



①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 677 447 A5

⑤1 Int. Cl.⁵: A 61 K 9/24
A 61 J 3/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 1241/88

②2 Anmeldungsdatum: 30.03.1988

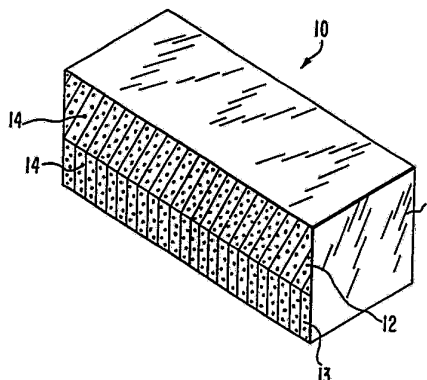
③0 Priorität(en): 06.04.1987 US 034971

②4 Patent erteilt: 31.05.1991

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 31.05.1991⑦3 Inhaber:
Alza Corporation, Palo Alto/CA (US)⑦2 Erfinder:
Edgren, David Emil, El Granada/CA (US)
Magruder, Judy A., Mt. View/CA (US)
Bhatti, Gurdish Kaur, Fremont/CA (US)⑦4 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤4 Bilaminierte Systeme zur Abgabe eines Arzneimittels.

⑤7 Es wird eine bilaminierte Dosierungsform (10) angegeben, die wenigstens 30 Gew.-% Celluloseäther, eine erste Schicht (12) und eine zweite Schicht (13), wobei jede Schicht eine unterschiedliche Celluloseätherformulierung aufweist und ein Arzneimittel (14) in wenigstens einer der Schichten (12, 13) umfasst.



Beschreibung

Die Erfindung betrifft bilaminierte Systeme zur Abgabe eines Arzneimittels an einer Anwendungsumgebung, die in den Patentansprüchen 1, 10, 15 und 18 definiert sind.

Einen Celluloseäther enthaltende Dosierungsformen, die häufig in Gestalt einer gepressten Einzel-schichttablette hergestellt werden, sind auf dem Gebiet der pharmazeutischen Arzneimittelabgabe bekannt. Beispielsweise sind Dosierungsformen, die den Celluloseäther Hydroxypropylmethylcellulose enthalten in den US-PS 3 870 790, 4 140 755, 4 167 588, 4 226 849, 4 259 314, 4 357 469, 4 369 172, 4 389 393 und 4 540 566 angegeben.

Während die aus dem Stand der Technik bekannten Dosierungsformen den Celluloseäther Hydroxypropylmethylcellulose zur Herstellung der Dosierungsform verwenden, ergeben sich mit den bisher bekannten Dosierungsformen verbundene wesentliche Nachteile. Beispielsweise ist die mechanische Integrität einiger Dosierungsformen nach dem Stand der Technik häufig unzureichend, um sowohl eine andauernde als auch eine geregelte Freigabe des Arzneimittels über einen langen Zeitraum zu ergeben.

Die bisher bekannten Dosierungsformen liefern häufig unzureichende mechanische Integrität, d.h. die Fähigkeit, in einer sich bewegenden Fluidumgebung, wie beispielsweise der Magen-Darmtrakt, zusammenzubleiben, ohne vorzeitiges Aufbrechen und vorzeitige Freigabe des gesamten Arzneimittels. Die oben erwähnten erwünschten Eigenschaften treten nicht bei den bisher bekannten Dosierungsformen auf, die erheblichem Zerfall in weniger als 8 Stunden in einer flüssigen Anwendungsumgebung unterliegen.

Ein anderer mit den Dosierungsformen nach dem Stand der Technik verbundener Nachteil besteht darin, dass die Dosierungsformen häufig ein unerwünschtes variables und schwierig reproduzierbares Freigabegeschwindigkeitsmuster ergeben. Beispielsweise liefern bekannte Dosierungsformen, die eine kleine Menge eines Celluloseäthers enthalten, häufig dieses Verhalten, wie beispielsweise solche, die weniger als 5 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von mehr als 50 000 aufweisen und mit einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von viel weniger als 50 000 g je Mol vermischt sind. Die Anwesenheit des Polymeren von hohem Molekulargewicht in der Dosierungsform maskiert die Freigabeeigenschaften des Polymeren von niedrigem Molekulargewicht in der Dosierungsform, was zu einem unregelmässigen Freigabegeschwindigkeitsmuster führt, das schwierig von Dosierungsform zu Dosierungsform und von Ansatz zu Ansatz der Dosierungsformen zu reproduzieren ist.

Noch weitere mit den bekannten Dosierungsformen verbundene Nachteile bestehen darin, dass die Dosierungsform während ihrer Lagerfähigkeit eine unvorhersehbare Veränderung hinsichtlich ihrer Freigabegeschwindigkeitseigenschaften ergeben kann; die bekannte Dosierungsform gibt, wenn sie in einem in vitro Test geprüft wird, der praktisch die

in vivo Umgebung des Magen-Darmtraktes reproduziert, häufig das Arzneimittel mit einer grossen Freigabegeschwindigkeit in vivo anstatt in vitro frei, wobei dieser Unterschied auf einen vorzeitigen Zerfall der bekannten Dosierungsform zurückgeführt werden kann; und die bekannte Dosierungsform gibt in einer Umgebung mit hoher Scherung ihr Arzneimittel zu rasch frei, gewöhnlich in weniger als 6 Stunden, und ist daher nicht für verlängerte Freigabe geeignet.

Somit ist es im Hinblick auf die obigen Darlegungen von den Fachleuten auf dem Abgabebereich erwünscht, dass, wenn eine neue Dosierungsform auf dem medizinischen und pharmazeutischen Gebiet zur Abgabe schwierig abzugebender Arzneimittel, frei von bisher bekannten Schwierigkeiten, zur Verfügung gestellt wird, diese Dosierungsform eine bestimmte Anwendung hat und auch einen wertvollen Beitrag auf dem Abgabebereich liefert. Es ist ferner für die Fachleute auf dem Abgabebereich erwünscht, dass, wenn eine Dosierungsform zur Verfügung gestellt werden kann, die (a) zweckmässige Freigabegeschwindigkeit und mechanische Eigenschaften zur Abgabe eines Arzneimittels über einen verlängerten Zeitraum besitzt und die (b) unter wirtschaftlichen Kosten hergestellt werden kann, diese Dosierungsform einen positiven und praktischen Wert besitzt und auch einen Fortschritt auf dem pharmazeutischen Gebiet darstellt.

Folglich besteht eine derzeitige Aufgabe der Erfindung in der Bereitstellung einer neuen Dosierungsform für die geregelte Abgabe eines Arzneimittels an eine biologische Anwendungsumgebung, wobei die Dosierungsform eine Verbesserung und einen Fortschritt auf dem Abgabebereich darstellt.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in der Bereitstellung sowohl einer neuen als auch zweckmässigen Dosierungsform, welche die mit dem Stand der Technik verbundenen Schwierigkeiten beseitigt.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Dosierungsform, die eine erste Schicht und eine zweite Schicht aufweist, welche eine Celluloseäthermasse enthält, wobei wenigstens eine der Schichten ein Arzneimittel enthält.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Dosierungsform, die zur Abgabe einer Arzneimittelformulierung, die schwierig abzugeben ist, geeignet ist und nun durch die Dosierungsform der Erfindung bei einer sinnvollen therapeutischen Geschwindigkeit über einen verlängerten Zeitraum abgegeben werden kann.

Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Dosierungsform, die ein Arzneimittel aufweist, das unlöslich bis sehr löslich in einer wässrigen Flüssigkeit sein kann und das durch die Dosierungsform bei einer in vitro Freigabegeschwindigkeit, die der in vivo Freigabegeschwindigkeit parallel verläuft, abgegeben werden kann.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Dosierungsform, die an einen warmblütigen Wirt ein vollständiges pharmazeutisches geregeltes System, welches sehr lösliche

oder schwach lösliche Arzneimittel umfasst, bei einer geregelten und kontinuierlichen Geschwindigkeit während eines speziellen Zeitraums verabreicht, wobei deren Anwendung lediglich die Intervention bezüglich des Einsatzes und der möglichen Beendigung des Systems erfordert.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Dosierungsform zur Abgabe eines Arzneimittels in den Magen-Darmtrakt, die ein vorzeitiges Aufbrechen praktisch vermeidet und eine Veränderung ihrer Unversehrtheit mit einer Geschwindigkeit entsprechend der Freigabegeschwindigkeit des Arzneimittels über einen verlängerten Zeitraum von wenigstens 8 Stunden ein-
5 geht.

Andere Aufgaben, Merkmale, Aspekte und Vorteile der Erfindung ergeben sich den Fachleuten auf dem Abgabebereich aus der folgenden detaillierten Beschreibung im Zusammenhang mit den Zeichnungsfiguren und den beigefügten Ansprüchen.

Nachfolgend werden die Zeichnungen kurz beschrieben.

In den Zeichnungen, die nicht im Massstab gezeichnet sind, jedoch zur Erläuterung verschiedener Ausführungsformen der Erfindung dienen, geben
10

Fig. 1 eine Seitansicht einer erfindungsgemässen Dosierungsform, die zur oralen Verabreichung eines Arzneimittels an den Magen-Darmtrakt eines Rezipienten ausgebildet und geformt ist,

Fig. 2 eine geöffnete Ansicht der Dosierungsform von Fig. 1 durch 2-2 der Dosierungsform zur Erläuterung der Innenstruktur der Dosierungsform und
20

Fig. 3, 4, 5 und 6 Freigabemuster gegenüber der Zeit für Dosierungsformen der Erfindung wieder.

In den Zeichnungen und in der Beschreibung sind gleiche Teile in entsprechenden Figuren durch gleiche Bezugszeichen gekennzeichnet. Die an früherer Stelle in der Beschreibung und den Zeichnungen auftretenden Ausdrücke sowie deren Ausführungsformen sind anderswo in dieser Beschreibung näher gekennzeichnet.

Im folgenden wird auf die Zeichnungsfiguren im einzelnen Bezug genommen, die ein Beispiel für Dosierungsformen gemäss der Erfindung darstellen, wobei dieses Beispiel nicht begrenzend ist; ein Beispiel dieser Dosierungsform ist in Fig. 1 und Fig. 2 erläutert und wird mit 10 bezeichnet. In Fig. 1 umfasst die Dosierungsform 10 den Körper 11. Die Dosierungsform 10 kann in verschiedenen Grössen und Formen, die zum oralen Zutritt in den Magen-Darmtrakt eines Warmblüters geeignet sind, hergestellt werden. Beispielsweise kann die Dosierungsform 10 eine beliebige geeignete geometrische Form aufweisen, wie beispielsweise Ellipsoid, Bohnenform, Kreisform, rechtwinkelige Form, Kapselform und dergleichen.

In Fig. 2 ist die Dosierungsform 10 in geöffnetem Schnitt durch 2-2 der Fig. 1 ersichtlich. In Fig. 2 umfasst die Dosierungsform 10 den Körper 11, wobei der Körper 11 eine erste Schicht 12 und eine zweite Schicht 13 aufweist. Die erste Schicht 12 und die
30

zweite Schicht 13 sind miteinander laminiert und sie funktionieren gemeinsam als eine einzige Dosierungsform 10. Die Dosierungsform 10 umfasst wenigstens ein zuträgliches Arzneimittel 14, das in wenigstens einer, der ersten Schicht 12 oder der zweiten Schicht 13, vorliegt oder gegebenenfalls in beiden Schichten, sowohl der ersten Schicht 12 als auch der zweiten Schicht 13, vorliegt. Die Schicht 12 und Schicht 13 aufweisende Dosierungsform enthält eine nicht-toxische Celluloseäthermasse und gegebenenfalls andere pharmazeutisch annehmbare schichtbildende Bestandteile.

Die Dosierungsform 10 enthält 30 Gew.-% bis 90 Gew.-% einer Celluloseäthermasse, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungsform. In einer derzeit bevorzugten Ausführungsform umfasst die Celluloseäthermasse der Dosierungsform 10 wenigstens eine Hydroxypropylmethylcellulose und wenigstens eine Hydroxypropylcellulose. Die für den Zweck der Erfindung brauchbare Hydroxypropylmethylcellulose weist einen Hydroxypropoxylgehalt von 4 bis 12% und einen Methoxygehalt von 19 bis 24% auf, und die Hydroxypropylcellulose weist einen Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 16% auf. Beispielsweise umfasst eine zur Bildung der Dosierungsform 10 verwendbare Hydroxypropylmethylcellulose wenigstens ein Glied der Gruppe aus (a) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Polymerisationsgrad (DP) von etwa 50, einer Viskosität von etwa 3 mPa s einer 2%igen Lösung in Wasser, einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von etwa 9200; (b) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 100, einer Viskosität von 35 mPa s (cps), einem Zahlenmittel-Molekulargewicht (MW_n) von 19 600; (c) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 145, einer Viskosität von 100 cps, einem MW_n von 27 800; (d) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 460, einer Viskosität von 4000 cps, einem MW_n von 88 300; (e) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 690, einer Viskosität von 15 000 cps, einer MW_n von 132 500 und (f) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 1260, einer Viskosität von 100 000 cps und einem MW_n von 242 000.
35

Die für den Zweck der Erfindung verwendete Hydroxypropylcellulose ist ein nicht-ionischer Äther mit neutralem pH-Bereich und einem Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 16%, wobei spezifischere Hydroxypropylcellulosen einen Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 10%; einen Hydroxypropoxylgehalt von 10 bis 13% und einen Hydroxypropoxylgehalt von 13 bis 16% aufweisen. In der vorliegenden Beschreibung ist DP der Polymerisationsgrad, der die Zahl der im endgültigen Polymeren polymerisierten Monomeren angibt, und MW_n ist das Zahlenmittel-Molekulargewicht des Polymeren.

Andere Hydroxypropylmethylcelluloseäther, die zum Zweck der Herstellung der Dosierungsform 10 verwendet werden können, sind (g) eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 59, einer Viskosität von 6 und einem MW_n von 11 900 und (h) eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 860, einer Viskosität von 30 000 und einem
40
45
50
55
60
65

MW_n von 165 000. Die oben angegebenen Beispiele enthalten im allgemeinen eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem DP von 40 bis 1600, einer Viskosität von 2 bis 225 000 und einem MW_n von 9000 bis 307 200 und deren Gemische.

Die Schicht 12 der Dosierungsform 10 weist wenigstens eine Hydroxypropylmethylcellulose in einer Menge von wenigstens 30 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungsform 10, oder wenigstens 40 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht 12, auf. Die Schicht 13 der Dosierungsform 10 umfasst wenigstens eine Hydroxypropylcellulose in einer Menge von wenigstens 2 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungsform 10, oder etwa 10 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht 13. Schicht 12 und Schicht 13 können jeweils einen einzelnen Celluloseäther, ein Gemisch aus zwei Celluloseäthern, ein tertiäres Gemisch, das drei Celluloseäther aufweist und dergleichen enthalten.

Beispiele für Celluloseäthermassen, welche die Schicht 12 ausmachen, sind (a) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (b) eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 132 500; (c) eine Masse, die sowohl eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 9200 als auch eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 242 000 aufweist; (d) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 19 600 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (e) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 27 800 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (f) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 88 300 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (g) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 132 500 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (h) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 9200, eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 19 600 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (i) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 9200, eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 88 300 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist; (j) eine Masse, die eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 19 600, eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 27 800 und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist und dergleichen. Eine binäre Masse, die zwei Celluloseäther in einer derzeit bevorzugten Ausführungsform aufweist, umfasst 1 bis 99 Gew.-% eines Celluloseäthers und 99 bis 1 Gew.-% des anderen Celluloseäthers. Eine tertiäre Masse umfasst 1 bis 99 Gew.-% jedes Cellulo-

seäthers, wobei der Gesamtcelluloseäthergehalt bis zu 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht 12, beträgt.

Die Schicht 13 umfasst in einer derzeit bevorzugten Ausführungsform 2 bis 30 Gew.-% eines einzigen niedrig substituierten Hydroxypropylcelluloseäthers mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 16%. Die Schicht 13 umfasst in anderen bevorzugten Ausführungsformen (a) ein binäres Gemisch einer Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 10 Gew.-%, vermischt mit einer Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 13 bis 16 Gew.-%; (b) eine Masse, die eine Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 10 Gew.-%, vermischt mit einer Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von etwa 10 bis 13 Gew.-%, aufweist; (c) eine Masse, die eine Hydroxypropylcellulose und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 9200 aufweist; (d) eine Masse, die eine Hydroxypropylcellulose und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 19 600 aufweist; (e) eine Hydroxypropylcellulose und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von 27 800; (f) eine Masse, die eine Hydroxypropylcellulose und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 88 300 aufweist; (g) eine Masse, die eine Hydroxypropylcellulose und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 132 500 aufweist; (h) eine Masse, die eine Hydroxypropylcellulose und eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem MW_n von etwa 242 000 aufweist, und dergleichen.

Die Dosierungsform 10 enthält ein nützliches Arzneimittel 14. Das Arzneimittel 14 kann in Schicht 12 vorliegen; das Arzneimittel 14 kann in Schicht 13 vorliegen, und das Arzneimittel 14 kann sowohl in Schicht 12 als auch in Schicht 13 vorhanden sein. In der vorliegenden Beschreibung schliesst der Ausdruck «Arzneimittel» jede beliebige physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanz ein, die eine lokale oder systemische Wirkung in Lebewesen, einschliesslich warmblütige Säugetiere, Menschen und Primate; Vögel; Haus-, Sport- und Landwirtschaftstiere; Laboratoriumstiere; Fische, Reptilien und Zootiere erzeugt. Der hier verwendete Ausdruck «physiologisch» bezeichnet die Verabreichung eines Arzneimittels zur Erzeugung allgemein normaler Werte und Funktionen in warmblütigen Lebewesen. Der Ausdruck «pharmakologisch» bezeichnet im allgemeinen Veränderungen in Erwiderung auf die Menge des an den Wirt verabreichten Arzneimittels. Vgl. «Stedman's Medical Dictionary», 1966, veröffentlicht von Williams und Wilkins, Baltimore, MD.

Zu den zu verabreichenden aktiven Arzneimitteln gehören anorganische und organische Verbindungen ohne Begrenzung, einschliesslich Arzneimittel, die auf das periphere Nervensystem, adrenergische Rezeptoren, cholinergische Rezeptoren, Nervensystem, Skelettmuskeln, kardiovaskuläre System, weiche Muskeln, Blutzirkulationssystem, synaptische Stellen, Neuroeffektor-Verbindungsstellen, das endokrine System, Hor-

monssysteme, immunologische System, organische Systeme, das reproduktive System, Skelettsystem, Autokoidsysteme, Ernährungs- und Ausscheidungssysteme, Inhibitoren von Autokoiden und Histaminsystemen wirken. Zu den aktiven Arzneimitteln, die zur Einwirkung auf diese Rezipienten abgegeben werden können, gehören Antikonvulsantien, analgetische Mittel, Antiparkinsonmittel, Antientzündungsmittel, Anästhesiemittel, Antimikrobienmittel, Antimalariamittel, Mittel gegen Parasiten, Antihypertensivmittel, Angiotensin umwandelnde Enzyminhibitoren, Antihistamine, Antipyretika, alpha-adrenergische Agonisten, Alphablocker, Biozide, Bakterizide, Bronchialdilatoren, beta-adrenergische Stimulatoren, beta-adrenergische Blockierungssarzneimittel, Kontrazeptiva, kardiovaskuläre Arzneimittel, Calcium-Antagonisten, Depressantien, diagnostische Mittel, Diuretika, Elektrolyte, Hypnotika, Hormonmittel, hyperglykämische Mittel, Muskelkontraktionsmittel, Muskelrelaxantien, ophthalmische Mittel, psychische Erregungsmittel, Parasympathikomimetika, Sedativa, Sympathikomimetika, Tranquillantien, Arzneimittel des Harntrakts, Vaginal-Arzneimittel, Vitamine und dergleichen.

Zu als Beispiele aufgeführten Arzneimitteln, die in Wasser sehr löslich sind und durch die Dosierungsform 10 der Erfindung verabreicht werden können, gehören Prochlorperazin-edisylat, Eisen(II)-sulfat, Aminocapronsäure, Kaliumchlorid, Mecamylamin-hydrochlorid, Procainamid-hydrochlorid, Amphetaminsulfat, Benzphetamin-hydrochlorid, Isoproteronolsulfat, Methamphetamin-hydrochlorid, Phenmetrazin-hydrochlorid, Bethanecholchlorid, Methacholinchlorid, Pilocarpin-hydrochlorid, Atropinsulfat, Scopolaminbromid, Isopropamidjodid, Tridihexethylchlorid, Phenformin-hydrochlorid, Methylphenidat-hydrochlorid, Cimetidin-hydrochlorid, Theophyllincholinat, Cephalixin-hydrochlorid und dergleichen.

Zu Beispielen für Arzneimittel, die in Wasser schlecht löslich sind und durch die Dosierungsform 10 der Erfindung verabreicht werden können, gehören Diphenidol, Meclizin-hydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiethylperazinmaleat, Anisindon, Diphenadion, Erythryltetratrat, Digoxin, Isoflurophat, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinonacetat, Phenaglycodol, Allopurinol, Aluminium-aspirin, Methotrexat, Acetylsulfisoxazol, Erythromycin, Progestine, Esterogenic, Progestational, Corticosteroide, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Cortisonacetat, Triamcinolon, Methyltestosteron, 17- β -Estradiol, Ethinyl-estradiol, Prazosin-hydrochlorid, Ethinyl-estradiol-3-methyläther, Prednisolon, 17- α -Hydroxyprogesteronacetat, 19-Nor-progesteron, Norgestrel, Norethindron, Progesteron, Norgesteron, Norethynodrel und dergleichen.

Zu Beispielen anderer Arzneimittel, die durch die Dosierungsform 10 verabreicht werden können, gehören Aspirin, Indomethacin, Naproxen, Fenoprofen, Sulindac, Indoprofen, Nitroglycerin, Propranolol, Timolol, Atenolol, Alprenolol, Cimetidin, Clonidin, Imipramin, Levodopa, Chlorpromazin, Methyldopa, Dihydroxyphenylalanin, Pivaloyloxyethyl-

ester von α -Methyldopa, Theophyllin, Calciumgluconat, Ketoprofen, Ibuprofen, Cephalixin, Erythromycin, Haloperidol, Zomepirac, Eisen(II)-lactat, Vincamin, Diazepam, Captopril, Phenoxybenzamin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Milrinon, Madol, Quanbenz, Hydrochlorthiazid und dergleichen. Die Arzneimittel sind auf dem Fachgebiet aus «Pharmaceutical Sciences», 14. Ausgabe, herausgegeben von Remington, (1979) veröffentlicht von Mack Publishing Co., Easton, PA; «The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook» von Falconer et al., (1974-1976) veröffentlicht von Sunder Co., Philadelphia, PA; «Medicinal Chemistry», 3. Ausgabe, Band 1 und 2, von Burger, veröffentlicht von Wiley-Interscience, New York und aus «Physicians' Desk Reference», 38. Ausgabe, (1984) veröffentlicht von Medical Economics Co., Oradell, NJ., bekannt.

Das Arzneimittel in der Dosierungsform 10 kann in verschiedenen Formen wie beispielsweise ungeladenen Molekülen, Molekülkomplexen, pharmakologisch annehmbaren Salzen, beispielsweise als Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Laurat, Palmitat, Phosphat, Nitrit, Borat, Acetat, Maleat, Tartrat, Oleat und Salicylat, verwendet werden. Für saure Arzneimittel können Salze von Metallen, Aminen oder organischen Kationen, z.B. quaternäres Ammonium, verwendet werden. Derivate der Arzneimittel wie beispielsweise Ester, Äther und Amide können verwendet werden. Es kann auch ein Arzneimittel, das in Wasser unlöslich ist, in einer Form verwendet werden, die ein wasserlösliches Derivat davon darstellt, um als Gelöstes zu dienen, und nach seiner Freigabe von der Vorrichtung wird es, durch Enzyme umgewandelt, durch den Körper-pH-Wert hydrolysiert oder durch andere metabolische Prozesse in die ursprüngliche biologisch aktive Form überführt.

Das Arzneimittel 14 kann in der Dosierungsform 10 unvermischt oder wie in einer derzeit bevorzugten fakultativen Ausführungsform zusammen mit einem Binder, Dispergiermittel, Befeuchtungsmittel, Gleitmittel oder Farbstoff vorliegen. Zu Beispielen dieser Bestandteile gehören Gummiarabikum, Agar, Calciumcarrageenan, Alginsäure, Algin, Agarosepulver, Collagen, colloidales Magnesiumsilicat, Pectin, Gelatine und dergleichen; Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon; Gleitmittel wie beispielsweise Magnesiumstearat; Benetzungsmittel wie beispielsweise Fettsäureamine, quaternäre Ammoniumsalze von Fettsäuren, Sorbitester und dergleichen. Der Ausdruck «Arzneimittelformulierung» besagt, dass das Arzneimittel in der Dosierungsform 10 unverdünnt oder zusammen mit einem Bindemittel und dergleichen vorliegt. Die Menge des Arzneimittels in der Dosierungsform 10 beträgt im allgemeinen 0,05 ng bis 5 g oder mehr, wobei eine einzelne Dosierungsform 10, beispielsweise 25 ng, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 250 mg, 750 mg, 1,0 g, 1,2 g, 1,5 g und dergleichen enthält. In einer derzeit bevorzugten Ausführungsform enthält die Schicht 12 mehr Arzneimittel 14 als die Schicht 13; jedoch kann die Arzneimittelmenge 14 die gleiche sein. Im allgemeinen liegt die Arzneimittelmenge in einem Verhältnis in der Schicht 12 zur Schicht 13 von 1:1 bis 15:1 vor. Die Do-

sierungsform kann einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht werden.

Die Dosierungsform 10 wird dadurch hergestellt, dass zunächst unabhängig Schicht 12 oder Schicht 13 gefertigt wird, wobei diese Schichten aus einer gut vermischten Masse von schichtbildenden Bestandteilen hergestellt werden. Beispielsweise wird eine spezielle Schicht wie folgt hergestellt: Zunächst werden alle eine Schicht ausmachenden Bestandteile unabhängig gesiebt und dann miteinander vermischt, mit Ausnahme des Gleitmittels. Dann wird die homogene Mischung durch Zugabe eines Lösungsmittels wie wasserfreies Ethanol nassgranuliert, und die feuchten Bestandteile werden vermischt, bis eine gleichmässige Mischung durch dieses Verfahren erhalten wird. Dann wird das feuchte Gemisch durch ein Sieb passiert und zur Verdampfung des Lösungsmittels getrocknet. Die sich ergebenden Körner werden wieder durch ein Sieb passiert. Dann wird eine kleine Menge eines feinzerteilten Gleit- oder Schmiermittels zu den trockenen Körnern zugegeben und das Gleitmittel und die Körner unter Bildung eines gleichmässigen Gemischs vermischt. Dann wird das oben beschriebene Verfahren für die andere Schicht wiederholt.

Dann werden die beiden schichtbildenden Massen unabhängig in getrennte Fülltrichter einer Presse gegeben. Die Maschine presst leicht eine Schicht und fügt dann die zweite schichtbildende Granulierung in Laminationsanordnung zu der ersten Schicht hinzu und presst die beiden Schichten zusammen. In typischer Weise werden etwa zwei Tonnen Druck zur Lamination der Schichten aufgegeben und dadurch die endgültige Dosierungsform erhalten.

Die Dosierungsform kann auch durch ein trockenes Granulationsherstellungsverfahren hergestellt werden. Das Trockenverfahren umfasst zunächst das Vermischen für eine spezielle Schicht sämtlicher schichtbildenden Bestandteile mit Ausnahme des Gleitmittels, Durchpassieren der gemischten Bestandteile durch ein Mahlwerk zum Erhalt einer kleinen Siebkorngrösse und dann die Übertragung des gesiebten Pulvers in eine Trockenkompaktiervorrichtung. Die Kompaktiervorrichtung verdichtet das Pulver, und das dichte Pulver wird dann durch eine Siebmühle (sizing mill) geführt, um die Masse erneut zu mahlen. Die Masse wird auf eine kleine Grösse gemahlen, in typischer Weise 20 mesh oder weniger. Schliesslich wird ein trockenes Gleitmittel zugefügt, und die Bestandteile werden unter Herstellung der endgültigen schichtbildenden Masse vermischt. Die zweite Schicht wird in ähnlicher Weise hergestellt. Dann wird jede Masse unabhängig einer Kompaktierpresse zugeführt und zu der parallelen Schichten aufweisenden Dosierungsform verdichtet.

Andere Standardherstellungsverfahren können zur Bildung der Schichten und der laminierten Dosierungsform angewendet werden. Beispielsweise können die verschiedenen Bestandteile mit einem Lösungsmittel durch Kugelmahlen, Kalandrieren, Rühren oder Walzenvermahlen vermischt werden und dann zu einer hinsichtlich Grösse und Form vorgewählten Schicht verpresst werden. Eine zwei-

te Schicht, die in einem ähnlichen Verfahren hergestellt wird und Gestalt und Grösse entsprechend der ersten Schicht aufweist, wird dann unter Druck mit der ersten Schicht unter Erhalt der Dosierungsform laminiert.

Zu Beispielen für geeignete Lösungsmittel zur Herstellung der Schicht gehören anorganische und organische Lösungsmittel, welche die Schicht, die schichtbildenden Bestandteile und die endgültige Dosierungsform nicht nachteilig beeinflussen. Zu den Lösungsmitteln gehören allgemein Alkohole, Ketone, Ester, Äther, aliphatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte Lösungsmittel, cycloaliphatische Lösungsmittel, aromatische Lösungsmittel, heterocyclische Lösungsmittel und deren Gemische. Zu typischen Lösungsmitteln gehören Aceton, Diacetone, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutylketon, Methylpropylketon, n-Hexan, n-Heptan, Methylendichlorid, Ethylendichlorid, Propylendichlorid, Ethyläther, Gemische wie beispielsweise Aceton und Ethanol, Aceton und Methanol, Methylendichlorid und Methanol, Ethylendichlorid und Methanol und dergleichen.

Die folgenden Beispiele erläutern Mittel und Verfahren zur Durchführung der vorliegenden Erfindung. Die Beispiele dienen lediglich zur Erläuterung und sollen nicht als Begrenzung des Rahmens der Erfindung angesehen werden, da diese Beispiele und andere Äquivalente den Fachleuten auf dem pharmazeutischen Verabreichungsgebiet angesichts der vorliegenden Angaben, den Zeichnungen und den Ansprüchen erkennbar sind.

Beispiel 1

Eine schichtbildende Masse mit einem Gehalt an 29,5 Gew.-% Isosorbiddinitrat, 29,5 Gew.-% Lactose, 40,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht von 27 800 und 1,0 Gew.-% Magnesiumstearat wird zu einer ersten Schicht verpresst. Dann wird eine zweite schichtbildende Masse mit einem Gehalt an 97,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von 242 000, 1,0 Gew.-% Eisen(III)-oxid und 2,0 Gew.-% Magnesiumstearat über die erste Schicht gebracht und die zweite Schicht mit der ersten Schicht bei einer Verdichtung von 2 Tonnen laminiert. Die erste Schicht wog 271 mg und die zweite Schicht 100 mg. Die Schichten werden in einer runden Form von 13/32 Zoll gepresst. Das Dosierungsform-Freigabemuster, das in einem Wasser und einige Murmelsteine zur Erzeugung von mechanischer Störung enthaltenden Schüttelkolben gemessen wurde, ergab eine kumulative Freigabe von 98% über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die die Cellulose von niedrigerem Molekulargewicht enthaltende Schicht 1 erodiert in der wässrigen Umgebung und verabreicht das Arzneimittel über die Zeit. Die den Äther von höherem Molekulargewicht enthaltende Schicht 2 behält ihre mechanische Unversehrtheit aufgrund ihrer Zusammensetzung länger bei. Die Schicht 2 dient als Trägerglied für die Schicht 1.

Beispiel 2

Die vorstehend beschriebenen Verfahren werden in diesem Beispiel angewendet. Zunächst wird eine schichtbildende Masse mit einem Gehalt an 58,0 Gew.-% Acetaminophen, 25,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 242 000, einem numerischen mittleren Polymerisationsgrad von etwa 1260 und einer Viskosität von 100 000 mPa s 15,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9200, einem Zahlenmittel-Polymerisationsgrad von 50 und einer Viskosität von 3 mPa s und 2,0 Gew.-% Magnesiumstearat zu einer ersten Schicht verpresst. Die Schicht wog 604 mg. Dann wird eine zweite schichtbildende Masse mit einem Gewicht von 170,5 mg und einem Gehalt an 88,0 Gew.-% Acetaminophen, 10,0 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 10 bis 13 Gew.-% und 2,0 Gew.-% Magnesiumstearat mit der ersten Schicht unter Erhalt der Dosierungsform laminiert. Die in mg/h gemessene Freigabegeschwindigkeit für diese bilaminierte Dosierungsform ist in Fig. 3 wiedergegeben. Die über einen Zeitraum von 12 Stunden auf Prozentbasis freigegebene kumulative Menge an Acetaminophen ist in Fig. 4 wiedergegeben. Die Dosierungsform ergab eine anfängliche Freigabe von 200 mg Arzneimittel innerhalb der ersten Stunde, gefolgt von einer Hauptfreigabegeschwindigkeit von 24 mg je Stunde für die nächsten 11 Stunden.

Beispiel 3

Das vorstehend beschriebene Verfahren wird in diesem Beispiel angewendet. Eine erste schichtbildende Masse mit einem Gewicht von 690 mg und einem Gehalt an 58,0 Gew.-% Ibuprofen, 25,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 242 000, 15,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9200 und 2,0 Gew.-% Stearinsäure, wird zu einer ersten Schicht verpresst. Dann wird eine zweite Schicht mit einem Gewicht von 230 mg und einem Gehalt von 87,0 Gew.-% Ibuprofen, 10,0 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 10 bis 13 Gew.-%, 2,0 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9200 und 2,0 Gew.-% Stearinsäure über eine Oberfläche der ersten Schicht aufgebracht und die zweite Schicht damit verpresst. Die Dosierungsform ergab einen Anfangsentladungsstoss von 200 mg Arzneimittel innerhalb der ersten 3 Stunden, gefolgt von einer Hauptfreigabegeschwindigkeit von 28 mg/h für die folgenden 11 Stunden. Die Freigabegeschwindigkeit in mg/h ist in Fig. 5 wiedergegeben. Die über die Zeit freigegebene kumulative Menge an Ibuprofen ist in Fig. 6 wiedergegeben.

Beispiele 4 bis 21

Die vorstehend beschriebenen Verfahren werden zur Herstellung von Dosierungsformen angewendet, die folgende Arzneimittel enthalten: (a)

15 mg Ibuprofen in der ersten Schicht und 50 mg Ibuprofen in der zweiten Schicht; (b) 400 mg Ibuprofen in der ersten Schicht und 200 mg Ibuprofen in der zweiten Schicht; (c) 300 mg Aspirin in der ersten Schicht und 200 mg Aspirin in der zweiten Schicht; (d) 400 mg Cimetidin in der ersten Schicht und 200 mg Cimetidin in der zweiten Schicht; (e) 200 mg Umetidin in der ersten Schicht und 100 mg Umetidin in der zweiten Schicht; (f) 100 mg Ranitidin in der ersten Schicht und 50 mg Ranitidin in der zweiten Schicht; (g) 250 mg Acetaminophen in der ersten Schicht und 250 mg Acetaminophen in der zweiten Schicht; (h) 250 mg Aspirin in der ersten Schicht und 20 mg Coffein in der zweiten Schicht; (i) 150 mg Aspirin in der ersten Schicht und 12 mg Coffein in der zweiten Schicht; (j) 350 mg Naproxen in der ersten Schicht und 175 mg Naproxen in der zweiten Schicht; (k) 50 mg Phenylpropanolamin in der ersten Schicht und 25 mg Phenylpropanolamin in der zweiten Schicht; (l) 80 mg Pseudoephedrin in der ersten Schicht und 40 mg Pseudoephedrin in der zweiten Schicht; (m) 40 mg Pseudoephedrin-hydrochlorid in der ersten Schicht und 20 mg Pseudoephedrin-hydrochlorid in der zweiten Schicht; (n) 20 mg Pseudoephedrin in der ersten Schicht und 1 mg Chlorpheniraminmaleat in der zweiten Schicht; (o) 40 mg Pseudoephedrin in der ersten Schicht und 3 mg Chlorpheniraminmaleat in der zweiten Schicht; (p) Acetaminophen in der ersten Schicht und Codein in der zweiten Schicht; und (q) Ibuprofen in der ersten Schicht und Codein in der zweiten Schicht.

Beispiel 22

Eine Dosierungsform für die geregelte und kontinuierliche Verabreichung des Arzneimittels 6-Methoxy- α -methyl-2-naphthalinessigsäure wird entsprechend dem oben beschriebenen Herstellungsverfahren hergestellt. Die Dosierungsform wird hergestellt, indem zunächst eine Schicht mit einem Gehalt an 59 Gew.-% des Arzneimittels und 39 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose von niedrigem Molekulargewicht mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 19 600, einem Zahlenmittel-Polymerisationsgrad von 100 und einer Viskosität von 35 mPa s hergestellt wird; eine zweite Schicht mit einem Gehalt von 1 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 10 bis 13 Gew.-% und 1 Gew.-% Magnesiumstearat und einer abweichenden Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 242 000, einem Zahlenmittel-Polymerisationsgrad von 1260 und einer Viskosität von 100 000 mPa s, gemessen als 2%ige wässrige Lösung bei 20°C, wurde mit der ersten Schicht laminiert. Die beiden Schichten wirkten als eine einheitliche Dosierungsform zur Freigabe des Arzneimittels bei geregelter Geschwindigkeit über die Zeit.

Beispiel 23

Eine Dosierungsform für die geregelte und die kontinuierliche Verabreichung von Isosorbiddinitrat wird unter Anwendung des oben beschriebenen Herstellungsverfahrens hergestellt. Die Dosie-

rungsform wird hergestellt, indem zunächst eine erste Schicht mit einem Gehalt von 59 Gew.-% Isosorbid/Lactose, 50/50, zusammen mit 39 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose von niedrigem Molekulargewicht mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 27 000, einem Zahlenmittel-Polymerisationsgrad von 145 und einer Viskosität von 100 mPa s und eine zweite Schicht mit einem Gehalt an 1 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 10 bis 13 Gew.-%, 97 Gew.-% einer abweichenden Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von etwa 242 000, einem Zahlenmittel-Polymerisationsgrad von 1260, einer Viskosität von 100 000 mPa s, gemessen als 2%ige wässrige Lösung bei 20°C, 1% Eisen(III)-oxid und 1 Gew.-% Magnesiumstearat, hergestellt werden.

Beispiel 24

Die Dosierungsform 10 der Erfindung liefert für das Verabreichungsgebiet viele Vorteile. Beispielsweise umfasst die bilaminierte Dosierungsstruktur für 10 eine das Arzneimittel rasch freigebende Schicht 12 und eine das Arzneimittel langsamer freigebende Schicht 13. Die das Arzneimittel schnell abgebende Schicht 12 beginnt augenblicklich mit der Abgabe des Arzneimittels 14 zur Erzeugung einer anfänglichen Plasmakonzentration des Arzneimittels 14 in warmblütigen Lebewesen, die ausdrücklich Menschen einschließen. Die das Arzneimittel langsamer freigebende Schicht 13 gibt das Arzneimittel 14 kontinuierlich und über die Zeit frei, zur Erzeugung einer Dauerwertkonzentration des Arzneimittels 14. Die für die Zwecke der Erfindung verwendeten Ausdrücke «die das Arzneimittel 14 rasch freigebende Schicht 12» und «die das Arzneimittel 14 langsamer freigebende Schicht 13» besagen, dass die Schicht 12 das Arzneimittel 14 mit grösserer Geschwindigkeit je Zeiteinheit freigibt als die Schicht 13. Auch liefert die Schicht 13 aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften einen mechanischen Träger für die Schicht 12, wodurch ihr Arzneimittelfreigabezeitraum über die Zeit ausgedehnt wird. Ein anderer durch die Dosierungsform 10 herbeigeführter Vorteil besteht darin, dass Magenretention während eines Teils ihrer Arzneimittelfreigabelebensdauer erfolgt. Diese Magenretention liefert eine Freigabe des Arzneimittels 14 im Magen zur Arzneimittelaufnahme im oberen Magen-Darmtrakt. Diese Retention im oberen Magen-Darmtrakt und die Abgabe des Arzneimittels aus dem Magen gibt die Möglichkeit, dass das Arzneimittel durch den gesamten Magen-Darmtrakt absorbiert wird. Dieses Abgabesystem ist besonders günstig für Arzneimittel mit bekannten Absorptionsfenstern im oberen Trakt.

Zusätzliche Vorteile der Dosierungsform 10 sind ihre Freigabe des Arzneimittels 14 bei einer Geschwindigkeit unabhängig von dem pH-Wert der Anwendungsumgebung, die Dosierungsform 10 gibt das Arzneimittel 14 bei etwa gleicher Geschwindigkeit je Zeiteinheit in künstlicher Magenflüssigkeit und in künstlicher Darmflüssigkeit frei, die Dosierungsform 10 gibt das Arzneimittel 14 praktisch frei

von irritierendem Laboratoriumsschleimgewebe und eventuell erodiert die Dosierungsform 10 vollständig und löst sich im Magen-Darmtrakt praktisch frei von Restteilen.

- 5 Die neue Dosierungsform der Erfindung umfasst Mittel zum Erhalt einer genauen Freigabegeschwindigkeit in der Anwendungsumgebung, während gleichzeitig einem Rezipienten eine Therapie erbracht wird. Obgleich die Merkmale der Erfindung mit Bezug auf derzeit bevorzugte Ausführungsformen beschrieben und dargelegt wurden, ergibt sich dem Fachmann klar, dass verschiedene Modifikationen, Veränderungen, Zusätze und Weglassungen in der erläuterten und beschriebenen Dosierungsform vorgenommen werden können, ohne vom Geist der Erfindung abzuweichen.

Patentansprüche

- 20 1. Bilaminiertes System zur Abgabe eines Arzneimittels an eine Anwendungsumgebung, dadurch gekennzeichnet, dass das bilaminierte System wenigstens 30 Gew.-% einer Celluloseäthermasse aufweist, wobei die Masse eine erste Schicht, die einen Celluloseäther aus der Gruppe von Hydroxypropylmethylcelluloseäthern mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 und eine Dosierungsmenge eines Arzneimittels enthält und eine zweite Schicht in Berührungsanordnung mit der ersten Schicht aufweist, und die zweite Schicht eine unterschiedliche Celluloseäthermasse umfasst, die eine Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 16% aufweist.
- 25 2. Bilaminiertes System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 aufweist.
- 30 3. Bilaminiertes System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht eine Dosierungsmenge eines Arzneimittels enthält.
- 35 4. Bilaminiertes System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 und eine Dosierungsmenge eines Arzneimittels aufweist.
- 40 5. Bilaminiertes System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in der ersten Schicht Ibuprofen ist und die zweite Schicht eine Dosierungsmenge des Arzneimittels Ibuprofen enthält.
- 45 6. Bilaminiertes System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in der ersten Schicht Acetaminophen ist und die zweite Schicht eine Dosierungsmenge des Arzneimittels Acetaminophen aufweist.
- 50 7. Bilaminiertes System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht Acetaminophen aufweist und die zweite Schicht das Arzneimittel Codein enthält.
- 55 8. Bilaminiertes System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht Ibuprofen aufweist und die zweite Schicht Codein enthält.
- 60
- 65

9. Bilaminierendes System nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht mehr als einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther aufweist.

10. Bilaminierendes System zur Abgabe eines Arzneimittels an eine Anwendungsumgebung, dadurch gekennzeichnet, dass das bilaminierendes System:

(a) wenigstens 30 Gew.-% einer Celluloseäthermasse;

(b) eine erste Schicht, die einen Celluloseäther aus der Gruppe von Hydroxypropylmethylcelluloseäthern mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000; und

(c) eine zweite Schicht in parallel aneinander gefügter Beziehung mit der ersten Schicht aufweist, wobei die zweite Schicht eine Celluloseäthermasse, die Hydroxypropylcellulose mit einem Hydroxypropoxylgehalt von 7 bis 16% enthält, und eine Dosierungseinheitsmenge eines Arzneimittels umfasst.

11. Bilaminierendes System nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 aufweist.

12. Bilaminierendes System nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in der zweiten Schicht Codein ist.

13. Bilaminierendes System nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 aufweist und das Arzneimittel Ibuprofen ist.

14. Bilaminierendes System nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 aufweist und das Arzneimittel Acetaminophen ist.

15. Bilaminierendes System zur Abgabe eines Arzneimittels an eine Anwendungsumgebung, gekennzeichnet durch

(a) wenigstens 30 Gew.-% einer Celluloseäthermasse, die in einer ersten Schicht und einer zweiten Schicht vorliegt, wobei die erste Schicht als Celluloseäther Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 aufweist und die zweite Schicht als Celluloseäther Hydroxypropylmethylcellulose mit einem unterschiedlichen Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 und eine Dosierungsmenge eines Arzneimittels aufweist und dicker als die erste Schicht ist.

16. Bilaminierendes System nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht mehr als einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther umfasst.

17. Bilaminierendes System nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht mehr als einen Hydroxypropylmethylcelluloseäther umfasst,

18. Bilaminierendes System zur Abgabe eines Arzneimittels an eine Anwendungsumgebung, gekennzeichnet durch

(a) wenigstens 30 Gew.-% einer Celluloseäthermasse, die eine erste Schicht und eine zweite Schicht umfasst, wobei die erste Schicht als Celluloseäther Hydroxypropylmethylcelluloseäther mit einem Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 und eine Dosierungseinheitsmenge eines Arzneimittels aufweist und wobei die zweite Schicht als Celluloseäther Hydroxypropylmethylcellulose mit einem unterschiedlichen Zahlenmittel-Molekulargewicht von 9000 bis 250 000 aufweist.

19. Bilaminierendes System nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht mehr als einen Celluloseäther und die zweite Schicht mehr als einen Celluloseäther aufweisen.

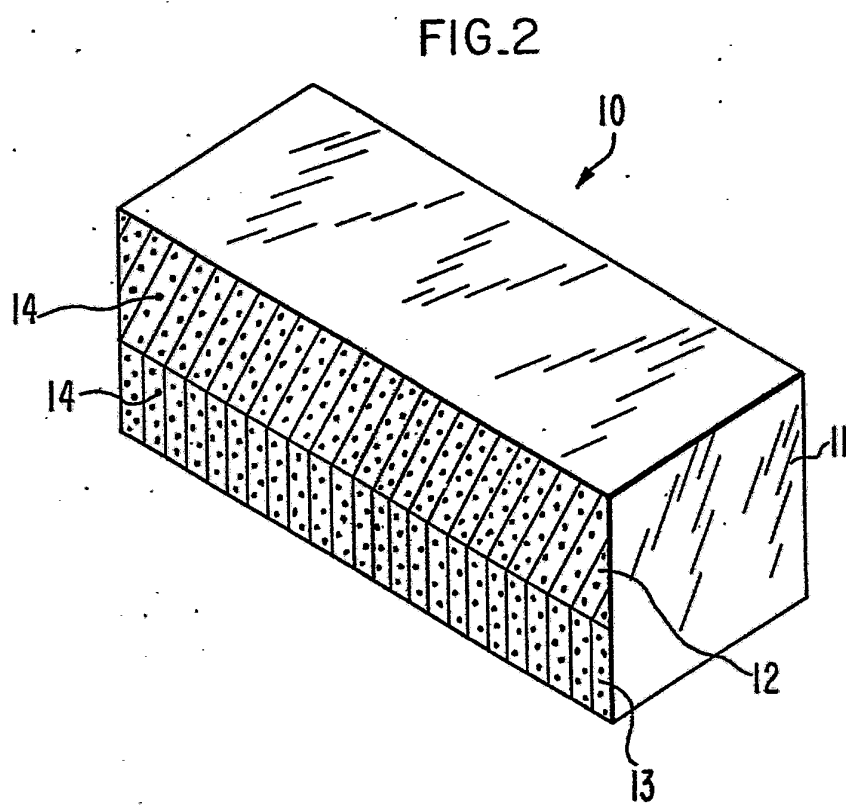
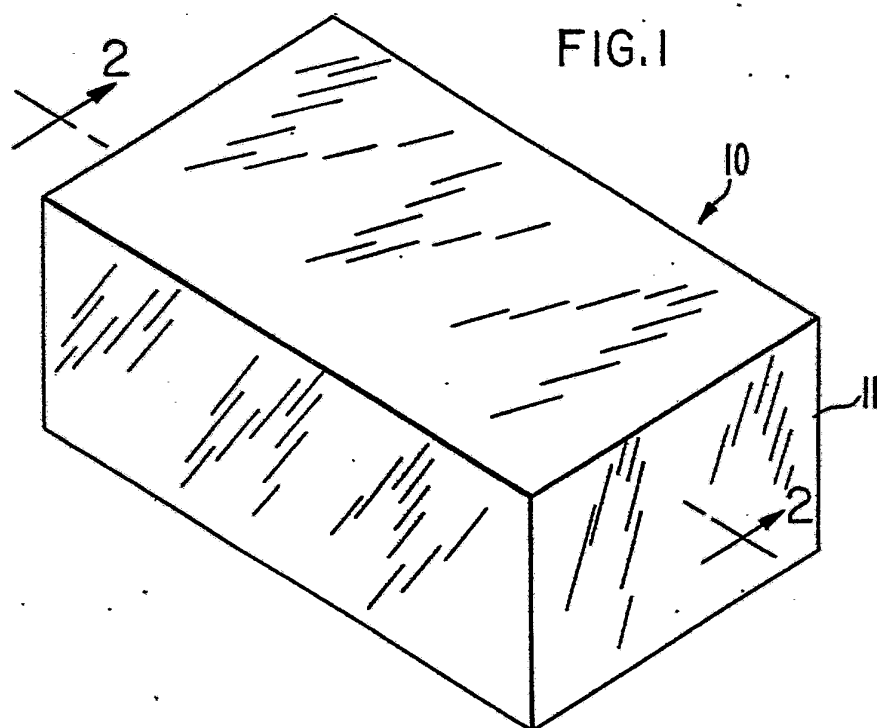


FIG.3

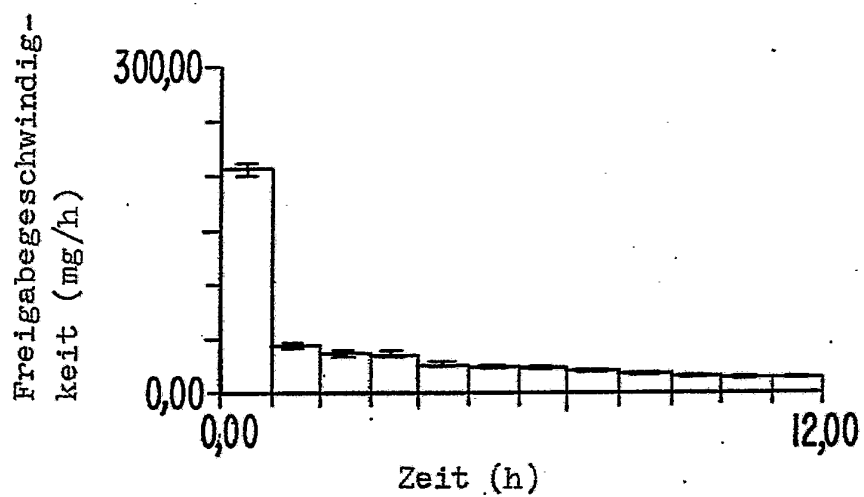


FIG.4

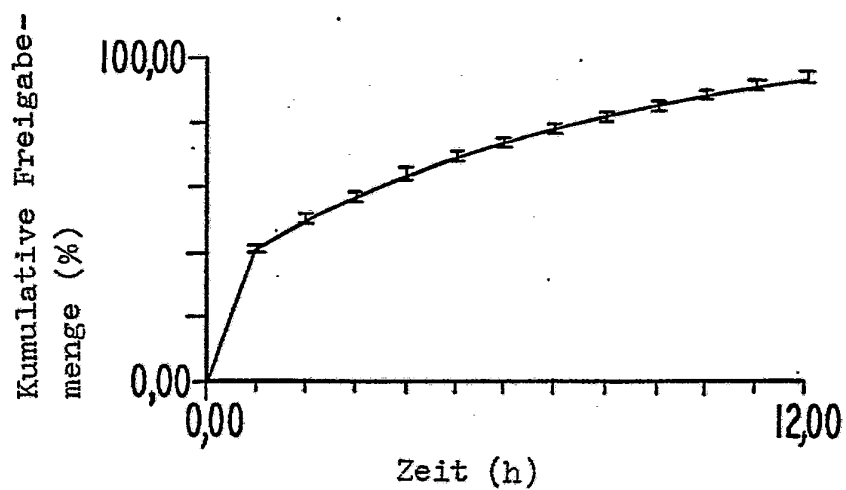


FIG.5

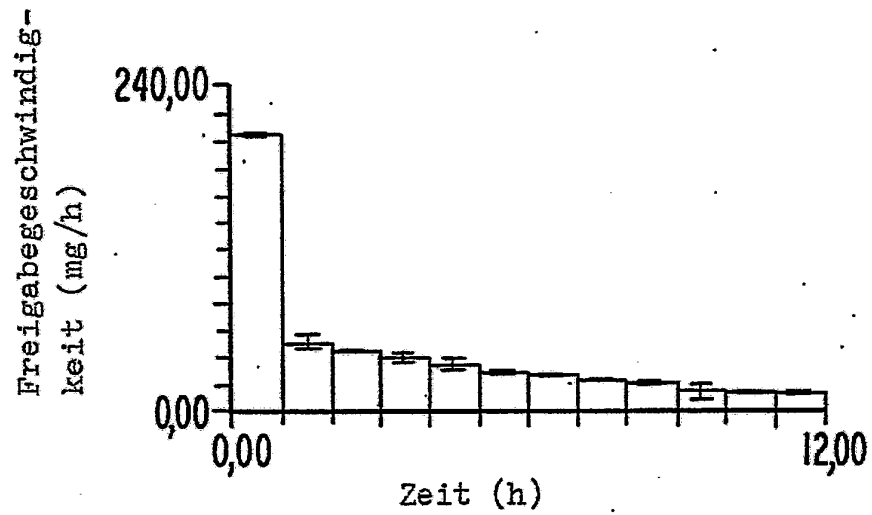


FIG.6

