



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 35 848 T2 2006.12.28

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 946 151 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 9/22 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 35 848.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/22016

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 947 642.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1998/023263

(86) PCT-Anmeldetag: 12.11.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 04.06.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.10.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.12.2006

(30) Unionspriorität:

31741 P 25.11.1996 US  
967606 10.11.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Alza Corp., Palo Alto, Calif., US

(72) Erfinder:

HAMEL, G., Lawrence, Mountain View, CA 94040,  
US; AYER, Devdatt, Atul, Palo Alto, CA 94303, US;  
WRIGHT, D., Jeri, Dublin, CA 94568, US; LAM,  
Andrew, San Francisco, CA 94122, US;  
SHIVANAND, Padmaja, Mountain View, CA 94040,  
US

(74) Vertreter:

Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679  
München

(54) Bezeichnung: DOSISFORM MIT ANSTEIGENDER DOSISFREISETZUNG

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 eingelebt, 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****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Dosierungsform zur Darreichung einer ansteigenden Wirkstoffdosis. Die Erfindung betrifft weiter eine Dosierungsform zur Darreichung einer ansteigenden Wirkstoffdosis pro Zeiteinheit über einen ausgedehnten Zeitraum für eine ununterbrochene wirksame Therapie. Die Erfindung betrifft zusätzlich eine neue längliche Dosierungsform, die eine gegenüber der Dimension in Richtung des Durchmessers größere Längenausdehnung aufweist, zur Darreichung einer erhöhten Wirkstoffdosis über eine längere Therapiedauer. Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Freisetzung einer Wirkstoffdosis aus der erfindungsgemäßen Dosierungsform in einer ansteigenden Dosis für einen bekannten therapeutischen Zweck.

**STAND DER TECHNIK**

**[0002]** Seit langem, vom Altertum bis zur Gegenwart, benutzen Heilkunde und Medizin in allen Gesellschaften Arzneimittel als Chemotherapeutika, Krebschemotherapeutika, antivirale Therapeutika, zur Behandlung neurologischer Krankheiten, als Immunsuppressiva, zur Schmerzlinderung, zur Beeinflussung von Stimmung, Gedanken, Empfinden, Verhalten, psychologischer Verfasstheit und positiven pharmakologischen Auswirkungen. Beispiele der in diesen Therapien benutzten Arzneimittel sind Analgetika, Antineoplastika, Cytoprotektiva, Vasomodifikatoren, Opioide, Barbiturate, Hypnotika, Reizmittel des Zentralnervensystems, Psychostimulanzien, Psychodepressiva, Alkohole, Cannabinoide, Catecholamine und Therapien, die aus der United States Pharmacopeia, Ausgabe 1997 bekannt sind. Obgleich diese Arzneimittel oder Therapien einen Nutzen haben, ist mit ihrem Gebrauch ein ernstes Problem, die so genannte Toleranz, verbunden. Die Entwicklung der Toleranz gegenüber einem Wirkstoff resultiert aus adaptiven Veränderungen innerhalb des betroffenen Patienten, so dass sich die therapeutische Antwort in Anwesenheit der gleichen Dosis des Wirkstoffs verringert. Toleranz gegenüber einigen Wirkstoffen, z. B. den Opioiden, ist durch eine verkürzte Dauer und eine verringerte Intensität des therapeutischen Effektes gekennzeichnet. Der Hauptanteil der Toleranz, die man bei vielen Wirkstoffen beobachtet, beruht auf der Anpassung der Zellen im Nervensystem gegenüber der in vivo-Wirkung des Wirkstoffs, wie in The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, 7. Aufl., S. 534 (1940) festgestellt wird.

**[0003]** Eine Klasse derartiger Wirkstoffe, die die Standardintervention für die Beeinflussung des Verhaltens und der psychischen Verfassung, wozu Aufmerksamkeitsdefizitstörungen zählen, geworden ist,

sind die Stimulantien des Zentralnervensystems.

**[0004]** Die von Leistungserbringern im Gesundheitswesen, Ärzten, Psychiatern, Psychologen, Sozialarbeitern und Krankenhausärzten wahrgenommenen Vorteile von Wirkstoffen, die auf das zentrale Nervensystem einwirken, sind immens, und dies führte zu einer weit verbreiteten und akzeptierten Verwendung der Wirkstoffe, die auf das Zentralnervensystem einwirken, zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen. 1996, dem letzten Zeitraum, für den Daten gesammelt wurden, wurde beobachtet, dass etwa 2 % der weiblichen Bevölkerung im Schulalter und etwa 6 % der männlichen Bevölkerung im Schulalter, also insgesamt etwa zwei Millionen Patienten, eine Medikation gegen Aufmerksamkeitsdefizitstörungen erhielten.

**[0005]** Vor dieser Erfindung wurden Wirkstoffe, darunter Opioide, Barbiturate, Hypnotika, ZNS-Stimulantien, ZNS-Depressiva, Psychostimulanzien, Alkohole, Cannabinoide, Catecholamine und andere Wirkstoffe, durch eine übliche pharmazeutische Dosierungsform verabreicht. Beispielsweise besteht eine bekannte Dosierungsform zur Verabreichung eines Wirkstoffs in der Verwendung einer den Wirkstoff enthaltenden Tablette mit sofortiger Freisetzung. Diese sofort freisetzende Form gibt unverzüglich große Wirkstoffmengen ab, und dies verursacht ungleichmäßige Blutkonzentrationen, die durch Peaks und Täler charakterisiert sind. Bei einer sofort freisetzenden Form, die einen Wirkstoff enthält, der sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit auszeichnet, kann der Wirkstoff täglich mehrere Dosierungen erfordern, was zu Stimmungs- und Aufmerksamkeitsschwankungen führen kann, sobald die Medikation ihre therapeutische Wirkung verliert. Diese Dosierungsform stellt die benötigte Behandlung nicht über einen ausgedehnten Zeitraum sicher.

**[0006]** Eine andere bekannte Dosierungsform zur Abgabe eines Wirkstoffs ist die Retard-Dosierungsform. Die Retard-Dosierungsform gibt den Wirkstoff in einem über die Zeit nicht-ansteigenden Profil, oft in einem abfallenden Profil ab. Diese Dosierungsform kann jedoch nicht die benötigte Behandlung und das geeignete Blutkonzentrationsprofil bereitstellen. Bei Wirkstoffen, wie solchen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, die durch eine nicht-ansteigende Retard-Dosierungsform verabreicht werden, entwickelt der Patient häufig eine akute Toleranz gegenüber dem Wirkstoff, die sich in einer verkürzten Dauer und einer Abnahme der Intensität der therapeutischen Wirkung manifestiert, die für eine akzeptable Behandlung benötigt wird. Der bisherigen Retard-Dosierungsform fehlen die Möglichkeiten, um die ihr innewohnenden Mängel auszugleichen.

**[0007]** Die vorstehenden Erörterungen lehren, dass

ein ernstes und dringendes Bedürfnis nach einer neuen Dosierungsform zur Darreichung eines Wirkstoffs besteht, die die aus dem Stand der Technik bekannten Mängel überwindet. Das heißt, es besteht ein lang anhaltendes Bedürfnis nach einer Dosierungsform (1) zur Verabreichung eines Wirkstoffs in einer verzögert-ansteigenden Rate, die gleichzeitig das Ertordernis der häufigen Frequenz des täglichen Dosierens verringert oder beseitigt; (2) zur Verabreichung eines Wirkstoffs in einer verzögert-kompensierenden Dosis, um eine akute Toleranz gegenüber dem Wirkstoff im Wesentlichen auszugleichen und so ein vorgewähltes klinisches Profil beizubehalten; (3) zur Verabreichung des Wirkstoffs in einer zunehmenden Dosis, um eine akute oder chronische Toleranz gegenüber dem Wirkstoff zu vermindern oder zu beseitigen, um eine wirkungsvollen Therapie bereitzustellen; und (4) zur Verabreichung des Wirkstoffs in einem verzögerten, ansteigenden Profil, das für die medizinischen und psychomedizinischen Effekte klinisch angezeigt ist.

#### GEGENSTAND DER ERFINDUNG

**[0008]** Entsprechend obiger Erörterung ist es ein unmittelbarer Gegenstand der vorliegenden Erfindung, eine neue und einzigartige Dosierungsform bereitzustellen, die die aus dem Stand der Technik bekannten Mängel überwindet und dadurch einen Fortschritt auf dem Gebiet der Wirkstoffverabreichung darstellt.

**[0009]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer neuen und einzigartigen Dosierungsform auf dem Gebiet der Medizin und Geistesgesundheit, die einen Wirkstoff über einen ausgedehnten Zeitraum in einer ansteigenden Dosis abgibt.

**[0010]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform zur Aufrechterhaltung einer therapeutische Wirkung bei einem Patienten, der eine Toleranz gegenüber dem Wirkstoff erwirbt, wobei die Dosierungsform eine Wirkstoffdosis umfasst, die in einer ansteigenden Dosis an einen Patienten abgegeben wird, der eine Toleranz gegenüber dem Wirkstoff erworben hat, um den Effekt der Toleranz zu verringern und gleichzeitig die beabsichtigte Therapie bereitzustellen.

**[0011]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform zur Aufrechterhaltung einer therapeutische Wirkung bei einem Patienten, der eine akute Toleranz gegenüber dem Wirkstoff erworben hat, wobei die Dosierungsform als Tablette zur oralen Verabreichung ausgebildet und geformt ist und den Wirkstoff in einer durch die Dosierungsform kontrollierten, zunehmenden Dosis an einen Patienten abgibt, um die mit diesem Wirkstoff verbundene akute Toleranz auszugleichen.

**[0012]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die als osmotische Tablette zur oralen Verabreichung in den Gastrointestinaltrakt ausgebildet und geformt ist, die eine Wirkstoffdosis zur Verabreichung an einen Patienten umfasst, der eine chronische Toleranz gegenüber dem Wirkstoff erwirbt, zur Verabreichung des Wirkstoffs in einer kontrollierten zunehmenden Dosis, um eine Wirkstoffkompensation für die mit dem Wirkstoff verbundene, erworbene chronische Toleranz zur Verfügung zu stellen.

**[0013]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die eine gegenüber ihrer Dicke größere Länge aufweist, um die Häufigkeit einer erworbenen Toleranz bei einem Patienten zu verringern, wobei die Dosierungsform dadurch gekennzeichnet ist, dass sie den Wirkstoff in einer verzögerten und über die Zeit zunehmenden Dosis abgibt, um den beabsichtigten therapeutischen Effekt auszuüben.

**[0014]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die als längliche Tablette hergestellt ist, deren Längenausdehnung größer ist als ihre Ausdehnung in Richtung des Durchmessers, zur Verabreichung eines Wirkstoffs, nämlich eines Stimulans für das Zentralnervensystem, in einer kontrollierten, veränderlichen Dosis, die die Mängel des Standes der Technik überwindet.

**[0015]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Verringerung des Auftretens einer erworbenen Toleranz bei einem Patienten, dem ein Toleranz beim Patienten hervorrufender Wirkstoff verabreicht wird, wobei das Verfahren eine Verbesserung umfasst, indem man eine Dosierungsform verabreicht, die ursprünglich in Form einer gepressten Tablette hergestellt ist und bei der Anwendung in einer Fluidumgebung einen Wirkstoff in einer verzögerten und zunehmenden Dosis abgibt, um die unerwünschten Effekte der Toleranz wesentlich zu verringern und die angestrebte Therapie über vier Stunden bis 30 Stunden auszuüben.

**[0016]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die als orale pharmazeutisch akzeptable Tablette ausgebildet ist und eine erste Wirkstoffsschicht und eine zweite Schicht umfasst, die die erste Schicht von der Tablette drückt, um eine verzögerte und ansteigende Wirkstoffdosis zur Verfügung zu stellen.

**[0017]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Verabreichung eines Wirkstoffs in einer verzögerten und zunehmenden Dosis, indem man eine osmotische Dosierungstablette mit einer Wirkstoffzusammensetzung verabreicht, die den Wirkstoff aus der ursprünglichen Wirkstoffzusammensetzung in einer anfängli-

chen Konzentration und anschließend in einer zweiten, höheren Konzentration abgibt, um eine verzögerte und ansteigende Wirkstoffdosis zu bewirken.

**[0018]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die als osmotische Tablette hergestellt ist und eine einzelne Zusammensetzung umfasst, die einen Wirkstoff enthält, der über die Zeit in einem verzögerten und ansteigenden Dosisprofil verabreicht wird.

**[0019]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die als osmotische Tablette hergestellt ist und eine sofort freizusetzende Wirkstoffdosis im Äußeren der osmotischen Tablette und eine verzögert-ansteigende Dosis im Inneren der osmotischen Tablette umfasst, wobei die außen und im Inneren befindlichen Dosen nacheinander funktionieren, um eine ansteigende Wirkstoffdosis zur Verfügung zu stellen und eine erworbene und entwickelte Toleranz zu vereiteln.

**[0020]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die als osmotische Tablette hergestellt ist und eine sofortige Wirkstoffdosis auf dem Äußeren der osmotischen Tablette und ein im Inneren befindliches Bilaminat enthält, das eine Wirkstoffdosis umfassendes Wirkstofflaminat und ein expandierbares Hydrogel umfassendes expandierbares Laminat umfasst, wobei die osmotische Tablette bei der Anwendung unmittelbar eine Wirkstoffdosis aus dem Äußeren der osmotischen Tablette in bis zu einer Stunde und eine Wirkstoffdosis aus dem Inneren der osmotischen Tablette in 15 Minuten bis 24 Stunden abgibt, wobei das expandierbare Laminat den Wirkstoff im Inneren aus der osmotischen Tablette drückt, wobei durch die kombinierte Aktion der äußeren Dosis, des inneren Laminats und des expandierbaren Laminats die osmotische Tablette eine über die Zeit ansteigende Wirkstoffdosis für die Therapie freisetzt.

**[0021]** Diese Gegenstände, sowie andere Gegenstände, Eigenschaften und Vorteile dieser Erfindung werden aus der folgenden ausführlichen Offenbarung der Erfindung offensichtlicher, die von den angegeschlossenen Ansprüchen begleitet wird.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

**[0022]** [Fig. 1](#) veranschaulicht ein Profil mit ansteigender Freisetzungsraten für eine erfindungsgemäße Dosierungsform mit dem Wirkstoff Pseudoephedrin-hydrochlorid;

**[0023]** [Fig. 2](#) stellt eine ansteigende Freisetzungsraten mit zunehmender Dosis für eine erfindungsgemäße Dosierungsform mit dem ZNS-stimulierenden Wirkstoff Methylphenidathydrochlorid dar; und

**[0024]** [Fig. 3](#) zeigt die Freisetzungsraten in mg/h für Methylphenidat aus einer erfindungsgemäßen Dosierungsform.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0025]** Erfindungsgemäß ist nun gefunden worden, dass man eine neue Dosierungsform zur Verfügung stellen kann, die durch eine ansteigende Rate der Wirkstoffabgabe über die Zeit gekennzeichnet ist. Die erfindungsgemäße Dosierungsform liefert über einen vorbestimmten Zeitabschnitt einen Wirkstoff mit einer kontinuierlich zunehmenden Rate. Die erfindungsgemäße Dosierungsform ist unerwartet und stellt eine Abkehr von den bekannten Dosierungsformtechnologien dar, die einen Wirkstoff über die Zeit mit einer konstanten unveränderten Rate nullter Ordnung abgeben. Die erfindungsgemäße Dosierungsform vermeidet die Freisetzung nullter Ordnung, da sie einen Wirkstoff kontinuierlich in einer über die Zeit ansteigenden Rate abgibt. Das Profil der bekannten Dosierungsform besteht aus einer kurzen Initial-Freisetzung, worauf eine konstante unveränderte Rate folgt. Das erfindungsgemäße Profil kehrt vom Stand der Technik ab, indem eine Dosierungsform bereitgestellt wird, bei der die Wirkstofffreisetzungsraten einem ansteigenden Profil folgt, um ein gewünschtes Wirkstoffabgabemuster zu erzielen. Die erfindungsgemäße Dosierungsform erzielt das ansteigende Muster, indem sie die Abmessungen der Dosierungsform mit der internen Formulierung der Dosierungsform kombiniert.

**[0026]** Die erfindungsgemäße Dosierungsform enthält eine Wand, die ein inneres Kompartiment umgibt. Die Wand der Dosierungsform weist einen semipermeablen Aufbau auf, der für den Durchtritt der in der Anwendungsumgebung vorhandenen Flüssigkeit durchlässig ist, wie der wässrigen biologischen Flüssigkeit des Gastrointestinaltrakts, und die Wand ist für den Durchgang des Wirkstoffs undurchlässig. Die Wand behält ihre physikalische und chemische Integrität während der Wirkstoff-abgebenden Lebenszeit der Dosierungsform. Die semipermeable Wand umfasst ein Polymer, das unter der Klasse der Poly(celulosen) ausgewählt ist, die aus Celluloseacrylat, Celulosediacrylat, Cellulosetriacylat, Celluloseacetat, Cellulosediacetat und Cellulosetriacetat besteht. Die Wand umfasst 100 Gew.-% (Gewichtsprozent) des Poly(cellulose)polymers, das ein zahlenmittleres Molekulargewicht von 15 000 bis 4 000 000 aufweist. Die Wand kann in einer anderen Herstellungsweise 40 Gew. % bis 100 Gew.-% Poly(cellulose)polymer und 0 bis 35 Gew.-% einer Hydroxypropylalkylcellulose, ausgewählt unter Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose und Hydroxypropylpentylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 9 000 bis 240 000; 0 bis 25 Gew.-% einer Hydroxyalkylcellulose,

umfassend einen unter Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxybutylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 500 bis 200 000 ausgewählten Vertreter; und 0 bis 25 Gew.-% Poly(ethylenglycol) mit einem Molekulargewicht von 190 bis 40 000 (als intrinsische Viskosität bestimmt) umfassen. Das Gesamtgewicht aller die Wand aufbauenden Komponenten entspricht 100 Gew.-%. Wandbildende Polymere sind aus den US-Patenten Nr. 3,845,770; 3,916,899; 4,036,228; 4,111,202 und 5,178,866 bekannt.

**[0027]** Die Dosierungsform enthält einen oder mehrere Auslässe in der Wand, die das Äußere der Dosierungsform mit dem Inneren der Dosierungsform verbinden. Der vorliegend verwendete Begriff "Auslass" umfasst einen Durchgang, Öffnung, Pore, Mikropore, Mikroöffnung, Hohlfaser, Kapillarrohr, porösen Überzug, porösen Einsatz und osmotische Öffnung zur Abgabe eines Wirkstoffs aus der Dosierungsform. Der Auslassdurchgang schließt außerdem ein Material ein, das aus der Wand in einer flüssigen Anwendungsumgebung, wie dem Gastrointestinaltrakt, erodiert wird. Beispielhafte Materialien zur Bildung eines erodierbaren Durchgangs sind erodierbare Poly(glycolsäure), erodierbare Poly(milchsäure), ein erodierbarer Poly(orthoester), erodierbares Poly(orthocarbonat), ein erodierbares Poly(acetal), ein gallertartiges Filament, Poly(vinylalkohol), auswaschbare Materialien, einschließlich flüssigkeitsentfernbare porenbildende Polysaccharide, Salze, Zucker und Oxide. Ein Auslass kann sich durch Auswaschen von Verbindungen wie Sorbitol, Lactose oder Glucose bilden. Der Auslass kann jede beliebige funktionsfähige Gestalt aufweisen, wie rund, dreieckig, viereckig oder ellipsenförmig. Die Dosierungsform kann mit einem oder mehreren Durchgängen versehen sein, die nahe beieinander liegen oder sich an entfernten Positionen auf einer gemeinsamen Oberfläche der Dosierungsform befinden. Durchgänge und Einrichtungen zur Ausbildung eines Auslasses sind in den US-Patenten Nr. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064; 4,088,864; 4,200,098; 4,285,987 und 5,178,866 beschrieben.

**[0028]** Die Dosierungsform umfasst im Innern eine erste Wirkstoffschicht und eine zweite expandierbare Schicht. Die erste Schicht ist benachbart zum Auslass, so dass Wirkstoff aus der Dosierungsform freigesetzt werden kann. Die erste Schicht umfasst eine Dosis von 10 ng bis 700 mg, z. B. 240 ng (Nanogramm) bis 700 mg (Milligramm) Wirkstoff und bis zu 250 mg Sorbitol. Es können auch 1 mg bis 200 mg eines pharmazeutisch akzeptablen Trägers in der ersten Schicht vorliegen. Der pharmazeutisch akzeptable Träger umfasst ein hydrophiles Polymer, das ausgewählt ist unter einem Poly(alkylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 25 000 bis 1 000 000, wovon eine 5% wässrige Lösung eine Vis-

kosität bei 25 °C von 12 bis 17 600 cps (Centipoise) zeigt, z. B. Poly(methylenoxid), Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid), Poly(butylenoxid), ein Copolymer von Poly(ethylenoxid)-Poly(propylenoxid); und ein Gemisch zweier verschiedener Poly(alkylenoxide), wie Poly(alkylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 40 000 bis 500 000 mit einem verschiedenen Poly(alkylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 40 000 bis 500 000, ein Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 100 000 mit einem Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 200 000, oder ein Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 200 000 mit einem Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von 300 000 (diese Poly(alkylenoxid)-Polymere sind von Union Carbide Corp. erhältlich); 0 mg to 200 mg eines pharmazeutischen Exzipienten wie Stärke, Talk, Mannitol, Glucose, Fructose, Polysaccharide oder Kieselsäure; 0 mg bis 125 mg eines hydrophilen pharmazeutisch akzeptablen Carboxyvinylpolymers, das auch als Carboxypolyalkylenpolymer bezeichnet wird, mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 500 bis 1 000 000, wozu ein Carboxyvinylpolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 450 000, ein Carboxyvinylpolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 750 000, ein Carboxyvinylpolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 1 250 000 und ein Carboxyvinylpolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 3 000 000 zählen, wie in den US-Patenten Nr. 2,798,053; 2,909,462; and 3,825,068 offenbart und als Carbopol®-Polymer von B.F. Goodrich Company erhältlich; und 0 mg bis 250 mg einer pharmazeutisch akzeptablen Alkalicarboxyalkylcellulose, worin das Alkali für Natrium oder Kalium steht, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose mit einem viskositätsmittleren numerischen Molekulargewicht von 10 000 bis 7 000 000, das von der Hercules Corporation erhältlich ist; ein oberflächenaktives Mittel, ausgewählt unter 0,0 mg bis 7,5 mg eines unter amphoteren, anionischen, kationischen und nichtionischen oberflächenaktiven Mitteln ausgewählten Vertreters, z. B. Sorbitantrioleat, Sorbitantristearat, Ethylenglycolfettsäureester, Polyethylenglycolmonostearat, Sorbitansesquioleat, Glycerolmonostearat, Sorbitanmonooleat, Propylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonostearat, Diethylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylenmannitoldioleat, Sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylenlauryl ether, Polyoxyethylenmonostearat, Polyethylenglycol-400-monostearat, Triethanolaminoleat, Polyoxyethylenalkylphenol, Polyethylenglykylarylether, Polyoxyethylensorbitanmonolaurat, Polyoxyethylensorbitanmonostearat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylensorbitanmonostearat, Polyoxyethylensorbitanmonolaurat, Polyoxyethylensorbitanlauryl ether, Natriumoleat und Natriumlaurylsulfat (diese oberflächenaktiven Mittel sind beschrieben in Pharmaceutical Sciences, Remington, 17. Aufl., S. 1305-1306 (1985)); 0 mg bis 20 mg eines Hydroxypropylalkylcellulose-Bindemittels, das

ausgewählt ist unter Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose und Hydroxypropylpentylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 9 000 bis 750 000, erhältlich von Dow Chemical Company, und eines Polyvinylpyrrolidon-Bindemittels mit einem Molekulargewicht von 7 500 bis 350 000; und 0,0 mg bis 20 mg einer Hydroxyalkylcellulose, die ausgewählt ist unter Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxybutylcellulose und Hydroxypentylcellulose mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von 7 500 bis 750 000, erhältlich von Aqualon Company; und 0,01 mg bis 5 mg eines Gleitmittels wie Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Kaliumoleat, Magnesiumlaurat und Calciumpalmitat. Der vorliegend verwendete Ausdruck "pharmazeutisch akzeptabel" bedeutet, dass das Polymer, die Verbindung oder der Wirkstoff als nichtgiftig gekennzeichnet ist und zur oralen Verabreichung an einen Menschen geeignet ist.

**[0029]** Die Dosierungsform umfasst eine zweite Schicht, die die erste Wirkstoffschicht durch die Aussöpfung aus der Dosierungsform verdrängt oder drückt. Die zweite Schicht umfasst 60 bis 95 % einer Kombination von Osmopolymer und Osmagent. Die zweite Schicht kann auch umfassen 100 ng bis 400 mg eines hydrophilen Osmopolymers, das ausgewählt ist unter einem Poly(alkylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 1 500 000 bis 10 000 000; oder einer Alkalicarboxyalkylcellulose mit einem viskositätsmittleren numerischen Molekulargewicht von 1 750 000 bis 10 000 000; 0 bis 100 mg einer Hydroxypropylalkylcellulose, wozu Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose und Hydroxypropylpentylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 9 000 bis 750 000 zählen; 0 bis 400 mg, im Allgemeinen 25 mg bis 400 mg, einer Hydroxyalkylcellulose, die ausgewählt ist unter Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxybutylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 500 bis 1 500 000; bis zu 250 mg, bei einer gegenwärtigen Herstellungsweise 10 mg bis 175 mg, eines Osmagents, der auch als osmotisch wirksamer gelöster Stoff, osmotisch wirksame Verbindung und Osmosemittel bezeichnet wird, wozu anorganische und organische Verbindungen zählen, die ausgewählt sind unter Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Lithiumchlorid, Kaliumsulfat, Natriumsulfat, Lithiumsulfat, Kaliumchlorid, Natriumsulfat, Magnesiumsuccinat, Weinsäure; Kohlehydraten wie Raffinose, Saccharose, Glucose und Lactose; 0,001 mg bis 10 mg eines oberflächenaktiven Mittels, das ausgewählt ist unter amphoteren, anionischen, kationischen und nichtionischen oberflächenaktiven Mitteln, die in der ersten Wirkstoffschicht vorliegen; 0 mg bis 20 mg eines Carboxyvinylpolymers mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 500 bis 10 000, das in der ersten

Wirkstoffschicht vorliegt; 0 mg bis 5 mg einer Farbmittelverbindung, um die Dosierungsform zu identifizieren, wie rotes Eisen(III)-oxid oder schwarzes Eisen(III)-oxid; und 0 mg bis 5 mg eines Gleitmittels, wozu die in der ersten Wirkstoffschicht aufgezählten Gleitmittel zählen.

**[0030]** Die erfindungsgemäße Dosierungsform ist als Dosierungsformtablette ausgebildet und geformt. Die einzelnen Dosierungsformtabletten weisen eine Länge auf, die größer ist als ihre Breite. Die Dosierungsformtablette weist eine Länge von 5 mm bis 28 mm und eine Breite von 2,50 mm bis 10 mm auf. Die erfindungsgemäße Dosierungsformtablette enthält in der zweiten Schicht 60% bis 95% einer Kombination, die ein Osmopolymer und ein Osmagent umfasst. Der hohe Anteil des Osmopolymers bzw. der hohe Anteil der Osmopolymer- und Osmagentzusammensetzung ermöglicht in Verbindung mit den Ausmaßen der Dosierungsformtablette, dass die Dosierungsformtablette eine ansteigende Wirkstoffabgabe über 2 Stunden bis 24 Stunden bereitstellt.

**[0031]** Der in der Wirkstoffschicht vorliegende Wirkstoff umfasst eine Wirkstoffzusammensetzung, die einen auf das Zentralnervensystem einwirkenden Wirkstoff umfasst. Beispiele für Wirkstoffe sind auf das Zentralnervensystem einwirkende Wirkstoffe zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen, wozu Catecholamine und Wirkstoffe, die deren Wirkung nachahmen, zählen. Die Wirkstoffe für diese Therapie umfassen einen unter Amphetamine, Dextroamphetamine, Methamphetamine, Methylphenidat, racemischem Methylphenidat, Threomethylphenidat, Ethylphenidat, Phenylisopropylamin und Pemolin ausgewählten Vertreter. Die Wirkstoffe umfassen Racemate, Stereoisomere und Enantiomere eines racemischen Wirkstoffs. Die Wirkstoffe umfassen ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze, wie einen unter Hydrochlorid, Fumarat, Sulfat, Phosphat, Lactat, Malat, Acetat, Tartrat, Hydrobromid, Citrat, Pamoat, Malat, Ascorbat, Gluconat, Aspartat und Salicylat ausgewählter Vertreter.

**[0032]** Die WO 91/03247, WO 92/18102, WO 95/19174 und WO 92/04012 offenbaren Wirkstoff-Darreichungsformen, die andere Wirkstoffe enthalten als die erfindungsgemäße Form. Die Erfindung kann ferner auf der äußeren Oberfläche der Dosierungsform eine Überzugszusammensetzung umfassen, die einen Wirkstoff enthält. Die Überzugszusammensetzung ist ein äußerer Überzug, der auf die Dosierungsform aufgebracht ist. Der äußere Überzug auf der Wand der Dosierungsform enthält eine Dosis des Wirkstoffs, und der Überzug wirkt mit dem Wirkstoff abgebenden, eine Wirkstoffdosis enthaltenden inneren Kompartiment zusammen, um ein anfängliches unerwartetes ansteigendes Wirkstoffabgabeprofil einzustellen. Der Überzug liefert eine Anfangsdosis des Wirkstoffs, gefolgt von einer Wirkstoffdosis

aus dem Inneren der Dosierungsform, um ein ansteigendes Wirkstoffabgabeprofil zu geben. Der Überzug enthält 10 ng bis 100 mg Wirkstoff, der in bis zu einer Stunde abgegeben wird, worauf die Dosis aus der Dosierungsform folgt. Die Wirkstoffdosis aus dem Inneren wird über 24 Stunden abgegeben. Der Überzug enthält einen Wirkstoff, bei dem es sich um einen auf das Zentralnervensystem einwirkenden Wirkstoff handelt. Beispielhafte Vertreter einzelner Wirkstoffe, die im Überzug vorhanden sind, umfassen einen unter Amphetamine, Dextroamphetamine, Methamphetamine, Methylphenidat, racemischem Methylphenidat, Threomethylphendiat, Ethylphenidat, Alkylphenidat, Phenylisopropylamin und Pemolin ausgewählten Wirkstoff. Diese Wirkstoffe schließen ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze ein, wie einen unter Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Hydrobromid, Pamoat, Malat, Maleat, Fumarat, Ascorbat, Tartrat und Citrat ausgewählten Vertreter. Eine Ausführungsform eines im Überzug vorliegenden Wirkstoffs ist ein Alkylphenidat, das 10 ng bis 25 mg Methylphenidat umfasst.

**[0033]** Der Überzug umfasst den Wirkstoff im Gemisch mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger. Der pharmazeutisch akzeptable Träger umfasst einen wässrigen, Wirkstoff-freisetzenden Träger, der unter einer Alkylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxalkylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxypropylalkylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Hydroxypropylbutylcellulose, Methyldextrose, Akazien-, Guar gummi, vorgelatinisierter Stärke, Propylenglycolalginat und Cyclodextrin ausgewählt ist. Der Überzug umfasst 0,01 Gew.-% bis 15 Gew.-% des pharmazeutisch akzeptablen Trägers. Der Überzug der Dosierungsform umfasst in einer anderen Herstellungsweise 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-% eines unter Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Polyvinylpyrrolidon und acetylierten Triglyceriden ausgewählten Vertreters. Der Überzug liefert eine benötigte Wirkstofftherapie, zum Beispiel Methylphenidat, sobald sich der Überzug in Gegenwart der im Gastrointestinaltrakt eines Patienten vorhandenen Flüssigkeit auflöst oder aufgelöst wird. So liefert der Überzug nach oraler Verabreichung in die wirkstoffresorbierende Umgebung des Patienten, d. h. in den Gastrointestinaltrakt, eine Wirkstofftherapie für einen unmittelbaren therapeutischen Vorteil.

**[0034]** Die Wand der Dosierungsform wird in einer Herstellungsart durch ein Luftsuspensionsverfahren erzeugt. Bei diesem Verfahren suspendiert und wirbelt man komprimierte zweilagige Kerne in einem Strom von Luft und einer wandbildenden Zusammensetzung, bis sich eine Wand bildet, die ein inneres Kompartiment bildet und umgibt, das den zweilagigen Kern enthält. Das Luftsuspensionsverfahren ist gut geeignet zur Ausbildung der Wand. Das Luftsus-

pensionsverfahren ist in den US-Patenten Nr. 2,799,241 und 5,082,668 beschrieben. Man kann die Wand in einem Wirbelschichtcoater unter Verwendung von Cosolventien ausbilden. Beispielhafte Cosolventien sind Methylendichlorid-Methanol, 80:20 Gew./Gew.; oder Aceton-Wasser Cosolvens 85:15 oder 90:10 oder 95:5 oder 99:1 Gew./Gew., bei einem Feststoffgehalt von 1 % bis 7%. Man kann auch andere wandbildende Verfahren anwenden, z. B. das Dragierkesselsystem, oder eine wandbildende Zusammensetzung, die durch wiederholtes Aufsprühen der Zusammensetzung und begleitendes Wirbeln in einer rotierenden Trommel aufgebracht wird. Man kann einen Dragierkessel zur Herstellung dickerer Wände verwenden. Ein großes Lösungsmittelvolumen kann in einem Lösungsmittelsystem zur Herstellung einer dünneren Wand verwendet werden. Das wandbeschichtete Kompartiment wird schließlich in einem Ofen bei 30 °C bis 50 °C bis zu einer Woche oder in einem feuchtigkeitskontrollierten Ofen bei 50 RH (relative Feuchtigkeit) und 50 °C 18 Stunden bis 3 Tage getrocknet.

**[0035]** Die erste und die zweite erfindungsgemäße Schicht werden nach Standardherstellungsverfahren hergestellt. Zum Beispiel vermischt man in einer Herstellungsweise den Wirkstoff und die anderen Bestandteile und presst sie zu einer festen Schicht. Man kann den Wirkstoff und die Bestandteile mit einem Lösungsmittel vermengen und zu einer halbfesten oder festen Masse mischen, die durch herkömmliche Verfahren wie Mahlen in der Kugelmühle, im Kalander, durch Verrühren oder Mahlen in der Walzenmühle hergestellt wird, und dann zu einer vorgewählten Gestalt verpressen. Die erste Schicht weist Ausmaße auf, die den inneren Ausmaßen des Bereiches entsprechen, den die Schicht in der Dosierungsform einnimmt. Sie besitzt auch Ausmaße, die der zweiten Schicht entsprechen, damit diese eine zweilagige Anordnung mit gegenseitigem Kontakt bilden. Die Verdrängungsschicht, die das Osmopolymer und Osmagent umfasst, ist im Kontakt mit der ersten Wirkstoffschicht angeordnet. Die Verdrängungsschicht, eine Schicht zum Hinausdrücken der Wirkstoffschicht aus der Dosierungsform, wird nach den Verfahren zum Herstellen der ersten Wirkstoffschicht hergestellt. Die Schichtung der ersten Wirkstoffschicht und der zweiten Verdrängungsschicht kann durch Schichtungstechniken in herkömmlichen Pressen erreicht werden. Der zweilagige, das Kompartiment bildende Kern wird mit einer äußeren Wand umgeben und beschichtet, die eine semipermeable Zusammensetzung umfasst. Durch die Wand wird durch Laserbohren ein Auslass mit Kontakt zur ersten Wirkstoffschicht angebracht. Die Dosierungsform wird durch die Laseranlage zur Bildung des Auslassdurchgangs automatisch optisch ausgerichtet.

**[0036]** In einer anderen Herstellungsart stellt man die Dosierungsform nach dem Nassgranulierungs-

verfahren her. Beim Nassgranulierungsverfahren werden zum Beispiel der Wirkstoff und die eine Wirkstoffschicht aufbauenden Bestandteile unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels, wie Isopropylalkohol-Methylendichlorid 80:20 Vol./Vol. (Volumen:Volumen), oder Methanol-Methylendichlorid, als Granulierungsflüssigkeit vermengt. Man kann eine andere Granulierungsflüssigkeit, wie denaturierten Alkohol 100%, zu diesem Zweck verwenden. Bestandteile, die die Wirkstoffschicht aufbauen, werden einzeln durch ein Sieb gesiebt und dann in einem Mischer gründlich vermengt. Dann werden andere Bestandteile, die die Wirkstoffschicht aufbauen, in einem Teil der Granulationsflüssigkeit, wie den vorstehend beschriebenen Lösungsmitteln, gelöst. Dann setzt man die zuletzt hergestellte Nassmischung langsam unter fortwährendem Rühren der Wirkstoffmischung im Mischer zu. Man gibt Granulierungsflüssigkeit zu, bis sich eine Nassmischung bildet, die man durch ein Sieb auf Ofenhorden drückt. Die Mischung wird 7 bis 24 Stunden bei 30 °C bis 50 °C getrocknet. Das trockene Granulat wird dann mit einem Sieb klassiert. Dann siebt man ein Gleitmittel und gibt es zu dem trockenen gesiebten Granulat. Der Granulationsansatz wird in ein Mahlgefäß gegeben und 1 to 15 min auf einer Topfmühle gemischt. Die andere Wirkstoffschicht und die Verdrängungsschichten werden nach dem gleichen Nassgranulierungsverfahren hergestellt. Die Zusammensetzungen werden in einer Standardpresse, z. B. einer Schichtpresse, zu ihren einzelnen Schichten gepresst.

**[0037]** Bei einem weiteren Herstellungsverfahren, das man zur Herstellung des Kompartimentbildenden Schichtaufbaus heranziehen kann, mischt man die pulverförmigen Bestandteile getrennt für jede Schicht trocken in einem Wirbelschichtgranulator. Nach dem Mischen der pulverförmigen Bestandteile im Granulator sprüht man eine Granulierungsflüssigkeit, z. B. Poly(vinylpyrrolidon) in Wasser oder in denaturiertem Alkohol oder in 95:5 Ethylalkohol/Wasser oder Gemischen aus Ethanol und Wasser, auf die Pulver. Gegebenenfalls können die Bestandteile in der Granulierungsflüssigkeit gelöst oder suspendiert werden. Die beschichteten Pulver werden dann in einem Granulator getrocknet. Bei diesem Verfahren werden alle darin vorliegenden Bestandteile unter Zusatz der Granulierungsflüssigkeit granuliert. Nach dem Trocknen des Granulats gibt man ein Gleitmittel in den Granulator, z. B. Stearinsäure, Calciumstearat, Magnesiumumoleat, Kaliumumoleat oder Magnesiumstearat. Die Granulate für jede einzelne Schicht werden dann in der vorstehend beschriebenen Weise gepresst.

**[0038]** Die erfindungsgemäße Dosierungsform wird in einer weiteren Herstellungsweise hergestellt, indem man zuerst eine bekannte Dosis Wirkstoff mit schichtbildenden Bestandteilen der Zusammensetzung mischt und die Zusammensetzung dann unter 1/8 bis 3 Tonnen zu einer festen Schicht presst, deren

Ausmaße den inneren Ausmaßen des Kompartiments der Dosierungsform entsprechen. Die anliegende zweite Schicht, die ein Osmopolymer und ein Osmagent umfasst, wird in einer gleichen Weise hergestellt. In einer anderen Herstellungsweise werden die erste und zweite Schicht getrennt hergestellt, indem man den Wirkstoff und die Zusammensetzung bildenden Bestandteile sowie ein Lösungsmittel nach herkömmlichen Verfahren, wie Mahlen in der Kugelmühle, Kalandrierung, Rühren oder Mahlen in der Walzenmühle, zu einer festen oder halbfesten Masse mischt und zu einer Schicht presst. Anschließend legt man die erste Schicht auf eine Schicht einer Verdrängungszusammensetzung, die ein Osmopolymer und ein Osmagent umfasst. Dann umgibt man den zweilagigen Kern mit einer semipermeablen Wand. Das Schichten der ersten und zweiten Schicht kann durch Mehrschicht-Tablettenpressverfahren und längs komprimierten Tablettierverfahren erreicht werden. Eine Wand kann durch Eingießen, Sprühen oder Tauchen des pressgeformten zweilagigen Kerns in wandbildende Materialien aufgebracht werden. Ein weiteres Verfahren, das man zum Aufbringen der Wand heranziehen kann, ist das Luftsuspensionsbeschichtungsverfahren. Bei diesem Verfahren wird das zweilagige Laminat in einem Luftstrom suspendiert und gewirbelt, bis die wandbildende Zusammensetzung das zweilagige Gebilde umgibt. Das Luftsuspensionsverfahren ist im US-Patent Nr. 2,799,241; J. Am. Pharm. Assoc., Bd. 48, S. 451-459 (1979); und ibid., Bd. 49, S. 83-84 (1960) beschrieben. Weitere Herstellungsverfahren sind in Modern Plastic Encyclopedia, Bd. 46, S. 62-70 (1969); und in Pharmaceutical Sciences, Remington, 14. Aufl., S. 1626-1979 (1970), erschienen bei der Mack Publishing Co., Easton, PA, beschrieben.

**[0039]** Beispielhafte Lösungsmittel, die sich zur Herstellung der Wand, der Schicht und der Wand eignen, umfassen anorganische und organische Lösungsmittel. Zu den Lösungsmitteln zählen allgemein unter wässrigen Lösungsmitteln, Alkoholen, Ketonen, Estern, Ethern, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, halogenierten Lösungsmitteln, Cycloaliphaten, Aromaten, heterocyclischen Lösungsmitteln und Gemischen davon ausgewählte Vertreter. Zu den typischen Lösungsmitteln zählen Aceton, Diacetonalkohol, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutylketon, Methylpropylketon, n-Hexan, n-Heptan, Ethylenglycolmonoethylether, Ethylenglycolmonoethylacetat, Methylendichlorid, Ethylendichlorid, Propylendichlorid, Kohlenstofftetrachlorid, Chloroform, Nitroethan, Nitropropan, Tetrachlorethan, Ethylether, Isopropylether, Cyclohexan, Cyclooctan, Benzol, Toluol, Naphtha, Tetrahydrofuran, Diglyme, wässrige und nicht-wässrige Gemische davon, wie Aceton und Wasser, Aceton und Methanol, Aceton und Ethylalkohol, Methylendichlorid und Methanol, Ethylendichlorid und Methanol, und Me-

thylenchlorid und Ethanol. Die Lösungsmittel sind im US-Patent Nr. 5,030,456 beschrieben.

#### AUSFÜHLICHE BESCHREIBUNG DER BEISPIELE

**[0040]** Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Die Beispiele 1 bis 10 fallen nicht in den Umfang der Erfindung gemäß den Patentansprüchen. Die darin beschriebenen Verfahren sind dennoch auf die Herstellung der erfindungsgemäßen Dosierungsform anwendbar.

#### BEISPIEL 1

**[0041]** Eine osmotische Dosierungsform, die ausgebildet und geformt ist, um einen ZNS-anregenden Wirkstoff abzugeben, indem sie einen Wirkstoff in einem ansteigenden Freisetzungprofil verabreicht, wird wie folgt hergestellt: Zunächst wird eine Binderlösung folgendermaßen hergestellt: 300 g Poly(vinylpyrrolidon) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 40 000 werden in einen Mischbehälter gegeben, der 2700 g destilliertes Wasser enthält. Man röhrt das Gemisch, bis sich das Poly(vinylpyrrolidon) im Wasser auflöst und eine klare Lösung entsteht. Anschließend wird eine Wirkstoffformulierung vorbereitet, wie folgt: 6 564 g Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 200 000 werden durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt. Dann gibt man 3 282 g des gesiebten Poly(ethylenoxids) in das Arbeitsgefäß eines Wirbelschichtgranulators. Anschließend gibt man 1 024 g ZNS-wirksames Methylphenidathydrochlorid in den Granulator mit dem Poly(ethylenoxid). Dann gibt man 100 g Poly(vinylpyrrolidon) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 40 000 in den Granulator; dann werden die restlichen 3 182 g Poly(ethylenoxid) in den Granulator gegeben. Die Zugabe der trockenen Bestandteile in das Arbeitsgefäß erfolgt so, dass das Methylphenidat-hydrochlorid zwischen zwei Schichten von Poly(ethylenoxid) angeordnet ist. Die Granulierung beginnt mit einer 2-minütigen Verwirbelung der Bestandteile im Arbeitsgefäß, um ein gleichmäßiges Durchmischen der Pulver zu erreichen. Anschließend wird die Binderlösung mit einer Sprührate von 100 g/min durch Düsen auf das Pulverbett aufgesprührt. Während des Sprühvorgangs hält man den Luftstrom bei 500 cfm und die Temperatur bei 25 °C. Während des Sprühvorgangs sprüht man die Lösung 30 Sekunden lang, worauf eine Schüttelzeit von 10 Sekunden folgt, während der die an den Filtersäcken haftenden Pulver in die Granulierkammer zurückbefördert werden. Nach Beendigung des Sprühvorgangs trocknet man das Granulat in der Granulierkammer weitere 5 bis 10 min, um einen trockenen Granulationsansatz zu erhalten. Das Methylphenidathydrochlorid-Granulat wird zur Größenreduzierung durch eine Luftpstrahlmühle mit einem 7-Mesh-Sieb geschickt. Das Granulat wird dann in einen Mischer überführt und man gibt 25 g Magnesiumstearat (durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt) und 12,5 g butyliertes Hydroxytoluol (durch ein 60-Mesh-Sieb gesiebt) zum Granulat und vermischt miteinander,

beschrieben in Chemical Engineer's Handbook, Perry, 6. Aufl., S. 21-15 (1984). Anschließend gibt man das gesiebte Granulat in einen Mischer, in den man 8 g Magnesiumstearat (durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt) und 4 g gepulvertes butyliertes Hydroxytoluol (durch ein 60-Mesh-Sieb gesiebt) zum Granulat gibt und miteinander vermischt.

**[0042]** Anschließend stellt man eine Verdrängungs- bzw. "Push"-Zusammensetzung her, wie folgt: Zuerst wird eine Binderlösung hergestellt, indem man 937,5 g Poly(vinylpyrrolidon) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 40 000 zu 8437,5 g destilliertem Wasser gibt. Man röhrt dieses Gemisch, bis sich das Poly(vinylpyrrolidon) im Wasser löst und eine klare Lösung ergibt. Anschließend stellt man ein osmotisches Verdrängungsgranulat her, wie folgt: Zunächst gibt man 13452,5 g Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 000 000 in das Arbeitsgefäß eines Wirbelschichtgranulators. Dann gibt man 312,5 g Poly(vinylpyrrolidon) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 40 000 in das Arbeitsgefäß. Dann gibt man 10 000 g Natriumchlorid als Osmagent und 250 g rotes Eisen(III)-oxid in das Arbeitsgefäß, die unter Verwendung eines 21-Mesh-Siebs gemahlen worden sind. Das Arbeitsgefäß wird am Grundkörper des Granulators befestigt und die Granulierung gestartet. Anfänglich verwirbelt man das Pulverbett im Arbeitsgefäß 3 min, um die Pulver gleichmäßig zu vermischen. Dann sprüht man die Binderlösung mit einer Rate von 240 g/min auf das Pulverbett. Während des Sprühens hält man den Luftstrom bei 1000 cfm und die Temperatur bei 25 °C. Man sprüht die Lösung 30 Sekunden lang und schüttelt darauf 10 Sekunden lang, währenddessen die an den Filtersäcken haftenden Pulver in die Granulierkammer befördert werden können. Nach Beendigung des Sprühvorgangs trocknet man das Granulat weitere 10 bis 15 min in der Granulierkammer, um einen trockenen Granulationsansatz zu erhalten. Das Granulat wird dann zur Größenreduktion durch eine Luftpstrahlmühle mit einem 7-Mesh-Sieb geschickt. Das Granulat wird dann in einen Mischer überführt und man gibt 25 g Magnesiumstearat (durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt) und 12,5 g butyliertes Hydroxytoluol (durch ein 60-Mesh-Sieb gesiebt) zum Granulat und vermischt miteinander.

**[0043]** Anschließend komprimiert man die Methylphenidat enthaltende Wirkstoffzusammensetzung und die osmotischen Verdrängungszusammensetzung gemeinsam in einer automatischen Tablettiermaschine, die in der Lage ist, die beiden Schichten in Längsrichtung zusammen zu pressen. Zunächst füllt man 110 mg der die Methylphenidat-Zusammensetzung bildenden Schicht in die Matrizenkavität mit 4,7 mm Durchmesser, stopft fest und gibt dann 132 mg der osmotischen Verdrängungszusammensetzung in die Matrize und komprimiert gemeinsam mit 0,2 metrischen Tonnen Druck.

**[0044]** Anschließend wird eine wandbildende Zusammensetzung mit 90% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 10% Poly(ethyleneglycol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 3350 um den zweilagigen Kern ausgebildet. Man löst die semipermeable Zusammensetzung in einem Gemisch von Aceton und Wasser (90:10 Gew./Gew.), so dass man einen Feststoffgehalt der Lösung von 5% erhält. Man gibt die komprimierten zweilagigen Kerne in einen 61 cm-Dragierkessel und sprüht die Beschichtungslösung in einer Sprührate von 100 ml/min auf die Kerne. Die Temperatur wird während des Beschichtungsvorgangs auf 35 °C gehalten.

**[0045]** Anschließend bohrt man eine 30 mil (0,76 mm) Öffnung durch die semipermeable Wand, die die Wirkstoffzusammensetzung mit dem Äußeren der Dosierungsform verbindet. Lösungsmittelreste werden durch 48-stündiges Trocknen bei 45 °C und 45% relativer Feuchte in einem Ofen entfernt. Nach Beendigung des Trocknungszyklus stellt man die Feuchtigkeit ab und trocknet die Dosierungsformen weitere 4 Stunden bei 45 °C.

**[0046]** Die nach diesem Beispiel hergestellte Dosierungsform umfasst eine erste Wirkstoffschicht von 110 mg, die aus 14,08 mg Methylphenidat, 90,26 mg Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 200 000, 5,5 mg Poly(vinylpyrrolidon) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 40 000, 0,11 mg Magnesiumstearat und 0,055 mg butyliertem Hydroxytoluol besteht. Die Verdrängungsschicht 2 der Dosierungsform wiegt 132 mg und besteht aus 71,032 mg Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 000 000, 52,8 mg Osmagent in Form von Natriumchlorid, 6,6 mg Poly(vinylpyrrolidon) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 40 000, 1,32 mg rotem Eisen(III)-oxid, 0,132 mg Magnesiumstearat und 0,066 mg butyliertem Hydroxytoluol. Die semipermeable Wand wog 17 mg und umfasste 15,3 mg Celluloseacetat mit 39,8% Acetylgehalt und 1,7 mg Poly(ethyleneglycol) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 3350. Die Dosierungsform wies eine Öffnung von 30 mil (0,76 mm) auf.

**[0047]** Die Dosierungsform gab Methylphenidat in einer ansteigenden Freisetzungsraten ab. Die Dosierungsform gab 0,22 mg in der ersten Stunde, 1,45 mg in der zweiten Stunde, 1,72 mg in der dritten Stunde, 1,84 mg in der vierten Stunde, 2,05 mg in der fünften Stunde, 2,21 mg in der sechsten Stunde, 2,13 mg in der siebten Stunde, 1,26 mg in der achten Stunde, 0,39 mg in der neunten Stunde und 0,09 mg in der zehnten Stunde ab, wobei 0,72 mg in der Dosierungsform verblieben.

## BEISPIEL 2

**[0048]** Das Verfahren von Beispiel 1 mit den zuvor

beschriebenen Verfahrensschritten wird wiederholt, wobei der Wirkstoff in diesem Beispiel ein unter Pemolin, Deanol, Deanol-acetamidobenzoat, Benzphetamine-hydrochlorid, Deanol-aceglumat, Clortermin, Diethylpropion, Fenfluramin, Dextroamphetamine-phosphat und Dextroamphetamine-sulfat ausgewählter Vertreter ist.

## BEISPIEL 3

**[0049]** Man stellt wie folgt eine osmotische Dosierungsform her, die als orale Tablette zur Darreichung eines Wirkstoffs in einem ansteigenden Freisetzungprofil angepasst, ausgebildet und geformt ist: Zunächst bereitet man eine Zusammensetzung vor, indem man 393,85 g Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht von etwa 300 000 durch ein 40-Mesh-Sieb siebt. Dann werden 63,65 g Wirkstoff, ausgewählt unter Amphetaminsulfat, Difluanin-hydrochlorid, Flubanilat, Mefexamid, Methamphetamine, Pseudoephedrin und Pyrovaleron-hydrochlorid; 15,00 g Polyoxy 40-stearat und 25,00 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 11 200 auf 40 Mesh abgesiebt und dann zu dem Poly(ethylenoxid) gegeben. Man mischt die vier Bestandteile etwa 10 min in einem herkömmlichen Mischer. Dann gibt man 50 ml denaturiertes wasserfreies Ethanol langsam in den Mischer und mischt weitere 10 min. Die Nassgranulierung wird durch ein 20-Mesh-Sieb geschickt, bei Raumtemperatur 16 Stunden getrocknet und nochmals durch ein Mesh-Sieb gesiebt. Schließlich gibt man 2,5 g Magnesiumstearat zum Granulationsansatz und mischt alle Bestandteile weiter 3 min.

**[0050]** Anschließend stellt man eine zweite Verdrängungszusammensetzung her, indem man 267,5 g Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 000 000 mit 175 g (35%) Natriumchlorid als Osmagent; 25 g Carbomer 934, einem Carboxyvinylpolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 3 000 000, das in den US-Patenten Nr. 3,074,852, 3,634,584, und 4,248,847 beschrieben und im Handel von BF Goodrich Chemicals, Cleveland, OH erhältlich ist, und 5 g rotem Eisenoxid mischt. Man siebt das homogene Gemisch durch ein 40-Mesh-Sieb und gibt 25 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 11 200 zu allen Bestandteilen. Die Bestandteile werden in einem herkömmlichen Planetenmischer 10 min gemischt. Dann gibt man langsam 50 ml denaturiertes wasserfreies Ethanol zu dem Gemisch und mischt alle Bestandteile weitere 5 min. Man schickt den frisch zubereiteten Nassgranulationsansatz durch ein 20-Mesh-Sieb, lässt 16 Stunden bei Raumtemperatur trocknen und siebt erneut durch ein 20-Mesh-Sieb. Der gesiebte Granulationsansatz wird 3 min mit 2,5 g Magnesiumstearat gemischt.

**[0051]** Man verwendet eine Laminierpresse zur

Herstellung des Bilaminats. Zunächst gibt man 110 mg der ersten Wirkstoffzusammensetzung in eine 4,7 mm Matrizenkavität und stopft diese fest. Dann gibt man 115 mg der zweiten quellbaren Zusammensetzung in die Matrizenkavität und presst die beiden getrennten Zusammensetzungen unter  $\frac{1}{2}$  Tonne Druck zu einem zweilagigen Kern.

**[0052]** Anschließend umgibt man den zweilagigen Kern mit einer semipermeablen Wand. Die wandbildende Zusammensetzung umfasst 95% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 5% Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von 3350. Die wandbildende Zusammensetzung wird in einem Aceton:Wasser-Lösungsmittel (90:10 Gew./Gew.) gelöst, so dass man einen Feststoffgehalt von 5% erhält. Dann sprüht man 22 mg wandbildende Zusammensetzung in einem Hi-Coater Dragierkessel auf und um dieses Bilaminat. Dann bohrt man durch Laserbohren oder mechanisch eine 30 mil (0,76 mm) Auslassöffnung in die Mitte der Wirkstofflaminat-Seite der osmotischen Anordnung. Lösungsmittelreste werden durch 48-stündige Trocknung bei 50 °C und 50% relativer Feuchtigkeit und anschließendem einstündigen Trocknen bei 50 °C entfernt.

**[0053]** Eine nach diesem Beispiel hergestellte Dosierungsform umfasst eine 110 mg schwere Wirkstoffschicht, die 12,73 Gew.-% Pseudoephedrin-hydrochlorid, 78,77 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 300 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 11 200, 3 Gew.-% Polyoxyl 40-stearat und 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat enthält. Die 115 mg schwere Verdrängungsschicht umfasst 53,5 Gew.-% Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 000 000, 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 11 200, 35 Gew.-% Natriumchlorid, 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat, 5 Gew.-% Carbopol® Carboxyvinylpolymer und 1 Gew.-% rotes Eisenoxid. Die semipermeable Wand umfasst 20,9 mg Celluloseacetat mit 39,8% Acetylgehalt und 1,1 mg Poly(ethylenglycol) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 4 000. Die Dosierungsform weist eine 30 mil Öffnung (0,76 mm) auf und zeigt das Profil mit ansteigender Freisetzungsr率e, das in der beigelegten [Fig. 1](#) dargestellt ist.

#### BEISPIEL 4

**[0054]** Man stellt wie folgt eine Dosierungsform her, die als Tablette zur Verabreichung eines pharmazeutisch akzeptablen Methylphenidatsalzes in einem ansteigenden Freisetzungssprofil ausgebildet und angepasst ist: Zunächst siebt man 163,4 g Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 000 durch ein 40-Mesh-Sieb und legt es im Arbeitsgefäß eines herkömmlichen Planetenmischers vor.

Anschließend wiegt man 25,6 g Methylphenidat-hydrochlorid ab und gibt es in das Arbeitsgefäß, das das Poly(ethylenoxid) enthält. Anschließend siebt man 10 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 11 200 durch ein 40-Mesh-Sieb und gibt diese in das Arbeitsgefäß, das das Poly(ethylenoxid) und Methylphenidat-hydrochlorid enthält. Anschließend gibt man 0,5 g Blaufarbstoff FD & C Blue Dye No. 1 in das Arbeitsgefäß des Mischers. Man vermischt die vier Bestandteile 10 min im Planetenmischer. Anschließend gibt man unter fortwährendem Mischen innerhalb von 10 min nach und nach 100 ml denaturiertes wasserfreies Ethanol in den Mischer, wobei sich die Konsistenz des trockenen Pulvers zu der eines Granulats verändert. Der nasse Granulationsansatz wird dann durch ein 20-Mesh-Sieb geschickt, bei Raumtemperatur 16 Stunden getrocknet und dann durch ein 20-Mesh-Sieb gesiebt. Anschließend gibt man 0,5 g Magnesiumstearat, das durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt worden ist, zum Granulationsansatz und mischt alle Bestandteile eine weitere Minute.

**[0055]** Anschließend stellt man eine Verdrängungsschicht her, wie folgt: Zunächst siebt man 107 g Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 7 000 000, 80 g Natriumchlorid (40%), 10 g Hydroxypropylmethylcellulose (USP grade) mit einem Molekulargewicht von 11 200 und 2 g rotes Eisenoxid durch ein 40-Mesh-Sieb und gibt alles in das Arbeitsgefäß eines herkömmlichen Planetenmischers. Man mischt das Pulvergemisch, bis sich eine homogene Mischung bildet. Anschließend gibt man unter fortwährendem Mischen innerhalb einer Spanne von 5 bis 10 min 50 ml denaturiertes wasserfreies Ethanol in den Mischer, so dass sich die Konsistenz des trockenen Pulvers zu einem Granulat verändert. Der nasse Granulationsansatz wird durch ein 20-Mesh-Sieb geschickt, bei Raumtemperatur 16 Stunden getrocknet und dann durch ein 20-Mesh-Sieb gesiebt. Anschließend gibt man 1 g Magnesiumstearat, das durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt worden ist, zum Granulationsansatz und mischt alle Bestandteile eine weitere Minute.

**[0056]** Anschließend komprimiert man die beiden Schichten mit einer Zweischichtpresse zu einer Dosierungsform in Tablettenform zusammen. Zunächst gibt man 110 mg der Wirkstoffzusammensetzung in die 4,7 mm Matrizenkavität und stopft leicht fest. Anschließend wiegt man 115 mg der Verdrängungszusammensetzung ab und gibt diese in die Matrizenkavität und komprimiert die beiden Schichten mit  $\frac{1}{2}$  Tonne Druck zu einem zweilagigen Tablettenrohling zusammen.

**[0057]** Man bildet wie folgt eine Wand zum Umhüllen des zweilagigen Tablettenrohlings zur fertigen Tablette aus: Zunächst stellt man eine semipermeable Zusammensetzung her, die aus 90% Celluloseacetat

(mit einem Acetylgehalt von 39,8%) und 10% Polyethylenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 3350 besteht, indem man diese in einem Gemisch von Aceton und Wasser löst (die Lösungsmittel werden in einem Verhältnis von 90:10 Gew./Gew. gemischt), so dass der Feststoffgehalt der Lösung 5% beträgt. Man gibt die zweilagigen Tabletten in einen Dragierkessel und sprüht 20 mg der semipermeablen Zusammensetzung auf die zweilagigen Tabletten. Anschließend bohrt man eine 30 mil (0,76 mm) Öffnung an der Seite der Wirkstoffschicht der zweilagigen Tablette, wobei ein Laserbohrer mit automatischer Tablettenpositionierung verwendet wird. Anschließend trocknet man die semipermeablen beschichteten Tabletten 48 Stunden bei 50 °C und 50% relativer Feuchtigkeit, um Lösungsmittelreste zu entfernen. Das ansteigende Profil der Freisetzungsraten für eine nach dem Beispiel hergestellte Dosierungsform ist aus der beigefügten [Fig. 2](#) ersichtlich. [Fig. 2](#) stellt die Freisetzung von Methylphenidat-hydrochlorid aus einer semipermeablen länglichen Dosierungsform dar.

## **BEISPIEL 5**

**[0058]** Man folgt der Vorgehensweise der vorstehenden Beispiele mit der zusätzlichen Ausführungsform, dass auf die äußere Oberfläche der Wand ein Wirkstoffüberzug und ein fakultativer geschmacksmaskierender Überzug aufgebracht wird. Der Überzug umfasst in einer Herstellungsweise 60 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 9 200 und 40 Gew.-% Methylphenidat-hydrochlorid. Man gibt die Hydroxypropylmethylcellulose zu Wasser und mischt, bis sich eine gleichmäßige Lösung bildet. Dann gibt man das Methylphenidat-hydrochlorid zu der Lösung und mischt, so dass eine klare Lösung entsteht. Die fertige Lösung hat einen Feststoffgehalt von 10%. Anschließend legt man die mit der semipermeablen Wand versehenen Dosierungsformen in einem Coater vor und sprüht 10 mg des Wirkstoffüberzugs auf die semipermeable Wand, die im Inneren befindliche zweilagige komprimierte Tablette umgibt. Dann trocknet man die überzogenen Dosierungsformen 10 min bei 40 °C. Zur Geschmacksmaskierung bereitet man eine Suspension von Opadry®, einer aus Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid, Polyethylenglycol und Polysorbat 80 bestehenden Pulvermischung, in Wasser, wobei man einen Feststoffgehalt von 10% einstellt. Die Dosierungsformen mit dem Wirkstoffüberzug werden in einem Coater vorgelegt und man sprüht 9 mg der geschmacksmaskierenden Lösung über den Wirkstoffüberzug, um eine doppelt überzogene Dosierungsform herzustellen. Anschließend trocknet man die Dosierungsformen 10 bis 12 min bei 40 °C, wobei man die funktionsfähigen Dosierungsformen erhält.

## BEISPIEL 6

**[0059]** Man folgt der Vorgehensweise der vorstehenden Beispiele mit den darin beschriebenen Herstellungsweisen, wobei jedoch bei dieser Erfindung eine erste Dosierungsform bereitgestellt wird, worin die Wirkstoffschicht 28 mg Methylphenidat-hydrochlorid umfasst, und eine zweite Dosierungsform bereitgestellt wird, worin die Wirkstoffschicht 42 mg Methylphenidat-hydrochlorid umfasst.

## **BEISPIEL 7**

**[0060]** Man folgt der Vorgehensweise der vorstehenden Beispiele mit den vorstehend beschriebenen Herstellungsweisen, wobei jedoch in diesem Beispiel eine Dosierungsform hergestellt wird, worin die zweite Verdrängungsschicht 65 mg Natriumcarboxymethylcellulose-Osmopolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 3 500 000 und 58 mg einer Osmagent-Kombination aus gleichen Anteilen Dextrose-Fructose umfasst; und eine Dosierungsform, worin die zweite Verdrängungsschicht 72 mg Poly(ethylenoxid)-Poly(propylenoxid)-Copolymer mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 900 000 und 47,8 mg des Co-Osmagents Natriumchlorid-Dextrose (23,9 mg/23,9 mg).

## BEISPIEL 8

**[0061]** Man stellt gemäß diesem Beispiel eine Dosierungsform her, die zur Abgabe eines Wirkstoffs mit einem Profil mit ansteigender Freisetzungsraten ausgebildet und angepasst ist. Zunächst stellt man wie folgt eine die erste Schicht bildende Zusammensetzung her, die eine Wirkstoffdosis umfasst: Man siebt 157,8 mg Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 200 000 durch ein 40-Mesh-Sieb (US-Siebreihe) und legt es im Arbeitsgefäß eines herkömmlichen Planetenmischers vor. Anschließend gibt man 31,2 g des Wirkstoffs Methylamphetamin-hydrochlorid in den Mischer. Dann siebt man 10 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 16 000 durch ein 40-Mesh-Sieb und gibt sie in den Mischer mit dem Methylamphetamin-hydrochlorid und dem Poly(ethylenoxid). Dann gibt man zur farblichen Markierung 0,5 g Blaufarbstoff FD & C Blue Dye No. 1 in das Arbeitsgefäß des Mischers. Man mischt die Bestandteile 10 min im Mischer, um eine homogene Zusammensetzung herzustellen. Anschließend gibt man nach und nach unter fortwährendem Mischen innerhalb einer Spanne von 5 bis 10 min 100 ml denaturiertes wasserfreies Ethanol in den Mischer, wobei sich die Konsistenz der trockenen Bestandteile zu einem nassen Granulat verändert. Der nasse Granulationsansatz wird durch ein 20-Mesh-Sieb geschickt, bei Raumtemperatur 16 Stunden getrocknet und dann durch ein 20-Mesh-Sieb gesiebt. Dann siebt man 0,5 g Magnesiumpalmitat durch ein 40-Mesh-Sieb.

sh-Sieb, gibt es zu der homogenen Zusammensetzung und mischt alle Bestandteile eine weitere Minute.

**[0062]** Anschließend stellt man eine Verdrängungsschicht, die zweite Schicht, her wie folgt: Zunächst siebt man 53 g Poly(ethylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 7 500 000, 54 g Poly(propylenoxid) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 5 000 000, 80 g Natriumchlorid als Osmagent, 10 g Hydroxypropylethylicellulose mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 24 000 und 2 g of rotes Eisenoxid durch ein 40-Mesh-Sieb und legt alles im Arbeitsgefäß eines Mischers vor. Man vermengt die Bestandteile zu einem homogenen Gemisch. Anschließend gibt man 50 ml denaturiertes wasserfreies Ethanol in den Mischer, begleitet von fortwährendem 10-minütigen Mischen, um ein nasse Granulat herzustellen. Das nasse Granulat wird durch ein 20-Mesh-Sieb geschickt, bei Raumtemperatur 16 Stunden getrocknet und dann durch ein 20-Mesh-Sieb gesiebt. Anschließend siebt man 1 g Stearinsäure als Gleitmittel durch ein 40-Mesh-Sieb, gibt diese zum Granulationsansatz und mischt alle Bestandteile eine weitere Minute.

**[0063]** Anschließend werden die die erste Wirkstoffschicht bildende Zusammensetzung und die die zweite Verdrängungsschicht bildende Zusammensetzung zu aneinander anliegenden Schichten komprimiert, wie folgt: Zunächst füllt man 33 mg der ersten Zusammensetzung in eine 0,55 cm Matrizenkavität und stopft leicht fest. Dann gibt man 57 mg der Verdrängungszusammensetzung in die Matrize und stampft leicht fest, um zwei Schichten auszubilden, die mit  $\frac{1}{2}$  Tonne Druck zu einer zweilagigen Tablette gepresst werden.

**[0064]** Anschließend wird das zweilagige Gebilde mit einer semipermeablen Wand umgeben, wie folgt: Zunächst bereitet man eine semipermeable wandbildende Zusammensetzung vor, die 95% Cellulose mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 5% Polyethylen-glycol mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 3350 (erhältlich von Union Carbide Co.) umfasst, indem man die Bestandteile in einem Gemisch von Aceton und Wasser in einem Verhältnis von 90:10 (Vol./Vol.) löst, so dass der Feststoffgehalt 5% beträgt. Man legt die zweilagigen Tabletten in einem Dragierkessel vor und sprüht 15 mg der semipermeablen wandbildenden Zusammensetzung auf die zweilagige Tablette. Anschließend bohrt man eine 30 mil (0,76 mm) Öffnung an der Wirkstoffseite, um die erste Schicht mit dem Äußeren der Dosierungsform zu verbinden. Man trocknet die Dosierungsformtabletten bei 50 °C und 50% relativer Feuchtigkeit, um Lösungsmittelreste zu entfernen. Die Dosierungsform umfasst 5,2 mg Methamphetamin-hydrochlorid in Form einer Tablette mit verlängerter ansteigender Freisetzung. Weitere Dosierungsformen mit 10 mg

und 15 mg Methamphetamin-hydrochlorid werden erfundungsgemäß als Tablette mit verlängerter ansteigender Freisetzung hergestellt.

#### BEISPIEL 9

**[0065]** Man folgt den vorstehenden Beispielen und stellt eine Dosierungsform her, die einen äußeren Überzug eines pharmazeutisch akzeptablen Wirkstoffs und eine im Inneren befindliche Zusammensetzung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Wirkstoff umfasst, wobei die Dosierungsform bei der Anwendung in einer flüssigen biologischen Umgebung den Wirkstoff aus dem äußeren Überzug in 0 bis 1 Stunde und den im Inneren befindlichen Wirkstoff in einer Menge von 15% in 0 bis 2 Stunden, 30% in 2 bis 4 Stunden, 33% in 4 bis 6 Stunden, 18% in 6 bis 8 Stunden und 4% in 8 bis 10 Stunden abgibt.

#### BEISPIEL 10

**[0066]** Man folgt den vorstehenden Beispielen und stellt eine Dosierungsform her, die einen äußeren Überzug mit 100 ng bis 100 mg Wirkstoff und eine im Inneren befindliche Zusammensetzung mit 10 ng bis 500 mg Wirkstoff umfasst, wobei die Dosierungsform bei der Anwendung in einer flüssigen biologischen Umgebung die 100 ng to 100 mg aus dem äußeren Überzug in 0 bis 1 Stunde und die im Inneren befindlichen 10 ng bis 500 mg in einer ansteigenden Freisetzung von 20% in 0 bis 4 Stunden, 30% in 4 bis 8 Stunden, 40% in 8 bis 12 Stunden and 10% in 12 bis 16 Stunden, wobei eine Toleranz gegenüber dem abgegebenen Wirkstoff im Wesentlichen kompensiert wird.

#### BEISPIEL 11

**[0067]** Man stellt eine osmotische Dosierungsform, die ausgebildet und geformt ist, Methylphenidat-hydrochlorid in einem ansteigenden Freisetzungsprofil an einen Patienten abzugeben, der einer Methylphenidat-Therapie bedarf, wie folgt her:  
Zusammensetzung der Wirkstoffschicht 1: Man arbeitet nach der folgenden Vorgehensweise, um 8000 g der Zusammensetzung für die Schicht 1 herzustellen:

##### A. Herstellung der Binderlösung.

**[0068]** 260 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200 werden in einem Mischbehälter mit 3250 g Wasser gegeben. Man röhrt dieses Gemisch, bis sich die Hydroxypropylmethylcellulose im Wasser löst und eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird als Binderlösung bezeichnet.

## B. Herstellung des Methylphenidat-hydrochlorid-Granulats.

**[0069]** Man siebt 4380 g Polyethylenoxid mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 000 durch ein 40-Mesh-Sieb. Dann legt man 2190 g des gesiebten Poly(ethylenoxids) im Arbeitsgefäß eines Wirbelschichtgranulators vor. Anschließend gibt man 2032 g Sorbitol zum Pulverbett und danach 1024 g Methylphenidat-hydrochlorid in das Arbeitsgefäß über das Poly(ethylenoxid). Anschließend gibt man 140 g Hydroxypropylmethylcellulose in das Arbeitsgefäß. Die restlichen 2190 g Poly(ethylenoxid) werden dann in das Arbeitsgefäß gegeben. Die Zugabe der trockenen Bestandteile in das Arbeitsgefäß erfolgt so, dass das Methylphenidat-hydrochlorid zwischen den beiden Schichten Poly(ethylenoxid) angeordnet ist. Man verbindet das Arbeitsgefäß mit dem Grundkörper des Granulators und startet den Granulierprozess. Anfangs verwirbelt man das Pulverbett im Arbeitsgefäß 2 min, um die Pulver gleichmäßig zu mischen. Anschließend sprüht man die Binderlösung durch Düsen auf die Pulver, so dass die Lösung in einer Rate von 60 g/min gesprührt wird. Während des Sprühvorgangs werden der Prozessluftstrom bei 500 cfm und die Produkttemperatur bei 22 °C gehalten. Während des Sprühvorgangs sprüht man die Lösung 30 Sekunden, worauf eine Schüttelzeit von 10 Sekunden folgt, während der die an den Filtersäcken haftenden Pulver in die Granulierkammer befördert werden können. Nach Beendigung des Sprühvorgangs trocknet man das Granulat weitere 5 bis 10 min in der Granulierkammer, um einen trockenen Granulationsansatz zu erhalten. Man schickt das Methylphenidat-hydrochlorid-Granulat zur Größenreduktion durch eine Luftstrommühle mit einem 7-Mesh-Sieb. Man legt das gröszenreduzierte Granulat in einem geeigneten Blender vor. 160 g Magnesiumstearat (durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt) und 4 g gepulvertes butyliertes Hydroxytoluol (durch ein 60-Mesh-Sieb gesiebt) werden zum Granulat gegeben und miteinander vermischt.

Zusammensetzung der Schicht 2: Man arbeitet nach der folgenden Vorgehensweise, um 8000 g der Zusammensetzung für die Verdrängungsschicht 2 herzustellen:

### A. Herstellung der Binderlösung.

**[0070]** 260 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200 werden in einem Mischbehälter mit 3250 g Wasser gegeben. Man röhrt dieses Gemisch, bis sich die Hydroxypropylmethylcellulose im Wasser löst und eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird als Binderlösung bezeichnet.

## B. Herstellung eines Granulats für die osmotische Schicht

**[0071]** Man gibt 4308 g Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 7 000 000 in das Arbeitsgefäß eines Wirbelschichtgranulators. Anschließend gibt man 140 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200 in das Arbeitsgefäß. Dann gibt man 3200 g Natriumchlorid und 80 g rotes Eisenoxid, die durch ein 21-Mesh-Sieb gesiebt worden sind, in das Arbeitsgefäß. Man befestigt das Arbeitsgefäß am Grundkörper des Granulators und startet den Granulierungsprozess. Anfangs verwirbelt man das Pulverbett im Arbeitsgefäß 3 min, um die Pulver gleichmäßig zu mischen. Anschließend sprüht man über Düsen die Binderlösung auf das Pulverbett, so dass die Lösung mit einer Rate von 80 g/min aufgesprührt wird. Während des Sprühvorgangs hält man den Prozessluftstrom bei 400 cfm und die Produkttemperatur bei 22 °C. Während des Sprühvorgangs sprüht man die Lösung 30 Sekunden lang, worauf eine Schüttelzeit von 10 Sekunden folgt, während der die an den Filtersäcken haftenden Pulver in die Granulierkammer befördert werden können. Nach Beendigung des Sprühvorgangs trocknet man das Granulat weitere 10 bis 15 min in der Granulierkammer, um einen trockenen Granulationsansatz zu erhalten. Die Verfahrensparameter können angepasst werden, um ein einwandfreies Produkt zu erhalten. Das Granulat wird dann zur Größenreduktion durch eine Luftstrahlmühle mit einem 7-Mesh-Sieb geschickt. Das zerkleinerte Granulat wird dann in einen geeigneten Mischer gegeben. Anschließend gibt man 8 g Magnesiumstearat (durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt) und 4 g gepulvertes butyliertes Hydroxytoluol (durch ein 60-Mesh-Sieb gesiebt) zu dem Granulat und vermischt miteinander.

### C. Komprimieren der Schichten.

**[0072]** Man komprimiert die Methylphenidat-Granulat-bildende Schicht und die osmotische Granulat-bildende Schicht mit einer automatischen Tablettenpresse, die in der Lage ist, die beiden Schichten in Längsrichtung zusammen zu pressen. Zunächst füllt man 110 mg des Methylphenidat-Granulats (Schicht 1) in die Matrizenkavität mit einem Durchmesser von 4,76 mm (3/16") und modifizierter Kugelwerkform, stopft fest, bringt dann 132 mg des Granulats für die osmotische Schicht (Schicht 2) in die Matrize ein und komprimiert mit 0,2 metrischen Tonnen Druck zusammen.

### D. Aufbringen einer semipermeablen Membranwand.

**[0073]** Die semipermeable Membranwand besteht aus 47,5% Celluloseacetat (mit einem Acetylgehalt von 39,8), 47,5% Celluloseacetat (mit einem Acetylgehalt von 32,0) und 5% Polyethylenglycol mit einem

mittleren Molekulargewicht von 3350. Die semipermeable Membran-bildende Zusammensetzung wird in einem Gemisch von Methylenchlorid und Methanol (die Lösungsmittel sind in einem Verhältnis von 80:20 Gew./Gew. miteinander gemischt), so dass der Feststoffgehalt der Lösung 4% beträgt. Die komprimierten Systeme werden in einem 61 cm-Dragierkessel vorgelegt und die Beschichtungslösung wird mit einer Rate von 100 ml/min/gun auf die Tabletten gesprüht. Die Produkttemperatur wird bei 25 °C gehalten; der Beschichtungsprozess wird abgebrochen, wenn die semipermeable Membranzusammensetzung auf die komprimierten Systeme gesprührt ist.

**[0074]** Anschließend bohrt man mit einem mechanischen Bohrer oder einem Laser eine 30 mil (0,76mm) Öffnung an der Wirkstoffschichtseite der überzogenen Systeme. Nach dem Beschichten verbliebene Lösungsmittelreste werden durch 48-stündiges Trocknen der Systeme bei 45 °C und 45% relativer Feuchtigkeit in einem Ofen entfernt. Nach Beendigung des Trocknungszyklus stellt man die Feuchtigkeit ab und trocknet die Systeme zur Vervollständigung des Trocknungsvorgangs weitere 4 Stunden bei 45 °C.

**[0075]** Eine Methylphenidat-Dosierungsform, die wie beschrieben aufgebaut ist, enthält 110 mg der Wirkstoff enthaltenden Schicht 1, die aus 12,8% Methylphenidat-hydrochlorid, 54,75% Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 000, 25,4% Sorbitol, 5% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200, 2% Magnesiumstearat und 0,05% butyliertem Hydroxytoluol besteht. Die Dosierungsform enthält außerdem 132 mg der Schicht 2, die aus 53,85% Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 7 000 000, 40% Natriumchlorid, 5% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200, 1% rotem Eisenoxid, 0,1 % Magnesiumstearat und 0,05% butyliertem Hydroxytoluol besteht. Das 42 mg schwere semipermeable Laminat besteht aus 47,5% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 47,5% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 32,0% und 5% Polyethylenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 3350 und ist auf das komprimierte zweilagige System aufgebracht. Man bohrt eine 30 mil (0,76 mm) Öffnung auf der Wirkstoffschichtseite als Auslassöffnung. Das fertige System ist in der Lage, 14 mg Methylphenidat-hydrochlorid über die Zeit in einem Profil mit ansteigender Freisetzungsr率 abzugeben.

**[0076]** Die Dosierungsform setzt Methylphenidat-hydrochlorid in einer ansteigenden Rate frei. Die Dosierungsform gab 0,13 mg in der ersten Stunde, 1,16 mg in der zweiten Stunde, 1,53 mg in der dritten Stunde, 1,61 mg in der vierten Stunde, 1,75 mg in der fünften Stunde, 1,79 mg in der sechsten Stunde, 2,13 mg in der siebten Stunde, 2,18 mg in der achten

Stunde, 1,07 mg in der neunten Stunde, 0,43 mg in der zehnten Stunde, 0,17 mg in der elften Stunde und 0,13 mg in der zwölften Stunde ab.

## BEISPIEL 12

**[0077]** Man stellt wie folgt eine osmotische Dosierungsform her, die ausgebildet und geformt ist, um ein pharmazeutisch akzeptables Methylphenidatsalz in einem Profil mit ansteigender Freisetzungsr率 an einen Patienten abzugeben, der einer Methylphenidat-Therapie bedarf: Zunächst stellt man in diesem Beispiel das Wirkstoffschicht-Granulat wie im Beispiel 11 her. Die Zusammensetzung der Wirkstoffschicht kann 0% bis 30% Sorbitol umfassen. Anschließend stellt man die Verdrängungsschicht nach der folgenden Vorgehensweise her:

### A. Herstellung der Binderlösung.

**[0078]** 400 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200 wird in einem Mischbehälter gegeben, der 5000 g Wasser enthält. Man röhrt dieses Gemisch, bis sich die Hydroxypropylmethylcellulose im Wasser löst und eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird als Binderlösung bezeichnet.

### B. Herstellung des Granulats für die osmotische Schicht.

**[0079]** Zunächst legt man 3912 g Hydroxyethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 300 000 im Arbeitsgefäß eines Wirbelschichtgranulators vor. Anschließend gibt man 400 g Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200 in das Arbeitsgefäß. Dann bringt man 3200 g Natriumchlorid und 80 g schwarzes Eisen(III)-oxid, die unter Verwendung eines 21-Mesh-Siebs gemahlen worden sind, in das Arbeitsgefäß ein. Man befestigt das Arbeitsgefäß am Grundkörper des Granulators und startet den Granulierprozess. Anfangs verwirbelt man das Pulverbett im Arbeitsgefäß 3 min, um die Pulver gleichmäßig zu mischen. Anschließend sprüht man die Binderlösung mit einer Rate von 80 g/min. Während des Sprühvorgangs hält man den Prozessluftstrom bei 400 cfm und die Produkttemperatur bei 22 °C. Während des Sprühvorgangs sprüht man die Lösung 30 Sekunden lang, worauf eine Schüttelzeit von 10 Sekunden folgt, während der die an den Filtersäcken haftenden Pulver in die Granulkammer befördert werden können. Nach Beendigung des Sprühvorgangs trocknet man das Granulat weitere 10 bis 15 min in der Granulkammer, um einen trockenen Granulationsansatz zu erhalten. Die Verfahrensparameter können angepasst werden, um ein einwandfreies Produkt zu erhalten. Das Granulat wird dann zur Größenreduktion durch eine Luftstrahlmühle mit einem 7-Mesh-Sieb geschickt. Das zerkleinerte Granulat wird dann in ei-

nem Blender vorgelegt. Anschließend gibt man 8 g Magnesiumstearat (durch ein 40-Mesh-Sieb gesiebt) und 4 g gepulvertes butyliertes Hydroxytoluol (durch ein 60-Mesh-Sieb gesiebt) zu dem Granulat und vermischt miteinander.

#### C. Komprimieren der Schichten.

**[0080]** Man komprimiert die Methylphenidat-Granulat-bildende Schicht und die osmotische Granulat-bildende Schicht mit einer automatischen Tablettenpresse, die in der Lage ist die beiden Schichten in Längsrichtung zusammen zu pressen. Zunächst füllt man 110 mg des Methylphenidat-Granulats (Schicht 1) in die Matrizenkavität mit einem Durchmesser von 3/16", stopft fest und bringt dann 132 mg des Granulats für die osmotische Schicht (Schicht 2) in die Matrize ein und komprimiert mit 0,2 metrischen Tonnen Druck zusammen.

#### D. Aufbringen einer semipermeablen Membranwand.

**[0081]** Die die semipermeable Membranwand bildende Zusammensetzung besteht aus 47,5% Celluloseacetat 398 (mit einem Acetylgehalt von 39,8), 47,5% Celluloseacetat 320 (mit einem Acetylgehalt von 32,0) und 5% Polyethylenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 3350. Die semipermeable Membranzusammensetzung wird in einem Gemisch von Methylenchlorid und Methanol (die Lösungsmittel sind in einem Verhältnis von 80:20 Gew./Gew. miteinander gemischt), so dass der Feststoffgehalt der Lösung 4% beträgt. Die komprimierten Systeme werden in einem 24"-Dragierkessel vorgelegt und die Beschichtungslösung wird auf die Tabletten gesprüht, so dass die Lösung mit einer Rate von 100 ml/min/gun gesprüht wird. Die Produkttemperatur wird bei 35 °C; der Beschichtungsprozess wird abgebrochen, wenn die semipermeable Membranzusammensetzung auf die komprimierten Systeme gesprührt ist.

**[0082]** Anschließend bohrt man mit einem mechanischen Bohrer oder einem Laser eine 30 mil (0,76mm) Öffnung an der Wirkstoffschichtseite der überzogenen Systeme. Die nach dem Beschichten verbliebenen Lösungsmittelreste werden durch 48-stündiges Trocknen der Systeme bei 45 °C und 45% relativer Feuchtigkeit in einem Ofen entfernt. Nach Beendigung des Trocknungszyklus stellt man die Feuchtigkeit ab und trocknet die Systeme zur Vervollständigung des Trocknungsvorgangs weitere 4 Stunden bei 45 °C.

**[0083]** Eine Methylphenidat-Dosierungsform, die wie beschrieben aufgebaut ist, enthält 110 mg der Wirkstoff enthaltenden Schicht 1, die aus 12,8% Methylphenidat-hydrochlorid, 50,2 bis 80,2% Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 000, 0 bis 30% Sorbitol, 5% Hydroxypropyl-

thylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200, 2% Magnesiumstearat und 0,05% butyliertem Hydroxytoluol besteht. Die Dosierungsform enthält außerdem 132 mg der Schicht 2, die aus 48,9% Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 300 000, 40% Natriumchlorid, 5% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 11 200, 1 % rotem Eisenoxid, 0,1 % Magnesiumstearat und 0,05% butyliertem Hydroxytoluol besteht. Ein 42 mg schweres semipermeables Laminat, das aus 47,5% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 47,5% Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 32,0% und 5% Polyethylenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 3350 besteht, ist auf das komprimierte zweilagige System aufgebracht; eine 30 mil (0.76 mm) Öffnung ist auf der Wirkstoffschichtseite als Auslassöffnung gebohrt. Das fertige System ist in der Lage, 14 mg Methylphenidat-hydrochlorid über eine ausgedehnte Zeitspanne in einem Profil mit ansteigender Freisetzungsraten abzugeben.

#### BEISPIEL 13

**[0084]** Man folgt den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Herstellungsverfahren, wobei jedoch in diesem Beispiel eine Dosierungsform hergestellt wird, bei der ein Wirkstoffüberzug und ein fakultativer geschmacksmaskierender Überzug auf die mit der semipermeablen Wand versehenen Dosierungsform aufgebracht wird. In diesem Beispiel besteht die Wirkstoffschicht aus 14 mg Methylphenidat-hydrochlorid, 27,5 mg Sorbitol, 5,5 mg Polyvinylpyrrolidon, 61 mg Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000, 2,2 mg Magnesiumstearat und 0,055 mg butyliertem Hydroxytoluol. Die zweite Verdrängungsschicht besteht aus 72 mg Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 7 000 000, 53 mg Natriumchlorid, 6,6 mg Polyvinylpyrrolidon, 1,3 mg Eisen(III)-oxid, 0,132 mg Magnesiumstearat und 0,066 mg butyliertem Hydroxytoluol. Die semipermeable Wand besteht aus 20 mg Celluloseacetat mit einem mittleren Acetylgehalt von 39,8%, 20 mg Celluloseacetat mit einem mittleren Acetylgehalt von 32% und 2 mg Poly(ethylenoxid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 4000.

**[0085]** Der Wirkstoff enthaltende Überzug besteht aus 60% Hydroxypropylmethylcellulose und 40% Methylphenidat-hydrochlorid. Man gibt die Hydroxypropylmethylcellulose zu Wasser und mischt, bis sich eine gleichmäßige Lösung bildet. Dann gibt man das Methylphenidat-hydrochlorid zu dieser Lösung und mischt, so dass sich eine klare Lösung bildet. Die fertige Lösung weist einen Feststoffgehalt von 10% auf. Man legt die mit der semipermeablen Wand versehenen Dosierungsformen in einem Coater vor und sprüht 10 mg des Wirkstoffüberzugs auf die semipermeable Wand, die die im Inneren befindliche zweilagige komprimierte Tablette umgibt.

**[0086]** Anschließend trocknet man die Tabletten 10-15 min bei 40 °C im Dragierkessel. Für den geschmacksmaskierenden Überzug stellt man eine Suspension von Opadry® in Wasser her, so dass der Feststoffgehalt 10% beträgt. Opadry® ist eine Pulvermischung, die im Handel von Colorcon Inc. erhältlich ist und aus Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid, Polyethylenglycol und Polysorbat 80 besteht. Man legt die mit dem Wirkstoff enthaltenden Überzug beschichteten Systeme im Coater vor und sprüht 9 mg der geschmacksmaskierenden Überzugslösung auf die Systeme. Anschließend trocknet man die Systeme 10-15 min bei 40 °C im Dragierkessel, wobei man die funktionsfähigen Dosierungsformen erhält.

**[0087]** Die begleitende [Fig. 3](#) illustriert die Wirkungsweise der Dosierungsform des Beispiels. Die Dosierungsform setzt 4 mg Wirkstoff in der ersten halben Stunde aus dem Wirkstoffüberzug frei, gefolgt von 0,41 mg in der nächsten halben Stunde, 1,05 mg in der zweiten Stunde, 1,49 mg in der dritten Stunde, 1,57 mg in der vierten Stunde, 1,71 mg in der fünften Stunde, 1,75 mg in der sechsten Stunde, 2,09 mg in der siebten Stunde, 2,14 mg in der achten Stunde, 1,32 mg in der neunten Stunde und 0,48 mg in der zehnten Stunde.

#### BEISPIEL 14

**[0088]** Die Dosierungsform wird nach der Beschreibung im Beispiel 13 hergestellt, wobei man in der zweiten Verdrängungsschicht das Poly(ethylenoxid) durch 72 mg Hydroxyethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 1 300 000 ersetzt.

#### BEISPIEL 15

**[0089]** Dosierungsformen werden entsprechend den oben genannten Beispielen hergestellt, wobei: (a) die Dosierungsform einen Überzug mit 8 mg Methylphenidat und eine im Innern befindliche Zusammensetzung mit 28 mg Methylphenidat enthält; und (b) die Dosierungsform einen Überzug mit 12 mg Methylphenidat und eine im Innern befindliche Zusammensetzung mit 42 mg Methylphenidat enthält.

#### BEISPIELE 16 BIS 19

**[0090]** Man stellt Dosierungsformen gemäß der vorstehenden Offenbarung und Beispiele her, um Dosierungsformen zu schaffen, die eine Wirkstoffdosis, z.B. eines ZNS-Wirkstoffs, in einem ansteigenden Profil in den folgenden therapeutischen Bereichen abgeben: (a) eine Dosierungsform, die in der ersten Stunde 0 bis 0,308 mg Wirkstoff, in der zweiten Stunde 0,250 mg bis 2 mg Wirkstoff, in der dritten Stunde 1 mg bis 2,4 mg Wirkstoff, in der vierten Stunde 1,1 mg bis 2,6 mg Wirkstoff, in der fünften Stunde 1,23 mg bis 2,9 mg Wirkstoff, in der sechsten Stunde 1,33 bis 3,1 mg Wirkstoff, in der siebten Stunde 1,28 bis

2,98 mg Wirkstoff und in der achten Stunde 0,76 mg bis 1,76 mg Wirkstoff abgibt; (b) eine Dosierungsform, die ein ansteigendes Dosisprofil von 0 mg bis 3,00 mg in der ersten Stunde, 2,75 mg bis 10 mg in der zweiten Stunde, 5 mg bis 12 mg in der dritten Stunde, 5,5 mg bis 13 mg in der vierten Stunde, 6,15 mg bis 14,5 mg in der fünften Stunde, 6,65 bis 15,5 mg in der sechsten Stunde, 6,4 mg bis 14,9 mg in der siebten Stunde und 3,8 bis 8,8 in der achten Stunde aufweist; (c) eine Dosierungsform, die ein Programm mit ansteigender Wirkstofffreisetzungsr率 mit 0 bis 0,400 mg in der ersten Stunde, 0,376 mg bis 1,81 mg in der zweiten Stunde, 1,29 mg bis 2,15 mg in der dritten Stunde, 1,38 mg bis 2,3 mg in der vierten Stunde, 1,54 mg bis 2,57 mg in der fünften Stunde, 1,66 mg bis 2,76 in der sechsten Stunde, 1,59 bis 2,66 mg in der siebten Stunde und 0,93 bis 1,58 mg in der achten Stunde aufweist; und (d) eine Dosierungsform, die einen oral verabreichbaren Wirkstoff in einer ansteigenden Dosis von 0 mg bis 3,00 mg in der ersten Stunde, 2,45 mg bis 9,05 in der zweiten Stunde, 6,45 mg bis 10,75 mg in der dritten Stunde, 6,9 mg bis 11,5 mg in der vierten Stunde, 7,7 mg bis 12,9 mg in der fünften Stunde, 8,3 mg bis 13,8 mg in der sechsten Stunde, 7,95 mg bis 133 mg in der siebten Stunde und 4,65 mg bis 7,9 mg in der achten Stunde abgibt.

#### BEISPIELE 20 BIS 21

**[0091]** Man folgt den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren, wobei jedoch in dieser Erfindung eine erste Dosierungsform hergestellt wird, worin die Wirkstoffschicht 28 mg Methylphenidat-hydrochlorid enthält und eine zweite Dosierungsform hergestellt wird, worin die Wirkstoffschicht 42 mg Methylphenidat-hydrochlorid enthält.

#### BESCHREIBUNG DES ANWENDUNGSGEBIETS DER ERFINDUNG

**[0092]** Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung der Dosierungsform zur Herstellung eines Arzneimittels zur Darreichung einer mit der Zeit ansteigenden Dosis an einen therapiebedürftigen Warmblüter. Die Erfindung erleichtert: (a) ein Verfahren zur Darreichung einer Wirkstoffdosis in einer zunehmenden Rate an einen Patienten, wobei sich das Verfahren der oralen Verabreichung eines Wirkstoffs in einer mit der Zeit zunehmenden stündlichen Rate bedient, um die Wirkstoffdosis dem Patienten zur Verfügung zu stellen; (b) ein Verfahren zur Darreichung einer Wirkstoffdosis an einen Patienten in einer zunehmenden Wirkstoffdosis, wobei sich das Verfahren der oralen Verabreichung eines oral verabreichbaren Wirkstoffs an den Patienten in einer zunehmenden Milligrammdosis pro Stunde über 24 Stunden bedient, um die Wirkstoffdosis zur Verfügung zu stellen; (c) ein Verfahren zur Darreichung eines Wirkstoffs an einen Patienten aus einer Dosierungsform über die Zeit, wobei das Verfahren sich der oralen Einnahme

einer Dosierungsform durch den Patienten bedient, die 240 ng bis 700 mg Wirkstoff enthält, der in einer über die Zeit zunehmenden Dosis abgegeben wird; und (d) ein Verfahren, das folgende Schritte aufweist: (A) Einnahme einer Dosierungsform durch einen Patienten, die umfasst: (1) eine Wand, die ein Kompartiment umgibt, wobei die Wand eine semipermeable Zusammensetzung aufweist, die für den Durchtritt von Flüssigkeit, einschließlich wässrig-biologischer Flüssigkeit des Gastrointestinaltrakts, durchlässig ist und undurchlässig für den Durchtritt des Wirkstoffs ist; (2) ein zweilagiges Gebilde in dem Kompartiment, das eine erste Schicht mit einer Wirkstoffdosis und eine zweite Schicht mit einem Osmopolymer und einem Osmagent zum Aufsaugen und Absorbieren von Flüssigkeit umfasst, um die erste Schicht aus der Dosierungsform zu drücken und so eine erhöhte Dosis pro Zeiteinheit über die Zeit zur Verfügung zu stellen; und (3) mindestens einen Auslass in der Wand, der mit der ersten Schicht verbunden ist; (B) Aufsaugen von Flüssigkeit durch die semipermeable Wand mit einer Geschwindigkeit, die von der Permeabilität der semipermeablen Wand und an dem osmotischen Gradient über die semipermeable Wand bestimmt wird, wodurch sich die zweite Schicht ausdehnt und quillt; und (C) Abgabe des Wirkstoffs aus der ersten Schicht durch den Auslassdurchgang, um eine ansteigende zunehmende Wirkstoffdosis an den Patienten abzugeben.

**[0093]** Zusammenfassend ist ersichtlich, dass die vorliegende Erfindung den Stand der Technik um eine unerwartete Dosierungsform bereichert, die praktische Nützlichkeit zur Verabreichung einer verzögerten und zunehmenden Wirkstoffdosis in einer dosierungsgesteuerten Freisetzungsraten über die Zeit aufweist.

#### Patentansprüche

1. Osmotische Dosierungsform zur Darreichung eines auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Wirkstoffs an einen Patienten mit ansteigender Freisetzungsraten über 2 bis 24 Stunden, wobei die osmotische Dosierungsform umfasst:
  - (a) einen komprimierten zweilagigen Kern, der 10 ng bis 700 mg des Wirkstoffs in einer ersten Lage und eine Kombination eines Osmopolymers und eines Osmagents in einer zweiten Lage, wobei die erste Lage außerdem bis zu 200 mg Sorbitol umfasst und die Kombination von Osmopolymer und Osmagent 60 bis 95 % der zweiten Lage ausmacht;
  - (b) eine semipermeable Wand, die den zweilagigen Kern umgibt; und
  - (c) einen Auslass in der Wand, der mit der ersten Lage zur Abgabe des Wirkstoffs in Verbindung steht; wobei es sich bei der Dosierungsform um eine Dosierungsform in Gestalt einer Tablette handelt, die eine Länge von 5 mm bis 28 mm und eine Breite von 2,50 mm bis 10 mm aufweist.

2. Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei der ZNS-wirksame Wirkstoff unter Methylphenidat, threo-Methylphenidat, Amphetamine, Dextroamphetamine, Methamphetamine, Phenylisopropylamin und Pemolin ausgewählt ist.

3. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, wobei die osmotische Dosierungsform mit einer äußeren Umhüllung versehen ist, die eine zusätzliche unmittelbar freizusetzende Dosis des Wirkstoffs umfasst.

4. Verwendung einer Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in einem Behandlungsverfahren, wobei der Wirkstoff mit ansteigender Freisetzungsraten freigesetzt wird.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen





