



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 27 153 T2 2004.12.09**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 941 071 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 27 153.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/16725**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 942 616.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/11879**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.09.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **26.03.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.09.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **07.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.12.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/22**  
**A61K 9/52**

(30) Unionspriorität:

**716906                      19.09.1996                      US**

(73) Patentinhaber:

**DepoMed, Inc., Menlo Park, Calif., US**

(74) Vertreter:

**E. Tergau und Kollegen, 90482 Nürnberg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SHELL, W., John, Hillsborough, US; LOUIE-HELM,  
Jenny, Union City, US**

(54) Bezeichnung: **IM MAGEN VERWEILENDE ORALE ARZNEISTOFFDOSISFORMEN ZUR GESTEUERTEN FREI-  
SETZUNG SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE UND UNLÖSLICHER STOFFE**

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****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein das Gebiet der Pharmakologie und insbesondere Arzneimitteldosierungsformen, die im Magen zurückgehalten werden und schwerlösliche Arzneimittel oder unlösliche Stoffteilchen über eine Zeitdauer von mehreren Stunden allmählich abgeben. Mehr im Besonderen stellt die vorliegende Erfindung quellbare Polymersysteme zur Verfügung, die zur Abgabe schwerlöslicher Arzneimittel, unlöslicher oder Stoffteilchen und löslicher Arzneimittel, die durch die Hydrophobie verbessernde Mittel in den Gastrointestinal (GI)-Trakt weniger löslich gemacht wurden, entworfen wurden. Das Arzneimittel oder die Stoffteilchen werden in den Magen abgegeben, wenn das Polymer sich allmählich zersetzt, und daher wird die Geschwindigkeit, mit der das Arzneimittel oder die unlöslichen Stoffteilchen abgegeben werden, von der Geschwindigkeit der Polymerzerersetzung bestimmt.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Die vorliegende Erfindung ist eine Verbesserung gegenüber den Depot-Oralarzneimitteldosierungsformen, die in dem US-Patent Nr. 5 007 790 und der gleichfalls anhängigen US-Patentanmeldung 08/453 144 beschrieben sind, die am 30. Mai 1995 eingereicht wurde (und jetzt als US-Patent Nr. 5 582 837 ausgegeben wurde). Die darin beschriebenen Dosierungsformen bestehen aus einer Mehrzahl fester Teilchen, die aus einem festen Arzneimittel zusammengesetzt sind, das in entweder einem vernetzten oder nicht-vernetzten, hydrophilen, im Wasser quellbaren Polymer verteilt ist. In diesen Dosierungsformen nehmen die Polymere, in denen das Arzneimittel verteilt ist, Wasser auf, so dass die Teilchen aufquellen, was ihr Verbleiben fördert und auch erlaubt, dass das in den Teilchen enthaltene Arzneimittel sich auflöst und aus den Teilchen diffundiert. Im Verlauf vieler Stunden diffundiert das Arzneimittel aus den Teilchen mit einer Geschwindigkeit, die mit der Auflösungsgeschwindigkeit des Arzneimittels zusammenhängt. Jedoch löst sich das Polymer erst auf, nachdem sich das Arzneimittel im Wesentlichen aus der Dosierungsform zerstreut hat.

**[0003]** Die WO 96/32097, die ein PCT/europäisches Anmeldedatum aufweist, das vor dem US-Prioritätsdatum des vorliegenden Patents liegt, aber erst nach dem Prioritätsdatum veröffentlicht wurde, beschreibt eine feste Zusammensetzung, die einen nicht-amorphen, aktiven Wirkstoff enthält, der mit Polyethylenoxid und konventionellen Zusätzen, nicht aber mit Basiskomponenten kombiniert ist. Zusammensetzungen dieser Art können als pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden.

**[0004]** Die EP-A-322 392 beschreibt eine Oraldosierungseinheit eines Pharmazeutikums, die als kleine Teilchen (Durchmesser < 2,5 mm) ausgebildet ist, worin die Teilchen in einem Gel mit pH < 5 verteilt sind, das als geformter Körper vorliegt und im Gastrointestinal-Trakt nicht zersetzbar ist.

**[0005]** Das US-Patent Nr. 5 273 758 beschreibt die Verwendung von einem Polyethylenoxid-Polymer als direkt komprimierbare Bindematrix für therapeutisch aktive Dosierungsformen. Vorteilhafterweise weist das Polyethylenoxid eine justierbare Geschwindigkeitssteuerungswirkung bei der Freisetzung eines Medikaments aus der Dosierungsform auf, was insbesondere die Zubereitung von Depotdosierungsformen ermöglicht.

**[0006]** Poly(ethylenoxid)- und Hydroxypropylmethylcellulose-Polymere werden in der pharmazeutischen Industrie für Arzneimittelsysteme mit gesteuerter Abgabe einschließlich beispielsweise Abgabesysteme für Oralarzneimittel verwendet. Jedoch wurden derartige Polymere bisher nicht für Abgabesysteme für Oralarzneimittel, die im Magen verbleiben, eingesetzt.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0007]** Im Gegensatz zu den Systemen des Standes der Technik sieht die vorliegende Erfindung zersetzbare, im Magen verbleibende Arzneimitteldosierungsformen vor für die Abgabe von: schwerlöslichen Arzneimitteln; unlöslichen Stoffteilchen, aus denen inkorporierte Arzneimittel später freigesetzt werden; oder löslichen Arzneimitteln, die schwerlöslich gemacht werden, wenn sie mit einem Arzneimittelabgabe-Modifikator kombiniert werden. Mehr im Besonderen stellt die vorliegende Erfindung quellbare Polymersysteme zur Verfügung, die zur Abgabe schwerlöslicher Arzneimittel, unlöslicher Stoffteilchen und löslicher Stoffe entworfen wurden, die durch die Hydrophobie verbessernde Mittel in den Gastrointestinal (GI)-Trakt als Ergebnis der allmählichen Zersetzung des Polymers weniger löslich gemacht werden. Darüber hinaus sind die Quelleigenschaften der Polymere wichtig, da sie es erlauben, dass die Dosierungsformen im Magen behalten werden, wo sie effizient Arzneimittel auf kontinuierlicher Basis an den Magen, den Zwölffingerdarm und die oberen Abschnitte des

Dünndarms abgeben, wo die Absorption wirksam ist.

**[0008]** Die vorliegende Erfindung als solche stellt in einer Ausführungsform eine orale Arzneimitteldosierungsform mit gesteuerter Freisetzung zum Verabreichen eines schwerlöslichen Arzneimittels in den Magen, den Zwölffingerdarm und den oberen Dünndarm eines Patienten zur Verfügung, wobei die Arzneimitteldosierungsform folgendes umfasst: eine Mehrzahl von festen Teilchen des Arzneimittels, verteilt in einem Polymer, das (i) durch Imbibition von Wasser aus Magenfluid dimensional unbeschränkt quillt, um die Teilchengröße so zu erhöhen, dass das gastrische Zurückhalten im Magen des Patienten, bei dem der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, unterstützt wird, das (ii) sich allmählich während einer Zeitdauer von Stunden zersetzt, wobei die Zersetzung bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnt, und das (iii) das Arzneimittel in den Magen, Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm des Patienten als Ergebnis der Zersetzung mit einer der Zeitdauer entsprechenden Geschwindigkeit verabreicht; wobei die Teilchen, gemessen vor dem Aufquellen, eine Größe von 3 bis 13 mm als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen aufweisen; und wobei das Polymer Poly(ethylenoxid) ist. Wenn sie in Form einer Tablette oder Kapsel vorgelegt werden, welche die festen Teilchen vor ihrer Einnahme als Füllmasse zusammenhält, löst sich die Tablette oder Kapsel bei Kontakt mit dem Magenfluid rasch auf oder zerfällt bei Kontakt mit dem Magenfluid, so dass sich die Teilchen im Magen verteilen können.

**[0009]** In einer anderen Ausführungsform sieht die vorliegende Erfindung eine orale Arzneimitteldosierungsform mit gesteuerter Freisetzung zum Verabreichen eines ein Arzneimittel enthaltenden Vesikels, d. h. unlöslicher Stoffteilchen, in den Magen, den Zwölffingerdarm und die Darmbereiche eines Patienten vor, welche Peyer-Plaques enthalten, wobei die Dosierungsform folgendes umfasst: eine Mehrzahl von festen Teilchen des ein Arzneimittel enthaltenden Vesikels, verteilt in einem Polymer, das (i) durch Imbibition von Wasser aus Magenfluid dimensional unbeschränkt quillt, um die Teilchengröße so zu erhöhen, dass das gastrische Zurückhalten im Magen des Patienten, bei dem der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, unterstützt wird, das (ii) sich allmählich während einer Zeitdauer von Stunden zersetzt, wobei die Zersetzung bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnt, und welches (iii) das das Arzneimittel enthaltende Vesikel in den Magen, Zwölffingerdarm und die Darmbereiche des Patienten, die Peyer-Plaques enthalten, als Ergebnis der Zersetzung mit einer der Zeitdauer entsprechenden Geschwindigkeit verabreicht; wobei die Teilchen, gemessen vor dem Aufquellen, eine Größe von 3 bis 13 mm als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen aufweisen; und wobei das Polymer Poly(ethylenoxid) ist.

**[0010]** Unlösliche Stoffteilchen, die zur Verwendung in der vorliegenden Ausführungsform geeignet sind, schließen Liposome, Nanoteilchen, Nanosphären und Nanokapseln ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Beispielsweise können Liposome, die ein säurelabiles oder enzymlabiles lösliches Arzneimittel umschließen, wie etwa ein proteinhaltiges Hormon (z. B. Calcitonin), ein Antigen, ein Peptid oder andere Arzneimittel, die andernfalls eine Verabreichung per Injektion erfordern, wie etwa Erythropoietin, innerhalb eines Polymers verteilt werden, um eine lösliche, im Magen verbleibende Arzneimitteldosierungsform der vorliegenden Erfindung zu bilden. In dieser Hinsicht weist die lösliche, im Magen verbleibende Arzneimitteldosierungsform die zusätzlichen vorteilhaften Eigenschaften auf, die mit der Verwendung von Vesikeln zusammenhängen. Derartige vorteilhafte Eigenschaften umfassen den Schutz von Arzneimitteln gegen die zersetzende Umgebung des GI-Trakts, das Überwinden einer zu hohen Arzneimittel-Freisetzungs-geschwindigkeit aufgrund hoher Arzneimittellöslichkeit oder das gezielte Verabreichen von Arzneimitteln an bestimmte Bereiche innerhalb des GI-Trakts, wie etwa den Peyer-Plaques.

**[0011]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung eine orale Arzneimitteldosierungsform mit gesteuerter Freisetzung zum Verabreichen eines darmlöslich drapierten Arzneimittels in den Magen, den Zwölffingerdarm und den oberen Dünndarm eines Patienten zur Verfügung, wobei die Dosierungsform folgendes umfasst: eine Mehrzahl von festen Teilchen des darmlöslich drapierten Arzneimittels, verteilt in einem Polymer, das (i) durch Imbibition von Wasser aus Magenfluid dimensional unbeschränkt quillt, um die Teilchengröße so zu erhöhen, dass das gastrische Zurückhalten im Magen des Patienten, bei dem der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, unterstützt wird, das (ii) sich allmählich während einer Zeitdauer von Stunden zersetzt, wobei die Zersetzung bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnt, und das (iii) das darmlöslich drapierte Arzneimittel in den Magen, Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm des Patienten als Ergebnis der Zersetzung mit einer der Zeitdauer entsprechenden Geschwindigkeit verabreicht; wobei die Teilchen, gemessen vor dem Aufquellen, eine Größe von 3 bis 13 mm als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen aufweisen; und wobei das Polymer Poly(ethylenoxid) ist. Die „darmlöslich drapierten“ unlöslichen Stoffteilchen, die für die Verwendung in der vorliegenden Ausführungsform geeignet sind, umfassen feste Teilchen, die Granulierungen eines ausgewählten Arzneimittels mit einem Mittel sind, das zur Verzögerung der Auflösung der Körnchen dient, bis sie die saure Umgebung des Magens verlassen haben. Derartige

„darmlöslich dragierte“ Mittel schließen Methacrylsäure-Copolymere vom Typ A, B oder C, die von Rohm Tech, Inc. (Malden, Massachusetts) käuflich erhältlich sind, und Celluloseacetatphthalatlatex-Dispersionen auf Wasserbasis, die von Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Tennessee) käuflich erhältlich sind, ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0012]** Weitere Merkmale, Ziele und Vorteile der Erfindung und ihrer bevorzugten Ausführungsformen werden aus der nun folgenden detaillierten Beschreibung ersichtlich.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0013]** Fig. 1 veranschaulicht die Zersetzung eines Pellets bzw. Mikrodragees von 4 mm, das 80% Bariumsulfat<sup>®</sup> in Benecel MP843 (Hydroxypropylmethylcellulose) enthält.

**[0014]** Fig. 2 veranschaulicht die Zersetzung eines Pellets von 4 mm, das 70% Bariumsulfat in Polyox<sup>®</sup> Koagulans (Poly(ethylenoxid)), MG  $5 \times 10^6$ , enthält.

**[0015]** Fig. 3 beschreibt das Aufquellen und die Zersetzung eines Pellets von 4 mm, das 70% Bariumsulfat in Polyox<sup>®</sup> Koagulans (Poly(ethylenoxid)) in einem stimulierten Magenfluid bei 37°C enthält.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG UND BEVORZUGTER AUSFÜHRUNGSFORMEN

**[0016]** Die Durchgangszeit durch den Gastrointestinal-Trakt beschränkt oft die Menge des Arzneimittels, die zur Absorption an ihrer wirksamsten Absorptionsstelle oder für die lokale Aktivität in einem Abschnitt des GI-Trakts verfügbar ist. Letzteres trifft vor allem zu, wenn die Absorptionsstelle hoch oben im GI-Trakt liegt, beispielsweise, wenn die erforderliche Behandlung im Magen angesiedelt ist, wie oft bei Magengeschwüren der Fall ist. Wenn sich die Löslichkeit des Arzneimittels verringert, wird die für die Arzneimittelauflösung erforderliche Zeit weniger adäquat und dadurch wird die Durchgangszeit zu einem bedeutenden Faktor, der in die wirksame Arzneimittelverabreichung eingreift. Um dem entgegenzuwirken, wird die orale Verabreichung schwerlöslicher Arzneimittel häufig, oft mehrmals pro Tag, vorgenommen. Außerdem können schwerlösliche oder fast unlösliche Arzneimittel aufgrund ihrer Unlöslichkeit nicht einfach durch Lösungs-Diffusions- oder membrangesteuerte Verabreichungssysteme verabreicht werden.

**[0017]** Um diese Probleme zu lösen, sind die löslichen, im Magen verbleibenden Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung entwickelt worden. Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind bei der kontinuierlichen gesteuerten Verabreichung von Arzneimitteln wirksam, die in Magenfluid langsam oder schwerlöslich sind und die entweder lokal innerhalb des Gastrointestinal-Trakts oder systemisch durch Absorption in den Kreislauf über die Magen-Darm-Schleimhaut wirken können. Außerdem sind die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung nützlich für die Abgabe von Arzneimitteln, die in Vesikeln wie etwa Liposomen, Nanoteilchen, Protenoid-Mikrosphären, Pharmakosomen, usw. inkorporiert sind. Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind auch nützlich bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die gekörnt oder mit darmlöslich dragiertem Material überzogen sind, so dass sie die saure Umgebung des Magens verlassen, bevor sie sich auflösen können und für die Absorption verfügbar werden. Auf diese Art und Weise sind die Arzneimittel vor Säure und Enzymen während der Durchgangszeit durch den Magen geschützt, so dass sie im oberen Teil des Dünndarms intakt, aber aufgrund der Dosierungsform dennoch gesteuert ankommen. Als solche bestehen die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung im Allgemeinen aus einem Arzneimittel oder alternativ entweder aus einem Arzneimittel, das in einem schützenden Vesikel inkorporiert ist oder von einem darmlöslichen Überzug geschützt wird, in Kombination mit einem löslichen Polymer, das bei Kontakt mit dem Magenfluid des Magens aufquillt.

**[0018]** Sehr wichtig ist, dass die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung zu einer Geschwindigkeit der Arzneimittelfreisetzung führen, die unabhängig von der Menge des vorhandenen Wassers oder Magenfluids über einem Minimalvolumen von einigen wenigen Kubikzentimetern ist. Diese Eigenschaft der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ist sehr nützlich bei Arzneimitteln, die schwerlöslich sind, da die Menge des Arzneimittels, die sich auflöst (und daher für die Absorption verfügbar wird) mit dem Volumen des vorhandenen Fluids zusammenhängt. Leider schwankt dieses Fluidvolumen von einem Patienten zum anderen und außerdem bei jedem Patienten zu unterschiedlichen Tageszeiten sehr. Daher ermöglichen die offenbarten Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung eine gleichmäßigere und vorhersagbare Absorption des inkorporierten Arzneimittels. Diese Eigenschaft ist insbesondere wichtig für schlecht lösliche Arzneimittel wie etwa Phenytoin und Carbamazepin, die bei Epilepsie angewendete krampflösende Arzneimittel sind und für welche aufgrund der großen Schwankungen bei der Arzneimittelabsorption von einem Patienten zum anderen Ärzte ihre

Patienten nun individuell titrieren müssen, um die geeignete (d. h. sichere und wirksame) Therapie zu finden. In dieser Hinsicht sind die Dosierungsformen der Erfindung nützlich für eine beständigere Verabreichung schwerlöslicher Arzneimittel, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, d. h. die toxische Dosis nicht viel höher ist als die wirksame Dosis.

**[0019]** Die Geschwindigkeit, mit der das Arzneimittel oder alternativ das Arzneimittel entweder in einem schützenden Vesikel oder mit einer darmlöslichen Dragierung in den Gastrointestinal-Trakt freigesetzt wird, hängt zum großen Teil von der Geschwindigkeit ab, mit der sich das Polymer zersetzt. Das in den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung verwendete Polymer sollte sich mit allzu hoher Geschwindigkeit weder zersetzen noch das Arzneimittel freisetzen, damit keine Arzneimittel-Überdosis vorliegt oder bewirkt wird, dass das Arzneimittel den Gastrointestinal-Trakt zu schnell (d. h. in weniger als etwa vier Stunden) passiert, noch sollte sich das Polymer so langsam zersetzen, dass zu wenig von dem Arzneimittel freigesetzt wird, um die gewünschte Therapie zu erzielen. Daher werden zur Verwendung in den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung Polymere mit einer Zersetzungsfähigkeit ausgewählt, die eine Freisetzungsgeschwindigkeit erlaubt, welche die erforderliche Pharmakokinetik während einer gewünschten Zeitdauer erzielt.

**[0020]** Für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Polymere besitzen die Eigenschaft, als Ergebnis einer Imbibition von Wasser aus dem Magenfluid aufzuquellen und sich allmählich über eine Zeitdauer von Stunden zu zersetzen. Da sich die Zersetzung des Polymers aus der Interaktion von Fluid mit der Oberfläche der Dosierungsform ergibt, beginnt die Zersetzung gleichzeitig mit dem Aufquellvorgang. Der Satz „die bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnende Zersetzung“, wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf jene Zersetzung, die sich aus dem Kontakt des Magenfluids mit der Oberfläche der jenem Fluid ausgesetzten Dosierungsform ergibt. Während das Aufquellen und die Zersetzung zur gleichen Zeit auftreten, sollte die Geschwindigkeit zum Erreichen des maximalen Aufquellens höher sein als die Geschwindigkeit, mit der sich die Dosierungsform vollständig zersetzt. Mehr im Besonderen sollte das Aufquellen mit einer Geschwindigkeit erfolgen, die hoch genug ist, damit die Teilchen im Magen zurückbehalten werden können, während die Zersetzung mit einer Geschwindigkeit erfolgen sollte, welche dafür sorgt, dass die gewünschte Dosierung des Arzneimittels abgegeben wird.

**[0021]** Der Begriff „Arzneimittel“ wird vorliegend so verwendet, dass er sich auf jede Chemikalie bezieht, die eine biochemische Reaktion hervorruft, wenn sie auf einen Menschen oder ein Tier angewendet wird. Das Arzneimittel kann als Substrat oder Produkt einer biochemischen Reaktion agieren, oder das Arzneimittel kann mit einem Zellenrezeptor interagieren und eine physiologische Reaktion hervorrufen, oder das Arzneimittel kann sich an einen Rezeptor binden und ihn vor dem Hervorrufen einer physiologischen Reaktion blockieren. Der Begriff „Antigen“, wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf ein Arzneimittel, das eine Immunreaktion bewirkt. Außerdem bezieht sich der Begriff „schwerlöslich“, wie er hier verwendet wird, auf ein Arzneimittel mit einer (in Wasser bei 37°C gemessenen) Löslichkeit im Bereich von 0,001 Gew.-% bis etwa 2 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,001 Gew.-% bis 0,5 Gew.-%. Der Begriff „löslich“, wie er vorliegend verwendet wird, bezieht sich auf ein Arzneimittel mit einer (in Wasser bei 37°C gemessenen) Löslichkeit im Bereich von 2 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-%, mehr bevorzugt 2 Gew.-% bis 5 Gew.-%. Der Begriff „Vesikel“, wie er hier verwendet wird, betrifft eine kleine (gewöhnlich 0,01 bis 1,0 mm), gewöhnlich kugelförmige, membrangebundene Struktur, die entweder lipoides oder wässriges Material oder beides enthalten oder daraus zusammengesetzt sein kann. Geeignete Vesikel umfassen Liposome, Nanoteilchen, Nanosphären, Nanokapseln und aus Aminosäuren zusammengesetzte Mikrosphären, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0022]** Der Begriff „gespeister Modus“, wie er vorliegend verwendet wird, bezeichnet einen Zustand, der typischerweise bei einem Patienten durch das Vorhandensein von Nahrung im Magen herbeigeführt wird, wobei die Nahrung zwei Signale auslöst, nämlich eines, das von der Magendehnung herrühren soll und ein anderes, das ein auf der Nahrung im Magen basierendes chemisches Signal ist. Es wurde festgestellt, dass, sobald der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, größere Teilchen für längere Zeit im Magen zurückbehalten wurden als kleinere Teilchen. Daher wird der gespeiste Modus typischerweise bei einem Patienten durch das Vorhandensein von Nahrung im Magen herbeigeführt.

**[0023]** Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind besonders nützlich für die Abgabe von Arzneimitteln direkt in den Magen während einer längeren Zeitdauer, beispielsweise, wenn das Arzneimittel vorzugsweise dort absorbiert wird (z. B. Ci-profloracin), oder zum Vorsehen von kontinuierlicher, rein örtlicher (nicht-systemischer) Wirkung, beispielsweise, wenn das Arzneimittel Calciumcarbonat ist und das, wenn es in den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung inkorporiert ist, zu einem nicht-systemischen Antazidum mit gesteuerter Freigabe wird. Die Dosierungsformen sind auch nützlich zur kontinuierlichen Abgabe von Arzneimitteln in den Magen, die nur in jenem Teil des Gastrointestinal-Trakts löslich sind. Beispielsweise sind die

Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung nützlich für die Abgabe von Calciumcarbonat, wenn es als Ernährungsergänzung zur Verhinderung von Osteoporose verwendet werden soll. Dieses Arzneimittel ist nur im Magen löslich, was daher rührt, dass nur in jenem Teil des Gastrointestinal-Trakts Säure vorhanden ist. Mit herkömmlichen Dosierungsformen ist die Verweilzeit des abgegebenen Mittels im Magen gewöhnlich auf nur etwa 20 bis 40 Minuten beschränkt, was wiederum zu einer Calciumverfügbarkeit von nur etwa 15 bis 30% führt. Infolgedessen werden allgemein extrem große Dosierungsformen (2,5 Gramm) verwendet, die für Patienten schwierig zu schlucken sind. Im Gegensatz hierzu sorgen die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung durch Vorsehen einer gesteuerten Abgabe über etwa 6 bis 8 Stunden plus einer Zurückbehaltung im Magen von etwa 6 bis 8 Stunden für eine vollständigere Bioverfügbarkeit elementaren Calciums aus dem verabreichten Arzneimittel, d. h. Calciumcarbonat. Dies führt zu einer größeren Wahrscheinlichkeit, dass Patienten die vorgesehene Dosis erhalten, und vermeidet auch die Notwendigkeit unpraktisch großer Dosierungsformen.

**[0024]** Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind auch nützlich für das Verabreichen von Arzneimitteln zur Behandlung lokaler Störungen des Magens, wie etwa jenen, die bei der Radikalbekämpfung von *Helicobacter pylori* aus dem Unterschleimhautgewebe des Magens wirksam sind, zur Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, zur Behandlung von Gastritis und Oesophagitis und zur Senkung des Risikos von Magenkarzinomen. Die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung sind insbesondere nützlich für die vorstehenden Indikationen, da sie eine verbesserte Zurückbehaltung im Magen und eine verlängerte Freisetzung vorsehen. Arzneimittel, die unter Verwendung der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung zur Radikalbekämpfung von *H. pylori* verabreicht werden können, umfassen Bismutsalze, wie beispielsweise Bismutsubsalicylat und Bismutcitrat; Antibiotika, wie beispielsweise Amoxicillin, Tetracyclin, Chlorithromycin und Thiamphenicol; Metronidazol; und Magensäure senkende Mittel, wie beispielsweise Omeprazol, Ranitidin, Cimetidin und Famotidin, ebenso wie Kombinationen solcher Arzneimittel, sind aber nicht darauf beschränkt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Dreifachkombination aus Bismutsubsalicylat, Thiamphenicol und Omeprazol unter Verwendung der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung zur Radikalbekämpfung von *H. pylori* verabreicht.

**[0025]** Arzneimittel, die aus den im Magen verbleibenden Dosierungsformen der Erfindung mit gesteuerter Abgabe abgegeben werden, baden den Magen, den Zwölffingerdarm und den oberen Teil des Dünndarms viele Stunden lang. Diese Stellen, insbesondere der obere Dünndarm, sind für viele Arzneimittel die Stellen mit der wirksamsten Absorption. Infolgedessen erlauben die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung eine ausreichend erhöhte Absorption, so dass Arzneimittel, die andernfalls eine Injektion erfordern, für eine orale Verabreichung wirksam gemacht werden können. Derartige Arzneimittel umfassen Vancomycin, Gentamycin und Cefoxitin, sind aber nicht darauf beschränkt. Außerdem gestatten die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung durch ein ständiges Zuführen des Arzneimittels an seine wirksamste Absorptionsstelle einen effizienteren oralen Einsatz von Peptid- und Proteinarzneimitteln, wie beispielsweise Calcitonin, Erythropoietin, Vasopressin, Insulin, Heparin mit niedrigem Molekulargewicht, Proteaseinhibitoren und luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH)-Analoge.

**[0026]** Da die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung das Arzneimittel mittels einer ununterbrochenen Abgabe anstelle der mit herkömmlichen Dosierungsformen zusammenhängenden schubweisen Eingangs-Abgabe zur Verfügung stellen, ergeben sich zwei besonders bedeutsame Vorteile aus ihrem Gebrauch: (1) eine Verringerung der Nebenwirkungen des bzw. der Arzneimittel(s); und (2) die Fähigkeit, eine Behandlung mit einer weniger häufigen Verabreichung des bzw. der eingesetzten Arzneimittel durchzuführen. Wenn beispielsweise das schwerlösliche Arzneimittel Nifedipin, ein zur Behandlung arteriellen Hypertonie verabreichter Calciumblocker, in einer herkömmlichen Dosierungsform verabreicht wird, wird es zur Zeit täglich dreimal gegeben, um Nebenwirkungen wie eine Reflextachykardie zu vermeiden. Bei Verwendung der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung kann die Anzahl der täglichen Dosen auf eine verringert werden. Beispiele anderer schwerlöslicher Arzneimittel, die unter Verwendung der hier offenbarten Dosierungsformen vorteilhaft verabreicht werden können, umfassen folgende: Acyclovir, Alprazolam, Phenytoin, Carbamazepin, Ranitidin, Cimetidin, Famotidin, Cozapin, Nizatidin, Omeprazol, Gemfibrozil, Lovastatin, Nitrofurantoin, Cyclosporin und Flouxitin, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0027]** Wie vorstehend erwähnt wurde, sind die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung besonders nützlich zur Verabreichung schwerlöslicher Arzneimittel. In einer anderen Ausführungsform jedoch können die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, um ein in einem schützenden Vesikel enthaltendes Arzneimittel zu verabreichen. In dieser Ausführungsform kann das Arzneimittel ein schwerlösliches Arzneimittel oder alternativ ein lösliches Arzneimittel sein, das schwerlöslich oder unlöslich gemacht wird, wenn es in die schützenden Vesikel inkorporiert wird. Geeignete Vesikel umfassen Liposome, Nanoteilchen, Nanosphären, Nanokapseln und aus Aminosäuren zusammengesetzte Mikrosphären, sind aber nicht darauf

beschränkt.

**[0028]** Durch Inkorporieren eines Arzneimittels in einem schützenden Vesikel oder einer darmlöslichen Dragierung in die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung, werden die Vorteile des Verbleibens im Magen und die allmähliche Freisetzung in den GI-Trakt mit den vorteilhaften Eigenschaften des Vesikels oder der darmlöslichen Dragierung kombiniert. Mit der Verwendung derartiger Mittel zusammenhängende vorteilhafte Eigenschaften umfassen beispielsweise das Schützen des Arzneimittels vor der schädlichen Umgebung des GI-Trakts (d. h. zersetzenden Enzymen und niedrigem pH), das Verbessern der Arzneimittelabsorption und/oder das Verändern der Arzneimittellöslichkeit. In diesem Kontext wird das Arzneimittel in Kombination mit einem der beiden Mittel beständig und allmählich von dem im Magen verbleibenden System freigesetzt, um den Zwölffingerdarm und den Dünndarm auf verlängerte Art und Weise zu baden, die durch die Geschwindigkeit, mit der sich das Polymer zersetzt, bestimmt wird. Außerdem ist in diesem Kontext weniger von dem Arzneimittel erforderlich, um eine therapeutische Wirksamkeit zu erreichen, da weniger Arzneimittel als Ergebnis der Zersetzung innerhalb des Magens verloren geht. Sobald das durch die Verwendung eines Vesikels oder einer darmlöslichen Dragierung stabilisierte Arzneimittel freigesetzt wird, und aufgrund der Nähe innerhalb des GI-Trakts, steht es schneller für eine Absorption durch den Darm zur Verfügung.

**[0029]** Außerdem kann das verwendete Vesikel ausgewählt werden, um die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels durch Umgehen der Leber und direktes Einbringen des Arzneimittels in das lymphatische System zu verbessern. Beispielsweise sind die Peyer-Plaques Bereiche, die annähernd 25% des GI-Trakts auskleiden und als Absorptionsstellen für das lymphatische System fungieren. Es wurde gezeigt, dass Vesikel wie etwa Liposome bevorzugt von Peyer-Plaques aufgenommen werden. Durch Inkorporieren eines mit einem Antigen verbundenen Liposoms in die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ist eine gesteuerte und kontinuierliche Abgabe des Antigens an das Lymphsystem über eine Zeitdauer von mehreren Stunden als Ergebnis der bevorzugten Absorption des Liposoms durch die Peyer-Plaques möglich. Außerdem bietet das Liposom einen weiteren Schutz des Arzneimittels ab dem Zeitpunkt, an dem es die Dosierungsform verlässt, bis es die Absorptionsstelle erreicht. Durch eine Abgabe des Antigens auf diese Weise besteht keine Notwendigkeit mehr, große Mengen des Antigens aufzunehmen, um zersetzende Magensäure und proteolytische Enzyme zu vermeiden. Verfahren zur Zubereitung liposom-verkapselter Arzneimittelsysteme sind Fachleuten bekannt und werden von ihnen angewendet. Eine allgemeine Erörterung, die eine ausführliche Bibliographie über Liposome und Verfahren zu ihrer Zubereitung einschließt, ist in „Liposomes, A Practical Approach“, R. R. C New, Hrsg., 1990, zu finden.

**[0030]** Weitere Beispiele derartiger Vesikel umfassen Mikroteilchensysteme, für die Nanoteilchen und Proteinoid- und Aminosäuren-Mikrosphären und Pharmakosome Beispiele sind. Zum Beispiel umfassen Nanoteilchen Nanosphären und Nanokapseln. Die matrixähnliche Struktur der Nanosphäre erlaubt es, dass das Arzneimittel entweder in der Matrix enthalten ist oder außen dragiert ist. Nanokapseln haben eine Hülle aus polymerem Material, und wie bei den Nanosphären kann das Arzneimittel entweder in der Hülle enthalten oder außen dragiert sein. Polymere, die zur Zubereitung der Nanoteilchen verwendet werden können, umfassen Polyacrylamid, Poly(alkylmethacrylate), Poly(alkylcyanoacrylate), Polyglutaraldehyd, Poly(lactidcoglycolid) und Albumin, sind aber nicht darauf beschränkt. Zu Einzelheiten betreffend die Zubereitung von Nanoteilchen siehe z. B. Allemann, E., u. a., Drug-Loaded Nanoparticles – Preparation Methods and Drug Targeting Issues, Eur. J. Pharm. Biopharm., 39(5): 173–191, 193.

**[0031]** Durch Inkorporieren von Arzneimitteln oder Arzneimittel enthaltender Vesikel in die Dosierungsformen der Erfindung können Makromoleküle wie etwa Peptide, Proteine, Immunglobuline und Polynucleotide, die zur Zeit durch Injektion verabreicht werden, oral abgegeben werden, um therapeutische Wirkungen zu erzielen. Außerdem können Bakterien oder inaktivierte Viren zum Hervorrufen einer immunologischen Reaktion in Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ausgeführt werden, um eine wirksame Anwendungsmethode für Schluckimpfungen zu erreichen. Beispiele für Arzneimittel, die vorteilhaft in ein schützendes Vesikel inkorporiert werden können, sind Antigene, wie sie durch Kohlenhydrate, Lipide, proteinhaltige Stoffe und inaktivierte Viren als Beispiele angegeben sind. Derartige Antigene werden mit dem Vesikel kombiniert und über die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung oral verabreicht, um eine Immunreaktion herbeizuführen.

**[0032]** Wie vorstehend bemerkt wurde, ist es nicht notwendig, dass das Arzneimittel schwerlöslich ist, wenn schützende Vesikel verwendet werden. Daher sind die Dosierungsformen der Erfindung auf Arzneimittel mit höherer Löslichkeit anwendbar, da die Geschwindigkeit, mit der sich das Arzneimittel auflöst, aufgrund des Vesikels verzögert wird, wenn es mit der Dosierungsform verbunden ist. Wenn sich die Dosierungsform zersetzt, wird das das Arzneimittel enthaltende Vesikel in den GI-Trakt freigesetzt und kann die Eingeweide passieren. Als Ergebnis hiervon wird eine größere Menge Arzneimittel für eine längere Zeitdauer im Magen behalten als

vergleichsweise bei der Verabreichung von entweder dem Arzneimittel allein oder dem Arzneimittel in dem Vesikel bei fehlender Dosierungsform.

**[0033]** Das/die festen Arzneimittel, Arzneimittel/Vesikel oder Arzneimittel/darmlösliche Dragierung werden in einem Polymer verteilt, das die vorstehend beschriebenen Eigenschaften und Merkmale besitzt. Das verwendete Polymer ist ein Poly(ethylenoxid)-Polymer. Die Hydrophilie und Wasserquellbarkeit des Polymers bewirken, dass die Arzneimittelpolymereteilchen größenmäßig aufquellen, wenn das Wasser der Magenhöhle in das Teilchen aufgenommen wird. Kurz nachdem das Aufquellen ausgelöst wurde, beginnen sich die Außenflächen des Teilchens zu zersetzen. Sobald die Zersetzung beginnt und während sie fortschreitet, werden das/die Arzneimittel, Arzneimittel/Vesikel oder Arzneimittel/darmlösliche Dragierung in den Magen freigesetzt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Teilchen hängt hauptsächlich von der Geschwindigkeit ab, mit der sich das Polymer zersetzt, die wiederum mit der Art des verwendeten Polymers, dem Molekulargewicht des Polymers, der Teilchengröße und dem Oberflächenbereich und dem Verhältnis des/der Arzneimittel, Arzneimittel/Vesikel oder Arzneimittel/darmlöslichen Dragierung zum Polymer, die auch als die Arzneimittelkonzentration in dem Teilchen ausgedrückt werden kann, zusammenhängt. Da sich diese Polymere mit einer allmählichen Geschwindigkeit im Magenfluid zersetzen, verkleinern sich die Teilchen in der Korrelation typischerweise während des gesamten Abschnitts der beabsichtigten Dosierungsdauer, nachdem sie zuerst auf eine maximale Größe aufgequollen sind.

**[0034]** All die Polymere von Poly(ethylenoxid) mit unterschiedlichem Molekulargewicht mit geeigneten Eigenschaften, wie vorstehend bemerkt, können zur Zubereitung der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Vorliegend wird Poly(ethylenoxid) verwendet, um ein lineares Polymer unsubstituierten Ethylenoxids zu bezeichnen. Das Molekulargewicht der Poly(ethylenoxid)-Polymere kann von etwa  $9 \times 10^5$  bis etwa  $8 \times 10^6$  reichen. Ein Poly(ethylenoxid)-Polymer mit bevorzugtem Molekulargewicht liegt bei etwa  $5 \times 10^6$  und ist von Union Carbide Corporation Specialty Chemicals (Danbury, Connecticut) unter der Bezeichnung SENTRY® POLYOX® wasserlösliche Harze, NF-Grad (National Formulary – Nationale Formelsammlung) WSR Koagulans käuflich erhältlich. Es hat die Viskosität einer 1%-igen Lösung bei 25°C von etwa 4500 bis 7500 centipoise.

**[0035]** Die Arzneimittel/Polymermischung liegt in Form einer Mehrzahl von Teilchen vor. Das feste Arzneimittel wird vorzugsweise homogen in dem Polymer verteilt, obwohl dies nicht so sein muss. Das Gewichtsverhältnis von Arzneimittel zu Polymer in der Mischung oder Dispersion beträgt normalerweise etwa 2 : 3 bis 9 : 1, vorzugsweise etwa 3 : 2 bis 9 : 1 und am meisten bevorzugt etwa 4 : 1 bis 9 : 1. Die Teilchen sind zylindrisch oder kugelig, vorzugsweise zylindrisch, geformt, aber können auch in der Form weniger regelmäßiger Körnchen vorliegen.

**[0036]** Die gequollenen Teilchen haben eine Größe, die ihr Verbleiben im Magen fördert, wenn sich der Patient im gespeisten Modus befindet (d. h. Vorhandensein von Nahrung). Diese liegt normalerweise im Bereich von etwa 2 bis etwa 22 mm, bevorzugt etwa 8 bis etwa 18 mm (gemessen als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder als größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen), kann aber größer sein. Da die Teilchen in 2 bis etwa 4 Stunden typischerweise auf das Doppelte ihres ursprünglichen Durchmessers aufquellen, liegt die Anfangsteilchen-größe gewöhnlich im Bereich von etwa 3 bis 11 mm, vorzugsweise etwa 4 bis 10 mm. Da die Teilchen sich allmählich während der Dosierungsdauer zersetzen, verringert sich ihr gequollenes Volumen während der Dosierungsdauer.

**[0037]** Die Teilchen können durch herkömmliche Techniken in eine Füllmasse zur Einnahme geformt werden. Beispielsweise können die Teilchen als „hartgefüllte Kapsel“ oder „weich-elastische Kapsel“ unter Verwendung bekannter Verkapselungsvorgänge und -materialien verkapselt werden. Das Verkapselungsmaterial sollte in Magenfluid schnell löslich sein, so dass die Teilchen rasch im Magen verteilt werden, nachdem die Kapsel eingenommen wurde. Jede Dosiseinheit, ob Kapsel oder Tablette, enthält vorzugsweise Teilchen einer Größe, die im gequollenen Zustand das Potenzial zum Verbleiben im Magen steigert. Hinsichtlich der Anzahl der Teilchen pro Dosiseinheit liegt eine nützliche Menge zur Hinzufügung zur einer Kapsel der Größe 0 bei 2 bis 5 kugelförmigen oder zylindrischen Pellets mit einem Durchmesser von 3 bis 7 mm und 4 bis 11 mm Länge. Die Kapsel der Größe 0 kann 3 dieser Pellets von 6,5 mm Länge, 2 von 10 mm Länge, 4 von 5 mm Länge oder 5 von 4 mm Länge enthalten. Idealerweise besteht die Dosierungsform aus einer Gelatinekapsel der Größe 0, die 2 zylindrische Pellets von etwa 6,6 mm Durchmesser und etwa 10,2 mm Länge enthält.

**[0038]** Die Teilchenarzneimittel-/Polymermischung kann durch eine Anzahl von Misch- und Zerkleinerungstechniken erfolgen, wobei das Schlussteilchen durch eines der beiden folgenden Verfahren hergestellt wird:

- (1) Direkte Kompression unter Verwendung von halbkugeligen Stanzen und Gesenken mit mehrfachen



Hohlräumen, die von der Elizabeth Carbide Die Company, Inc., McKeesport, Pennsylvania erhältlich sind. Die Stanzen und Gesenke werden in eine geeignete Drehtabletlierpresse, wie etwa die Elizabeth Hata einseitige Hata Autopressmaschine mit entweder 15, 18 oder 22 Stationen eingepasst, die von der Elizabeth Hata International, Inc., North Huntingdon, Pennsylvania, erhältlich ist.

(2) Spritzgießen oder Pressformen unter Verwendung geeigneter Formen, die in eine Pressvorrichtung eingepasst werden, wie sie von der Cincinnati Milacron, Plastics Machinery Division, Batavia, Ohio, erhältlich ist.

**[0039]** Wenn direktes Pressen als Herstellungsvorgang zur Herstellung von Pellets verwendet wird, kann die Hinzufügung von Gleitmitteln hilfreich sein und sie sind auch oft wichtig, um ein „Deckeln“ des Teilchens zu verhindern, wenn der Druck weggenommen wird. Dies wird zunehmend wichtiger, da kleinere Kugeln oder Teilchen hergestellt werden. Nützliche Mittel umfassen Magnesiumstearat (in einer Konzentration im Pulvergemisch von 0,25 Gew.-% bis 5 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5 Gew.-%) und hydriertes Pflanzenöl (etwa 1 Gew.-% bis 5 Gew.-%, vorzugsweise etwa 1 Gew.-%). Hydriertes Pflanzenöl ist eine Substanz der National Formulary (NF), die hydrierte und gereinigte Triglyceride von Stearin- und Palminsäuren enthält.

**[0040]** Alternativ kann das Deckeln mit niedrigeren Konzentrationen der Gleitmittel oder anderer Arzneistoffträger beseitigt werden, wenn eine Einheitsgröße zwischen einer Sphäre bzw. Kugel und einem richtigen Zylinder gewählt wird. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die Einheit ein Zylinder mit konvexen anstatt flachen Enden ist. Daher ist eine andere Ausführungsform der Erfindung eine Mehrzahl von Pellets anstatt von Sphären, die entweder gestreckte oder abgeplattete Sphäroiden oder Zylinder von annähernd gleichen Dimensionen sind. Das bedeutet, dass der Durchmesser des kreisförmigen Querschnitts der Länge der für den Abschnitt normalen Achse angenähert, aber nicht gleich ist. Wie bei den andernorts beschriebenen Sphärendurchmessern beträgt diese Dimension etwa 3 bis etwa 11 mm und vorzugsweise etwa 4 bis etwa 10 mm.

**[0041]** Die Dosis von Arzneimitteln herkömmlicher Medikationsformen wird in Begriffen von Arzneimittelkonzentration und Verabreichungshäufigkeit spezifiziert. Im Gegensatz hierzu wird, da die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ein Arzneimittel durch kontinuierliches gesteuertes Freisetzen abgeben, eine in den offenbaren Systemen verwendete Medikationsdosis durch die Arzneimittelfreisetzungsgeschwindigkeit und durch die Dauer der Freisetzung spezifiziert. Das Systemmerkmal der kontinuierlichen, gesteuerten Abgabe erlaubt (a) eine Verringerung der Arzneimittelnebenwirkungen, da dem Patienten nur die benötigte Menge gegeben wird, und (b) eine Verringerung der Anzahl der Verabreichungen pro Tag.

**[0042]** Unterschiedliche Arzneimittel weisen unterschiedliche biologische Halbwertszeiten auf, die ihre erforderliche Verabreichungshäufigkeit (einmal täglich, viermal täglich, etc.) bestimmen. Daher ist, wenn zwei oder mehr Arzneimittel zusammen in einer herkömmlichen Medikationseinheit verabreicht werden, oft ein ungünstiger Kompromiss erforderlich, was zu einer Unterdosierung des einen Arzneimittels und einer Überdosierung des anderen führt. Einer der Vorteile der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass sie zur Verabreichung mehrerer Arzneimittel verwendet werden können, ohne solche Kompromisse erforderlich zu machen. Beispielsweise ist in einer alternativen Ausführungsform eine Mehrzahl von Arzneimittel enthaltenden sphärischen, spheroidal oder zylindrisch geformten Teilchen vorgesehen, wobei einige der Teilchen eine erste Arzneimittel/Polymer-Zusammensetzung enthalten, die so entworfen ist, dass sie das erste Arzneimittel mit dessen idealer Geschwindigkeit und Dauer (Dosis) freisetzt, während andere Teilchen eine zweite Arzneimittel/Polymer-Zusammensetzung enthalten, die so entworfen ist, dass sie das zweite Arzneimittel mit dessen idealer Geschwindigkeit und Dauer freisetzt. In dieser Ausführungsform können die Polymere oder Polymer-Molekulargewichtswerte, die für jedes der Arzneimittel verwendet werden, gleich oder verschieden sein. Die Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit der verschiedenen Arzneimittel kann auch durch Kombinieren unterschiedlicher Zahlen von jedem der Arzneimittel/Polymer-Teilchen in einer gemeinsamen Dosierungsform wie beispielsweise einer Kapsel erreicht werden. Wenn beispielsweise zwei Arzneimittel in einer aus fünf Teilchen bestehenden Kapsel kombiniert sind, würden drei Teilchen das eine Arzneimittel enthalten und die anderen beiden Teilchen würden das andere Arzneimittel enthalten.

**[0043]** Des Weiteren stellt die Erfindung Dosierungsformen separater Teilchen zur Verfügung, von denen jedes Polymere enthält, die sich mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten zersetzen. Als Ergebnis hiervon erreichen die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung eine Mehrzahl von Arzneimittelabgabegeschwindigkeiten. Beispielsweise kann die Dosierungsform drei Teilchen umfassen, wobei das erste und das zweite ein quellbares Polymer enthalten, das sich zersetzt und Arzneimittel über eine Zeitdauer von 4 Stunden abgibt, und das dritte ein quellbares Polymer enthält, das sich zersetzt und Arzneimittel über eine Zeitdauer von 8 Stunden abgibt. In dieser Hinsicht können erforderliche Zersetzungsgeschwindigkeiten durch das Kombinieren von Polymeren unterschiedlicher Zersetzungsgeschwindigkeiten in einem einzigen Teilchen erreicht werden.

**[0044]** Beispiele von auf der Erfindung basierenden Arzneimittelkombinationsprodukten umfassen Angiotensin konvertierendes Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) plus Diuretika, sind aber nicht darauf beschränkt. Spezielle Beispiele solcher Inhibitoren sind Captopril oder Enalapril, und Beispiele für Diuretika schließen Triampterin und Hydrochlorthiazid ein. Alternativ kann eines dieser Diuretika vorteilhaft in Kombination mit einem adrenergischen Betablocker wie etwa Propanolol, Timolol und Metoprolol verwendet werden.

**[0045]** Diese besonderen Kombinationen sind nützlich in der Herz-Kreislauf-Medizin und bieten den Vorteil niedrigerer Kosten gegenüber der getrennten Verabreichung der unterschiedlichen Arzneimittel plus den besonderen Vorteil verringerter Nebenwirkungen und gesteigerter Bereitschaft des Patienten zur Mitarbeit. Beispielsweise ist gezeigt worden, dass kleine Dosen eines Diuretikums plus kleine Dosen entweder eines ACE-Inhibitors oder eines Betablockers den zusätzlichen Effekt der Senkung des Blutdrucks ohne die zusätzlichen Nebenwirkungen der beiden zusammen bieten.

**[0046]** Außerdem stellt die Erfindung Dosierungsformen separater Teilchen zur Verfügung, von denen einige Polymere umfassen, welche aufquellen, aber sich nicht zersetzen, und einige Polymere umfassen, die aufquellen und sich zersetzen (mit entweder denselben oder unterschiedlichen Zersetzungsgeschwindigkeiten). Als Ergebnis hiervon erzielen die Dosierungsformen eine Mehrzahl von Abgabegeschwindigkeiten. Beispielsweise kann die Dosierungsform drei Teilchen umfassen, wobei das erste ein quellbares Polymer enthält, das Arzneimittel über eine Zeitdauer von 8 Stunden abgibt, das zweite ein quellbares/zersetzbares Polymer enthält, das sich zersetzt und Arzneimittel über eine Zeitdauer von 4 Stunden abgibt, und das dritte ein quellbares/zersetzbares Polymer enthält, das sich zersetzt und Arzneimittel über eine Zeitdauer von 6 Stunden abgibt. In diesem Beispiel kann die Dosierungsform ein, zwei oder drei unterschiedliche Arzneimittel enthalten.

**[0047]** Des Weiteren können Arzneimittel, die ansonsten chemisch unverträglich sind, wenn sie zusammen zubereitet werden, gleichzeitig über getrennte quellbare Teilchen, die in einer einzigen Dosierungsform enthalten sind, verabreicht werden. Beispielsweise kann die Unverträglichkeit von Aspirin und Prednisolon mit einer Dosierungsform überwunden werden, die ein erstes quellbares Teilchen mit dem einen Arzneimittel und ein zweites quellbares Teilchen mit dem anderen enthält. Auf diese Art und Weise sind nun das Verbleiben im Magen und die gleichzeitige Abgabe einer großen Zahl verschiedener Arzneimittel möglich.

**[0048]** Die Erfindung wird detaillierter mittels bestimmter Beispiele beschrieben. Die folgenden Beispiele werden zu Erläuterungszwecken dargeboten und sollen die Erfindung weder auf irgendeine Weise beschränken noch sie definieren. Einige der in den Beispielen beschriebenen Dosierungsformen wurden unter Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose als Polymer hergestellt. Diese fallen außerhalb des Rahmens der Erfindung, werden aber zu Referenzzwecken hinzugefügt.

#### A. Beispiel 1

**[0049]** Vier Pellets von 4 mm, die jeweils angenähert 90 mg wiegen, werden aus Bariumsulfat, einem unlöslichen Mittel, und einem der in Tabelle 1 aufgeführten Polymere unter Verwendung einer 4 mm Stanze und eines Gesenks und einer manuellen Pelletpresse hergestellt.

**[0050]** Jedes Pellet wird unmittelbar vor der Platzierung in gerührtes Magenfluid, das so modifiziert wurde, dass es Pepsin ausschließt, bei 37°C gewogen. Zu bestimmten Zeitpunkten werden die Pellets aus dem Magenfluid entfernt und in eine Petrischale zum Trocknen gelegt. Sobald sie trocken ist, wird die übrige Polymer-Arzneimittel-Mischung sorgfältig aus der Petrischale gekratzt und gewogen. Die Differenz zwischen dem End- und Anfangsgewicht soll die Menge an Bariumsulfat/Polymer darstellen, die durch Zersetzung verloren gegangen ist.

Tabelle 1. Auf Zersetzungseigenschaften getestete Polymere

Polymer	Chemische Bezeichnung	Bariumsulfatfüllung
Benecel MP843	Hydroxypropylmethylcellulose	80%
Metolose 4000	Hydroxypropylmethylcellulose	70%
Polyox Koagulans	Poly(ethylenoxid)	80%
Polyox N-80	Poly(ethylenoxid)	60%

**[0051]** Die Zersetzungsgeschwindigkeiten für die Bariumsulfat/Benecel® (Hydroxypropylmethylcellulose)-Pellets und die Bariumsulfat/Polyox® (Polyethylenoxid)-Pellets sind graphisch in den **Fig. 1** bzw. **2** dargestellt. Beide Polymere zersetzten sich allmählich über die Zeitdauer von 8 Stunden hinweg, in der die Analyse durchgeführt wurde.

#### B. Beispiel 2

**[0052]** Drei Pellets von 4 mm, die jeweils angenähert 122 mg wiegen, werden aus Bariumsulfat (als Beispiel für ein unlösliches Arzneimittel) und einem der in Tabelle 2 aufgeführten Polymere unter Verwendung einer 4 mm Stanze und eines Gesenks in einer manuellen Pelletpresse hergestellt.

Tabelle 2. Auf Quell- und Zersetzungseigenschaften getestete Polymere

Polymer	Chemische Bezeichnung	Barum-	Andere
sulfatfüllung			
Benecel MP843	Hydroxypropylmethylcellulose	80%	mittl. Viskosität
Benecel MP824	Hydroxypropylmethylcellulose	85%	hohe Viskosität
Metolose 4000	Hydroxypropylmethylcellulose	70%	mittl. Viskosität
Polyox N-750	Poly(ethylenoxid)	15%	MG 300.000
Polyox Koagulans	Poly(ethylenoxid)	80%	MG 5.000.000
Polyox 303	Poly(ethylenoxid)	80%	MG 7.000.000

**[0053]** Jedes Pellet wird (der Länge und Breite nach) unmittelbar vor der Platzierung in gerührtes Magenfluid (das so modifiziert wurde, dass es Pepsin ausschließt) bei 37°C gewogen. Sofort nach dem Aussetzen in das modifizierte Magenfluid werden die Pellets zum Zeitpunkt Stunde Null gemessen. Die Pellets werden erneut bei Stunde 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 gemessen. Jede Dimension wird für jeden Zeitpunkt gemittelt und die Quellgeschwindigkeit wird durch Berechnen des prozentualen Wachstums in jeder Dimension im Vergleich zu den Dimensionen zum Zeitpunkt Null bestimmt. Bei allen Pellets wurde festgestellt, dass sie während der Beobachtungszeitdauer aufquellen. Als Beispiel ist die Quell- und Zersetzungsgeschwindigkeit für Bariumsulfat in Polyox® Koagulans graphisch in **Fig. 3** gezeigt.

#### C. Beispiel 3

**[0054]** Dieses Beispiel veranschaulicht die bei der Herstellung der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung beteiligten Schritte.

**[0055]** Ein Ansatz von zwei Kilogramm wird zubereitet, indem zunächst 1592 g Acyclovir mit 398 g Polyethylenoxid und 5 g Magnesiumstearat vermischt werden. Diese Mischung wird in einen Acht-Quart-Doppeltrommelmischer (Patterson-Kelly Company, East Stroudsburg, PA) eingebracht und fünf Minuten lang mischgetrocknet.

**[0056]** Die mischgetrocknete Mischung wird dann einem Vorkomprimierungsschritt unter Verwendung eines Walzenverdichters, Modell TF-Mini (Vector Corporation, Marion, IA) unterzogen. Die entstehenden Presslinge werden unter Verwendung einer CoMil, Mühlen-Modell 197-S (Quadro Engineering, Waterloo, ON, Kanada) trockengemahlen. Weitere 5 g Magnesiumstearat werden mit der gemahlenen Granulierung gemischt und dann drei Minuten lang in einem Doppeltrommelmischer mischgetrocknet.

**[0057]** Die wie vorstehend beschrieben zubereitete trockene Granulierung wird unter Verwendung einer Einzelstation-Tablettenpresse, Modell F 4 (F. J. Stokes Corporation, Philadelphia, PA), die mit sechs Millimeter Standard-Schalen-Werkzeugbestückung (Natoli Engineering, Chesterfield, MO) ausgestattet ist, direkt zu zylindrischen Tabletten verpresst (6 mm Durchmesser × 6 mm Höhe).

**[0058]** Dann werden die Tabletten in hartschalige Gelatinekapseln der Größe 0 gefüllt, und zwar drei Tabletten pro Kapsel, wobei eine automatische Kapselfüllmaschine verwendet wird, die mit (einer) Standard-Tablettenzuführung(en), Modell GKF 400 (Robert Bosch, Minneapolis, MN) ausgestattet ist.

**[0059]** Es wird festgestellt, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit von Acyclovir aus den Tabletten enthaltenen Kapseln, wie sie über eine Zeitdauer von 8 Stunden in simuliertem Magenfluid bei 37°C bestimmt wurde, bis zu dem Zeitpunkt, an dem 90% des Gesamtgehalts abgegeben sind, was bei annähernd 6 Stunden erfolgt, relativ konstant ist.

#### D. Beispiel 4

**[0060]** Substanzen für klinische Versuche werden wie in Beispiel 3 beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme, dass die Pellets die folgende Zusammensetzung aufweisen: 40% Bariumsulfat, 59,75% Polyethylenoxid und 0,25% Magnesiumstearat. Das Bariumsulfat ermöglicht die Sichtbarmachung der Position der Pellets im Gastrointestinal-Trakt der menschlichen Patienten durch Röntgen während des Verlaufs der Studie.

**[0061]** Zehn normalen menschlichen Patienten, die den Auswahlkriterien entsprechen, wird eine Gelatinekapsel der Größe 0 verabreicht, die drei zylindrische Pellets der vorgenannten Zusammensetzung von 6 mm (Durchmesser) × 6 mm (Länge) enthalten, und zwar direkt nach einer Standardmahlzeit, die zu 30% aus Fett besteht. Dadurch treten die Patienten in den gespeisten Modus ein, während sich die eingenommene Kapsel auflöst, was ermöglicht, dass die Pellets rasch auf annähernd ihre doppelte Anfangsgröße aufquellen.

**[0062]** Das Fortschreiten der Pellets durch den Gastrointestinal-Trakt in jedem Patienten wird durch Röntgen bei 2, 4, 6, 8 und 10 Stunden nach der Einnahme überwacht. Die erhaltenen Resultate stützen die Schlussfolgerung, dass das orale Verabreichungssystem in den Mägen menschlicher Patienten während einer Zeitdauer zurückbehalten wird, die durchschnittlich sechs bis acht Stunden umfasst.

#### E. Beispiel 5

**[0063]** Dieses Beispiel beschreibt Vesikel, die das Anti-AIDS-Arzneimittel Zidovudin (AZT) enthalten, die im klinischen Gebrauch kontinuierlich durch die Dosierungsform der Erfindung zugeführt wird. Die kontinuierliche gesteuerte Abgabe der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ermöglicht eine Reduzierung der sehr starken Nebenwirkungen des Arzneimittels. Außerdem gestatten die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung eine Therapie mit einer weniger häufigen Verabreichung, indem sie Probleme, die sich aus der kurzen Halbwertszeit des Medikaments ergeben, größtenteils überwinden. Die Einbringung dieses Arzneimittels in Vesikel, wie beispielsweise Liposome, fördert die gezielte Verabreichung an Organe, in denen sich Makrophagen stark konzentrieren, d. h. Bereiche mit einem hohen Niveau an HIV-Infektion, aber keine Bereiche, die von dem Arzneimittel erreicht werden, wenn es durch herkömmliche Dosierungsformen verabreicht wird.

**[0064]** 200 mg einer Mischung aus Eilecithin, Cholesterin und Phosphatidylglycerol im Molverhältnis 0,9 : 1,0 : 0,1 werden zu 100 ml eines organischen Lösungsmittels zugegeben, das aus Chloroform und Methanol im Verhältnis 2 : 1 besteht. Diese Lipidlösung wird in einem Drehverdampfer mit einem Vakuum während einer Zeitdauer zu Trockenheit verdampft, welche genügt, um den Schwund allen Chloroforms zu sichern. Der Rückstand wird dann in 100 ml Ether aufgelöst. 200 mg Zidovudin werden in 50 ml destilliertem Wasser aufgelöst

und die Lösung wird auf 55°C erhitzt. Die Etherlösung wird unter die Oberfläche der warmen wässrigen Lösung mit einer ungefähren Menge von 0,1 ml pro Minute unter Verwendung einer 22 g-Injektionskanüle injiziert. Die gebildeten Liposome werden durch Zentrifugieren aufgefangen, mit destilliertem Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Die Konzentration von Zidovudin in den Liposomen wird durch eine Analyse nach der Zerstörung einer gewogenen Probe durch Einwirkung eines organischen Lösungsmittels bestimmt.

**[0065]** Eine ausreichende Menge so zubereiteter und analysierter Liposome wird einem Polyethylenoxid-Polymer (Polyox 301) zugegeben, so dass das Verhältnis von Zidovudin zum Polymer 4 : 1 beträgt. Nach dem Vermischen in einem Doppeltrommelmischer wird die Mischung zu zylindrischen Pellets von 6 mm (Durchmesser) × 6 mm (Höhe) für die Einbringung in die Dosierungsform der Erfindung, wie sie in Beispiel 3 beschrieben ist, komprimiert.

#### F. Beispiel 6

**[0066]** Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung einer Dosierungsform, die ein darmlöslich dragiertes Arzneimittel enthält.

**[0067]** Die Dosierungsform wird wie in Beispiel 3 beschrieben zubereitet, mit der Ausnahme, dass das Arzneimittel Calcitonin ist und das Arzneimittel wird vor dem ersten Mischen mit dem Polymer und Gleitmittel vorbehandelt. Bei dem Vorbehandlungsprozess werden die Arzneimittelkristalle mit einem darmlöslichen Film mit einem Methacrylsäure-Copolymeren unter Verwendung eines Bottom-Spray-Fluidbetts, Modell GPCG-1, dragiert und zwar mit einem Wursterschen HS-Verarbeitungseinsatz (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ). Die Arzneimittelkristalle mit darmlöslicher Filmdragierung werden wie in Beispiel 3 beschrieben weiter verarbeitet.

**[0068]** Die darmlösliche Dragierung schützt das Calcitonin vor der Zersetzung, die sich aus der Wirkung eines niedrigen pH und von Magenenzym ergibt. Dadurch sehen die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung eine kontinuierliche, gesteuerte Abgabe von unzersetztem Calcitonin über eine Zeitdauer von mehreren Stunden an den oberen Teil des Dünndarms vor, nämlich jene Stelle, wo sich die darmlösliche Dragierung auflöst und damit auch der Ort, wo sich das Calcitonin auflöst, und die Stelle der wirksamsten Absorption dieses Makromoleküls. Dieser Schutz und diese verbesserte Absorption ermöglicht die wirksame orale Verabreichung eines Arzneimittels, das andernfalls eine Verabreichung per Injektion erfordert.

#### G. Beispiel 7

**[0069]** Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung einer im Magen verbleibenden Dosierungsform, welche die gesteuerte Abgabe von zwei Arzneimitteln ab einer täglich einmaligen Verabreichung vorsieht, und zwar jedes mit seiner eigenen Geschwindigkeit für die therapeutische Wirksamkeit.

**[0070]** Der effiziente Umgang mit einer Reihe von Krankheitsumständen macht oft den gleichzeitigen Einsatz von zwei Arzneimitteln erforderlich. Beispielsweise erfordert die erfolgreiche Behandlung von arterieller Hypertonie oft die Verabreichung sowohl eines Calciumkanalblockers wie auch eines Diuretikums. Bis heute ist ein Kombinationsprodukt, d. h. ein einziges Produkt mit mehr als einem Hauptarzneimittel, mit diesen Arzneimitteln aufgrund ihrer stark unterschiedlichen biologischen Halbwertszeiten, was wiederum zu unterschiedlichen Erfordernissen hinsichtlich der Häufigkeit ihrer Verabreichung geführt hat, nicht möglich gewesen. Daher würde die richtige Therapie mit dem einen Arzneimittel entweder zu einer Über- oder einer Unterdosierung bei dem anderen führen.

**[0071]** Die Mehrfachteilchen-Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung stellen eine Lösung für dieses Problem zur Verfügung. Mehr im Besonderen gestatten die Mehrfachteilchen-Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Pellets verschiedener Polymere für jedes abzugebende Arzneimittel, wodurch sie Freisetzungsgeschwindigkeiten und Freisetzungsdauern ermöglichen, die unterschiedlich, aber für jedes abzugebende Arzneimittel optimal sind. Alternativ kann dieses Ziel erreicht werden, indem unterschiedliche Polymer-Molekulargewichtswerte oder unterschiedliche Arzneimittelfüllungsfaktoren oder Kombinationen davon eingesetzt werden.

**[0072]** In diesem Beispiel werden zwei sehr schwerlösliche Arzneimittel, Nifedipin (ein Calciumblocker) und Triamterin (ein Diuretikum) in der Dosierungsform mit einem polymeren Pellet für jedes Arzneimittel kombiniert, wobei beide Pellets in einer einzigen Gelatine kapsel der Größe 0 enthalten sind. Ein Pellet enthält 90 mg Nifedipin und 210 mg Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 2.000.000; das andere Pellet enthält dagegen 150 mg Triamterin und 150 mg Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 5.000.000. Wenn diese

Dosierungsform bei 37°C in ein künstliches Magenfluid platziert wird, setzt es beide Arzneimittel gesteuert frei, so dass 90% jedes Arzneimittels binnen acht Stunden zugeführt werden.

### Patentansprüche

1. Orale Arzneimitteldosierungsform mit gesteuerter Freisetzung zum Verabreichen eines schwerlöslichen Arzneimittels in den Magen, den Zwölffingerdarm und den oberen Dünndarm eines Patienten, wobei die Arzneimitteldosierungsform folgendes umfasst: eine Mehrzahl von festen Teilchen des Arzneimittels, verteilt in einem Polymer, das (i) durch Imbibition von Wasser aus Magenfluid dimensional unbeschränkt quillt, um die Teilchengröße auf ein Level zu erhöhen, welches das gastrische Zurückhalten im Magen des Patienten, bei dem der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, unterstützt, das (ii) sich allmählich während einer Zeitdauer von Stunden zersetzt, wobei die Zersetzung bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnt, und das (iii) das Arzneimittel in den Magen, Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm des Patienten als Ergebnis der Zersetzung mit einer der Zeitdauer entsprechenden Geschwindigkeit verabreicht; wobei die Teilchen, gemessen vor dem Aufquellen, eine Größe von 3 bis 13 mm als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen aufweisen; und wobei das Polymer Poly(ethylenoxid) ist.
2. Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform in Form einer Tablette oder Kapsel vorliegt, die die festen Teilchen vor deren Verdauung umhüllt und sich dann bei Kontakt mit dem Magenfluid auflöst, so dass sich die festen Teilchen im Magen verteilen.
3. Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das Poly(ethylenoxid) ein Molekulargewicht zwischen etwa  $9 \times 10^5$  kD und  $8 \times 10^6$  kD aufweist.
4. Dosierungsform nach Anspruch 3, wobei das Poly(ethylenoxid) ein Molekulargewicht zwischen etwa  $1 \times 10^6$  kD und  $7 \times 10^6$  kD aufweist.
5. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel ausgewählt wird aus Nifedipin, Acyclovir, Alprazolam, Phenytoin, Carbamazepin, Ranitidin, Cimetidin, Famotidin, Clozapin, Nizatidin, Omeprazol, Gemfibrozil, Lovastatin und Nitrofurantoin.
6. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Arzneimittel ein Helicobacter pylori-Eradikant ist.
7. Dosierungsform nach Anspruch 6, wobei der Eradikant ausgewählt wird aus Bismutsubsalicylat, Bismut-citrat, Amoxicillin, Tetracyclin, Chlorithromycin, Thiamphenicol, Metronidazol, Omeprazol, Ranitidin, Cimetidin, Famotidin und Kombinationen davon.
8. Dosierungsform nach Anspruch 6 oder 7, wobei der Eradikant Bismutsubsalicylat ist.
9. Dosierungsform nach Anspruch 8, wobei die gesteuerte Zeitdauer etwa 6 bis 8 Stunden beträgt und die Dosis des Bismutsubsalicylats 200–800 mg beträgt.
10. Dosierungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die festen Teilchen vor dem Aufquellen an ihrer maximalen Ausdehnung etwa 7–11 mm lang sind.
11. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die festen Teilchen vor dem Aufquellen einen Durchmesser von etwa 3–10 mm haben.
12. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die festen Teilchen vor dem Aufquellen einen Durchmesser von etwa 5–7 mm haben.
13. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Dosierungsform eine Kapsel der Größe 0 ist, die Teilchen einen Durchmesser von etwa 5–7 mm haben und ihre Anzahl etwa 2–3 in einer Kapsel beträgt.
14. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel in Kombination mit einem Vesikel verwendet wird.
15. Dosierungsform nach Anspruch 14, wobei das Vesikel aus Liposomen, Nanoteilchen, Pharmakosomen

und Protenoid- oder Aminosäure-Mikrosphären ausgewählt ist.

16. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die festen Teilchen aus Teilchen, die ein erstes Arzneimittel umfassen, und Teilchen, die ein zweites Arzneimittel umfassen, bestehen.

17. Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel Calciumcarbonat ist; und wobei das gastrische Zurückhalten im Magen und die Zersetzungszeit der festen Teilchen eine im Wesentlichen vollständige Auflösung des Arzneimittels in der sauren Umgebung des Magens sicherstellen.

18. Orale Arzneimitteldosierungsform mit gesteuerter Freisetzung zum Verabreichen eines ein Arzneimittel enthaltenden Vesikels in den Magen, den Zwölffingerdarm und die Darmbereiche eines Patienten, welche Peyer-Plaques enthalten, wobei die Dosierungsform folgendes umfasst: eine Mehrzahl von festen Teilchen des ein Arzneimittel enthaltenden Vesikels, verteilt in einem Polymer, das (i) durch Imbibition von Wasser aus Magenfluid dimensional unbeschränkt quillt, um die Teilchengröße auf ein Level zu erhöhen, welches das gastrische Zurückhalten im Magen des Patienten, bei dem der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, unterstützt, das (ii) sich allmählich während einer Zeitdauer von Stunden zersetzt, wobei die Zersetzung bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnt, und welches (iii) das das Arzneimittel enthaltende Vesikel in den Magen, Zwölffingerdarm und Darmbereich des Patienten, die Peyer-Plaques enthalten, als Ergebnis der Zersetzung mit einer der Zeitdauer entsprechenden Geschwindigkeit verabreicht; wobei die Teilchen, gemessen vor dem Aufquellen, eine Größe von 3 bis 13 mm als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen aufweisen; und wobei das Polymer Poly(ethylenoxid) ist.

19. Dosierungsform nach Anspruch 18, wobei das Arzneimittel löslich ist, aber schwerlöslich gemacht wird, wenn es in dem Vesikel enthalten ist.

20. Dosierungsform nach Anspruch 18, wobei das Vesikel aus einem Liposom, einem Nanoteilchen, einer Nanosphäre und einer Nanokapsel ausgewählt ist.

21. Orale Arzneimitteldosierungsform mit gesteuerter Freisetzung zum Verabreichen eines darmlöslich dragierten Arzneimittels in den Magen, den Zwölffingerdarm und den oberen Dünndarm eines Patienten, wobei die Dosierungsform folgendes umfasst: eine Mehrzahl von festen Teilchen des darmlöslich dragierten Arzneimittels, verteilt in einem Polymer, das (i) durch Imbibition von Wasser aus Magenfluid dimensional unbeschränkt quillt, um die Teilchengröße auf ein Level zu erhöhen, welches das gastrische Zurückhalten im Magen des Patienten, bei dem der gespeiste Modus herbeigeführt wurde, unterstützt, das (ii) sich allmählich während einer Zeitdauer von Stunden zersetzt, wobei die Zersetzung bei Kontakt mit dem Magenfluid beginnt, und das (iii) das darmlöslich dragierte Arzneimittel in den Magen, Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm des Patienten als Ergebnis der Zersetzung mit einer der Zeitdauer entsprechenden Geschwindigkeit verabreicht; wobei die Teilchen, gemessen vor dem Aufquellen, eine Größe von 3 bis 13 mm als Durchmesser für kugelförmige Teilchen oder größte Ausdehnung für unregelmäßig geformte Teilchen aufweisen; und wobei das Polymer Poly(ethylenoxid) ist.

22. Dosierungsform nach Anspruch 21, wobei das Arzneimittel löslich ist, aber schwerlöslich gemacht wird, wenn es darmlöslich dragiert ist.

23. Dosierungsform nach Anspruch 21, wobei die darmlösliche Dragierung aus Methacrylsäure-Copolymer und auf Wasser basierenden Dispersionen von Celluloseacetatphthalatlatex ausgewählt ist.

24. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die festen Teilchen aus einem ersten Arzneimittel, das in einem ersten Poly(ethylenoxid)-quellbaren/zersetzbaren Polymer verteilt ist, und einem zweiten Arzneimittel, das in einem zweiten Poly(ethylenoxid)-quellbaren/zersetzbaren Polymer verteilt ist, bestehen, wobei das erste Poly(ethylenoxid)-quellbare und das zweite Poly(ethylenoxid)-quellbare Polymer unterschiedliche Zersetzungsgeschwindigkeiten aufweisen.

25. Dosierungsform nach Anspruch 24, wobei das erste Arzneimittel chemisch nicht mit dem zweiten Arzneimittel kompatibel ist.

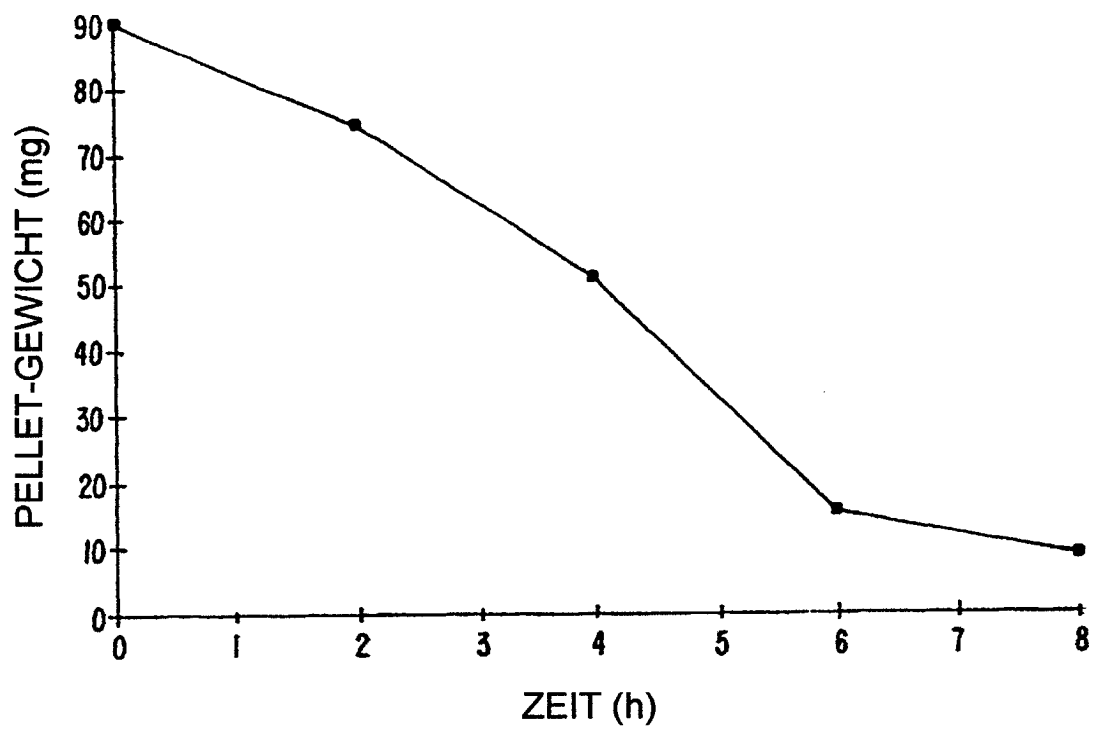
26. Dosierungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung bei einem Behandlungsverfahren des menschlichen oder tierischen Körpers durch eine Therapie.

27. Verwendung einer Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 bei der Herstellung eines Me-

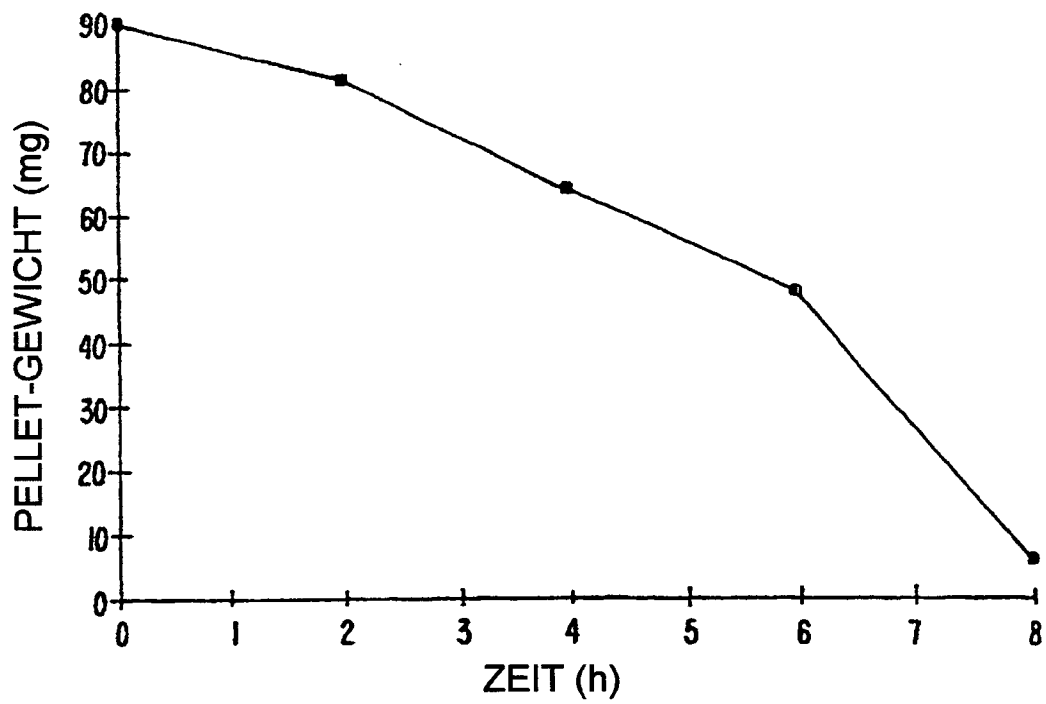
dikaments zur Eradikation von *Helicobacter pylori*.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

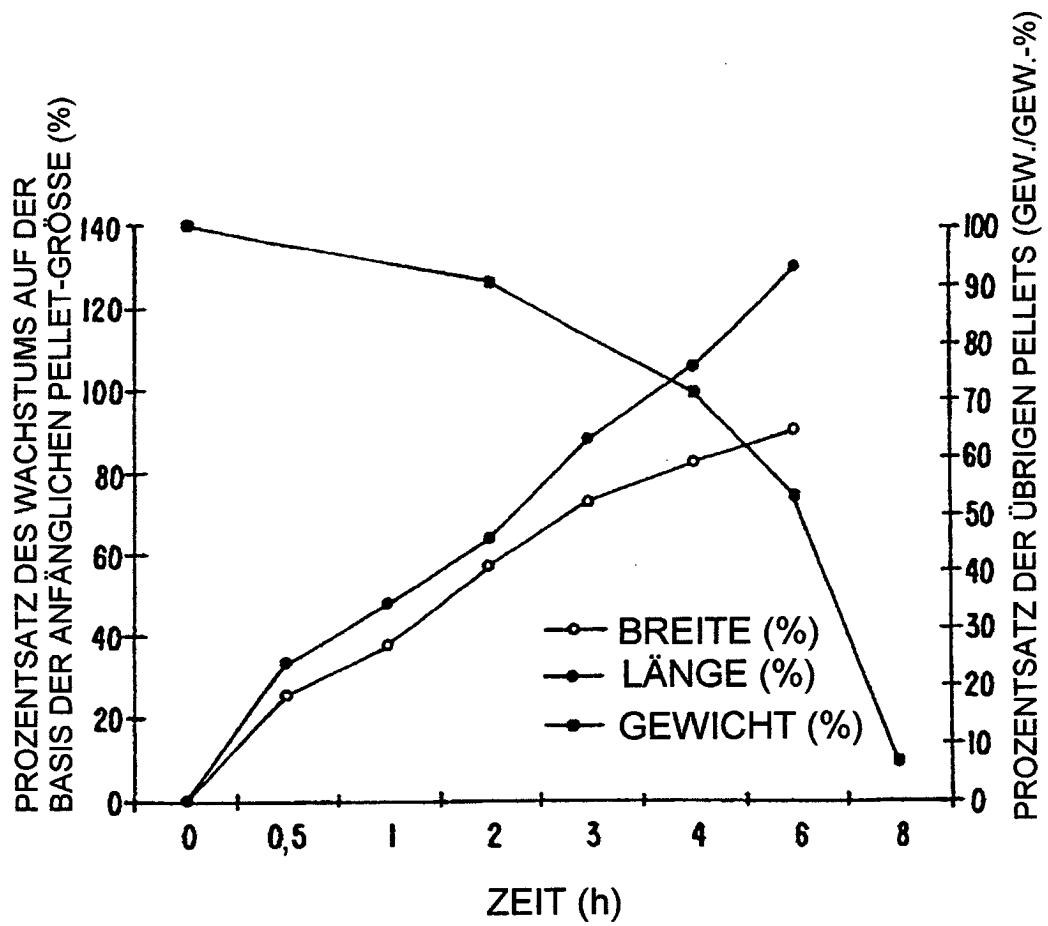




**FIG. 1.**



*FIG. 2.*



**FIG. 3.**