New York; 60 mg).

[0021] Ausführliche Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen Nachstehend wird die Erfindung ausführlich unter Bezugnahme auf zahlreiche Ausführungsformen und Beispiele, die die Erfindung stützen, beschrieben.

[0022] Die semipermeable Wand des grundlegenden osmotischen Abgabesystems ist aus einem polymeren Material zusammengesetzt, das auf die Tablette gegossen oder gesprüht wird, so dass sich ein Beschichtungsgewicht von 2 bis 15 % ergibt. Ein Beispiel für ein polymeres Material ist (ohne Beschränkung hierauf) Celluloseacetat. Die Verwendung eines derartigen polymeren Materials erfordert Weichmacher, um eine erhöhte Flexibilität, Dauerhaftigkeit und Stabilität zu erreichen. Im Fall von Celluloseacetat gehören zu Beispielen für geeignete Weichmacher Triethylcitrat (TEC), Propylenglykol (PG), ein Gemisch aus TEC und PG in Verhältnissen im Bereich von 25 % TEC plus 75 % PG bis 75 % TEC plus 25 % PG, Tween 80 oder andere Polyoxyethylensorbitanester, Triacetin, Diethylphthalat, Polyethylenglykol, Mineralöl, Tributylsebacat und Glycerin. Die Weichmacher sind in einem Gewichtsanteil, bezogen auf Celluloseacetat, enthalten, der sich zur Schaffung einer semipermeablen Wand eignet, in der die biologisch aktive Substanz zurückgehalten wird, während das Eindringen von Wasser zum Kern der Tablette ermöglicht wird.

[0023] Die semipermeable Wand der Tablette kann mindestens einen Durchgang enthalten, der eine Verbindung des Inhalts des Kerns mit dem Außenbereich der Vorrichtung ermöglicht, wobei der wertvolle Arzneistoff aus der osmotischen Vorrichtung durch die durchgehenden Passagen freigesetzt wird. Die Größe der einzelnen Passagen kann im Bereich von 100 µm bis 1 000 µm, vorzugsweise von 300 bis 900 µm und insbesondere von 500 bis 850 µm liegen. Ein oder mehr durchgehende Passagen können vorhanden sein, um die Verbindung des Inhalts mit dem Außenbereich der Tablette herzustellen.

[0024] Ein Mittel mit Dochtwirkung, das als ein beliebiges Material definiert ist, das die Fähigkeit besitzt, Wasser in das poröse Netzwerk einer Abgabevorrichtung zu ziehen, ist im Kern dieses Typs einer Tablettenzubereitung enthalten. Ein Mittel mit Dochtwirkung kann diese Wirkung mit oder ohne Quellung erreichen, wobei es sich aber bei den erfindungsgemäß verwendeten Mitteln um nicht-quellende Mittel mit Dochtwirkung handelt. Einige Materialien können sowohl Wasser aufsaugen als auch quellen, während andere nur als Mittel mit Dochtwirkung fungieren. Die Mittel mit Dochtwirkung sind dadurch gekennzeichnet, dass sie die Fähigkeit zur Physisorption von Wasser besitzen. Physisorption ist als eine Form der Adsorption definiert, bei der Lösungsmittelmoleküle in lockerer Weise an Oberflächen des Mittels mit Dochtwirkung aufgrund von van der Waals-Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche des Mittels mit Dochtwirkung und dem adsorbierten Molekül haften. Im Fall einer Arzneistoffabgabevorrichtung handelt es sich beim adsorbierten Molekül vorwiegend um Wasser oder eine andere biologische Flüssigkeit, die vorwiegend aus Wasser besteht. Ein Mittel mit Dochtwirkung, das Wasser anzieht, besitzt letztlich ein Volumen, das im wesentlichen aus dem Volumen des Mittels mit Dochtwirkung und dem Volumen des angezogenen Wassers besteht. Ein Material, das quillt, weist ein Volumen auf, das im wesentlichen aus dem Volumen des Mittels mit Dochtwirkung/Quellmittels, dem Volumen des angezogenen Wassers und dem zusätzlichen Volumen, das durch sterische und molekulare Kräfte erzeugt wird, besteht.

[0025] Das in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltene Mittel mit Dochtwirkung erzeugt im Kern der Tablette Kanäle oder Poren. Dies erleichtert die Kanalisierung der Wassermoleküle durch den Kern der Tablette aufgrund von Physisorption. Die Funktion des Mittels mit Dochtwirkung besteht darin, Wasser an die Oberflächen im Innern des Kerns der Tablette zu transportieren, wodurch Kanäle oder ein Netzwerk mit einer vergrößerten Oberfläche entstehen. Für die Zwecke der Erfindung unterliegen diese Mittel mit Dochtwirkung keiner nennenswerten Quellung. Bei bioaktiven Mitteln mit geringer Wasserlöslichkeit unterstützt das Mittel mit Dochtwirkung die Abgabe eines partiell solubilisierten bioaktiven Mittels durch den Durchgang im semipermeablen Überzug. Zu Materialien, die sich als Mittel mit Dochtwirkung eignen, gehören (ohne Beschränkung hierauf) kolloidales Siliciumdioxid, Kaolin, Titandioxid, Quarzstaub, Aluminiumoxid, Niacinamid, Natriumlaurylsulfat, niedermolekulares Polyvinylpyrrolidon, m-Pyrol, Bentonit, Magnesiumaluminiumsilicat, Polyester und Polyethylen. Zu Materialien, die für den erfindungsgemäßen Zweck besonders geeignet sind, gehören das

nicht-quellfähige Mittel mit Dochtwirkung, beispielsweise Natriumlaurylsulfat, kolloidales Siliciumdioxid und niedermolekulares Polyvinylpyrrolidon.

[0026] Zu bevorzugten nicht-quellenden Lösungsvermittlern gehören (i) Mittel, die die Kristallbildung des pharmazeutischen Mittels hemmen oder anderweitig durch Komplexbildung einwirken; (ii) Mizellen bildende oberflächenaktive Mittel mit einem hohen HLB-Wert (hydrophil-lipophiles Gleichgewicht), insbesondere anionische oberflächenaktive Mittel; (iii) Citratester; und Kombinationen davon, insbesondere Kombinationen von komplexbildenden Mitteln mit anionischen oberflächenaktiven Mitteln. Zu Beispielen für Mittel, die die Kristallbildung des pharmazeutischen Mittels hemmen oder anderweitig durch Komplexbildung darauf einwirken gehören Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol (insbesondere PEG 8000), α -, β - und δ -Cyclodextrine und andere modifizierte Cyclodextrine. Zu Beispielen für Mizellen bildende oberflächenaktive Mittel mit hohem HLB-Wert gehören nicht-ionogene und/oder anionische oberflächenaktive Mittel, wie Tween 20, Tween 60 oder Tween 80; Polyoxyethylen oder Polyethylen enthaltende oberflächenaktive Mittel oder andere langkettige anionische oberflächenaktive Mittel, insbesondere Natriumlaurylsulfat. Zu Beispielen für Citratester-Derivate, die bevorzugt werden, gehören die Alkylester und insbesondere Triethylcitrat. Kombinationen dieser Typen von nicht-quellenden Lösungsvermittlern sind besonders wirksam. Unter diesen Typen von Kombinationen sind Kombinationen aus komplexbildenden Mitteln und anionischen oberflächenaktiven Mitteln bevorzugt. Besonders bevorzugte Beispiele derartiger Kombinationen sind Polyvinylpyrrolidon zusammen mit Natriumlaurylsulfat und Polyethylenglykol zusammen mit Natriumlaurylsulfat.

[0027] Ferner werden Gleitmittel zugesetzt, um eine einwandfreie Tablettierung zu gewährleisten. Hierzu gehören (ohne Beschränkung hierauf) Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Polyethylenglykol, Leucin, Glycerylbehenat und hydriertes Pflanzenöl. Diese Gleitmittel sollen in Mengen von 0,1–10 % (Gew./Gew.) vorhanden sein, wobei ein bevorzugter Bereich 0,3–3,0 % (Gew./Gew.) beträgt.

[0028] Zu bevorzugten Gleitmitteln für die Tablettierung gehören (ohne Beschränkung hierauf) Natriumstearylfumarat, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Stearinsäure, Glycerylbehenat, Natriumlaurylsulfat, Polyethylenglykol und hydriertes Pflanzenöl. Besonders bevorzugt werden Gleitmittel, die in Wasser oder Magenflüssigkeit löslich sind oder darin leicht emulgiert werden. Kombinationen von Gleitmitteln sind besonders wirksam. Bei Gleitmittelkombinationen, die bevorzugt werden, handelt es sich um eine geringe Menge eines hydrophoben Gleitmittels mit einer größeren Menge eines löslichen oder emulgierbaren Gleitmittels. Die Anwendungsmenge für Gleitmittel erstreckt sich von 0,25 bis 10 %, wobei ein bevorzugter Bereich 1 bis 4 % beträgt.

[0029] Das erfindungsgemäße Abgabesystem kann zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines therapeutischen Wirkstoffes aus einer großen Vielzahl von Wirkstoffen verwendet werden. Zu speziellen Beispielen hierfür gehören Hustenunterdrückungsmittel, wie Dextromethorphan-hydrobromid und Codein; Antihistaminika, wie Chlorpheniramin-maleat, Brompheniramin-maleat, Loratidin, Astemizol, Diclofenac-natrium und Terfenadin; Dekongestionsmittel, wie Pseudoephedrin und Phenylephrin; Antihypertensiva, wie Nifedipin, Verapamil, Enalapril und Salze davon, Metoprolol, Metoprolol-succinat, Metoprolol-fumarat, Metoprolol-tartrat; Calciumkanalblocker, wie Verapamil, Diltiazam, Nifedipin, Nimodipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin und Amlodipin; antidiabetische Mittel, wie Glipizid und Ibromectin; Protonenpumpen-Inhibitoren, wie Omeprazol; H₂-Rezeptor-Antagonisten, wie Cimetidin, Ranitidin, Famotidin und Nizatidin; Carbamazepin; Antiparkinson-Mittel, wie Selegilin, Carbidopa/Levodopa, Pergolid, Bromocriptin, Amantadin und Trihexyphenidyl-HCl; antivirale Mittel, einschließlich Mittel gegen Herpesvirus, wie Acyclovir, Famciclovir, Foscarnet und Ganciclovir; antiretrovirale Mittel, wie Didanosin, Stavudin, Zalcitabin und Zidovudin; und andere Mittel, wie Amantadin, Interferon-alpha, Ribavirin und Rimantadin; und andere therapeutische Mittel, wie Cimetidin, Propiomazin, Phenytol, Tacrin, Propiazam und Proplazam. Das erfindungsgemäße System eignet sich insbesondere für therapeutische Mittel, die in Wasser oder wässrigen Umgebungen bei einem physiologischen pH-Wert unlöslich oder schlecht löslich sind.

[0030] In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße System zur Abgabe von Nifedipin verwendet. Bei einer derartigen bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung frei von Mitteln, die eine Solubilisierung des Nifedipins verhindern, z. B. Metalle der Gruppen I und II und Salze davon. In derartigen Zusammensetzungen handelt es sich bei bevorzugten osmotischen Mitteln um Zucker.

Nifedipin-Granulierung/Tablettierung/Beschichtung

[0031] TEC oder ein anderes geeignetes Netzmittel wird zu einer Wassermenge gegeben, die zur Herstellung einer einwandfreien Dispersion, die sich gut zerstäuben und pumpen lässt. 50 bis 100 % des PEG 8000 werden zugegeben. Anschließend werden 50 bis 100 % des Nifedipins zu der Dispersion gegeben. Schließlich wird die Bindemitteldispersion mit 25 bis 75 % des Cab-o-Sils^R versetzt. Vor dem Sprühvorgang wird etwa 20 Minuten gemischt. Ferner können weitere Bestandteile je nach Bedarf zu der Dispersion gegeben oder daraus entfernt werden. Ferner ist das Vorliegen einer Dispersion nicht notwendig. Beim Bindemittel kann es sich um eine Lösung von PVP, PEG, Zucker oder einem anderen Bindemittel handeln. Die Lösung kann wässrig oder organisch sein. In einigen Fällen kann ein Heißschmelzverfahren bei der Granulierung bevorzugt werden. In diesem Fall kann es sich beim Bindemittel um ein geschmolzenes Wachs, ein Wachsgemisch oder ein anderes Material handeln.

[0032] Eine Wirbelschichtschale wird mit Osmosemitteln (Xylit, Sorbit, Lactose, Fructose, Inosit und dergl.) versetzt. 50 bis 100 % des SLS werden zugegeben, das restliche PEG 8000 wird hinzugefügt und 50 bis 100 % des PVP K-25, die Gesamtmenge oder die restliche Menge des Nifedipins und übrige Bestandteile werden nach Bedarf zugegeben.

[0033] Die Dispersion wird auf das Pulverbett mit einer Sprühgeschwindigkeit von 20 bis 50 g/min gesprüht, wodurch Granalien einer für die Tablettierung geeigneten Größe entstehen. (Die Sprühgeschwindigkeit variiert je nach der Ansatzgröße.) Die Geschwindigkeit der einströmenden Luft und die Temperatur werden so eingestellt, dass eine Übergranulation des Pulverbettes oder eine übermäßige Befeuchtung vermieden werden. (Typischer Bereich 100–250 CMH und 40–60 °C, je nach Ansatzgröße.)

[0034] Das Granulat wird ausgetragen und die Restanteile an Natriumlaurylsulfat (SLS), Polyvinylpyrrolidon (PVP K-25), Osmosemitteln, Polyethylenglykol (PEG), Nifedipin und Cab-o-Sil^R (kolloidales Siliciumdioxid; Cabot Corporation) werden zugegeben und in einem V-Mischer oder einem anderen geeigneten Mischer 2 bis 5 Minuten oder je nach Bedarf vermischt. Ein geeignetes Gleitmittel, wie Magnesiumstearat (etwa 0,5–1,5 %) wird zugegeben und 2 bis 5 Minuten oder je nach Bedarf eingemischt.

[0035] Das fertige Gemisch wird aus dem Mischer ausgetragen und mit einer geeigneten Tablettierpresse tablettiert. Die Tabletten werden in einer Beschichtungspfanne oder in einem Wirbelschichttrockner mit einer Sprühgeschwindigkeit von 30–100 g/min oder mehr (je nach Ansatzgröße) beschichtet. Die Beschichtungslösung wird hergestellt, indem man ~5 % Celluloseacetat (NF, National Formulary) in Aceton oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel löst und anschließend 25–45 % Weichmacher, wie TEC oder PG oder ein Gemische davon, zugibt.

[0036] Der Vorgang kann auch durch direktes Verpressen, Granulation mit hoher Scherkraft, trockenes Verpressen oder Stoßen (Slugging) durchgeführt werden.

[0037] In einigen Fällen kann es erstrebenswert sein, die Löslichkeitseigenschaften der osmotischen Mittel, der Lösungsvermittler, des Granulats oder anderer Bestandteile zu modifizieren, um ein angestrebtes Freisetzungsprofil zu erreichen.

[0038] Ein Verfahren zum Modifizieren des Freisetzungsprofils besteht in der Anwendung eines hydrophoben Beschichtungsverfahrens. Zunächst können sämtliche Bestandteile zusammen mit 0–20 % PVP K 25 oder PEG 8000 oder einer anderen wässrigen oder organischen Bindemittellösung granuliert werden, um zu gewährleisten, dass Arzneistoff, Zucker und Lösungsvermittler gleichmäßig überall in den Granalien verteilt werden. Im Anschluss an dieses Verfahren können ein Beschichtungsmittel, wie hydriertes Rizinusöl, hydriertes Pflanzenöl vom Typ I, Ethylcellulose, Glycerylmonostearat, Gelucire^R oder Carnaubawachs in einer Menge von 1–20 % des Gewichts der gesamten Zubereitung auf 5–50 % des gesamten Granulats aufgetragen werden. Das Beschichtungsmittel kann in einer Wirbelschicht durch Besprühen von oben, durch Beschichtung mit einer Wurster-Säule oder durch Rotorauftrag aufgebracht werden; es kann auch ein Pfannenbeschichtungsgerät, das mit einem Sieb ausgerüstet ist, zur Beschichtung der Granalien verwendet werden. Das hydrophobe Mittel kann in einem geschmolzenen Zustand oder in Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel auf die Granalien durch Sprühen aufgebracht werden. Beide Teile des Granulats – mit sofortiger und verzögerter Freisetzung – können sodann unter Verwendung eines V-Mischers vor der Tablettierung zugemischt werden.

[0039] Alternativ kann das vorstehend dargelegte Verfahren auf eine Komponente oder auf eine Kombination von Komponenten der Zubereitung angewandt werden. Ein oder mehr Osmosemittel können allein oder in Kombination mit anderen Osmosemitteln, Lösungsvermittlern oder anderen Komponenten des Kerns granuliert werden. Diese Granalien können sodann allein oder in Kombination mit beliebigen anderen Komponenten des Kerns mit den Materialien und unter Anwendung der Verfahren, wie sie vorstehend beschrieben wurden, beschichtet werden. Die beschichteten Granalien können sodann zum Rest der Zubereitung durch trockenes Vermischen gegeben werden oder sie können sofort mit dem Rest der Zubereitung granuliert werden.

[0040] Alternativ kann ein hydrophobes Granuliertverfahren herangezogen werden. Bei diesem Verfahren wird pulverisiertes Wachs mit dem Teil des zu beschichtenden Granulats vermischt (mit den gleichen prozentualen Bereichen, wie sie vorstehend angegeben wurden). Nicht-pulverisiertes Wachs kann verwendet werden, indem man das Wachs auf eine feine Teilchengröße mahlt. Wachsgemische können durch Schmelzen des Wachses, Zugabe der erwünschten Komponente, Verfestigen des Gemisches und Sieben oder Mahlen des Wachsgemisches auf eine feine Teilchengröße gebildet werden. Das pulverisierte Wachs oder Wachsgemisch wird sodann zusammen mit dem Teil des zu beschichtenden Granulats dem Fließbett zugesetzt. Die Materialien werden granuliert, indem man die Einlasstemperaturen des Fließbettes so erhöht und steuert (Einlasstemperatur etwa 60–80 °C, Auslasstemperatur etwa 40–60 °C), dass die Schmelz/Verfestigungsstufen, die beim Granulationsvorgang beteiligt sind, herbeigeführt werden. In anderen Fällen kann eine ummantelnde Vorrichtung zur Granulation verwendet werden. Dabei gelten jedoch die Temperaturbereiche für die Substanz, die beim Erwärmen und Abkühlen der Vorrichtung verwendet werden, wie Dampf, heißes Öl oder Wasser.

[0041] Für Mittel mit verzögerter Wirkstoffabgabe, bei denen es sich nicht um Wachse handelt, kann der Granulationsvorgang durchgeführt werden, indem man sich üblicher Granulationstechniken bedient, z. B. einer wässrigen Feuchtgranulation oder Lösungsmittelgranulation (mit den gleichen prozentualen Bereichen, wie sie vorstehend angegeben wurden). Das Mittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann in der Granulationsflüssigkeit gelöst oder suspendiert werden oder es kann zusammen mit den zu granulierenden Pulvern dispergiert werden. Die Granalien werden gebildet, getrocknet und schließlich dem Rest der Zubereitung zugesetzt.

[0042] Auch hier können die vorstehenden Granulationstechniken auf einen Teil der gesamten Zubereitung oder auf eine beliebige Komponente oder ein beliebiges Gemisch von Komponenten in der Zubereitung angewandt werden. Die Granalien mit verzögerter Wirkstofffreisetzung lassen sich anschließend mit dem Rest der Zubereitung vereinigen, wobei man sich der vorstehend erörterten Techniken bedient.

[0043] Schließlich kann auch eine Matrixtechnik angewandt werden. Diese Technik beinhaltet die Zugabe eines pulverisierten Wachses in einer Menge von 5–30 % des gesamten Zubereitungsgewichts, z. B. hydriertes Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Gelucire[®], PEG 8000 oder ein beliebiges anderes, eine nicht-quellbare Matrix bildendes Mittel, das dem Fachmann auf dem Gebiet der Zubereitungstechnik bekannt ist. Das Wachs kann mit einer beliebigen Komponente oder einer Kombination von Komponenten der Zubereitung zusammen mit 0–20 % PVP K25 oder PEG 8000 oder einer anderen Bindemittellösung granuliert werden oder es kann bei der Bildung der Granalien ein Walzenverdichtungsverfahren oder ein Stoßverfahren eingesetzt werden. Die Granalien können sodann zum Rest der Zubereitung gegeben werden, wobei man sich der vorstehend beschriebenen Verfahren bedient.

[0044] Die zur modifizierten Freisetzung dienenden Osmosemittel, Lösungsvermittler oder Granulate können sodann nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels tablettiert werden. Eine Tablette mit einer einzigen Schicht weist dann sämtliche Komponenten der Zubereitung auf, die miteinander vermischt und verpresst worden sind. Eine oder mehrere Öffnungen können vorgesehen werden, um die einwandfreie Freisetzung zu gewährleisten. Ein oder mehr Öffnungen können an der Tablette vorgesehen sein. Für eine Tablette kann es von Vorteil sein, wenn sie ein Loch auf beiden Seiten der Tablette aufweist, so dass eine optimale Freisetzungsgeschwindigkeit erreicht wird. Eine oder mehrere Öffnungen können vorgesehen werden, um die angestrebten Freisetzungseigenschaften zu erreichen.

[0045] Es ist möglich, dass beliebige der vorstehend erörterten Exzipientien in Kombination mit dem Tablettenkern den Schmelzpunkt senken können. Die Temperaturen, denen die Tablette in einem wässrigen Farbbeschichtungsverfahren auszusetzen sind, können ausreichend hoch sein (–60 °C), um den Kern teilweise zu schmelzen und das physikalisch-chemische Verhalten der Tablette in Lösung oder deren Stabilität zu verändern. Um diese Veränderung zu verhindern, wurde ein Farbüberzug auf Lösungsmittelbasis bei der Fa. Shire Laboratories Inc. zubereitet, das aus einem 1:1-Gemisch von Hydroxypropylcellulose und HPMC und 1 % eines farbigen Aluminiumlackes in Dispersion in einer IPA:Wasser-Lösung (70:30) bestand. Da die Farbbeschichtung auf einer Lösungsmittelbasis beruht, ist die Temperatur, der die Tabletten beim Beschichtungsverfahren

gang ausgesetzt werden, erheblich niedriger (–35–40 °C).

[0046] Eine 1- bis 2-stündige Verzögerung vor dem Einsetzen der Auflösung kann vorteilhaft sein. Um diese Verzögerungszeit zu erreichen, kann die Tablette mit einem Siegelüberzug versehen werden. Der Siegelüberzug soll eine wasserundurchlässige Sperre für nicht mehr als 2 Stunden ergeben. Zu einigen Polymeren, die diesen Beschichtungstyp ergeben, gehören Ethylcellulose, Schellack und Eudragit RS. Weitere Bestandteile können den Polymeren zugesetzt werden, um die Beschichtung unter Erreichung der gewünschten Verzögerungszeit zu modifizieren. Eine 1- bis 10%ige Gewichtszunahme soll bei den Tabletten realisiert werden. Der Überzug wird in Form einer Lösung oder Dispersion in einem wässrigen oder organischen Lösungsmittel aufgetragen. Die Beschichtung wird typischerweise in einer Beschichtungspfanne oder in einem Fließbett, das mit einer Wurster-Kolonnen ausgerüstet ist, aufgebracht.

Beispiel 2

Nifedipin-Zubereitungen

[0047] Nachstehend finden sich Beispiele für Zubereitungen einer einzelnen, homogenen Zusammensetzung innerhalb der Tablettenwand der erfindungsgemäßen Dosierungsform.

Tabelle 1

Bestandteile	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H
Fructose		43,5	21,5	49,6	44,5	37,2	20,5	18,5
Lactose 315	17	18	17	17	17	32	17	17
Sorbit	43,5		21				21	19
PVP K25	15	15	15	12,7	15	12,5	15	10
PEG 8000	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	8,5 (4,2*)	10 (5*)	8,4 (4,2*)	10 (5*)	20 (10*)
TEC	1*	1*	1*	1,7*	1*	0,84*	1*	1*
SLS	3	3	3	3	3 (1,5*)	1,95 (1,25*)	3	3
Cab-o-Sil ^R	2,0 (0,5*)	1,0 (0,5*)	1 (0,5*)	0,92 (0,42)	1 (0,5*)	1,1 (0,4*)	1 (0,5*)	0,5
Nifedipin	8*	8*	8*	6,8*	8*	6,7	8*	8*
Mg-stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	3
K-sorbat							3	
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

*Liegt in Dispersion vor

Tabelle 2

Bestandteile	2A	2B	2C	2D	2E
Fructose					
Lactose 315					
Sorbit	15,5	15,5	5,5	23,25	12,5
Xylit	23,25	23,25	23,25	15,5	6,5
Mannit					
PVP K-12PF					
PVP K25	35	35	35	35	50
PEG 8000	10 (5*)	10*	20 (10*)	10,5 (5*)	10 (5*)
SLS	5	5	5	5	10
Cab-o-Sil ^R	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	
Nifedipin	8,25	8,25*	8,25	8,25*	10
TEC	1*	1*	1*	1*	
Mg-stearat	1	1	1	1	1
Gesamt	100	100	100	100	100

*Liegt in Dispersion vor

Tabelle 3

Bestandteile	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H
Fructose	21,5	20,5	19,5	16,5	18,5	17,5	17,5	16,5
Lactose 315	17	17	17	17	17	17	17	14,5
Sorbit	23	21	23	21	21	20	20	18,5
PVP K25	15	15	15	15	15	15	15	15
PEG 8000	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	10 (5*)
TEC	1*	1*	1*	1*	1*		1*	1*
SLS	3	3	5	5	3	5	5	5
Cab-o-Sil ^R	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)
Nifedipin	8*	8*	8*	8*	8*	8*	8*	8*
Mg-stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
K-sorbat		3		5	5			
Glycerin						5		
Cremophor EL**							5	
Inosit								10*
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

* Liegt in Dispersion vor

** Polyethylenglykol-Rizinusöl-Derivat (weitere geeignete Derivate von Rizinusöl sind im International Cosmetic Ingredient Dictionary (5. Auflg.), Cosmetic Fragrance and Toiletry Association, Washington, D.C. (1993), z. B. auf den Seiten 479-481) beschrieben.)

Tabelle 4

Bestandteile	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G	4H
Fructose	13	13	4,5	17,5	18,5	15,25	15,675	15,675
Lactose 315	10,5	10,5	4	17	17,5	30	16,15	16,15
Sorbit	16	16	6	20	22		19,95	19,95
PVP K25	35	15	35	15	15	15	14,25	14,25
PEG 8000	10 (5*)	35 (5*)	35 (5*)	10 (5*)	10 (5*)	10	9,5 (4,75*)	9,5 (4,75*)
TEC	1*	1*	1*	6*			0,95*	0,95
SLS	5	5	5	5	5	5	5	5
Cab-o-Sil ^R	1 (0,5*)	1,0 (0,5*)	1,0 (0,5*)	1,0 (0,5*)	1,0 (0,5*)	1 (0,5*)	0,975 (0,475*)	0,975 (0,475*)
Nifedipin	8*	8*	8*	8*	8*	8,25	7,6*	7,6*
Mg-stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
K-sorbat							4,75	4,75
Glycerin					2,5			
Cremophor EL						10		
Inosit							5	
Calciumsulfat								5
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

* Liegt in Dispersion vor

Tabelle 5

Bestandteile	5A	5B	5C	5D	5E	5F	5G	5H
Xylit	15,5	5	32,5		31,5	24,0	16,9	20
Sorbit	15,0	5			15,5	15,5	15	18,75
Fructose		7,5		17,5				
Lactose		5						
PEG 8000	10	10	20	10		10 (5*)		10
PVP K25	35	35	15	15	35	35	50	35 (5*)
TEC	1	1	1	1,0	1*	1*	1*	1*
Cab-o-Sil ^R	1,0	1	1		1 (0,5*)	2 (1*)	1 (0,5*)	1 (0,5*)
Nifedipin	17	25	25	50,0	10	10	10,1	8,25
Mg-stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
SLS	5,0	5	5	3		5	5	5
K-sorbat				3				
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

* Liegt in Dispersion vor

Tabelle 6

Nifedipin-Zubereitungen

Bestandteile	6A	6B	6C	6D	6E	6F	6G	6H
Xylit	27,5	27,5	25,5	30,8	28,5	32,5	34,5	25,5
Sorbit	25	25	26	28,5	29	30	30	26
SLS	5	5	4,5	4,8	5	5	5	4,5
PVP K25	15 (3*)	15 (3*)	13,5 (2,7*)	14,2 (2,8*)	15 (3*)	15 (3*)	5	13,5
Nifedipin	15	15	18	14,2	20	15	17,5	18
Stearinsäure	1	11	1	1	1	1	2	1
Magnesiumstearat	1	1	1	1	1	1	0,5	1
Cab-o-Sil ^R	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Glycerylbehenat	10							
Stearinsäure (Bindemittel)							5,0	
mit Stearinsäure beschichtetes Xylit			10	5				
mit Stearinsäure beschichtetes 6E								10

Beispiel 3

Vergleich der prozentualen Nifedipin-Freisetzung

[0048] In diesem Beispiel wird über Experimente berichtet, bei denen der prozentuale Anteil des Nifedipins, das durch bestimmte vorstehende Zubereitungen in den erfindungsgemäßen Dosisabgabeformen freigesetzt wird, verglichen wird, wobei auch ein Vergleich mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg) vorgenommen wird.

Materialien und Methoden

[0049] Erfindungsgemäße Dosisabgabeformen werden in eine Vankel-Auflösevorrichtung, die eine simulierte Magenflüssigkeit ohne Enzyme enthält, gegeben, und 20 bis 24 Stunden gelöst. Proben der Lösungsmedien werden periodisch entnommen und durch Hochleistungs-Flüssigchromatographie einer Analyse der Nifedipin-Konzentration unterzogen. Die berechnete prozentuale Freisetzung wird gegen die Zeit aufgetragen. Die erfindungsgemäßen Dosisabgabeformen und Procardia XL-Tabletten werden auf die gleiche getestet, um zu einem aussagekräftigen Vergleich zu kommen.

Ergebnisse

[0050] [Fig. 3](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 1G (30 mg) und 1C (30 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 1 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0051] [Fig. 4](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 2B (47 mg), 2C (47 mg) und 2D (47 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 2 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0052] [Fig. 5](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 3C (30 mg) und 3H (30 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 3 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0053] [Fig. 6](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfin-

dungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 4H (30 mg) und 4C (90 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 4 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 30 mg).

[0054] [Fig. 7](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 5G (60 mg) und 5H (60 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 5 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc.; 60 mg).

[0055] [Fig. 8](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an den Zubereitungen 6E (60 mg) und 6F (60 mg) gemäß den Angaben in Tabelle 6 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc., New York; 60 mg).

[0056] [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, in dem der prozentuale Anteil an Nifedipin dargestellt ist, der durch erfindungsgemäße Dosierungsformen mit einem Gehalt an der Zubereitung 6F (60 mg), die einen 1%igen Ethylcellulose-Siegelüberzug aufweist, gemäß den Angaben in Tabelle 6 freigesetzt wird, verglichen mit Procardia XL^R (Pfizer, Inc., New York; 60 mg).

Patentansprüche

1. Osmotisches pharmazeutisches Abgabesystem, umfassend (a) eine semipermeable Wand, die während der pharmazeutischen Abgabe unversehrt bleibt und die mindestens eine durchgehende Passage aufweist; und (b) eine einzelne, homogene Zusammensetzung innerhalb der Wand, wobei die Zusammensetzung folgendes umfasst: (i) ein pharmazeutisches Mittel, (ii) mindestens einen nicht quellenden Lösungsvermittler, der die Löslichkeit des pharmazeutischen Mittels verstärkt, (iii) mindestens ein nicht-quellendes osmotisches Mittel und (iv) ein nicht-quellendes Mittel mit Dochtwirkung, das in der gesamten Zusammensetzung verteilt ist, wobei die Zusammensetzung frei von einem quellenden Polymeren ist.

2. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei der nicht-quellende Lösungsvermittler aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (i) Komplexbildungsmitteln, (ii) Mizellen bildende oberflächenaktive Mittel mit hohem HLB-Wert, (iii) Citratester und (iv) Kombinationen davon besteht.

3. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 2, das die Kombination aus mindestens einem Komplexbildungsmittel mit mindestens einem anionischen oberflächenaktiven Mittel umfasst.

4. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei das Mittel mit Dochtwirkung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natriumlaurylsulfat, kolloidalem Siliciumdioxid und niedermolekularem Polyvinylpyrrolidon ausgewählt ist.

5. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei die semipermeable Wand Celluloseacetat und Triethylcitrat umfasst.

6. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei der Lösungsvermittler aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natriumlaurylsulfat und Polyvinylpyrrolidon besteht.

7. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel bei physiologischen pH-Werten eine begrenzte Löslichkeit in Wasser aufweist.

8. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 7, wobei es sich beim pharmazeutischen Mittel um Nifedipin handelt.

9. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung innerhalb der Wand ferner ein Gleitmittel umfasst.

10. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel durch die mindestens eine Passage freigesetzt wird.

11. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem mindestens einen nicht-quellenden osmotischen Mittel um einen Zucker handelt.

12. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 11, wobei der Zucker nicht mehr als 10 Ringe aufweist.

13. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 12, wobei der Zucker nicht mehr als 5 Ringe aufweist.

14. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 13, wobei der Zucker aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Monosacchariden, Disacchariden und Trisacchariden besteht.

15. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 14, wobei das osmotische Mittel aus Xylit und Sorbit ausgewählt ist.

16. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel ausgewählt ist aus Hustenunterdrückungsmitteln, Antihistaminika, Dekongestionsmitteln, Antihypertensiva, Calciumkanalblockern, antidiabetischen Mitteln, Inhibitoren der Protonenpumpe, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Carbamazepin, Antiparkinson-Mitteln und antiviralen Mitteln.

17. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel ausgewählt ist aus Dextromethorphan-hydrobromid, Codein, Chlorpheniramin-maleat, Brompheniramin-maleat, Loratidin, Astemizol, Diclofenac-natrium, Terfenadin, Pseudoephedrin, Phenylephrin, Nifedipin, Verapamil, Enalapril, Metoprolol, Metoprolol-succinat, Metoprolol-fumarat, Metoprolol-tartrat, Verapamil, Diltiazam, Nimodipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Amlodipin, Glipizid, Ibromectin, Omeprazol, Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Carbamazepin, Selegilin, Carbidopa/Levodopa, Pergolid, Bromocriptin, Amantadin, Acyclovir, Fanciclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Didanosin, Stavudin, Zalcitabin, Zidovudin, Amantadin, Interferon-alpha, Ribavirin, Rimantadin, Propiomazin, Phenytoin, Tacrin, Propiazam und Proplazam.

18. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel aus Glipizid, Omeprazol und Nefidipin ausgewählt ist.

19. Pharmazeutisches Abgabesystem nach Anspruch 1, wobei es sich beim pharmazeutischen Mittel um Glipizid handelt.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

FIG. 1A

Stand der Technik

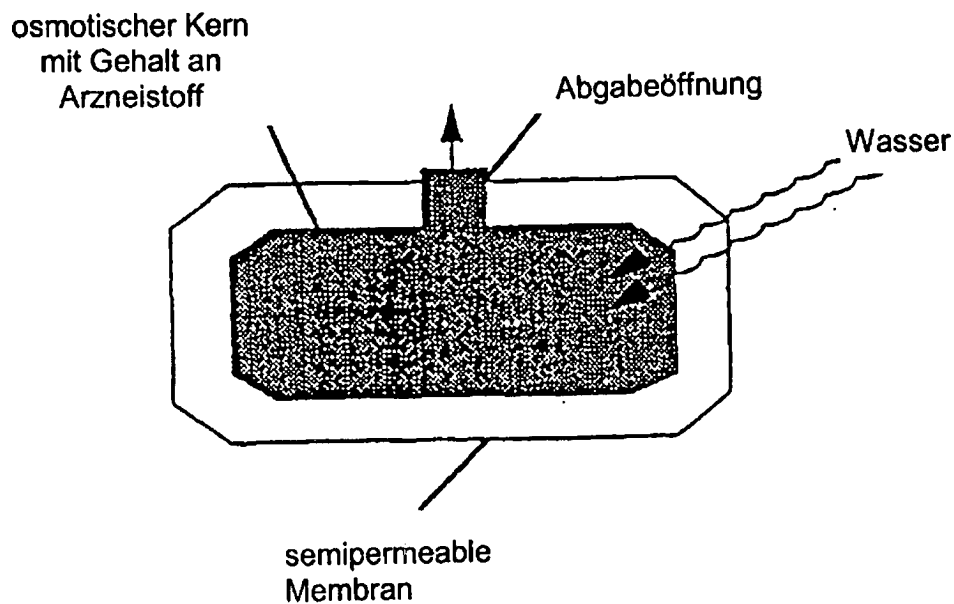


FIG. 1B

Stand der Technik

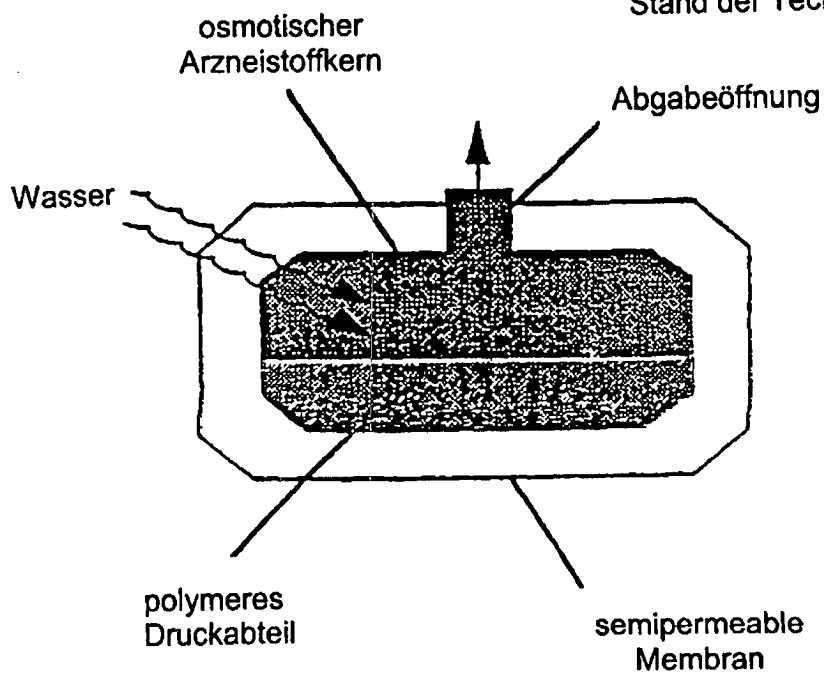


FIG. 2

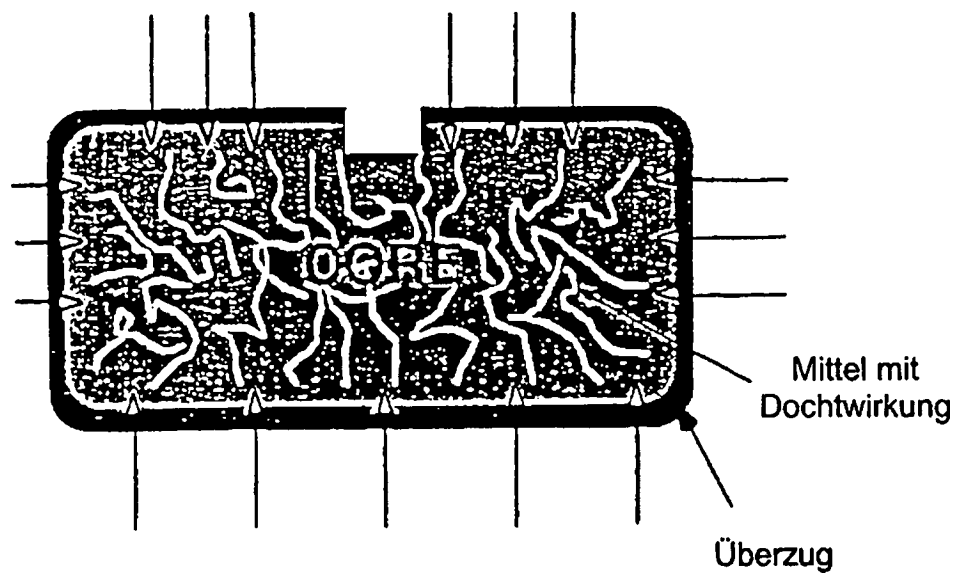


FIG. 3

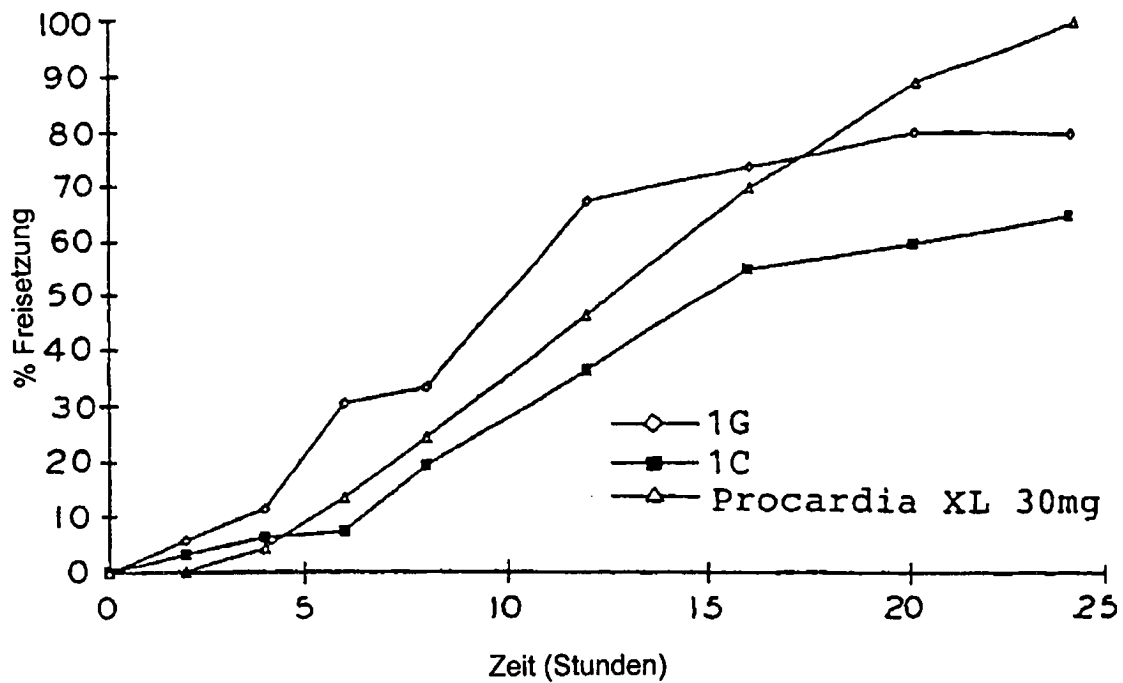


FIG. 4

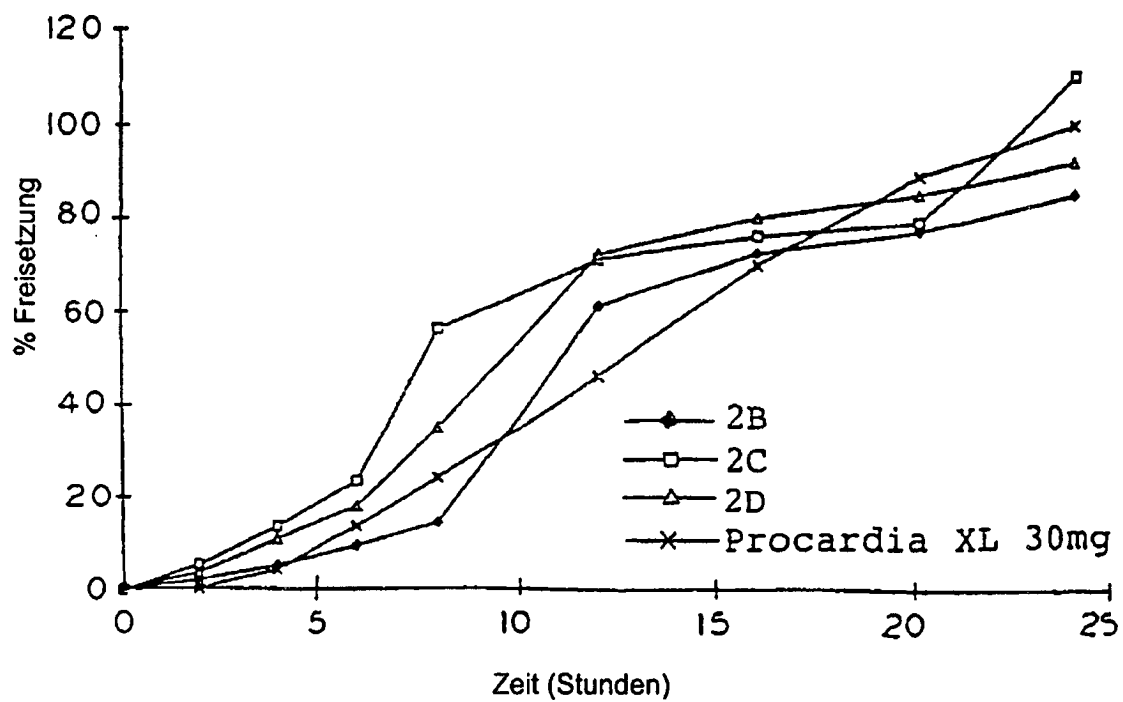


FIG. 5

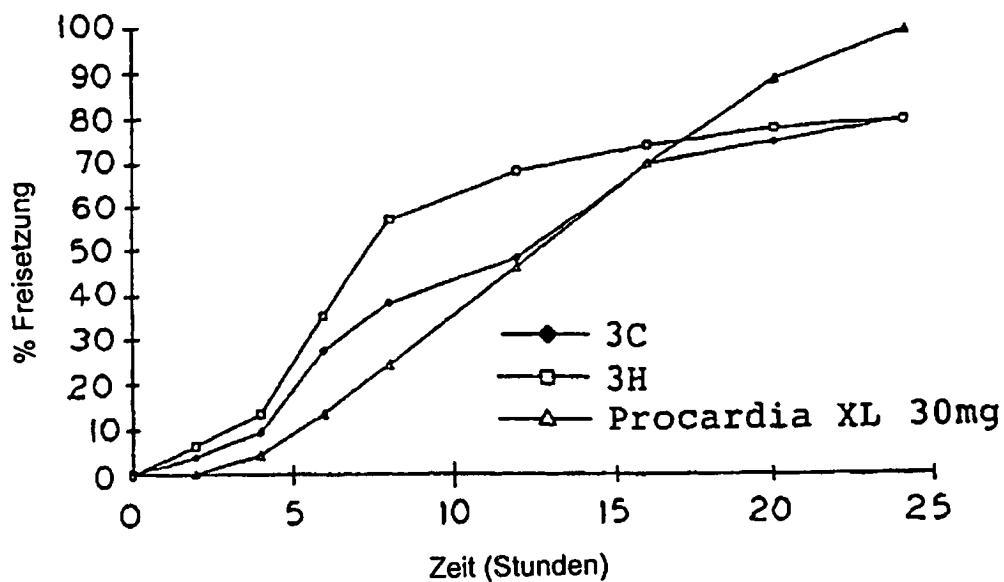


FIG. 6

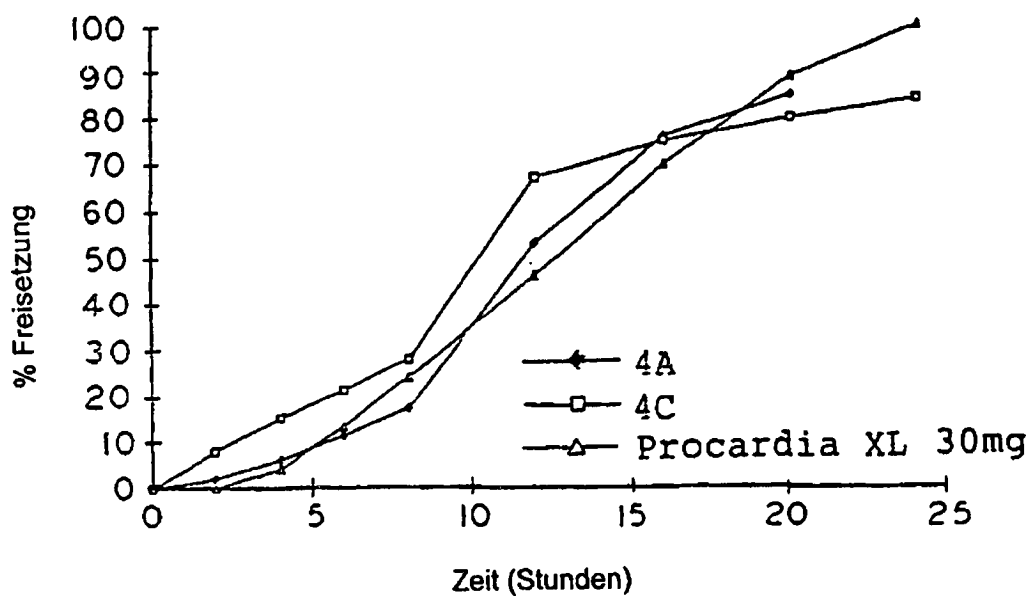


FIG. 7

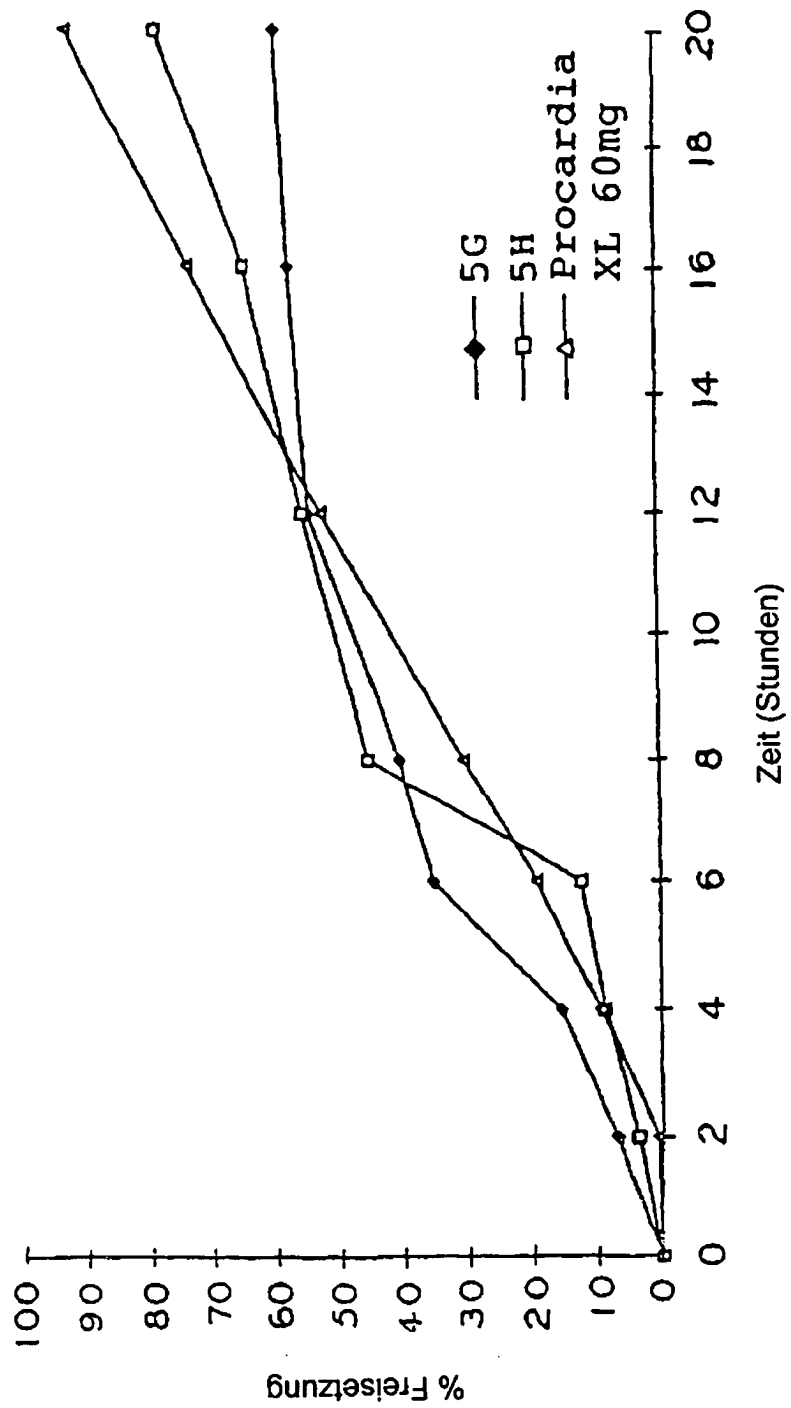


FIG. 8

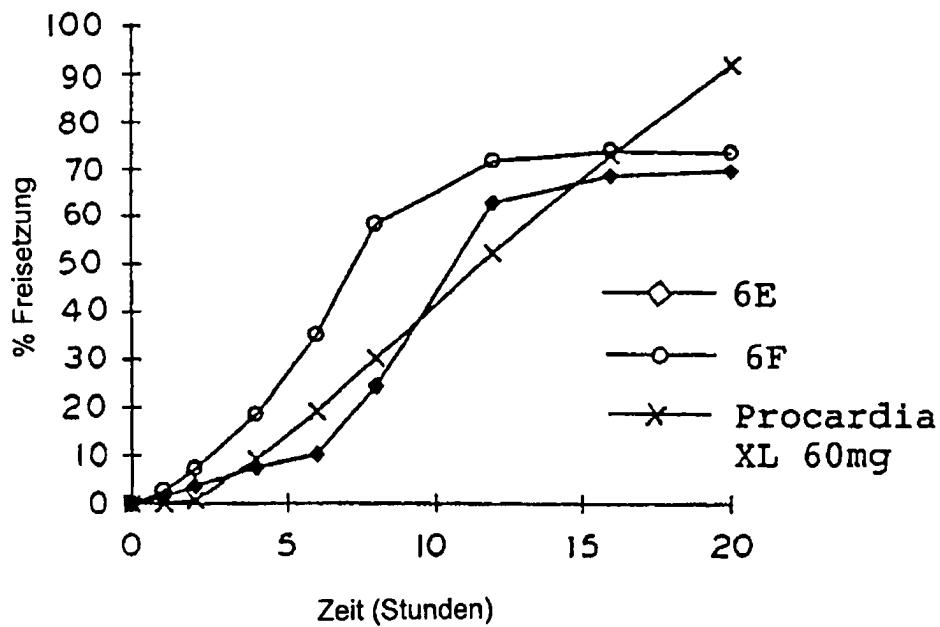


FIG. 9

