



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 60 2004 005 076 T2 2007.11.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 691 892 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 60 2004 005 076.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US2004/041154

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 813 471.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2005/055981

(86) PCT-Anmeldetag: 08.12.2004

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 23.06.2005

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.08.2006

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.02.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.11.2007

(51) Int Cl.⁸: A61P 25/04 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/56 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

528550 P 09.12.2003 US

(73) Patentinhaber:

EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg, LU

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwaltsgesellschaft mbH, 80335
München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

FLATH, Robert P., Yonkers, NY 10703, US;
MASSELINK, John K., Old Tappan, NJ 07675, US

(54) Bezeichnung: CO-EXTRUDIERTE SICHERHEITS-DOSIERFORM MIT EINEM WIRKSTOFF UND EINEM ADVERSEN MITTEL UND HERSTELLUNGSVERFAHREN DAFÜR

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

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

Beschreibung

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft co-extrudierte pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen einschließlich eines Wirkstoffs, wie z.B. einen Opioidagonisten, und ein Gegenmittel, wie z.B. einen Opiodantagonisten, welche nützlich sind zum Verhindern oder Entmutigen von Verfälschungen, Missbrauch, falscher Verwendung oder Entwendung von der Dosierungsform. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer solchen Dosierungsform als auch Kits enthaltend eine solche Dosierungsform mit Anweisungen zur Verwendung der Dosierungsform zur Behandlung eines Patienten. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Co-Extrusionsverfahren zur Herstellung solcher pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen.

2. Hintergrund der Erfindung

[0002] Es hat bereits zuvor Versuche in der Technik gegeben, den Missbrauchswiderstand von Dosierungsformen wie z.B. analgetischen Opioid Dosierungsformen, zu erhöhen. Die vorangegangenen Ansätze zur Entwicklung von missbrauchssicheren Opioid Dosierungsformen haben das Kombinieren eines Opioidagonisten mit einem Opiodantagonisten eingeschlossen. Spezielle Beispiele von solchen Kombinationen schließen Zusammensetzungen enthaltend Naloxon und Morphin oder Oxymorphon (US Patentnummer 3,493,657 von Lewenstein et al.); Methadon und Naloxon (US Patentnummer 3,773,955 von Pachter et al.); Methadol oder Acetyl-methadol und Naloxon (US Patentnummer 3,966,940 von Pachter et al.); Oxycodon und Naloxon (US Patentnummer 4,457,933 von Gordon et al.) und Buprenorphin und Naloxon (US Patentnummer 4,582,835 auf Lewis et al.) ein.

[0003] US Patennummer 6,228,863 von Palermo et al. offenbart eine orale Dosierungsform, welche einen Opioidagonisten und einen Opiodantagonisten kombiniert, so dass mindestens zwei Separationsschritte notwendig sind, um den Agonisten zu isolieren.

[0004] US Patentnummer 5,935,975 von Rose et al. offenbart Verfahren zur Behandlung von Wirkstoffabhängigkeit durch die kombinierte Verabreichung des Wirkstoffs, dass heißt des Agonisten und eines Antagonisten des Wirkstoffs.

[0005] US Patenmeldungsveröffentlichungsnummer 2003/0143269 A1 von Oshlack et al. offenbart eine Dosierungsform umfassend einen Opioidagonisten in freisetzbbarer Form und einen abgetrennten Opiodantagonisten, welcher im Wesentlichen nach der Verabreichung der intakten Dosierungsform nicht freigesetzt wird.

[0006] Außerdem ist es in der pharmazeutischen Technik bekannt, orale Dosierungsformen herzustellen, welche eine kontrollierte Freisetzung des therapeutischen Wirkstoffs bereitstellen. Solche Zusammensetzungen mit kontrollierter Freisetzung werden verwendet, um die Absorption zummindest eines Teils der Dosis des Wirkstoffs zu verzögern bis er bestimmte Teile des gastrointestinalen Traktes erreicht hat. Eine solch kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs dient dazu, eine gewünschte Konzentration des Wirkstoffs im Blutstrom für eine längere Zeit aufrecht zu erhalten, als es geschehen würde, wenn herkömmliche Dosierungsformen mit sofortiger oder schneller Freisetzung verabreicht werden würden.

[0007] Im Laufe der Jahre sind zahlreiche verschiedene Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung vorgeschlagen worden einschließlich z.B. Extrusion, Granulation, Beschichten von Kugelchen und der gleichen.

[0008] Es besteht weiterhin ein Bedarf in der Technik für verbesserte missbrauchsgeschützte Dosierungsformen und verbesserte Techniken für ihre Herstellung.

3. Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft co-extrudierte pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen einschließlich eines Wirkstoffs und eines Gegenmittels und Co-Extrusionsverfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen und Dosierungsformen. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit solchen pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Dosierungsformen als auch Kits einschließlich solcher pharmazeutischer Zusammensetzungen oder Dosierungsformen und Anweisungen zur Verwendung der Zusammensetzung oder Dosierungsform, um einen Patienten zu behan-

dein. Die Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung schließen orale Dosierungsformen ein, einschließlich, aber nicht limitiert auf, Kapseln oder Tabletten, Rektalsuppositorien und Vaginalsuppositorien. Die Dosierungsformen umfassen co-extrudierte Zusammensetzungen, einschließlich, aber nicht limitiert auf, eine oder mehrere Partikel wie z.B. schmelzextrudierte Multipartikel („melt-extruded multiparticulates“, MEMs) hergestellt durch ein Verfahren umfassend Co-Extrusion.

[0010] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine co-extrudierte Dosierungsform einschließlich eines Kerns umfassend ein Gegenmittel und ein oder mehrerer Schalenschichten oder Komponenten umfassend einen Wirkstoff. In dieser Ausführungsform umhüllt die Schalenschicht oder Komponente mindestens teilweise den Kern und bevorzugt umhüllt sie die Mehrheit des Kerns. Die Dosierungsform wird hergestellt durch ein Verfahren welches die Co-Extrusion des Kerns und der Schale umfasst.

[0011] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine co-extrudierte Dosierungsform einschließlich eines Kerns, einer Hülle umfassend ein oder mehrere Hülenschichten oder Komponenten und eine Schale, die eine oder mehrere Schalenschichten oder Komponenten umfasst. Die Dosierungsform wird hergestellt durch ein Verfahren, welches die Co-Extrusion des Kerns, der Hülle und der Schale umfasst. In dieser Ausführungsform umfasst der Kern ein Gegenmittel, die Hülle umfasst ein hydrophobes Material und umhüllt mindestens teilweise den Kern und die Schale umfasst einen Wirkstoff, der mindestens teilweise die Hülle umhüllt.

[0012] In einer Ausführungsform kann die Schale vorteilhafterweise eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung an den Patienten bereitstellen. In einer Ausführungsform kann die Hüllekomponente ebenfalls zu der Verzögerung und/oder Reduzierung der in vivo Freisetzung des Gegenmittels, das im Kern enthalten ist, beitragen.

[0013] In einer Ausführungsform ist die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von missbrauchssicheren Dosierungsformen gerichtet, umfassend a) Bilden eines Multischichtextrudats durch Co-Extrusion eines Kerns umfassend ein Gegenmittel und einer Schale umfassend einen Wirkstoff, welcher mindestens die Hülle teilweise umhüllt; und b) Bilden mindestens eines Partikels aus dem Mehrschichtextrudat. In einer Ausführungsform wird eine Rollenstanze („rolling punch“) verwendet, um das Mehrschichtextrudat in ein oder mehrere Partikel zu formen.

[0014] In einer Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von missbrauchssicheren Dosierungsformen umfassend a) Bilden eines Mehrschichtextrudats durch Co-Extrusion eines Kerns umfassend ein Gegenmittel und eines hydrophoben Materials; einer Hülle umfassend ein hydrophobes Material, welches den Kern mindestens teilweise umhüllt; und einer Schale umfassend einen Wirkstoff und ein hydrophobes Material, welche die Hülle mindestens teilweise umhüllt; b) Verwenden einer Rollenstanze, um ein oder mehrere Partikel aus dem Mehrschichtextrudat zu bilden; und c) Einschließen eines oder mehrerer Partikel in eine Dosierungsform, einschließt.

[0015] Die Zusammensetzung und Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung können eine sofortige Freisetzung oder kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs bereitstellen.

[0016] In bestimmten Ausführungsformen kann das Gegenmittel abgetrennt („sequestered“) sein. Das abgetrennte Gegenmittel kann im Kern vorliegen und in einer Ausführungsform kann das Gegenmittel ausschließlich im Kern der Dosierungsform vorliegen.

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Dosierungsform der Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten. In einer Ausführungsform der Erfindung wird der Patient aufgrund von Schmerzen behandelt.

[0018] Die vorliegende Erfindung schließt ebenfalls ein Verfahren zur Verringerung des Missbrauchs, der falschen Verwendung oder Entwendung der Dosierungsform zur Behandlung von Schmerzen ein, welches ein Verfahren zur Behandlung von Schmerzen einschließt.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Kit zur Behandlung eines Patienten einschließlich mindestens einer Dosierungsform der Erfindung und einem Anleitungssatz, der die Verwendung der Dosierungsform beschreibt, um den Patienten zu behandeln. In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Kit zur Behandlung der Schmerzen eines Patienten.

[0020] Die vorliegende Erfindung soll durch die folgende detaillierte Beschreibung und Beispiele vollständig verstanden werden, wobei die Beispiele als nicht einschränkende Ausführungsformen der Erfindung gedacht sind.

4. Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0021] Die [Fig. 1a](#), [Fig. 1b](#) und [Fig. 1c](#) zeigen perspektivische Ansichten der Ausführungsformen der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung.

[0022] [Fig. 2](#) zeigt eine Ausführungsform der Erfindung, in welcher Partikel der Erfindung aus einer Mehrschichtfolie unter Verwendung einer Rollenstanze hergestellt werden.

5. Detaillierte Beschreibung der Erfindung

5.1 Definitionen

[0023] Jede Bezugnahme auf irgendeinen pharmazeutischen Wirkstoff, wie z.B. ein Arzneimittel, ein Gegenmittel, einen Opioidagonisten oder einen Opioidantagonisten, soll, wenn nicht anders beschrieben, jegliche pharmazeutisch akzeptable Form eines solchen pharmazeutischen Wirkstoffs einschließen wie z.B. die freie Form, jedes pharmazeutisch akzeptable Salz davon, jede pharmazeutisch akzeptable basische Form, jedes pharmazeutisch akzeptable Hydrat, jedes pharmazeutisch akzeptables Solvat, jedes Stereoisomer, jedes optische Isomer als auch jedes Pro-Pharmakon des pharmazeutischen Wirkstoffs und jedes pharmazeutische wirksame Analogon eines solchen pharmazeutischen Wirkstoffs und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten.

[0024] Der Begriff „pharmazeutisch akzeptables Salz“, wie hierin verwendet, kann ein Salz, gebildet von einer sauren oder basischen Gruppe, wie z.B. einer Stickstoffgruppe, eines Wirkstoffs oder eines Gegenmittels sein. Beispiele für solche Salze schließen im Allgemeinen ein, sind aber nicht limitiert auf, Sulfat, Zitrat, Acetat, Oxalat, Chlorid, Bromid, Iodid, Nitrat, Bisulfat, Phosphat, Säurephosphat, Isonicotinat, Lactat, Salicylat, Säurezitrat, Tartrat, Oleat, Tannat, Pantothenat, Bitartrat, Ascorbat, Succinat, Maleat, Gentisinat, Fumarat, Gluconat, Glucaronat, Saccharat, Formiat, Benzoat, Glutamat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzylsulfonat, p-Toluolsulfonat, Glubionat und Palmitat (d.h., 1,1'-Methylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)) Salze. Der Begriff „pharmazeutisch akzeptables Salz“ kann alternativ ein Salz sein, hergestellt aus einem Wirkstoff oder einem Gegenmittel, das eine saure funktionale Gruppe wie eine Carbonsäuregruppe oder eine Sulfonsäure-funktionale Gruppe aufweist und einer pharmazeutisch akzeptablen anorganischen oder organischen Base. Beispiele für solche Basen schließen im Allgemeinen ein, sind aber nicht limitiert auf, Hydroxide von Alkalimetallen wie z.B. Natrium, Kalium und Lithium; Hydroxide von Erdalkalimetallen wie z.B. Kalzium und Magnesium; Hydroxide von weiteren Metallen wie z.B. Aluminium und Zink; Ammoniak und organische Amine wie z.B. unsubstituierte oder Hydroxy-substituierte Mono-, Di-, oder Trialkylamine; Dicyclohexylamine; Tributylamin; Pyridin; N-Methylamin, N-Ethylamin; Diethylamin; Triethylamin; Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxy-niedere Alkylamine), wie z.B. Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin, 2-Hydroxy-tert-butylamin oder tris-(Hydroxymethyl)methylamin, N,N,-Di-niedere Alkyl-N-(hydroxy niedere Alkyl)-Amine wie z.B. N,N-Dimethyl-N-(2-Hydroxyethyl)amin oder Tri-(2-hydroxyethyl)amin; N-Methyl-D-glucamin und Aminosäuren wie z.B. Arginin, Lysin und dergleichen.

[0025] Ein „Patient“ oder ein „Tier“ ist bevorzugt ein Säugetier und schließt ein, ist aber nicht limitiert auf, eine Kuh, einen Affen, Pferd, Schaf, Schwein, Huhn, Truthahn, Wachtel, Katze, Hund, Maus, Ratte, Hase und Meerschweinchen und am meisten bevorzugt ein Mensch.

[0026] Der Begriff „Wirkstoff“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen pharmazeutischen Wirkstoff, der einen biologischen Effekt verursacht, wenn er in ausreichender Menge in den Blutstrom eines Patienten absorbiert wird.

[0027] Der Begriff „Gegenmittel“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen pharmazeutischen Wirkstoff, der teilweise oder vollständig mindestens einen biologischen Effekt des Wirkstoffs, der in der Dosierungsform vorliegt, aufhebt oder umdreht, z.B. den euphorischen Effekt, oder ein oder mehrere unangenehme physiologische Reaktionen wie z.B. Übergeben, Übelkeit, Durchfall, schlechten Geschmack hervorruft, wenn er in ausreichender Menge im Blutstrom eines Patienten oder Tieres ist.

[0028] Der Begriff „kontrollierte Freisetzung“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf die in vivo Freisetzung von einem Wirkstoff der Dosierungsform nachfolgend der Verabreichung bei einer Geschwindigkeit, welche

eine längere Wirkungsdauer als eine einfache Dosis einer Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung bereitstellt. Eine typische orale Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung setzt z.B. den Wirkstoff z.B. über ein 1 Stundenintervall frei, verglichen mit einer oralen Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung, welche den Wirkstoff z.B. über ein 5 bis 24 Stundenintervall freisetzt.

[0029] Der Begriff „Schicht“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Beschichtung oder Schicht einschließlich, aber nicht limitiert auf, eine Beschichtung oder eine Schicht, die eine einfache Dicke aufweist; eine Beschichtung oder Schicht, die mehrere Dicken aufweist; eine Beschichtung oder Schicht, die entgegengesetzte Oberflächen aufweisen, welche parallel zueinander sind; eine Beschichtung oder Schicht, die entgegengesetzte Oberflächen aufweisen, die nicht parallel zueinander sind; eine Beschichtung oder Schicht, die ein oder mehrere Oberflächen aufweisen, welche planar sind und eine Beschichtung oder Schicht, die ein oder mehrere Oberflächen aufweisen, welche nicht-planar sind.

[0030] Der Begriff „Laminat“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Struktur, die ein oder mehrere Schichten, dass heißt eine Mehrschichtstruktur, umfasst.

[0031] Der Begriff „Opioidagonist“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen Wirkstoff, welcher gegebenenfalls stereospezifisch an ein oder mehrere Subspezies von Opioidrezeptoren bindet und Agonistaktivität erzeugt.

[0032] Der Begriff „Opioidantagonist“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Gegenmittel, das mindestens einen biologischen Effekt eines Opioidagonisten, z.B. den euphorischen Effekt, entweder reduziert, verzögert oder umkehrt, wenn er in einer ausreichenden Menge in dem Blutstrom eines Patienten oder Tieres absorbiert wird.

5.2 Co-extrudierte Dosierungsformen einschließlich eines Wirkstoffs und eines Gegenmittels

[0033] Wie oben bereits erwähnt, betrifft die vorliegende Erfindung co-extrudierte pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen einschließlich eines Wirkstoffs und eines Gegenmittels und Co-Extrusionsverfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen und Dosierungsformen. In einer Ausführungsform betrifft die Erfindung Dosierungsformen einschließlich einer oder mehrerer co-extrudierter Partikel umfassend einen Wirkstoff und ein Gegenmittel.

[0034] Die Zusammensetzungen und Dosierungsformen der Erfindung können eine sofortige oder kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs bereitstellen.

[0035] In bestimmten Ausführungsformen ist das Gegenmittel nicht abgetrennt. In diesen Ausführungsformen kann das Gegenmittel in vivo bei jeder Geschwindigkeit, einschließlich sofortiger Freisetzung und kontrollierter Freisetzung, freigesetzt werden.

[0036] In bestimmten Ausführungsformen ist das Gegenmittel abgetrennt. In diesen Ausführungsformen werden die Zusammensetzungen und Dosierungsformen der Erfindung in einer Art und Weise formuliert oder gemacht, welche die in vivo Freisetzung oder Absorption des abgetrennten Gegenmittels in den Blutstrom nach der Verabreichung stark reduziert oder verhindert wie es durch die intakte Dosierungsform an den Patienten vorgesehen war. Daher wird nur eine kleine Menge, bevorzugt weniger als ungefähr 10 Gew.-% und mehr bevorzugt weniger als ungefähr 1 Gew.-% oder kein abgetrenntes Gegenmittel, das in der Dosierungsform vorliegt, in vivo freigesetzt oder nach der Verabreichung an den Patienten in den Blutstrom absorbiert, wie mit der intakten Dosierungsform vorgesehen. Wenn das abgetrennte Gegenmittel ein Opioidantagonist ist, wird in bestimmten Ausführungsformen bevorzugt weniger als ungefähr 0,5 mg und mehr bevorzugt weniger als ungefähr 0,05 mg des Opioidantagonisten nach der Verabreichung in vivo freigesetzt wie mit der intakten Dosierungsform an einen Patienten beabsichtigt. In einem Ausführungsbeispiel, wobei das abgetrennte Gegenmittel z.B. Naltrexon ist, wird bevorzugt weniger als 0,0625 mg Naltrexon nach der Verabreichung in vivo freigesetzt, wie mit der intakten Dosierungsform an den Patienten beabsichtigt.

[0037] In einer Ausführungsform kann das Gegenmittel durch Extrusion des Gegenmittels mit mindestens einem hydrophoben Material und gegebenenfalls Bindemitteln, Weichmachern, Verarbeitungshilfen, Hilfsstoffen und dergleichen oder Kombinationen von zwei oder mehreren der vorangegangenen abgetrennt werden. US Patentanmeldungsveröffentlichungsnummer 2003/0143269 A1 offenbart Zusammensetzungen und Verfahren zur Formulierung einer Dosierungsform umfassend ein abgetrenntes Gegenmittel und einen Wirkstoff. In einer Ausführungsform umfasst die Dosierungsform ein abgetrenntes Gegenmittel, welches im Kern vorliegt, wel-

ches zumindest zum Teil ein oder mehrere Hülenschichten oder Komponenten bedeckt oder umhüllt und die Hüllekomponenten zumindest teilweise durch einen oder mehrere Schalenlagen oder Komponenten, die einen Wirkstoff umfassen, umhüllt sind. Die Dosierungsform wird durch ein Verfahren hergestellt, welches eine Co-Extrusion des Kerns, der Hüllekomponente(n) und der Schalenkomponente(n) umfasst. In einer Ausführungsform ist der Kern mindestens zum Teil durch eine Hülle umhüllt oder bedeckt und ein Teil des Gegenmittel-enthaltenden Kerns kann exponiert sein. Die Hülle kann zwei Hülenschichten oder Komponenten umfassen, die mindestens einen Teil, bevorzugt die Mehrheit des Kerns bedecken oder umhüllen. In einem Ausführungsbeispiel bedeckt oder umhüllt die Hülle die Mehrheit des oberen Teils und des Bodens des Kerns, wobei etwas oder die gesamten Seiten des Kerns nicht bedeckt sind. In einem Ausführungsbeispiel bedeckt oder umhüllt die Hülle im Wesentlichen den gesamten oberen Teil, den Boden und die Seiten der Kerns.

[0038] In einem Ausführungsbeispiel ist die Hülle mindestens zum Teil durch die Schale bedeckt oder umhüllt und bevorzugt die Mehrheit der Hülle durch die Schale bedeckt oder umhüllt.

[0039] Die Schale kann zwei Schalenschichten oder Komponenten umfassen. In einem Ausführungsbeispiel bedeckt oder umhüllt die Schale eine Mehrheit des oberen Teils oder des unteren Teils der Hülle, wobei etwas von der oder die gesamte periphere Oberfläche oder Seite der Hülle unbedeckt bleibt. In einem Ausführungsbeispiel bedeckt oder umhüllt die Schale im Wesentlichen den gesamten oberen Teil, den unteren Teil und die Seite der Hülle.

[0040] In bestimmten Ausführungsformen bedeckt oder umhüllt die Hülle nicht den gesamten Kern. In diesen Ausführungsbeispielen kann ein Teil der Schale benachbart sein und einen Teil oder den gesamten Kern bedecken oder umhüllen, welcher nicht durch die Hülle bedeckt oder umhüllt ist.

[0041] In einem Ausführungsbeispiel betrifft die vorliegende Erfindung feste Dosierungsformen einschließlich einer Vielzahl von co-extrudierten Partikeln einschließlich eines Wirkstoffs und eines Gegenmittels, wobei die Partikel einen Kern umfassen, enthaltend das Gegenmittel und der Kern ist mindestens zum Teil durch eine Schale, umfassend den Wirkstoff, umhüllt. Die Partikel sind durch ein Verfahren umfassend die Co-Extrusion des Kerns und der Schale hergestellt. Bevorzugt umhüllt die Schale die Mehrheit der Kernkomponente. Der Kern kann ein Gegenmittel und ein hydrophobes Material einschließen und die Schale kann einen Wirkstoff und ein hydrophobes Material einschließen. In einer Ausführungsform ist das Gegenmittel abgetrennt.

[0042] In bestimmten Ausführungsbeispielen kann das Gegenmittel im gesamten Kern vorliegen. In einem Ausführungsbeispiel kann das Gegenmittel in beiden, den Kern und der Hülle, vorliegen. In einem weiteren Ausführungsbeispiel kann das Gegenmittel in einer oder mehreren inneren Schichten des Mehrschichtpartikels vorliegen.

[0043] In bestimmten Ausführungsbeispielen schließt die Hülle kein Gegenmittel oder Wirkstoff ein. In weiteren Ausführungsbeispielen kann die Hülle ein Gegenmittel und/oder einen Wirkstoff einschließen. In einem Ausführungsbeispiel ist die Menge an Gegenmittel, die in der Hülle vorliegt, weniger als die Menge, die im Kern vorliegt. Ebenso ist in einem Ausführungsbeispiel die Menge an Wirkstoff, die in der Hülle vorliegt, weniger als die Menge, die in der Schale vorliegt.

[0044] In bestimmten Ausführungsformen schließt die Schale kein Gegenmittel ein. In weiteren Ausführungsbeispielen kann die Schale ein Gegenmittel einschließen. In einer Ausführungsform ist die Menge an Gegenmittel, die in der Schale vorliegt weniger als die Menge des Gegenmittels, die im Kern vorliegt. Sofern vorhanden, kann das Gegenmittel, das in der Schale eingeschlossen ist, sofort freisetzend oder kontrolliert freisetzend sein oder kann abgetrennt sein.

[0045] In einem Ausführungsbeispiel ist das Gegenmittel lediglich im Kern vorhanden, der Wirkstoff lediglich in der Schale vorhanden und es ist kein Gegenmittel oder Wirkstoff in der Hülle der Dosierungsform, wie co-extrudiert, vorhanden. In diesem Ausführungsbeispiel ist es für geringe Mengen des Wirkstoffs und/oder des Gegenmittels akzeptabel, nach der Co-Extrusion in andere Komponenten oder Schichten zu wandern.

[0046] Die Dosierungsformen der Erfindung können oral verabreicht werden wie z.B. in Form von Tabletten oder Kapseln oder rektal oder vaginal wie z.B. in Form von einem Suppositorium. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Erfindung eine orale Dosierungsform.

[0047] Die Dosierungsform der Erfindung kann ein oder mehrere co-extrudierte Partikel von jeglicher geeigneter Größe umfassen. In einer Ausführungsform kann die Dosierungsform eine Vielzahl von kleinen Partikeln

wie z.B. Partikel, die eine Größe von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 5,0 mm in allen Dimensionen aufweisen, umfassen. In einem weiteren Ausführungsbeispiel weisen die Partikel eine Dimension von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3,0 mm in allen Dimensionen auf. Die Partikel können jegliche Form wie z.B. zylindrisch, sphärisch, quadratisch, ellipsoid oder jegliche regelmäßige oder unregelmäßige Form, die gewünscht wird, aufweisen.

[0048] In einer Ausführungsform wird die orale Dosierungsform hergestellt, um eine wirksame Menge von schmelzextrudierten Multipartikeln („MEMs“) in einer harten oder weichen Gelatinekapsel einzuschließen. Z.B. können eine Vielzahl von MEMs enthaltend einen Kern, eine Hülle und eine Schale in einer Gelatinekapsel in einer Menge platziert werden, die ausreichend ist, um eine wirksame Dosierung mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs bereitzustellen, wenn sie eingenommen werden und ohne signifikante Freisetzung des abgetrennten Gegenmittels in Kontakt mit Körperflüssigkeit kommen. Die Partikelgröße der Multipartikel der Dosierungsform der Erfindung ist von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 5,0 mm in alle Dimensionen; in einer weiteren Ausführungsform von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3,0 mm in allen Dimensionen.

[0049] In einem weiteren Ausführungsbeispiel können die Vielzahl von Partikeln oder MEMs in Tabletten gepresst werden z.B. durch die Vorfahren beschrieben in US Patennummer 4,957,681 (Klimesch et al.), welches ausdrücklich hiermit in seiner Gesamtheit für alle Zwecke als Referenz eingefügt ist. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellung von Tabletten (gepresst oder geschmolzen), Kapseln (Hart- und Weichgelatine) und weiteren Formen von Tabletten sind ebenfalls beschrieben in Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, Editor), 1553-1593 (1980), welches hiermit in seiner Gesamtheit für alle Zwecke als Referenz eingefügt wird.

[0050] In einer weiteren Ausführungsform kann eine Tablette durch Bildung eines co-extrudierten Exdrudats in Tabletten unter Verwendung von Vorrichtungen wie z.B. einer Formwalze („molding roll“), einer Pinch-Ausrüstung, einen Band („belt“) und einer Walze oder Zugwalzen („tow rollers“) hergestellt werden. In weiteren Ausführungsformen kann die Tablette aus einer extrudierten Bahn unter Verwendung einer Rollenstanze, wie in [Fig. 2](#) gezeigt, hergestellt werden.

[0051] Es soll verstanden werden, dass die Tabletten jegliche geometrische Formen aufweisen können wie z.B. sphärisch, oval, Pellet, etc. und in der Größe in allen Dimensionen variieren können, abhängig von dem Verfahren der Herstellung und dem Patienten. Die Tablette kann eine Dimension in jeglicher Richtung von ungefähr 5 mm bis ungefähr 75 mm aufweisen. In einer Ausführungsform weist die Tablette eine Dimension in jede Richtung von ungefähr 5 mm bis ungefähr 30 mm auf. In einer anderen Ausführungsform weist die Tablette eine Dimension in jeder Richtung von ungefähr 5 mm bis ungefähr 15 mm auf.

[0052] Die Partikel oder Tabletten der Erfindung können ferner pharmazeutisch akzeptable hydrophobe Beschichtungsmaterialien umfassen wie oben definiert und/oder in Abschnitt 5.5; Hilfsstoffe wie z.B. Bindemittel (z.B. vorgelasierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffe (z.B. Laktose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat, Talk oder Siliziumdioxid); Sprengmittel (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat); Befeuchtungsmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat) und weitere Additive oder Hilfsstoffe, die in der Technik wohl bekannt sind. Die Partikel oder Tabletten können beschichtet werden durch Verfahren, die in der Technik bekannt sind, vorausgesetzt, das solche Beschichtungen die beabsichtigte Verwendung nicht beeinflussen. Nicht limitierende Beispiele für Beschichtungsverfahren sind Sprühbeschichtung und Tauchbeschichtung.

[0053] In bestimmten Ausführungsformen sind die Dosierungsformen formuliert, um in vivo eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs z.B. über ungefähr 5 bis 8 Stunden oder länger, bevorzugt über mindestens 12 Stunden, mehr bevorzugt über mindestens 24 Stunden oder länger bereitzustellen.

[0054] Obwohl es von den Erfindern für bestimmte Zwecke in Betracht gezogen wird, kann die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs und des Gegenmittels durch in vivo Verfahren oder in vitro Verfahren gemessen werden, sind die Erfinder nicht der Meinung, dass es eine direkte Beziehung zwischen den erhaltenen Ergebnissen durch diese zwei verschiedenen Verfahren gibt.

[0055] Wenn es wie vorgesehen einem Patienten verabreicht wird, wird die in vivo Freisetzung jeglichen Gegenmittels aus der intakten Dosierungsform vorzugsweise genügend niedrig sein, so dass es die Vorteile des Wirkstoffs im Wesentlichen nicht reduziert oder keine unangenehme physiologische Reaktionen erzeugt. Die Freisetzungsraten des Gegenmittels wird zu einem großen Teil durch Zusammensetzung des Kerns, der Hülle und der Schale bestimmt. Die Dosierungsform der Erfindung wird nach einer Verabreichung normalerweise

weniger als ungefähr 10 Gew.-%, bevorzugt weniger als ungefähr 1 Gew.-%, mehr bevorzugt im Wesentlichen kein abgetrenntes Gegenmittel in vivo freisetzen wie durch die intakte Dosierungsform beabsichtigt. Wenn das abgetrennte Gegenmittel ein Opioidantagonist ist, wird die Dosierungsform nach der Verabreichung bevorzugt weniger als ungefähr 0,5 mg, mehr bevorzugt weniger als ungefähr 0,05 mg des Opioidantagonisten in vivo wie durch die intakte Dosierungsform beabsichtigt freisetzen. In einem Ausführungsbeispiel wird z.B., wenn das Gegenmittel Naltrexon Opioidantagonist ist, bevorzugt weniger als 0,0625 mg Naltrexon in vivo nach der Verabreichung der intakten Dosisform wie beabsichtigt freigesetzt.

[0056] In bestimmten Ausführungsformen setzt die Dosierungsform bevorzugt weniger als ungefähr 10 Gew.-%, mehr bevorzugt weniger als ungefähr 1 Gew.-%, am meisten bevorzugt im Wesentlichen kein Gegenmittel über einen Zeitraum von 36 Stunden während eines standard in vitro Freisetzungstests frei. Wenn die orale Dosierungsform z.B. 5,0 mg eines abgetrennten Opioidantagonisten enthält und ein Freisetzungstest unter Verwendung der USP Basketmethode durchgeführt wird (USP Typ I Basket, 100 rpm; 700 ml simulierter Magenflüssigkeit, pH 1,2 ohne Enzym; 37 °C für eine Stunde gefolgt von 900 ml simulierter Darmflüssigkeit; pH 7,5 ohne Enzym für die Dauer des Tests), kann die Menge an Opioidantagonist, die in der simulierten Magendarmflüssigkeit über 36 Stunden freigesetzt wird weniger als 0,5 mg und bevorzugt weniger als 0,05 mg betragen.

[0057] Wenn eine intakte Dosierungsform, einschließlich eines Wirkstoffs und eines abgetrennten Gegenmittels an einen Patienten verabreicht wird, wird nur eine kleine Menge und bevorzugt fast keines des abgetrennten Gegenmittels in vivo freigesetzt, wo hingegen der Wirkstoff in der beabsichtigten Geschwindigkeit freigesetzt wird, welche von sofortiger Freisetzung bis zu kontrollierter Freisetzung variieren kann. Wenn jedoch eine Dosierungsform, die einen Wirkstoff und ein abgetrenntes Gegenmittelteilchen einschließt, missbraucht wird durch z.B. Kauen, Zerquetschen, Mahlen oder Auflösen, insbesondere in einem Lösungsmittel unter Wärme (z.B. größer als von ungefähr 45 °C bis ungefähr 50 °C, bis zu ungefähr 100 °C oder darüber), dann wird die Menge des Gegenmittels, die für die Absorption in den Körper verfügbar ist, wesentlich erhöht. Das Gegenmittel ist dann verfügbar, um seinen Effekt zu zeigen, entweder durch Reduktion mindestens eines Effekts des Wirkstoffs, z.B. den euphorischen Effekt oder Hervorrufen eines oder mehrerer unangenehmer Effekte beim Patienten. Daher wird, wenn das Gegenmittel ein Antagonist des Wirkstoffs ist, mindestens ein Effekt des Wirkstoffs bevorzugt im Wesentlichen vermindert oder sogar ausgelöscht durch den Effekt des Gegenmittels. Wenn zum Beispiel der Wirkstoff ein Opioidagonist und das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist, kann die erhöhte Menge von Opioidantagonist bioverfügbar werden, wenn die Dosierungsform missbraucht wird, wobei die Opioid-Rezeptorbindung beeinträchtigt wird und den euphorischen Effekt des Opioidagonisten reduziert.

[0058] Dementsprechend werden lediglich Patienten, die die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung wie beabsichtigt als intakte Dosierungsform einnehmen, den im wesentlichen vollen pharmakologischen Effekt des Wirkstoffs erfahren. Wenn das Gegenmittel ein Brechmittel ist und die Dosierungsform missbraucht wird, wird die Freisetzung und Absorption des Brechmittels. Übelkeit und/oder Erbrechen verursachen, um den Anwender zu entmutigen, die Dosierungsform zu missbrauchen und ebenfalls in bestimmten Fällen, den Wirkstoff von dem Körper des Probanden zu entfernen. Der Missbrauch des Wirkstoffs in der Dosierungsform wird daher weniger wünschenswert, da unerwünschte Effekte durch das Gegenmittel verursacht werden.

[0059] In einer Ausführungsform der Erfindung kann die feste Dosierungsform optional mit einer kosmetischen Beschichtung überdeckt sein. Jede Art von kosmetischer Beschichtung, die für pharmazeutische Dosierungsform verwendet werden, können verwendet werden, solang die Freisetzung der beschichteten Dosierungsform den beabsichtigten Zweck der Erfindung erzielt.

[0060] In bestimmten Ausführungsformen kann die Dosierungsform durch Aussetzen gegenüber erhöhten Temperaturen für eine längere Zeit gehärtet werden, um eine erhöhte Stabilität zu erzielen. Der Begriff „Härten“ wie hierin verwendet, bedeutet die Wärmebehandlung der Dosierungsform (oder eines Zwischenproduktes) zum Zwecke des Erhaltens einer stabilisierten endgültigen Dosierungsform. Wie der Fachmann verstehen wird, wird die Wärmebehandlung, wenn die Formulierungen der Erfindung ein Polymer als Teil oder ganzes des hydrophoben Retardierungsmittel einschließen, einen Härtungseffekt verursachen und das Polymer möglicherweise mit sich selbst in einen stabileren Zustand quervernetzen. Wenn die Formulierungen der Erfindung ein hydrophobes Material, wie z.B. hydriertes Pflanzenöl oder Stearylalkohol einschließen, kann die Wärmebehandlung eher wie ein Erhitzen der Formulierung als ein Härteten des Polymers sein. Für den Zweck der vorliegenden Erfindung jedoch soll der Begriff „Härten“ beide Bedeutungen, Härteten und Erhitzen einschließen. In Situationen, wo das hydrophobe Material nur eine Wachs-ähnliche Substanz einschließt, kann das Härteten bei einer Temperatur von ungefähr 35 °C bis ungefähr 65 °C erreicht werden für einen Zeitraum, welcher ausreichend ist, um maximale Stabilität zu erzielen, wie z.B. für einen Zeitraum von ungefähr 4 bis ungefähr 72 Stunden.

den. In weiteren Ausführungsformen wird das Härteln bei einer Temperatur von ungefähr 40 °C bis ungefähr 60 °C für einen Zeitraum von ungefähr 5 bis ungefähr 48 Stunden oder mehr, und bevorzugt mindestens ungefähr 24 Stunden durchgeführt. Geeignete Härtungszeiten, die das gewünschte Ergebnis einer stabilisierten Dosierungsform erzielen, können durch den Fachmann bestimmt werden.

5.3 Wirkstoff

[0061] Jede Art von Wirkstoff kann in der co-extrudierten Dosierungsform der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Beispiele für nützliche Wirkstoffe schließen ein, sind aber nicht limitiert auf Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Anthelminthika, Antiarrhythmika, antibakterielle Mittel, antivirale Mittel, Antigerinnungsmittel, Antidepressiva, Mittel gegen Diabetis, Antiepileptika, Antimykotika, Mittel gegen Gicht, Mittel gegen Hypertonie, Antimalaria-Mittel, Antimigränemittel, Antimuscarinmittel, antineoplastine Mittel, Mittel zur Verbesserung von Erektionsstörungen, Immunsuppressiva, Antiprotozonosemittel, Thyreostatika, Anxiolytika, Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika, β-Blocker, cardioionotrope Mittel, Corticosteroide, Diureтика, Antiparkinsonmittel, Mагнадармmittel, Histaminreceptor-Antagonisten, Keratolytika, lipidregulierende Mittel, Antipektangiöse Mittel, Cox-2-Inhibitoren, Leukotrieninhibitoren, Makrolide, Muskelrelaxanzien, Ernährungsmittel, Opioidanalgetika, Proteaseinhibitoren, Sexualhormone, Stimmulanzen, Muskelrelaxanzien, Anti-Osteoporosemittel, Antifetalleibkeitsmittel, Bewustseinserweiterer, Antiinkontinenzmittel, nutritionelle Öle, Antibenign-Prostatahypertrophiemittel, essentielle Fettsäuren und nicht essentielle Fettsäuren. Die Dosierungsform kann mehr als einen Wirkstoff umfassen.

[0062] Spezifischere Beispiele von Wirkstoffen schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Opiode, Benzodiazepine, Barbiturate und Stimmulanzen wie z.B. Methylphenidat und Amphetamine, Dronabinol, Glutethimid, Methylphenidat, Nabilone, anabole Steroide, Methylpyron, Ethchlorovynol, Ethinamat, Fenfluramin, Meprobamat, Pemolin, Levomethadyl, Benzphetamine, Chlorphentermin, Diethylpropion, Phentermin, Mebutamat, Chlortermin, Phenylaceton, Dronabinol, Nabilone, Benphetamine, Chloral Hydrat, Ethchlorovynol, paraldehyd, Midazolam und Detropropoxyphen.

[0063] In bestimmten Ausführungsformen ist der Wirkstoff ein Opioidagonist. Nützliche Opioidagonisten schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Beziramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diamppromid, Diamorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxapetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Etorphin, Dihydroetorphin, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydromorphodon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levorphanol, Levophenacylmorpan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Nalbuphen, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Pantopon, Papaveretum, Paregoric, Pentazocin, Phenadoxon, Phendimetrazin, Phendimetazon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Propylhexedrin, Sufentanil, Tilidin, Tramadol, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von jeglichen zwei oder mehr der vorangegangenen.

[0064] In bestimmten Ausführungsformen ist der Opioidagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrcodon, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Codein, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Oxymorphon, Buprenorphin, Fentanyl und Derivaten davon, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphin, Butorphanol, Levorphanol und Mischungen davon. In einem Ausführungsbeispiel ist der Opioidagonist Oxycodon, Hydromorphon oder Hydrocodon.

[0065] Der Begriff „Benzodiazepine“ bezieht sich auf Benzodiazepin und Wirkstoffe, die Derivate von Benzodiazepinen sind und in der Lage sind, das zentrale Nervensystem zu unterdrücken. Benzodiazepine schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Alprazolam, Bromazepam, Chlordiazepoxid, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Halazepam, Ketazolam, Lorazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Prazepam, Quazepam, Temazepam, Triazolam, Methylphenidat und Mischungen von jeglichen zwei oder mehr der vorangegangenen.

[0066] Barbiturate beziehen sich auf sedative-hypnotische Wirkstoffe, die von Barbitursäure (2,4,6,-Trioxohexahydropyrimidin) erhalten werden. Barbiturate schließen ein, sind aber nicht limitiert, auf Amobarbital, Aprobarbital, Butabarbital, Butalbital, Methohexital, Mephobarbital, Metharbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Secobarbital und Mischungen von zwei oder mehr der vorangegangenen.

[0067] Stimulanzen beziehen sich auf Wirkstoffe, die das zentrale Nervensystem stimulieren. Stimulanzen schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Amphetamine wie z.B. Amphetamin, Dextroamphetamine Harzkom-

plex, Dextroamphetamine, Methamphetamine, Methylphenidat und Mischungen von jeglichen zwei oder mehr der vorangegangenen.

[0068] Der Wirkstoff kann ein Stoff sein, der im Darm freigesetzt werden soll, einschließlich, aber nicht limitiert auf, Mittel, die lokal in der Darmregion wirken, um eine Darmkrankheit wie z.B. das Reizdarmsyndrom, die Reizdarmkrankheit, Morbus Crohn, Darmträgheit, postoperative Atony, Magendarminfektionen und therapeutische Mittel, die antigenes Material in das Lymphgewebe befördern. Wirkstoffe für die Behandlung von Darmkrankheiten schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, 5-ASA; Steroide wie z.B. Hydrocortison und Budesonid; Laxative; Stuhlweichmacher; Octreotid; Cisaprid; Anticholinergika; Opioide; Kalzium-Kanal-Blocker; DNA zur Abgabe an die Zellen des Darms; Glucosamin; Thromboxan-A₂-Synthetaseinhibitoren wie z.B. Ridogrel; 5HT3-Antagonisten wie z.B. Ondansetron; Antikörper gegen bakterielle Infektionen wie z.B. Clostridium difficile und Antiviralmittel wie z.B. für die Prophylaxe gegen HIV.

[0069] Alternativ kann der Wirkstoff ein Mittel sein, dass systemisch aktiv ist und für welches die Absorption in der Darmregion verbessert ist. Solche Wirkstoffe schließen polare Verbindungen wie z.B. Heparine, Insulin, Calcitonine; humane Wachstumshormone („human growth hormone“, HGH); Wachstumshormone freisetzen-de Hormone („growth hormone releasing hormone“, GHRH); Interferone, Somatostatin und Analoge wie z.B. Octreotid und Vapreotid; Erythropoietin (EPO); Granulozyten Darm stimulierenden Faktoren („granulocyte colony stimulating factor“, GCSF); Parathyroidhormon (PTH); Luteinisation hormonfreisetzendes Hormon („luteinising hormone releasing hormone“, LHRH) und Analoge davon; atrial-natriuretische Faktor („atrial natriuretic factor“, ANF); Vasopressin, Desmopressin, Calcitonin gen-betreffende Peptide („calcitonin gene related peptide“, CGRP) und Analgetika ein.

[0070] Die Wirkstoffpartikel können ferner hydrophobe Materialien, Bindemittel, Weichmacher, Hilfsstoffe und Kombinationen von jeglichen zwei oder mehr der vorangegangenen umfassen.

[0071] Geeignete Matrixmaterialien schließen solche ein, welche die Freisetzung des Wirkstoffs bei einer Geschwindigkeit erlauben, die ausreichend ist, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen, z.B. sofortige oder verzögerte Freisetzung. In einem Ausführungsbeispiel wird permeables Matrixmaterial verwendet, wobei eine diffusionskontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs in die Magendarmflüssigkeit erlaubt wird.

5.4 Gegenmittel

[0072] Wie zuvor erwähnt, ist die vorliegende Erfindung auf co-extrudierte Dosierungsformen und pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die einen Wirkstoff und ein Gegenmittel einschließen, welches abgetrennt sein kann, und auch gerichtet ist auf Co-Extrusionsverfahren zur Herstellung und Verabreichung solcher Dosierungsformen und Zusammensetzungen. In einem Ausführungsbeispiel betrifft die Erfindung Dosierungsformen einschließlich einer Vielzahl von Partikeln, einschließlich eines Wirkstoffs und eines Gegenmittels, welches abgetrennt sein kann.

[0073] Das Gegenmittel kann jeder pharmazeutische Wirkstoff sein, welcher mindestens zum Teil den biologischen Effekte eines Wirkstoffs reduziert oder blockiert oder welcher einen unangenehmen Effekt erzeugt, wenn er in den Blutstrom eines Tieres oder Patienten absorbiert wird. Beispiele für Gegenmittel schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Antagonisten von jeglichen therapeutischen Wirkstoff. Wenn ein Opoidagonist als Wirkstoff in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein Opiodantagonist als Gegenmittel verwendet werden. Ebenso kann ein Benzodiazepin Antagonist als Gegenmittel verwendet werden, wenn ein Benzodiazepin als Wirkstoff in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird. Wenn ein Barbiturat als Wirkstoff in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein Barbiturat Antagonist als Gegenmittel verwendet werden. Wenn ein Amphetamine als Wirkstoff in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein Amphetamine Antagonist als Gegenmittel verwendet werden. Wenn der Wirkstoff toxisch ist, wenn er über seinen normalen therapeutischen Bereich dosiert wird, dass heißt wenn es ein signifikantes Potenzial für eine Überdosis gibt, kann das Gegengift des toxischen Wirkstoffs als Gegenmittel verwendet werden.

[0074] In einem Ausführungsbeispiel ist das Gegenmittel ein Opiodantagonist. Opiodantagonisten, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalbuphin, Nalorphin, Cyclazacin, Cyclazocin, Levallorphan, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorangegangenen.

[0075] Nützliche Opiodantagonistsalze schließen Salze ein, die von einer Säure und den basischen Stick-

stoffgruppen des Opioidantagonisten gebildet werden. Beispiele für Opioidantagonistensalze schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Sulfat, Zitrat, Acetat, Oxalat, Chlorid, Bromid, Iodid, Nitrat, Bisulfat, Phophat, Säurephosphat, Isonicotinat, Lactat, Salicylat, Säurezitrat, Tatrat, Oleat, Tannat, Pantothenat, Bitartrat, Ascorbat, Succinat, Maleat, Gentisinat, Fumarat, Gluconat, Glucaronat, Saccharat, Formiat, Benzoat, Glutamat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat und Palmoat (d.h. 1,1'-Methylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat))-Salze.

[0076] Weitere Opioidantagonist-Salze schließen Salze ein, die von einem Antagonisten hergestellt werden, die eine säurefunktionale Gruppe aufweisen, wie eine Carbonsäuregruppe oder eine sulfonsäurefunktionale Gruppe und eine pharmazeutisch akzeptable anorganische oder organische Base. Geeignete Basen schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, solche, die in Abschnitt 5.1 in dem Absatz genannt sind, welcher mit dem Begriff „pharmazeutisch akzeptables Salz“ bezeichnet sind.

[0077] In bestimmten Ausführungsformen ist der Opioidantagonist Nalmefen, Naloxon, Naltrexon oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. In einer weiteren Ausführungsform ist der Opioidantagonist ein Naltrexonsalz, wie z.B. Naltrexon Hydrochlorid.

[0078] Benzodiazepin Antagonisten, welche als Gegenmittel in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen Flumazenil ein, sind aber nicht auf dieses limitiert.

[0079] Barbiturat Antagonisten, welche in der vorliegenden Erfindung als Gegenmittel verwendet werden können, schließen Amphetamine ein, die hierin beschrieben sind, sind aber nicht auf diese begrenzt.

[0080] Stimulanzantagonisten, die als Gegenmittel in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen Benzodiazepine, wie hierin beschrieben, ein, sind aber nicht auf diese begrenzt.

[0081] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Gegenmittel ein Mittel, das eine unangenehme physiologische Reaktion wie z.B. Übelkeit verursacht. Diese Art von Gegenmittel kann mit jeder Art von therapeutischen Wirkstoff einschließlich eines Opioids, eines Benzodiazepins, eines Barbiturats oder eines Stimulanz verwendet werden. Beispiele für Brechmittel, die für die Verwendung als Gegenmittel in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen jeglichen Wirkstoff ein, der sicher und effektive Erbrechen nach der Verabreichung auslöst, einschließlich, aber nicht limitiert auf Ipecac und Apomorphin.

5.5 Kern

[0082] In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung kann das Gegenmittel, welches abgetrennt sein kann, in dem Kern oder in einer inneren Schicht des co-extrudierten Mehrschichtteilchens vorliegen. In einem Ausführungsbeispiel schließt der Gegenmittel-enthaltende Kern der vorliegenden Erfindung bevorzugt ein hydrophobes Matrix-Material ein. Hydrophobe Matrixmaterialen, die nützlich sind in der vorliegenden Erfindung, schließen solche ein, die in der Technik als unlöslich oder mit einer geringen Löslichkeit im Magendarmtrakt bekannt sind. Solche Materialien schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, ein hydrophobes Material ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acrylsäure- und Methacrylsäure-Polymeren und Copolymeren und Alkylcellulosen. Die Matrix kann ebenfalls zusätzliche hydrophobe Materialen wie z.B. Zein, Schellack, hydriertes Castoröl, hydriertes Pflanzenöl oder Mischungen davon einschließen. Obwohl unlöslich, können solche hydrophoben Materialien sich mit der Zeit zersetzen, wobei letztendlich ein Teil des Gegenmittels freigesetzt wird. Der Durchschnittsfachmann in der pharmazeutischen Technik kann die Geschwindigkeit der Freisetzung z.B. durch Veränderung des Gehalts des hydrophoben Matrixmaterials im Gegenmittelkern steuern, um die in vivo Freisetzung des Gegenmittels zu variieren.

[0083] In einem Ausführungsbeispiel schließt das hydrophobe Matrixmaterial Acrylsäurepolymere ein. Beispiele für geeignete Acrylsäurepolymere schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Acrylsäure- und Methacrylsäure-Copolymere, Methylmethacrylat Copolymere, Ethoxyethylmethacrylate, Cyanoethylmethacrylate, Aminoalkylmethacrylat Copolymer, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylamid Copolymer, Poly(methylmethacrylat), Polymethacrylat, Poly(methylmethacrylat) Copolymer, Poly(methacrylsäure)(anhydrid), Methylmethacrylat, Polyacrylamid, Aminoalkylmethacrylat Copolymer, Poly(methacrylsäureanhydrid) und Glycidylmethacrylat Copolymer. Zusätzliche Beispiele für geeignete Acrylsäurepolymere schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Acrylsäureharze einschließlich Copolymeren hergestellt aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern (z.B. das Copolymer von Acrylsäure-niedere-Alkylester und Methacrylsäure-niedere-Alkylester) enthaltend ungefähr 0,02 bis 0,03 Mol einer Tri-(nieder-Alkyl)-Ammoniumgruppe pro Mol Acrylsäure- und Methacrylsäuremonomer.

[0084] Das Acrylsäure-Polymer kann ein oder mehrere Ammoniomethacrylat Copolymere umfassen. Ammoniomethacrylat Copolymere sind in der Technik wohl bekannt und sind voll polymerisierte Copolymere von Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem niedrigen Gehalt von quatären Ammoniumgruppen. Um ein gewünschtes Freisetzungprofil für einen vorgegebenen therapeutischen Wirkstoff zu erzielen, kann es notwendig sein, zwei oder mehrere Ammoniomethacrylat Copolymere mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften einzuschließen. Z.B. ist bekannt, dass durch Veränderung des molaren Verhältnisses der quatären Ammoniumgruppen zu neutralen (Meth)acrylsäureestern, die Permeabilitätseigenschaften der resultierenden Beschichtung verändert werden können. Der Durchschnittsfachmann wird sofort in der Lage sein, Monomere zu kombinieren, um ein Copolymer bereitzustellen, das den therapeutischen Wirkstoff bei der gewünschten Freisetzungsraten freisetzt. Copolymeren von Acrylat und Methacrylat, die eine quatäre Ammoniumgruppenfunktionalität aufweisen, sind kommerziell erhältlich als EUDRAGIT RS™ und EUDRAGIT RL™ (Röhm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Deutschland). Bevorzugte Ammoniomethacrylatharze schließen EUDRAGIT RS™ in allen Formen wie z.B. EUDRAGIT RS PO™ ein. EUDRAGIT RS™ ist bekannt als ein Wasser-unlösliches Copolymer von Ethylacrylat (EA), Methylmethacrylat (MM) und Trimethylammoniummethacrylatchlorid (TAM), in welchem das molare Verhältnis von EA:MM:TAM 1:2:0.01 beträgt, siehe z.B. US Patentnummer 6,306,391. EUDRAGIT RS PO™ ist bekannt als Pulverform von EUDRAGIT RS™ siehe z.B. US Patentnummer 5,492,692.

[0085] In einem Ausführungsbeispiel schließt das hydrophobe Matrixmaterial ein Wasser-unlösliches Cellulosepolymer ein. In bestimmten Ausführungsformen ist das Cellulosepolymer ein Celluloseether, ein Celluloseester oder ein Celluloseesterether. Bevorzugt weisen die Cellulosepolymere einen Substitutionsgrad („degree of substitution“, „D.S.“) an der Anhydroglucoseeinheit von ungefähr 0 bis einschließlich ungefähr 3 auf. Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff D.S. die durchschnittliche Zahl von Hydroxylgruppen, die an der Anhydroglucoseeinheit des Cellulosepolymers zugegen ist, die durch eine Substituentengruppe ausgetauscht wurden. Repräsentative Cellulosepolymere schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Polymere ausgewählt aus Celluloseacrylat, Cellulosediacylat, Cellulosetriacylat, Celluloseacetat, Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Mono-, Di- und Tricellulosealkanylen, Mono-, Di- und Tricellulosearoylen und Mono-, Di- und Tricellulosealkenylaten. Beispielhafte Cellulosepolymere schließen Celluloseacetat, das einen D.S. von ungefähr 1 bis ungefähr 2 aufweist und Celluloseacetat, das einen D.S. von ungefähr 2 bis ungefähr 3 aufweist, ein. Bevorzugt ist das Cellulosepolymer Ethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (mit niedrigem, mittlerem oder hohem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, oder Cellulose triacetat. Eine mehr bevorzugte Cellulose ist Ethylcellulose.

[0086] Spezifische Cellulosepolymere schließen Cellulosepropionat mit einem D.S. von ungefähr 1,8; Celluloseacetatbutyrat, das einen D.S. von ungefähr 1,8 aufweist; Cellulosetriacylat, das einen D.S. von ungefähr 2,9 bis 3 aufweist wie z.B. Cellulosetriacetat, Cellulosetralerat, Cellulosetrilaurat, Cellulose, Tripalmitat, Cellulosetrisuccinat und Cellulosetrioctanoat ein; Cellulosediacylate, die einen D.S. von ungefähr 2,2 bis 2,6 aufweisen wie z.B. Cellulosedisuccinat, Cellulosedipalmitat, Cellulosedioccanoat, Cellulosedipentanoat und Co-Ester von Cellulose wie z.B. Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatoctanoatbutyrat und Celluloseacetatpropionat ein.

[0087] In bestimmten Ausführungsformen kann der Kern im Allgemeinen von ungefähr 30 % bis ungefähr 99 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophober Matrixmaterialien umfassen, bevorzugt von ungefähr 50 % bis ungefähr 95 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophober Matrixmaterialien, mehr bevorzugt von ungefähr 60 Gew.-% bis ungefähr 95 Gew.-% von einem oder mehr hydrophoben Matrixmaterialien.

[0088] Der Gegenmittel enthaltende Kern kann optional ein oder mehrere Bindemittel, zusätzliche Retardierungsmittel, Weichmacher und/oder Hilfsstoffe umfassen. Bindemittel sind nützlich zur Erhaltung der Integrität der Matrix und können ebenfalls helfen, die Freisetzung eines Wirkstoffs in die Körperflüssigkeit zu verzögern. Beispiele von Bindemitteln schließen natürlich und synthetische Wachse, Wasser-unlösliche Wachse, Fettalkohole, Fettsäuren, hydrierte Fette, Fettsäureester, Fettsäureglyceride, Kohlenwasserstoffe und hydrophobe und hydrophile Polymere, die ein Kohlenwasserstoffrückrat aufweisen und Mischungen wie z.B. Stearylalkohol, Stearylsäure und wasserlösliche Polymere wie z.B. Hydroxyzellulosen ein.

[0089] Weichmacher sind nützlich, wenn das hydrophobe Material Cellulosepolymer oder ein Acrylsäurepolymer umfasst. Nicht limitierende Beispiele für geeignete Weichmacher schließen z.B. Acetyltriethylcitrat und/oder Acetyltributylcitrat ein.

[0090] Der Gegenmittelkern kann ebenfalls weitere Hilfsstoffe einschließen, welche hinzugegeben werden können, um die Verarbeitbarkeit der Formulierung während der Extrusion und/oder die Eigenschaften des Endproduktes zu verbessern. Nicht limitierende Beispiele von flüssigen Hilfsstoffen schließen Wasser und Öle, ein-

schließlich solcher wie Erdöl, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs wie z.B. Erdnussöl, Sojaöl, Mineralöl, Sesamöl, Castoröl, Triglyceride und dergleichen ein. Beispiele für feste Hilfsstoffe schließen Magnesiumstearat, Saline, Akaciengummi, Gelatine, Stärkepaste, Talk, Keratin, kolloides Siliziumdioxid, Harnstoff und dergleichen ein. Färbemittel können ebenfalls zum Kern hinzugefügt werden.

[0091] In bestimmten Ausführungsformen kann der Kern ein oder mehrere der Materialien, die in Abschnitt 5.7 in Bezug auf die Schale der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung offenbart sind, umfassen.

5.6 Hülle

[0092] In bestimmten Ausführungsformen kann die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung eine Hülle einschließen, welche mindestens zum Teil den Gegenmittel-enthaltenden Kern umhüllt und bevorzugt die Mehrheit des Gegenmittel enthaltenden Kerns umhüllt. In bestimmten Ausführungsformen schließt die Hülle bevorzugt ein hydrophobes Matrixmaterial und optional Bindemittel, zusätzliche Retardierungsmittel, Weichmacher und Hilfsstoffe ein. Während in bestimmten Ausführungsformen die Hülle Gegenmittel und/oder Wirkstoff enthalten kann, ist es bevorzugt, dass die Hülle kein Gegenmittel oder Wirkstoff enthält.

[0093] In einer Ausführungsform schließt das hydrophobe Material der Hülle ein oder mehrere Materialien ausgewählt aus der Gruppe von Acrylsäure- und Methacrylsäure-Polymeren und Copolymeren und Wasser-unlöslichen Alcylcellulosen, wie oben für den Kern beschrieben, ein. Die Hülle kann optional ein oder mehr zusätzliche hydrophobe Materialien wie z.B. Schellak, Zein, hydriertes Castoröl, hydriertes Pflanzenöl und Mischungen davon, wie oben für den Kern beschrieben, umfassen.

[0094] Das hydrophobe Matrixmaterial, das in der Hülle verwendet wird, kann das gleiche sein oder verschiedenen sein von dem, das in dem Gegenmittelkern verwendet wird. Obwohl das hydrophobe Material, das in der Hülle verwendet wird, bevorzugt im Wesentlichen unlöslich im Magendarmtrakt sein wird, kann dieses Material sich auflösen oder in vivo zu einem gewissen Ausmaß mit der Zeit biodegradieren, wobei eine in vivo Freisetzung einer geringen Menge des abgetrennten Gegenmittels vom Kern erlaubt wird. Der Durchschnittsfachmann in der pharmazeutischen Technik kann die Geschwindigkeit einer solchen Freisetzung variieren z.B. durch Verändern der Zusammensetzung der Hülle, Erhöhen der Dicke der Hülle, Umschließen eines größeren Teils des Kerns mit der Hülle, Variieren der Größe und/oder Dimensionen des Kerns und/oder Variieren der Zusammensetzung der Hülle und/oder des Kerns. Diese weiteren Verfahren sind dem Durchschnittsfachmann bekannt und können durch Routineversuche im Hinblick auf diese Offenbarung bestimmt werden.

[0095] In bestimmten Ausführungsformen kann die Hülle von ungefähr 10 Gew.-% bis ungefähr 99 Gew.-%, bevorzugt von ungefähr 40 Gew.-% bis ungefähr 95 Gew.-% und mehr bevorzugt von ungefähr 60 Gew.-% bis 90 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophober Matrixmaterialien umfassen.

[0096] Die Hülle kann ferner ein oder mehrere zusätzliche Verzögerungsmittel oder ein oder mehrere Bindemittel oder Weichmacher oder Hilfsstoffe und jegliche Kombination davon umfassen, so wie solche oben beschrieben für den Gegenmittel-enthaltenden Kern.

5.7 Schale

[0097] Die co-extrudierte Dosierungsform der vorliegenden Erfindung schließt eine Schale umfassend einen Wirkstoff ein. Die Dosierungsform kann in vivo eine sofortige Freisetzung und/oder kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung bereitstellen. In bestimmten Ausführungsformen stellt die Dosierungsform eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs wie z.B. eines Opioidagonisten bereit. Formulierungen und Extrusionsverfahren zur Herstellung von Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung eines Opioidagonisten sind in der Technik bekannt. Z.B. offenbaren US Patentnummern 5,958,452; 5,965,161; 5,968,551; 6,294,195 und 6,335,033 Opioidagonist Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung. Die Offenbarung von ein oder mehreren solcher Patente schließt Details wie Formulierungen, hydrophobe Matrixmaterialien, Retardierungsmittel, Bindemittel, Weichmacher und Hilfsstoffe, als auch Extrusionsverfahren zum Bilden von Tablletten, Käpselchen und Kapseln enthaltend MEMs für Opioidagonist Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung ein.

[0098] In bestimmten Ausführungsformen kann der Wirkstoff in einer Matrix dispergiert werden, welche eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs in vivo gefolgt von oraler Verabreichung bereitstellt. Jegliche geeignete Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann verwendet werden, um die pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Dosierungsformen herzustellen. Bestimmte Matrices mit kontrollierter Freisetzung sind für orale Formu-

lierungen bekannt (siehe z.B. Remington's Pharmaceutical Sciences 1684-85 (18. Auflage 1990). Zusätzlich zu den Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung, die in den oben genannten Patenten und Publikationen offenbart sind, sind weitere Beispiele, die nützliche Matrices mit kontrollierter Freisetzung beschreiben, in US Patentnummer 6,143,328; 6,063,405; 5,462,747; 5,451,409; 5,334,392; 5,266,331, 5,549,912, 5,508,042, 5,656,295, 5,324,351, 5,356,467 und 5,472,712 beschrieben.

[0099] Die Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann kombinierbares/kombinierbare hydrophobe/s Material/Materialien gegebenenfalls kombiniert mit hydrophilen Material/Materialien einschließen. Das hydrophobe kombinierbare Material/die hydrophoben kombinierbaren Materialien können z.B. ein hydrophobes Polymer oder ein natürliches oder synthetisches Wachs oder Öl wie z.B. hydriertes Pflanzenöl oder hydriertes Castoröl sein, welches z.B. einen Schmelzpunkt von ungefähr 45 °C bis ungefähr 100 °C aufweist und in einem Ausführungsbeispiel von ungefähr 50 °C bis ungefähr 90 °C. Das hydrophile Material kann ein hydrophiles Polymer wie z.B. eine Hydroxycellulose sein; ein Wasser-lösliches kombinierbares Material wie z.B. Polyethylenglykol oder ein Wasser-lösliches teilchenförmiges Material wie z.B. Dikalziumphosphat oder Laktose.

[0100] Obwohl jegliches bekanntes Co-Extrusionsverfahren verwendet werden kann, um die Dosierungsformen mit kontrollierter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen, ist die bevorzugte Methode die Schmelz-Co-Extrusion der Bestandteile mit geeigneten Matrixmaterialien. Z.B. kann die Schale, die den therapeutischen Wirkstoff, der in einer Matrix mit verzögterer Freisetzung dispergiert ist, hergestellt werden z.B. durch Extrudieren des Wirkstoffs mit einem geeigneten nicht kombinierbarem Material einschließlich, aber nicht limitiert auf, eines oder mehrere der folgenden:

(a) hydrophile oder hydrophobe Polymere wie z.B. Gummi, Celluloseether, Materialien erhältlich aus Proteinen, Nylon, Acrylsäureharze, Polymilchsäure, Polyvinylchlorid, Stärke, Polyvinylpyrrolidon und Celluloseacetatphthalat. Von diesen Polymeren können Celluloseether z.B. substituierte Celluloseether wie z.B. Alkylcellulosen (z.B. Ethylcellulose), C₁-C₆ Hydroxyalkylcellulosen (z.B. Hydroxypropylcellulose und Hydroxyethylcellulose) und Acrylsäureharze (z.B. Methacrylate wie z.B. Methacrylsäure Copolymer) verwendet werden. Die Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann in geeigneter Weise von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 80 Gew.-% des hydrophoben und/oder hydrophilen Polymers enthalten.

(b) Verdaubare, langkettige (C₈-C₅₀, in einem Ausführungsbeispiel C₈-C₄₀) substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Fettsäuren, hydriertes Pflanzenöl, Fettalkohole, wie z.B. Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetyl- oder in einem Ausführungsbeispiel Cetostearyl Alkohol; Glycerylester von Fettsäuren z.B. Glycerylmonostearat, Mineralöle und Wachse wie z.B. Bienenwachs, Glycowachs, Castorwachs und Carnaubawachs. Kohlenwasserstoffe, die einen Schmelzpunkt von ungefähr 25 °C bis ungefähr 90 °C aufweisen, werden in einem Ausführungsbeispiel verwendet. Von diesen langkettigen Kohlenwasserstoffmaterialien sind in einem Ausführungsbeispiel (aliphatische) Fettalkohole nützlich. Die Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann bis zu ungefähr 60 Gew.-% mindestens eines verdaubaren langkettigen Kohlenwasserstoffs aufweisen.

(c) Polyalkylenglykole. Die Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann bis zu ungefähr 60 Gew.-% mindestens eines Polyalkylenglykols enthalten.

[0101] Eine geeignete Matrix mit kontrollierter Freisetzung für die Verwendung in der Dosierungsform der Erfindung kann ein oder mehrere Celluloseether oder Acrylsäureharze, ein oder mehrere C₁₂-C₃₆ aliphatische Alkohole, in einem Ausführungsbeispiel C₁₂-C₂₂ aliphatische Alkohole und/oder ein oder mehrere hydrierte Pflanzenöle einschließen. Eine besonders geeignete Matrix schließt ein oder mehrere Alkylcellulosen, ein oder mehrere C₁₂-C₃₆ aliphatische Alkohole, in einem Ausführungsbeispiel C₁₂-C₂₂ aliphatische Alkohole und optional ein oder mehrere Polyalkylenglykole ein. In einem weiteren Ausführungsbeispiel enthält die Matrix von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 60 Gew.-% und in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 50 Gew.-% eines Celluloseethers.

[0102] Das Acrylsäureharz kann z.B. ein Methacrylat wie z.B. ein Methacrylsäurecopolymer USNF Typ A (EUDRAGIT LTM), Typ B (EUDRAGIT STM), Typ C (EUDRAGIT L 100-SSTM), EUDRAGIT NE 30 DTM, EUDRAGIT ETM, EUDRAGIT RLTM oder EUDRAGIT RSTM (kommerziell erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland) sein. In einer Ausführungsform enthält die Matrix von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 95 Gew.-% eines Acrylsäureharzes und in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 10 Gew.-% bis ungefähr 50 Gew.-% eines Acrylsäureharzes.

[0103] In der Abwesenheit von Polyalkylenglykol enthält die Matrix in einem Ausführungsbeispiel von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 40 Gew.-%, in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 2 Gew.-% bis ungefähr 36 Gew.-% eines aliphatischen Alkohols. Wenn Polyalkylenglykol in der oralen Dosierungsform zugegen ist, dann ist das kombinierte Gewicht des aliphatischen Alkohols und des Polyalkylenglykols in einem

Ausführungsbeispiels von ungefähr 2 Gew.-%, bis ungefähr 40 Gew.-% in einem anderem Ausführungsbeispiel von ungefähr 2 bis ungefähr 36 Gew.-% der Matrix.

[0104] Das Polyalkylenglykol kann z.B. Polypropylenglykol oder in einem Ausführungsbeispiel Polyethylenglykol sein. Der Zahlendurchschnitt des Molekulargewichts des Polyalkylenglykols ist in einem Ausführungsbeispiel von ungefähr 200 bis ungefähr 15.000 Dalton und in einem anderen Ausführungsbeispiel von ungefähr 400 bis ungefähr 12.000 Dalton.

[0105] Die Schale kann ebenfalls ein oder mehrere Materialien umfassen, die für den Einschluss in den Kern offenbart sind. Z.B. kann die Schale ein oder mehrere hydrophobe Matrixmaterialien, Bindemittel, Retardierungsmittel, Weichmacher und/oder Hilfsstoffe umfassen, die oben in Abschnitt 5.5 offenbart sind.

5.8 Co-Extrusionsverfahren

[0106] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Co-Extrusionsverfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder Dosierungsform. Die Erfindung schließt Verfahren, welche Co-Extrusion umfassen, wie z.B. die Schmelz-Co-Extrusion, einen Kern einschließlich eines Gegenmittels; optional eine Hülle, welche mindestens einen Teil des Kerns umhüllt und eine Schale, die einen Wirkstoff einschließt, welche mindestens teilweise den Kern umhüllt und falls vorhanden, eine Hülle einschließt. In bestimmten Ausführungsformen erzeugt das Co-Extrusionsverfahren eine Mehrschichtextrudatfolie, welche in ein oder mehrere Teilchen geeigneter Größe verarbeitet wird, welche dann in ein oder mehrere Dosierungsformen, einschließlich, aber nicht limitiert auf, Tabletten, Käppselchen oder Kapseln eingebunden wird, wobei jede von ihnen eine Vielzahl von Teilchen umfassen oder enthalten kann. In einem Ausführungsbeispiel umfasst das Verfahren die Verwendung einer Rollenstanze, um das Mehrschichtextrudat in Partikel oder Tabletten zu verarbeiten.

[0107] Im Allgemeinen sind Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-enthaltenden Zusammensetzungen oder Dosierungsformen durch Extrusion in der Technik wohl bekannt. Siehe z.B. US Patentnummern 5,958,452, 5,965,161 und 6,335,033, welche bekannte Verfahren zur Extrusion und Bildung von pharmazeutischen Dosierungsformen offenbaren einschließlich Dosierungsformen umfassend Partikel. Co-Extrusionsverfahren zur Bildung von Dosierungsformen, die einen Wirkstoff enthalten, sind ebenfalls bekannt. Siehe z.B. US Patentnummern 4,880,585 und 5,073,379.

[0108] Es ist ebenfalls bekannt, schmelzbare co-extrudierte Extrudate unter Verwendung von Geräten wie z.B. einer Gussrolle („molding roll“), einer Pinch-Apparatur, eines Bandes und einer Walze oder Zugwalzen („tow rollers“) in Tabletten zu formen. Siehe z.B. US Patentnummern 6,120,802 und 5,073,379.

[0109] In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung wird ein Co-Extrusionsverfahren verwendet, um Mehrschicht-pharmazeutischer Zusammensetzung oder Dosierungsformen herzustellen, die einen Wirkstoff und ein Gegenmittel einschließen, welches abgetrennt sein kann. In einem Ausführungsbeispiel wird die Dosierungsform hergestellt durch ein Verfahren, welches die Co-Extrusion eines Kerns, einer Schale und optional einer Hülle umfasst und das Verarbeiten des Extrudats in Partikel unter Verwendung einer Rollenstanze.

[0110] In einem Ausführungsbeispiel betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform durch: a) Co-Extrudieren eines Kerns umfassend ein Gegenmittel und eine Schale umfassend einen Wirkstoff, welche mindestens teilweise den Kern umhüllt, bevorzugt die Mehrheit des Kerns umhüllt, mehr bevorzugt welche im Wesentlichen oder vollständig den Kern umhüllt, um einen Mehrschichtextrudatfolie zu bilden; und b) Formen der Mehrschichtextrudatfolie in Dosierungsformen wie z.B. Tabletten, Kapseln oder einer Vielzahl von Partikeln. In einem Ausführungsbeispiel umfasst das Verfahren die Verwendung einer Rollenstanze, um die Mehrschichtextrudatfolie in Partikel zu verarbeiten.

[0111] In einem weiteren Ausführungsbeispiel betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform durch: a) Co-extrudieren eines Kerns einschließlich eines Gegenmittels; einer Hülle, welche mindestens teilweise den Kern umhüllt, bevorzugt welche die Mehrheit des Kerns umhüllt, mehr bevorzugt welche im Wesentlichen oder vollständig den Kern umhüllt und einer Schale einschließlich eines Wirkstoffs, welche mindestens teilweise die Hülle umhüllt, welche bevorzugt eine Mehrheit der Hülle umhüllt, welche mehr bevorzugt im Wesentlichen oder vollständig die Hülle umhüllt, um eine Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat zu bilden; und b) Formen der Mehrschichtextrudatfolie in Dosierungsformen wie z.B. Tabletten, Kapseln oder einer Vielzahl von Partikeln. In einem Ausführungsbeispiel umfasst das Verfahren die Verwendung einer Rollenstanze, um die Mehrschichtextrudatfolie in Partikel zu verarbeiten.

[0112] In einem Ausführungsbeispiel umfasst die Dosierungsform eine Vielzahl von Partikeln umfassend einen Kern, optional eine Hülle und eine Schale, welche in einer Kapsel platziert werden, bevorzugt in einer Gelatinekapsel.

[0113] In einem Ausführungsbeispiel betrifft die vorliegenden Erfindung ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform einschließlich Beladen einer Kernformulierung einschließlich eines Gegenmittels und eines hydrophoben Matrixmaterials in einen ersten Extruder; Beladen einer Schalenformulierung einschließlich eines Wirkstoffs und eines hydrophoben Matrixmaterials in einen zweiten Extruder; Erhitzen und Extrudieren der Formulierungen durch eine Mehrschichtdüse, um eine Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat zu bilden einschließlich eines Gegenmittelkerns zumindest teilweise bedeckt durch die Hülle umfassend den Wirkstoff; Verarbeiten der Mehrschichtextrudatfolie in Dosierungsformen wie z.B. Tabletten, Kapseln oder einer Vielzahl von Partikeln. In einem Ausführungsbeispiel kann das Verfahren die Verwendung einer Rollenstanze umfassen, um das Mehrschichtextrudat in ein oder mehrere Partikel oder Dosierungsformen zu verarbeiten.

[0114] Ein Beispiel für eine Vorrichtung, die nützlich ist, für ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, schließt einen 2 Pulverzuführtrichter, einen zum Beladen der Gegenmittelkernkomponenten und einen zum Beladen der Schalenkomponenten ein. Die Kernkomponenten könnten das Gegenmittel und das hydrophobe Matrixmaterial und optional zusätzliche Materialien, aber nicht limitiert auf, zusätzliche Retardierungsmittel, Bindemittel, Weichmacher, Verarbeitungsmittel und Hilfsstoffe, wie oben beschrieben einschließen. Die Schalenkomponenten umfassen den Wirkstoff und das hydrophobe Matrixmaterial und optional zusätzliche Materialien einschließlich, aber nicht limitiert auf, Retardierungsmittel, Bindemittel, Weichmacher, Verarbeitungsmittel und Hilfsstoffe, wie oben beschrieben. Der Inhalt eines jeden Trichters wird in den Extruder geladen. Der Auslass eines jeden Extruders ist mit einer Co-Extrusionsdüse verbunden (alle Extruder sind mit der gleichen Co-Extrusionsdüse verbunden) die in der Größe, Dimension und Konfiguration ausgelegt ist, um in Co-Extrusionsverfahren verwendet zu werden, wobei eine Mehrschicht extrudatfolie oder -laminat gebildet wird, mit dem Gegenmittel im Kern und dem Wirkstoff in der Schale. In bestimmten Ausführungsformen ist die Mehrschichtextrudatfolie so konfiguriert, dass die Hülle die Ober- und Unterseite des Kerns bedeckt. Die Mehrschichtextrudatfolie wird dann in Dosierungsformen verarbeitet. In einem Ausführungsbeispiel umfasst das Verfahren die Verwendung einer Rollenstanze, um die Mehrschichtextrudatfolie in Partikel oder Dosierungsformen zu verarbeiten.

[0115] In einem weiteren Ausführungsbeispiel betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Dosierungsformen einschließlich der Beladung einer Kernformulierung einschließlich eines Gegenmittels und eines hydrophoben Matrixmaterials in einen ersten Extruder; Beladen einer Hüllenformulierung einschließlich eines hydrophoben Matrixmaterials in einen zweiten Extruder und Beladen einer Schalenformulierung einschließlich des Wirkstoffs und eines hydrophoben Materials in einen dritten Extruder; Erhitzen und Extrudieren der Formulierungen in dem ersten, zweiten und dritten Extruder; Co-Extrudieren der Formulierungen durch eine Mehrschichtdüse, um eine Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat zu bilden und Verarbeiten der Mehrschichtextrudatfolie in Dosierungsformen oder Partikel, die einen Kern umfassend einen Wirkstoff, eine Hülle, welche mindestens zum Teil den Kern bedeckt und eine Schale, die einen Wirkstoff einschließt, die mindestens teilweise die Hülle bedeckt, einschließt.

[0116] Ein Beispiel für eine Vorrichtung, die nützlich ist in diesem Ausführungsbeispiel der Erfindung schließt Trichter mit drei Pulverzufuhren, einen zum Beladen der Kernkomponenten, einen zum Beladen der Hüllenkomponenten und einen zum Beladen der Schalenkomponenten ein. Die Kernkomponenten können das Gegenmittel und das hydrophobe Matrixmaterial einschließen und optional zusätzliche Materialien einschließlich, aber nicht limitiert auf, zusätzliche Retardierungsmittel, Bindemittel, Weichmacher, Verarbeitungsmittel und Hilfsstoffe wie oben beschrieben einschließen. Die Hüllenkomponenten könnten ein hydrophobes Matrixmaterial und zusätzliche Materialien einschließen, einschließlich, aber nicht limitiert auf, zusätzliche Retardierungsmittel, Bindemittel, Weichmacher und Hilfsstoffe, wie oben beschrieben. Die Hüllenkomponenten könnten ebenfalls, wie oben beschrieben, einen Wirkstoff und/oder das Gegenmittel einschließen. Die Schalenkomponenten können den Wirkstoff und das hydrophobe Matrixmaterial umfassen und optional zusätzliche Materialien einschließen, einschließlich, aber nicht limitiert auf, Retardierungsmittel, Bindemittel, Weichmacher, Verarbeitungsmittel und Hilfsstoffe, wie oben beschrieben. Der Inhalt eines jeden Trichters wird in den Extruder geladen. Der Auslass eines jeden Extruders ist an eine Co-Extrusionsdüse (alle Extruder sind an dieselbe Co-Extrusionsdüse angeschlossen) angeschlossen, die in der Größe, Dimension und Konfiguration ausgelegt ist, um in der Co-Extrusion von Mehrschichtfolien oder -laminaten verwendet zu werden, wodurch eine Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat gebildet wird, mit dem Gegenmittel in dem Kern, einer Hülle, welche zumindest teilweise den Kern umhüllt, z.B. mindestens die obere und untere Fläche des Kerns; und einer Schale, die einen Wirkstoff umfasst, der mindestens teilweise die Hülle bedeckt, z.B. mindestens die obere und untere Fläche

der Hülle. In einem Ausführungsbeispiel umfasst das Verfahren die Verwendung einer Rollenstanze, um die Mehrschichtextrudatfolie in Partikel oder Dosierungsformen zu verarbeiten.

[0117] Die spezifischen Details der Konfiguration und Einstellungen des Extruders, die in der Co-Extrusion der Zusammensetzungen und Dosierungsformen verwendet werden, sind nicht kritisch für die vorliegende Erfindung. Die Extruderdetails, die hierin angegeben sind, sind exemplarisch. Jeder Extruder kann z.B. mit ein oder zwei Schnecken und beheizbaren Trommeln („barrels“) ausgestattet sein. Jeder Schneckenextruder kann unabhängig entweder (i) entgegengesetzt rotierend (d.h. angetrieben in entgegengesetzte Drehrichtungen), nicht vorvermischt; (ii) co-rotierend (d.h. angetrieben in die gleiche Rotationsrichtung) nichtvorvermischt; (iii) entgegengesetzt rotierend vorvermischt; oder (iv) co-rotierend vorvermischt oder eine Kombination davon sein. Jeder Extruder kann unabhängig einen eigenen Entnahmeanschluss, der am Ende seines Gehäuses oder eines radialen Entnahmeanschlusses angebracht ist, aufweisen. Jeder Schneckenextruder kann unabhängig Antriebsmittel für jedes Ende einer Schnecke aufweisen oder Antriebsmittel, die nur an einem Ende der Schnecke sind. Jeder Schneckenextruder kann unabhängig ein Längen-zu-Durchmesser (oder L/D)-Verhältnis von 5-70, bevorzugt von 20-60 aufweisen. Der Fachmann ist mit solchen Geräten wie z.B. einem Leistritz-Zweischnellenextruder, mit einem Vakuumanschluss, einem Leistritz Micro 18/GL 40D Zweischnellenextruder oder einem Warner & Pfleiderer Model ZSK-30 Zweischnellenextruder vertraut.

[0118] Die Temperatur von jeder individuell einstellbaren Trommelzone jedes Extruders wird auf die benötigte Temperatur für eine gegebene Formulierung gesetzt und der Extruder kann normalerweise für ungefähr 30 Minuten thermisch äquilibrieren. Der Innendruck des Zweischnellenextruders kann bei von ungefähr 600 bis ungefähr 980 mbar negativ behalten werden.

[0119] Nachdem eine Gleichgewichtstemperatur erhalten wurde, werden die Inhalte jedes Pulverzufuhrhoppers in einen separat vorgeheizten Extruder zugeführt, wodurch in jedem Extruder eine intensiv gemischte, geschmolzene Masse, normalerweise von ungefähr 30 °C bis ungefähr 200 °C Temperatur, bevorzugt von ungefähr 50 °C bis ungefähr 150 °C, durch Heizen und Mischen gebildet wird, wenn es durch eine Serie von Zonen durch vorvermischt Schrauben und Knetelementen getrieben wird. Optional kann eine Entlüftung an dem Extruder vorhanden sein. Wenn es gewünscht wird eine flüssige Komponente hinzuzugeben, unabhängig von jeglicher Formulierung in Pulverform, zur geschmolzene Masse, kann die Flüssigkeit in den Extruder durch jedliches bekanntes Mittel injiziert werden z.B. durch eine Injektionszufuhr unterstützt durch eine positive Austauschpumpe wie eine Zahnraddpumpe („gear pump“).

[0120] Die geschmolzenen Massen, die jeden Extruder verlassen, sind an einen Co-Extrusionsdüse angeschlossen, welche optional unterhalb des kombinierenden Elements und/oder des Haupttoradapters („main gate adapter“) ist, dann durch die Düsenöffnung(en) gedrückt wird, wobei eine Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat gebildet wird, einschließlich eines Gegenmittelkerns; einer optionalen Hülle, die zumindest teilweise den Kern umhüllt und einer Schale, die zumindest teilweise den Kern umhüllt oder falls vorhanden, die Hülle. Im Allgemeinen ist die Rotationsgeschwindigkeit, in rpm, bei jedem Extruder so eingestellt, dass ihr kombinierter Ausstoß an der Düsenöffnung von ungefähr 1 bis ungefähr 20 kg pro Stunde oder größer, z.B. von ungefähr 6 bis ungefähr 8 kg pro Stunde liegt. Die Rotationsgeschwindigkeit jedes Extruders ist einer der Parameter, die eingestellt werden können, so dass der Ausstoß jedes Extruders das gewünschte Verhältnis des Kerns zu der Schale und optional zur Hülle erzielt.

[0121] Die Dimensionen und/oder Querschnittsprofile der Düse können eingestellt werden, um die Dicke und Form der resultierenden Multischichtfolie zu variieren. Z.B. ist die Düsenöffnung nicht limitiert auf ein rechteckiges Querschnittsprofil, sondern kann einen trapezförmigen Charakter (d.h. wobei die Weite des oberen Teils des Extrudats kleiner ist als die Weite des unteren Teils des Extrudats oder umgekehrt) aufweisen; kann einige Grad Kurven aufweisen, verbunden mit der Weite und/oder Dicke der Multischichtfolie oder -laminat (d.h. die obere und/oder untere Seite kann eine konkave und/oder konvexe Krümmung aufweisen, so dass die Dicke sich über die Weite des Extrudats ändert; in einem Ausführungsbeispiel hat die Düsenöffnung eine sehr abgeflachte ovale Form); oder jede Kombination davon. Z.B. kann eine Düse, die einen kreisförmigen Querschnitt aufweist, eingestellt werden, um eine Mehrschichtfolie oder -laminat bereitzustellen, die einen Durchmesser von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 50 mm, alternativ von ungefähr 0,5 mm bis ungefähr 20 mm oder z.B. von ungefähr 1 mm bis ungefähr 10 mm aufweist.

[0122] Die Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat, die durch das Co-Extrusionsverfahren hergestellt wird, wird anschließend von der Düsenöffnung wegtransportiert und durch Verfahren, die in der Technik bekannt sind, verfestigt z.B. unter Verwendung eines gebläsegekühlten Trichters oder eines kontinuierlichen beweglichen Bandes, auf welchem die Mehrschichtextrudatfolie erstarrt, härtet oder gehärtet wird während des Ab-

kühlens. Die Mehrschichtextrudatfolie wird zu einem geeignetes Gerät geführt, um das extrudierte Mehrschichtextrudat in Dosierungsformen zu verarbeiten wie z.B. eine Vielzahl von Partikeln, unter Verwendung einer Rollenstanzenvorrichtung oder durch jede Art und Weise, die in der Technik bekannt ist. Die Verarbeitung der Mehrschichtextrudatfolie in Dosierungsformen kann vor, während oder nach dem Erstarren/Härten geschehen.

[0123] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel wird die Mehrschichtextrudatfolie, welche aus dem Co-Extrusionsverfahren resultiert, teilweise gekühlt und erstarrt und das Mehrschichtextrudat wird dann durch eine Rollenstanze, wie in [Fig. 2](#) gezeigt, kalandriert. Weitere Verfahren zur Bildung von schmelzbaren, co-extrudierten Extrudaten in Tabletten oder Partikel unter Verwendung von Vorrichtungen wie einer Formwalze, einer Pinchapparatur, einem Band und einer Walze oder Zugwalze sind bekannt (siehe z.B. US Patentnummer 6,120,802 und 5,073,379).

[0124] In einer Ausführungsform wird das co-extrudierte Mehrschichtextrudat geschnitten, gestanzt oder gecriamt, um eine Anzahl von Tabletten oder Teilchen zu bilden, wie z.B. solche, die in [Fig. 1](#) gezeigt sind, wobei der Gegenmittel-enthaltende Kern im Wesentlichen oder vollständig durch die Hüllenschicht(en) und die Schale(n) eingeschlossen ist. In einer bevorzugten Ausführungsform wird der Schritt der Rollenstanze die Schalen und Hüllenschichten crimpn oder stanzen, in der Art, dass die Hülle im Wesentlichen oder vollständig den Kern umhüllt und die Schale im Wesentlichen oder vollständig die Hülle umhüllt. In jedem Fall sollten die Zusammensetzungen des Kerns und der Hülle formuliert werden, um die Geschwindigkeit der in vivo Freisetzung des abgetrennten Gegenmittels zu begrenzen oder verhindern.

[0125] Außerdem sollte verstanden werden, dass die Tabletten oder Teilchen jede geometrische Form innerhalb des gewünschten Größenbereichs wie z.B. ein Kugelchen, einen Keim, ein Pellet etc. aufweisen können, abhängig von dem Verfahren der Herstellung der Tabletten oder Teilchen von der co-extrudierten Multischichtfolie oder -laminat. Wenn z.B. orale Dosierungsformen gewünscht sind, kann die Form späroid, ellipsoid, zylindrisch, modifiziert zylindrisch (z.B. zylindrische Seiten mit Krümmung an Ober- und/oder Unterseite aufweisen; eine im Wesentlichen flache Ober- und/oder Unterseite aufweisen, wobei die Seiten einen gewissen Grad von Krümmung aufweisen oder eine Kombination davon), oval, elliptisch oder dergleichen oder einige Kombinationen davon sein, wobei „zylindrisch“ nicht nur kreisförmige Querschnitte sondern ebenfalls ein oder mehrere der folgenden Querschnitte einschließt: dreieckig, quadratisch, rhomboid, diamant-förmig, trapezförmig, pentagonal, hexagonal, octagonal, Stern-förmig (z.B. mit 3, 4, 5, 6 oder mehr Punkten) oder einige Kombinationen davon, einschließlich solcher Formen, bei denen die Ecken zumindest zum Teil abgerundet sind. In einer Ausführungsform können die Partikel, die gebildet wurden, ellipsoid sein mit Dimensionen (Höhe, Länge und Weite) von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3,0 mm. In einer weiteren Ausführungsform können die gebildeten Partikel zylindrisch sein mit ähnlichen Dimensionen. In einem Ausführungsbeispiel sind die Tabletten oder Partikel hexagonal. Die Verarbeitung von hexagonalen Tabletten oder Partikeln von einer extrudierbaren Folie können eine Reduktion des Abfalls verglichen z.B. mit runden Tabletten oder Partikeln erlauben.

[0126] Für den Fachmann in der pharmazeutischen Extrusion ist es offensichtlich, dass die Zusammensetzungen und Dimensionen des Kerns, der optionalen Hülle und der Schale variiert werden können, um die gewünschte Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs zu erzielen und das Gegenmittel adäquat abzutrennen. Z.B. können durch Verändern der Co-Extrusionsauslassdüsendimensionen, die Dicke des Kerns, der Hülle und der Schale variiert werden. In einem Ausführungsbeispiel kann die Dicke des Kerns, der optionalen Hülle und der Schale eingestellt werden, um ein Teilchen mit einer maximalen Dimension von ungefähr 5,0 mm oder weniger bereitzustellen; in einem anderen Ausführungsbeispiel von ungefähr 3,0 mm oder weniger. In bestimmten Ausführungsformen ist die Dicke des Kerns, der Hülle und der Schale von ungefähr 0,05 mm bis ungefähr 3,0 mm; in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 0,2 mm bis 1,0 mm. Die gewünschte Dicke der Hülle kann bestimmt werden z.B. durch Auflösungsgeschwindigkeiten des hydrophoben Matrixmaterials und der Dicke des Kerns. In einem Ausführungsbeispiel ist die Dicke der Hülle von ungefähr 0,05 mm bis ungefähr 3,0 mm; in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 1,0 mm. Die Dicke der Schale kann eingestellt werden z.B. abhängig von der Schalenzusammensetzung und der gewünschten Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs. In einem Ausführungsbeispiel ist die Dicke der Schale von ungefähr 0,05 mm bis ungefähr 3,0 mm; in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 1,0 mm. In einem Ausführungsbeispiel kann die Dosierungsform eine Vielzahl von Teilchen, die eine Größe im Bereich von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3,0 mm in jeder Dimension aufweisen, einschließen.

[0127] In einem Ausführungsbeispiel umfasst die Dosierungsform eine Vielzahl von MEMs. Nach dem Schneiden und/oder Stanzen können die Teilchen optional durch einen Separator z.B. unter Verwendung von #16 TBC (ungefähr 0,054 Zoll) und #26 TBC (ungefähr 0,031 Zoll) gesiebt und gesammelt werden. In einem

Ausführungsbeispiel werden die Teilchen in einer Hart- oder Weichgelatinekapsel für die orale Dosierung für die Patienten platziert.

[0128] Die [Fig. 1a](#), [Fig. 1b](#) und [Fig. 1c](#) stellen eine perspektivische Sicht von drei Ausführungsformen eines co-extrudierten Teilchens der vorliegenden Erfindung dar. In jeder der [Fig. 1a](#), [Fig. 1b](#) und [Fig. 1c](#) umfasst der Kern **3** ein Gegenmittel und ein hydrophobes Material. In [Fig. 1a](#) bedeckt und umhüllt die Hülle **2**, die ein hydrophobes Material umfasst, den Kern **3** vollständig. Die Schale **1** umfasst einen Wirkstoff und ein hydrophobes Material und bedeckt und umrundet die Hülle **2** vollständig.

[0129] In dem Ausführungsbeispiel, dass in [Fig. 1b](#) gezeigt ist, umfasst die Hülle **2** die obere Hüllenkomponente **2a** und die niedere Hüllenkomponente **2b**. Die Hülle **2** umrundet den oberen und den unteren Teil des Kerns **3**, aber lässt eine kleine Menge des Kerns **3** entlang der Seite des Teilchens exponiert. Die Schale **1** umfasst ebenfalls die obere Schalenkomponente **1a** und die untere Schalenkomponente **1b**. Die Schale **1** umhüllt das obere und das untere Ende der Hülle **2**, lässt aber einen geringen Teil der Hülle **2** und/oder des Kerns **3** entlang der Seite des Teilchens exponiert.

[0130] In [Fig. 1c](#) umfasst die Hülle **2** die obere Hüllenkomponente **2a** und die niedere Hüllenkomponente **2b**, welche den oberen und unteren Teil des Kerns umhüllen, während sie einen kleinen Teil des Kerns **3** entlang der Seite exponiert lassen. In diesem Ausführungsbeispiel bedeckt und umhüllt die Schale **1** beide, die Hülle **2** und den Kern **3** vollständig.

[0131] [Fig. 2](#) zeigt ein nicht limitierendes Beispiel für ein Verfahren zur Bildung der Dosierungsformen der Erfindung, umfassend die Verwendung einer Rollenstanze, um das Mehrschichtextrudat in eine Vielzahl von Teilchen zu verarbeiten. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, verlässt eine co-extrudierte Mehrschichtextrudatfolie **16** die Co-Extrusionsdüse. Das Mehrschichtextrudat umfasst einen Kern **3** umfassend ein Gegenmittel, eine Hülle **2**, umfassend ein hydrophobes Material und eine Schale **1**, umfassend einen Wirkstoff. Das Mehrschichtextrudat **16** wird von der Co-Extrusionsauslassdüsenöffnung zu einer Rollenstanze **10** transportiert, welche das Mehrschichtextrudat **16** in eine Vielzahl von Teilchen **14** verarbeitet. In bestimmten Ausführungsformen werden die Schale und die Hülle mit der Rollenstanze gestanzt oder gecrimpt, um den Kern im Wesentlichen einzuschließen, wobei ein Mehrschichtteilchen mit ellipsoider Form erzeugt wird. In bestimmten Ausführungsformen, einschließlich aber nicht begrenzt darauf, bei denen das Mehrschichtextrudat einfach geschnitten wird oder unvollständig gestanzt oder gecrimpt wird, kann ein exponierter Bereich des Kerns und/oder der Hülle existieren, wie z.B. an den Seiten oder Rändern der Dosierungsform oder des Teilchens.

6. Verfahren zur Verabreichung

[0132] Die vorliegende Erfindung ist ebenfalls gerichtet auf die Verwendung der Dosierungsform der Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit an einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf. Die Dosierungsform kann z.B. eine orale Dosierungsform wie z.B. eine Tablette oder Kapsel oder eine rektale oder vaginale Dosierungsform wie z.B. ein Suppositorium sein. In einer Ausführungsform ist die Krankheit Schmerzen und die Dosierungsform schließt ein Opioid und einen abgetrennten Opioid Antagonisten ein. In bestimmten Ausführungsformen wird die Dosierungsform einem Patienten zweimal am Tag verabreicht und in anderen Ausführungsformen einmal am Tag.

6.1 Menge pro Dosierungseinheit

[0133] In den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung ist die Menge des Wirkstoffs pro Dosis einheit die, welche einer effektiven Menge für seine spezielle Indikation entspricht und ist unabhängig von der Menge des Gegenmittels. Wenn z.B. das therapeutische Mittel ein Opioidagonist ist, ist die Menge an Opioidagonist in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung im Allgemeinen von ungefähr 1 mg bis ungefähr 800 mg; in einem Ausführungsbeispiel von ungefähr 5 mg bis ungefähr 160 mg. Der Fachmann kann sofort ohne unzumutbare Experimente die Menge des therapeutischen Wirkstoffs, der für die spezielle Indikation benötigt wird, bestimmen.

[0134] Die Menge des Gegenmittels in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung ist so, dass das Gegenmittel einen gewünschten Gegeneffekt bereitstellt, wenn, sobald sie missbraucht wird, eine wesentliche Menge des Gegenmittels sofort von der Dosierungsform freigesetzt wird und in das Blut eines Tieres absorbiert wird. Wenn während des Missbrauchs der Dosierungsform das Gegenmittel einen oder mehrere der pharmakologischen Effekte des Wirkstoffs reduzieren oder eliminieren soll, wie z.B. die Euphorie, ist die Menge des Gegenmittels in der Dosierungsform mindestens ausreichend, um solche Effekte des Wirkstoffs zu reduzieren

oder eliminieren, wenn beide Mittel im Wesentlichen oder vollständig von der Dosierungsform freigesetzt sind und in das Blut eines Tieres absorbiert sind, nach dem der Missbrauch stattgefunden hat.

[0135] Wenn das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist, wie z.B. Naltrexon oder Nalmefen, kann die Menge des Opioidantagonisten, die in der Dosierungsform der vorliegenden Erfindung vorliegt, von ungefähr 0,5 mg bis ungefähr 50 mg sein. Die Opioidantagonisten Cyclazocin und Naltrexon, wenn sie oral verabreicht werden, erhalten viel ihrer Effizienz mit einer langen Wirkzeit, die sich 24 Stunden annähert. Mengen von weniger als ungefähr 10 mg dieser Opioidantagonisten werden normalerweise in oralen Formulierungen der Erfindung verwendet.

[0136] Wenn mit dem Missbrauch das Gegenmittel eine unerwünschte physiologische Reaktion wie z.B. Übelkeit ausgelöst werden soll, ist die Menge des Gegenmittels in der Dosierungsform mindestens ausreichend, um einen solchen Effekt nach der Freisetzung zu erzielen, nachdem ein Missbrauch stattgefunden hat.

[0137] Aus Sicherheitsgründen soll die Menge an Gegenmittel, die in der Dosierungsform vorliegt, den gewünschten Gegeneffekt auslösen, ohne für den Menschen gefährlich zu sein, selbst wenn es vollständig sofort freigesetzt wird.

[0138] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung ist das Verhältnis des therapeutischen Wirkstoffs zu dem Gegenmittel in der Dosierungsform von ungefähr 1:1 bis ungefähr 50:1 nach Gewicht, in einem Ausführungsbeispiel von ungefähr 1:1 bis ungefähr 20:1 nach Gewicht. In bestimmten weiteren Ausführungsformen kann das Verhältnis von ungefähr 1:1 bis ungefähr 10:1 nach Gewicht sein.

[0139] In nicht limitierenden Ausführungsbeispielen, in welchen der Opioidagonist Hydrocodon ist, kann die Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung analgetische Dosen von ungefähr 5 mg bis ungefähr 80 mg Hydrocodon pro Dosiseinheit einschließen. In nicht limitierten Ausführungsformen, wo der Opioidagonist Hydromorphon ist, kann es in einer Menge von ungefähr 2 mg bis ungefähr 64 mg Hydromorphon Hydrochlorid pro Dosiseinheit eingeschlossen sein. In nicht limitierenden Ausführungsformen, in welchem der Opioidagonist Morphin ist, kann es in der Dosierungsform von ungefähr 2,5 mg bis ungefähr 800 mg Morphin pro Dosiseinheit zugegen sein. In nicht limitierenden Ausführungsbeispielen, in welchem der Opioidagonist Oxycodon ist, kann die Dosierungsform von ungefähr 2,5 mg bis ungefähr 160 mg Oxycodon und in einem weiteren Ausführungsbeispiel von ungefähr 20 mg bis ungefähr 30 mg Oxycodon pro Dosiseinheit einschließen. Oxycodonformulierungen mit kontrollierter Freisetzung sind in der Technik bekannt. In einem nicht limitierenden Ausführungsbeispiel kann der Opioidagonist Tramadol in einer Menge von ungefähr 25 mg bis 800 mg Tramadol pro Dosiseinheit sein. Die Dosierungsform kann mehr als einen Opioidagonisten enthalten und die Dosen von jedem können dementsprechend angepasst sein.

[0140] Der Begriff „Einheitsdosis“ wird zum Zweck der vorliegenden Erfindung als die gesamte Menge der Dosierungsform definiert, die benötigt wird, um eine einzelne gewünschte Dosis eines Wirkstoffs (z.B. eine Opioidagonisten) an einem Patienten zu verabreichen.

6.2 Verfahren zur vaginalen oder rektalen Verabreichung

[0141] Wie oben beschrieben, ist die vorliegende Erfindung ebenfalls auf die Verabreichung einer Dosierungsform unfassend einen Wirkstoff und ein Gegenmittel gerichtet, welches abgetrennt sein kann, an einen Patienten, der einen Bedarf hat, in Form eines Suppositoriums für die Absorption durch die Vagina oder das Rektum. Wenn die Zusammensetzung als ein Suppositorium verabreicht wird, schließt sie vorzugsweise ein Suppositorium Basismaterial ein. Jegliches Suppositorium Basismaterial kann verwendet werden, vorausgesetzt, dass es nicht die Teilchen auflöst. Z.B. ist Kakaobutter ein traditionelles Suppositorium Basismaterial, welches durch die Zugabe von Wachsen modifiziert werden kann, um seinen Schmelzpunkt anzuheben. Ein oder mehrere Wasser-mischbare Suppositorium Basismaterialien, wie z.B. Polyethylenglykole von zahlreichen Molekulargewichten, können eingeschlossen werden. Wenn sie also als ein Suppositorium verabreicht werden, ist die gesamte Konzentration der ersten und zweiten Vielzahl der Teilchen in der Suppositorium Formulierung normalerweise von ungefähr 5 Gew.-% bis ungefähr 80 Gew.-% der Zusammensetzung.

6.3 Kits

[0142] Die vorliegende Erfindung ist ebenfalls auf ein Kit gerichtet, das mindestens eine Dosierungsform der Erfindung enthält. In einem Ausführungsbeispiel ist die Dosierungsform in einem Behälter zugegen, z.B. einer Flasche oder einer Box. In einem weiteren Ausführungsbeispiel schließt das Kit ferner eine Gebrauchsanwei-

sung, die auf die Verwendung der Dosierungsform in der Behandlung eines Patienten, z.B. zur Behandlung von Schmerzen gerichtet ist, ein. In einem Ausführungsbeispiel können die Anweisungen ein gedrucktes Label sein, das an den Behälter angebracht ist oder auf ihn gedruckt ist. In einem weiteren Ausführungsbeispiel können die Anweisungen ein gedrucktes Blatt einschließen, das in den Behälter gegeben wird oder in die Verpackung, welches den Behälter enthält. Die Anweisungen können ebenfalls besagen, dass die Dosierungsform und/oder seine Verwendung gemacht sind, um den Missbrauch, die Missverwendung oder die anderweitige Verwendung der Dosierungsformen zu reduzieren.

7. Beispiel

[0143] Die folgenden Beispiele dienen dazu, das Verständnis der Erfindung zu erleichtern.

7.1 Beispiel 1: Herstellung von Partikeln, die Opioidagonist und abgetrennten Opioidantagonisten enthalten durch Schmelz-Co-Extrusion

[0144] Beispiel 1 beschreibt ein mögliches Beispiel für ein Verfahren, welches geeignet sein sollte, für die Herstellung eines Teilchens durch Schmelz-Co-extrusion, einschließlich eines Kerns umfassend einen Opioidantagonisten, einer Hülle und einer Schale umfassend einen Opioidagonisten. Der Wirkstoff ist Hydromorphon Hydrochlorid und der abgetrennte Opioidantagonist ist Naltrexon Hydrochlorid. Der obere und untere Teil des Kerns wird durch eine Hülle bedeckt, welche kein Hydromorphon oder Naltrexon enthält. Die Formulierungen werden zu der Zufuhr des Kerrextruders, des Hüllenextruders und des Schalenextruders, wie in Tabelle 1 gezeigt, zugeführt.

Tabelle 1. Formulierung, die verwendet wird zur Herstellung von eingehüllten abgetrennten Naltrexonhydrochloridteilchen durch Schmelz-Co-extrusion.

| Bestandteil | Menge (mg) |
|----------------------------|------------|
| Kernformulierungen: | 67 |
| Naltrexon HCl | 8 |
| EUDRAGIT RS PO™ | 44 |

| | |
|-------------------------------|------------|
| Stearylalkohol | 7 |
| Stearylsäure | 7 |
| BHT | 1 |
| Hüllenformulierungen: | 59 |
| EUDRAGIT RS PO™ | 44 |
| Stearylalkohol | 15 |
| Schalenformulierungen: | 120 |
| Hydromorphon HCl | 12 |
| EUDRAGIT RS PO™ | 76.5 |
| Stearylalkohol | 27 |
| Ethylcellulose | 4.5 |
| Gesamt | 246 |

[0145] Die Mehrschichtteilchen des Beispiels 1 können hergestellt werden durch Beladen der Formulierungs-

bestandteile für den Kern, der Hülle und der Schale in drei separate Extrudern. Z.B. kann jede Formulierung in den Pulverzufuhrhopper eines Leistritz Zweischneckenextruders mit einem Vakuumanschluss beladen werden. Jeder Extruder kann mit zwei Schnecken und einer mehrzonengeheiztem Trommel ausgestattet sein. In jedem Extruder können die Eingangszone, die Zwischenzone und die Endzone bei einer Zieltemperatur von ungefähr 30 °C bis ungefähr 150 °C gehalten werden. Jeder Extruder kann für ungefähr 30 Minuten thermisch äquilibriert werden. Der Innendruck jedes Zweischneckenextruders kann von ungefähr 600 bis ungefähr 980 mbar negativ gehalten werden. Der Einlass jeder Extrudertrommel ist an das Auslassende des entsprechenden Pulverzufuhrtrichters befestigt. Der Auslass des separaten Kerns, Hülle und Schalenextrudertrommel kann an eine geeignete Einlassdüse einer Co-Extrusionsdüse befestigt sein, um eine Mehrschichtextrudatfolie oder -laminat zu bilden. Die Rotationsgeschwindigkeit von jedem Extruder kann auf ein Maß gesetzt werden, um die gewünschte kombinierte Ausgabe in der Düse zu produzieren, wie z.B. ungefähr 5 bis 15 kg pro Stunde. Die Formulierungen können unter Mischen erhitzt werden bis entsprechende geschmolzene Massen gebildet sind. Jede resultierende viskose-Masse kann dann durch entsprechende Extrudertrommel zu den entsprechenden Co-Extrusionseinlass extrudiert werden, um die Mehrschichtextrudatfolie zu bilden, die den Kern, die Hülle und die Schale enthält. Die Mehrschichtextrudatfolie kann dann auf einem kontinuierlich beweglichen Band zu einer Rollenstanze transportiert werden während sie teilweise abkühlt und erstarrt. In einem Ausführungsbeispiel kann die teilweise erstarrte, gehärtete Multischichtfolie mit einer Rollenstanze in hexagonale Teilchen, die jeweils einen Durchmesser der Hauptachse von ungefähr 0,1 bis ungefähr 3 mm, einen kleinen Achsendurchmesser von ungefähr 0,1 bis ungefähr 3,0 mm und eine Dicke von ungefähr 0,1 bis ungefähr 3,0 mm aufweisen, pelletisiert werden. In diesen Teilchen kann die durchschnittliche Dicke des Kerns von ungefähr 0,05 bis ungefähr 3,0 mm, die durchschnittliche Dicke der Hülle von ungefähr 0,05 bis 3,0 mm und die durchschnittliche Dicke der Schale von ungefähr 0,05 bis ungefähr 3,0 mm sein.

[0146] Die in vitro Auflösungsgeschwindigkeiten der Dosierungsformen können unter Verwendung der USP Basketmethode gemessen werden. Die Vorrichtung kann aus einem USP Typ I Basket (100 rpm) bestehen. Die teilchenförmigen Dosierungsformen werden mit 700 ml simulierter Magenflüssigkeit („simulated gastric fluid“, SGF), (pH 1,2 ohne Enzym) bei 37 °C für eine Stunde kontaktiert. Danach werden die teilchenförmigen Dosierungsformen mit 900 ml simulierter Darmflüssigkeit („simulated intestinal fluid“, SIF) (pH 7,5 ohne Enzym) für die Dauer des Tests kontaktiert. Die Auflösungsrate wird durch Prüfen jeder der Flüssigkeiten unter Verwendung von HPLC bestimmt.

[0147] Es wird erwartet, dass die Menge an Gegenmittel, die in vivo freigesetzt wird weniger ist als eine Menge, welche den pharmazeutischen Effekt des Wirkstoffs signifikant beeinflusst und weniger als eine Menge, welche jegliche signifikanten unangenehmen physiologischen Effekte hervorruft.

Patentansprüche

1. Co-extrudierte Dosierungsform umfassend einen Kern und eine Schale; wobei der Kern ein Gegenmittel („adverse agent“), und die Schale einen Wirkstoff umfasst; wobei die Schale mindestens teilweise den Kern umhüllt.
2. Co-extrudierte Dosierungsform umfassend: einen Kern umfassend ein Gegenmittel; eine Hülle („sheath“) umfassend ein hydrophobes Material, welches mindestens einen Teil des Kerns umhüllt; und eine Schale, welche mindestens einen Teil der Hülle umhüllt, umfassend einen Wirkstoff.
3. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Kern ferner ein hydrophobes Material umfasst.
4. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 1, wobei die Schale die Mehrheit des Kerns umhüllt.
5. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 2, wobei die Hülle die Mehrheit des Kerns umhüllt; und die Schale die Mehrheit der Hülle umhüllt.
6. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 4 oder 5, wobei die Schale ferner ein hydrophobes Material umfasst.
7. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 6, wobei das hydrophobe Material ein aus der Gruppe

bestehend aus Acrylsäure- und Methacrylsäurepolymeren und Copolymeren, Alkylcellulosen, natürlichen und synthetischen Wachsen, wasserunlöslichen Wachsen, Fettalkoholen, Fettsäuren, hydrierten Fetten, Fettsäureestern, Fettsäureglyceriden, Kohlenwasserstoffen, hydrophoben und hydrophilen Polymeren, die ein Kohlenwasserstoffgrundgerüst aufweisen, und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten, ausgewähltes Material umfasst.

8. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Wirkstoff ein Opioidagonist und das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist.

9. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 7, wobei das hydrophobe Material ein Ammoniummethacrylat-Copolymer umfasst.

10. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Dosierungsform eine orale Dosierungsform ist.

11. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 10, wobei die Dosierungsform eine Tablette oder eine Kapsel ist.

12. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 10, wobei die Dosierungsform eine Kapsel ist, die ein Vielzahl von Partikeln enthält.

13. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 12, wobei die Partikel in allen Dimensionen eine Größe von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3,0 mm aufweisen.

14. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 13, wobei der Wirkstoff ein Opioidagonist und das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist.

15. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 14, wobei der Opioidantagonist ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomoporphin, Dextromoramid, Dezocin, Diamppromid, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambutin, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambutin, Ethylmorphin, Etonitazen, Fentanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levallorphan, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metophon, Morphin, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Pimindin, Piritramid, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil, Tramadol, Tilidin, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten, und bevorzugt ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Morphin, Codein, Hydromorphon, Hydrocodon, Oxycodon, Oxymorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten.

16. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 14, wobei der Opioidantagonist ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Cyclazocin, Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalbuphin, Nalorphin, Cyclazacin, Levallorphan, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten und bevorzugt ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten.

17. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 14, wobei die Dosierungsform eine kontrollierte Freisetzung des Opioidantagonisten nach der Verabreichung an einen Patienten aufweist.

18. Co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 14, wobei die Dosierungsform nach der Verabreichung an einen Patienten ungefähr 0,5 mg oder weniger, bevorzugt 0,05 mg oder weniger des Opioidantagonisten in vivo freisetzt.

19. Verwendung der Dosierungsform gemäß Anspruch 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen, wobei der Wirkstoff ein Opioidagonist und das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist.

20. Kit zur Behandlung von Schmerzen bei einem Patienten, umfassend:

a) eine co-extrudierte Dosierungsform gemäß Anspruch 3, wobei der Wirkstoff ein Opioidagonist und das Ge-

genmittel ein Opioidantagonist ist; und

b) eine gedruckte Bedienungsanleitung, die die Verwendung der Dosierungsform zur Behandlung von Schmerzen in einem Patienten regelt.

21. Verfahren zur Herstellung einer missbrauchssicheren Dosierungsform umfassend:

a) Bilden eines Mehrschichtextrudats durch co-extrudieren:

eines Kerns umfassend ein Gegenmittel; und

einer Schale, welche mindestens teilweise den Kern umhüllt, umfassend einen Wirkstoff; und

b) Verarbeiten des Mehrschichtextrudats, um mindestens einen Partikel zu bilden.

22. Verfahren zur Herstellung einer missbrauchssicheren Dosierungsform umfassend:

a) Bildung eines Mehrschichtextrudats durch co-extrudieren eines Kerns umfassend ein Gegenmittel und ein hydrophobes Material;

einer Hülle umfassend ein hydrophobes Material, welches mindestens teilweise den Kern umhüllt; und eines Mantels umfassend einen Wirkstoff und ein hydrophobes Material, welches die Hülle mindestens teilweise umhüllt;

b) Verwendung einer Walzenstanze („rolling punch“), um ein oder mehrere Partikel aus dem Mehrschichtextrudat zu bilden; und

c) Einbinden einer oder mehrerer Partikel in eine Dosierungsform.

23. Verfahren gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei die Dosierungsform eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung an den Patienten bereitstellt.

24. Verfahren gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei der Wirkstoff ein Opioidagonist und das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist.

25. Verfahren gemäß Anspruch 24, wobei der Opioidagonist ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diamppromid, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethopeptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Fentanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxy-pethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levallophan, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metophon, Morphin, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Normorphin, Norpipanon, Opiumoxycodon, Oxymorphon, Papavertum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Proheptazin, Premedol, Properidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil, Tramadol, Tilidin, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten, und bevorzugt ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Cyclazocin, Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalbuphin, Nalorphin, Cyclazacin, Levallophan, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten.

26. Verfahren gemäß Anspruch 21, wobei die Dosierungsform eine Vielzahl von Partikeln umfasst, die in allen Dimensionen eine Größe von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3 mm aufweisen.

27. Verfahren gemäß Anspruch 22, wobei die Partikel in allen Dimensionen eine Größe von ungefähr 0,1 mm bis ungefähr 3 mm aufweisen.

28. Verfahren gemäß Anspruch 26 oder 27, ferner umfassend das Platzieren einer Vielzahl von Partikeln in eine Kapsel.

29. Verfahren gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei die missbrauchssichere Dosierungsform eine orale Dosierungsform ist.

30. Verfahren gemäß Anspruch 21, wobei der Kern und die Schale jeweils ein hydrophobes Material umfassen.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30 oder 22, wobei das hydrophobe Material ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Acrylsäure- oder Methacrylsäurepolymeren und Copolymeren, Alkylcellulosen, natürlichen und synthetischen Wachsen, wasserunlöslichen Wachsen, Fettalkoholen, Fettsäuren, hydrierten Fetten, Fett-säureestern, Fettsäureglyceriden, Kohlenwasserstoffen, hydrophoben und hydrophilen Polymeren, die ein Kohlenwasserstoffrückgrat aufweisen, und Mischungen von zwei oder mehr der vorgenannten.

32. Verfahren gemäß Anspruch 31, wobei das hydrophobe Material ein Ammoniummethacrylatcopolymer umfasst.

33. Verfahren gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei die missbrauchssichere Dosierungsform eine kontrollierte in vivo Freisetzung des Wirkstoffs für mindestens ungefähr 12 Stunden bereitstellt.

34. Verfahren gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei die missbrauchssichere Dosierungsform eine kontrollierte in vivo Freisetzung des Wirkstoffs für mindestens ungefähr 24 Stunden bereitstellt.

35. Verfahren gemäß Anspruch 34, wobei der Wirkstoff ein Opioidagonist, das Gegenmittel ein Opioidantagonist ist und die missbrauchssichere Dosierungsform ungefähr 0,5 mg oder weniger, bevorzugt 0,05 mg oder weniger des Opioidantagonisten nach der Verabreichung in vivo freisetzt.

36. Verwendung einer missbrauchssicheren Dosierungsform hergestellt gemäß dem Verfahren nach Anspruch 22 in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder eines Symptoms davon.

37. Verwendung gemäß Anspruch 36, wobei die Krankheit oder das Symptom Schmerz umfasst.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

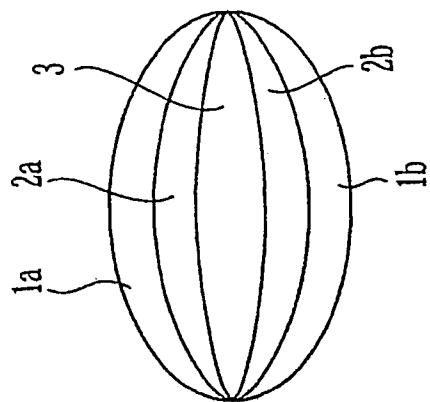


Fig. 1b

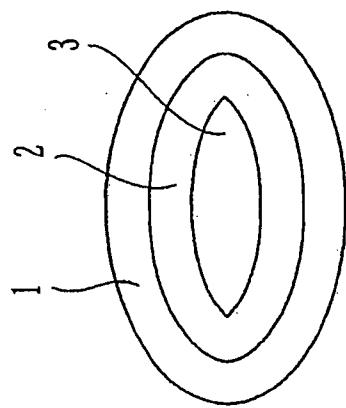


Fig. 1a

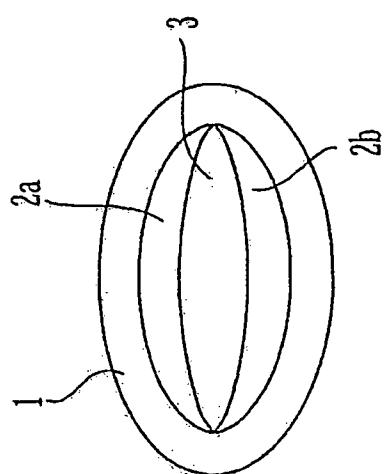


Fig. 1c

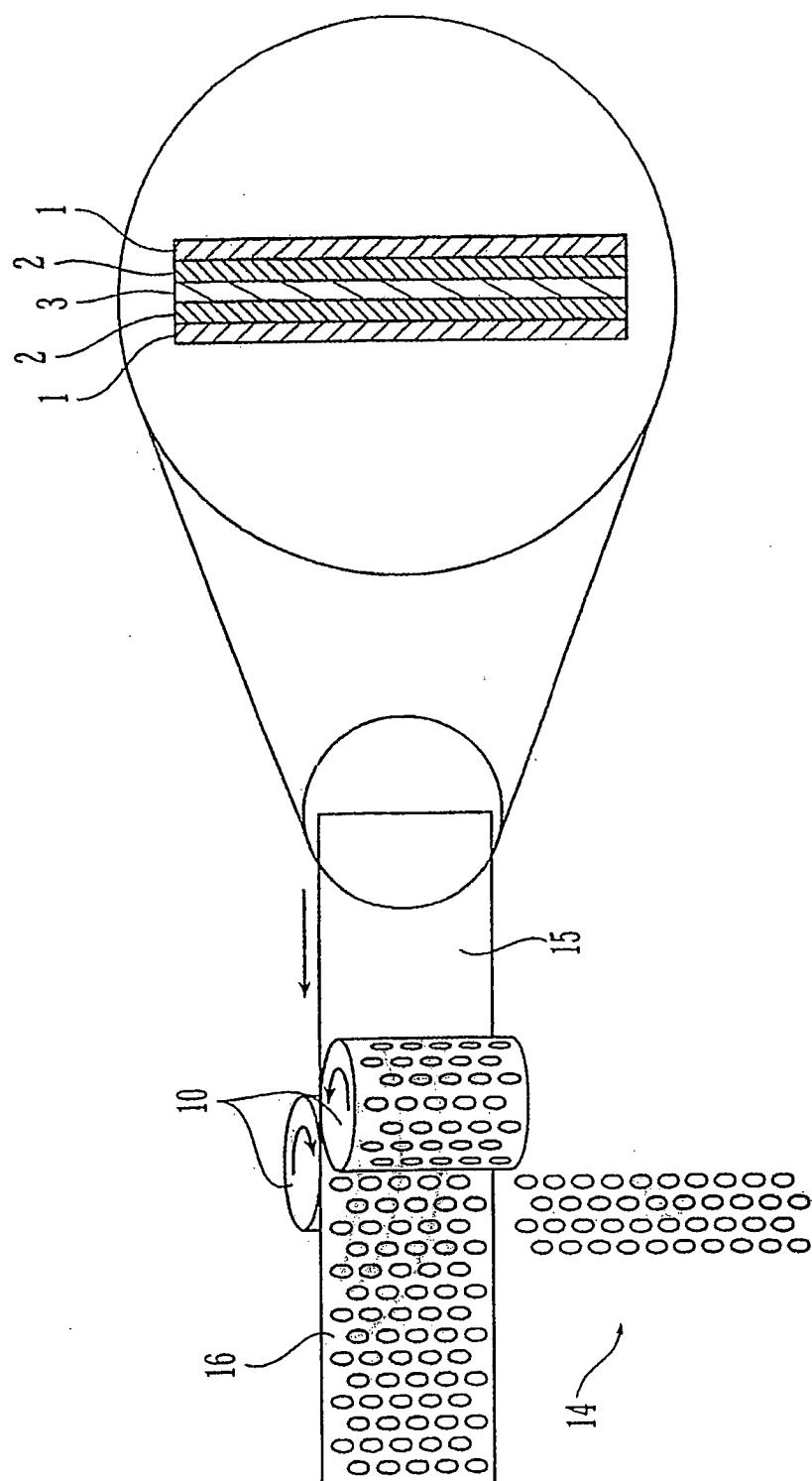


Fig. 2