



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 25 142 T2 2007.10.25**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 248 598 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 25 142.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/00582**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 901 878.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/052819**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.01.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.07.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.10.2007**

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

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

177427 P 21.01.2000 US

728859 30.11.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Osmotica Corp., Tortola, VG

(72) Erfinder:

FAOUR, Joaquina, 1426 Buenos Aires, AR

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(54) Bezeichnung: **OSMOTISCHE VORRICHTUNG MIT EINER VORGEFORMTEN DURCHLASSÖFFNUNG, DEREN GRÖSSE ZUNIMMT**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft eine osmotische Vorrichtung für die gesteuerte Abgabe einer maximalen Menge von Wirkstoffen an eine Anwendungsumgebung. Insbesondere bezieht sie sich auf eine osmotische Vorrichtung, deren Größe während der Anwendung zunimmt, wodurch sich eine relativ schnellere und vollständigere Wirkstoffabgabe ergibt.

Hintergrund der Erfindung.

[0002] Osmotische Vorrichtungen haben ihre Nützlichkeit zur Abgabe von brauchbaren Wirkstoffen, wie Arzneimitteln, Nährstoffen, Nahrungsmittel-Produkten, Pestiziden, Herbiziden, Germiziden, Algiziden, chemischen Reagenzien und anderen dem Fachmann bekannten Substanzen, an eine Anwendungsumgebung in einer gesteuerten Weise während langer Zeitspannen aufgezeigt. Bekannte Vorrichtungen umfassen Tabletten, Pastillen, Pillen oder Kapseln und andere, bei denen der osmotische Druck zur Steuerung der Freisetzung des in dem Kern der osmotischen Vorrichtung enthaltenen Wirkstoffs verwendet wird. Einige osmotische Vorrichtungen können auch Schichten einschließen, die ein oder mehrere Materialien umfassen, welche einem Zerfall unterliegen oder die sich langsam in der Anwendungsumgebung lösen, wodurch der Wirkstoff allmählich abgegeben wird. Bekannte Vorrichtungen leiden im Allgemeinen an der Unfähigkeit, den gesamten oder im Wesentlichen gesamten Wirkstoff aus dem Kern vor dem beim osmotischen Gleichgewicht erfolgenden Verlust des osmotischen Drucks freizusetzen.

[0003] US-A-4,088,864 an Theeuwes et al. ("Theeuwes et al. '864") offenbart ein Hochgeschwindigkeitsverfahren zur Bildung von Austritts-Durchlässen in den Wänden von osmotischen Vorrichtungen zur Freisetzung der Inhaltsstoffe der osmotischen Vorrichtung, umfassend: a) Bewegen der Pillen nacheinander entlang eines vorbestimmten Weges mit einer vorbestimmten Geschwindigkeit, b) Verfolgen der sich bewegenden Pillen nacheinander bei dieser Geschwindigkeit mit einem Laser einer Wellenlänge, die von den Wänden absorbiert werden kann, durch Hin- und Herschwingen des optischen Weges des Lasers über einen vorbestimmten Bereich des Pillenweges bei dieser Geschwindigkeit, c) Schießen des Lasers während dieses Verfolgens, d) Einstellen der Laserstrahlgröße an dieser Wand, der Leistung des Lasers und der Schussdauer in derartiger Weise, dass der Laserstrahl befähigt ist, die Wand zu durchbohren, und e) Bildung eines Austritts-Durchlasses eines Durchmessers von 4–2000 µm mit dem Laserstrahl in der Wand. Theeuwes et al. '864 offenbart kein Verfahren zur Bildung eines Durchlasses, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0004] Theeuwes et al. '864 offenbaren auch eine Apparatur zur Bildung von Austritts-Durchlässen in den Wänden von osmotischen Vorrichtungen zur Freisetzung der Inhaltsstoffe der osmotischen Vorrichtung, umfassend: a) einen Trägerrahmen, b) einen Laser, der im gepulsten Modus arbeitet, c) einen optischen Pillenverfolgungsmechanismus, d) einen sich drehenden Pillen-Impulszähler und e) eine elektrische Energiequelle, um dem Laser, dem Verfolgungsmechanismus und dem Impulszähler Energie zuzuführen und dieselbe zu steuern. Theeuwes et al. '864 offenbart keine Apparatur zur Bildung eines vorgebildeten Durchlasses, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0005] US-A-4,014,334 an Theeuwes et al. ("Theeuwes et al. '334") offenbart eine osmotische Vorrichtung für die kontrollierte und kontinuierliche Abgabe eines Wirkstoffs, wobei die Vorrichtung Folgendes umfasst: a) einen Kern, der einen Wirkstoff und ein osmotisches Mittel enthält, b) ein semipermeables Laminat, das den Kern umgibt und eine äußere semipermeable Haut und eine innere semipermeable Haut einschließt, und c) einen Durchlass, der den Kern mit dem Äußeren der Vorrichtung verbindet. Die zwei semipermeablen Häute behalten ihre chemische und physikalische Integrität in Gegenwart des Wirkstoffs und der Flüssigkeit aus der Umgebung bei. Der Durchlass von Theeuwes et al. '334 umfasst einen Durchlass, eine Öffnung oder Bohrung durch das Laminat, die (der) durch mechanische Arbeitsweisen oder durch Auswaschen eines auswaschbaren Elements wie eines Gelatinepfropfens in die Umgebungsanwendung gebildet wird. Theeuwes et al. '334 offenbart keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0006] US-A-4,576,604 an Guittard et al. ("Guittard et al. '604") entspricht dem argentinischen Patent Nr. 234,493 und offenbart mehrere unterschiedliche Ausführungsformen einer osmotischen Vorrichtung, die einen Wirkstoff in dem Kern und wenigstens eine den Kern umgebende Haut aufweist. Insbesondere umfasst eine Ausführungsform der osmotischen Vorrichtung Folgendes: a) einen Kern, der eine Wirkstoff-Formulierung ent-

hält, die ein osmotisches Mittel zur gesteuerten Freisetzung des Wirkstoff einschließen kann, b) eine semipermeable Wand, die eine innere semipermeable Haut, eine mittlere mikroporöse Haut und eine äußere wasserlösliche, Wirkstoff-enthaltende Haut umfasst, und c) einen Durchlass, der den Kern mit dem Äußeren der Vorrichtung verbindet. Guittard et al. '604 offenbart keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0007] US-A-4,673,405 an Guittard et al. ("Guittard et al. '405") offenbart eine osmotische Vorrichtung, umfassend: a) einen Kern oder ein Kompartiment, das (der) ein nutzbringendes Mittel enthält, b) eine innere semipermeable Wand, die ein den Kern umgebendes nutzbringendes Mittel enthält, und c) wenigstens einen Durchlass in der Wand der osmotischen Vorrichtung, der gebildet wird, wenn die osmotische Vorrichtung sich in der flüssigen Anwendungsumgebung befindet und die Flüssigkeit mit dem nutzbringenden Mittel in Kontakt steht und so das nutzbringende Mittel in der Wand freisetzt, wobei der vorgebildete Durchlass mit dem Kompartiment in der osmotischen Vorrichtung und dem Äußeren der Vorrichtung in Verbindung steht, um das nutzbringende Mittel aus dem Kompartiment abzugeben, wenn die Vorrichtung sich in der flüssigen Anwendungsumgebung befindet. Guittard et al. '405 offenbart die Verwendung eines auswaschbaren Elements zur Bildung des Durchlasses, es offenbart jedoch keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0008] US-A-5,558,879 an Chen et al. ("Chen et al. '879") offenbart eine Tablette mit gesteuerter Freisetzung für wasserlösliche Wirkstoffe, in der ein Durchlass in der Anwendungsumgebung, d.h. dem Magen-Darm-Trakt einer die Formulierung empfangenden Person, gebildet wird. Insbesondere besteht die Tablette mit gesteuerter Freisetzung im Wesentlichen aus Folgendem: a) einem Kern, der einen Wirkstoff, 5–20 Gew.-% eines wasserlöslichen osmotischen Mittels, ein wasserlösliches Polymer-Bindemittel und einen pharmazeutischen Träger enthält, und b) eine Zweischichten-Membranbeschichtung um den Kern herum, die im Wesentlichen aus Folgendem besteht: (1) eine innere Beschichtung mit verzögerter Freisetzung, die ein weichgemachtes, wasserunlösliches Polymer und ein wasserlösliches Polymer enthält, und (2) eine äußere Beschichtung für die sofortige Freisetzung, die einen Wirkstoff und ein wasserlösliches Polymer enthält. Obwohl Chen et al. '879 die Bildung eines Durchlasses in einer Tablette mit gesteuerter Freisetzung in einer Anwendungsumgebung unter Bildung einer osmotischen Tablette offenbart, ist der Durchlass kein vorgebildeter Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0009] US-A-4,810,502 an Ayer et al. ("Ayer et al. '502") offenbart eine osmotische Dosierungsform zur Abgabe von Pseudoephedrin (Ps) und Brompheniramin (Br), die Folgendes umfasst: a) einen Kern, der Ps und Br enthält, b) eine den Kern umgebende Wand, die Celluloseacrylat und Hydroxypropylcellulose umfasst, c) einen Durchlass in der Wand zur Abgabe des Wirkstoffs, und d) eine Haut auf der Außenseite der Wand, die Ps, Br, wenigstens Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose und Poly(ethylenoxid) zur Verstärkung der mechanischen Integrität und der Pharmakinetik der Wand umfasst. Ayer et al. '502 offenbart keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0010] US-A-4,801,461 an Hamel et al. ("Hamel et al. '461") offenbart eine osmotische Dosierungsform zur Abgabe von Pseudoephedrin (Ps). Die osmotische Dosierungsform umfasst insbesondere Folgendes: a) einen Kern, der variierende Mengen an Ps enthält, b) eine den Kern umgebende semipermeable Wand, die variierende Mengen an Celluloseacetat oder Celluloseacetat und variierende Mengen an Hydroxypropylcellulose umfasst, c) einen Durchlass in der Wand zur Abgabe des Wirkstoffs aus dem Kern und gegebenenfalls d) eine Haut an der Außenseite der Wand, die Ps umfasst. Der Kern kann auch eine oder mehrere aus Natriumchlorid, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Magnesiumstearat und Poly(vinylpyrrolidon) ausgewählte Substanzen enthalten. Der Durchlass dieser Vorrichtung kann sich nur durch die semipermeable Wand oder sowohl durch die semipermeable Wand als auch die äußere Haut erstrecken. Der Durchlass schließt auch Materialien ein, die in der Anwendungsumgebung ausgewaschen oder ausgelaugt werden. Es wird eine Vielfalt von auswaschbaren Materialien aufgeführt, die geeignet sind, um zur Bildung des Durchlasses verwendet zu werden. Hamel et al. '461 offenbart jedoch keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0011] US-A-5,681,584 an Savastano et al. ("Savastano et al. '584") offenbart eine Abgabevorrichtung zur gesteuerten Wirkstoffabgabe, umfassend: a) einen Kern, der einen Wirkstoff, gegebenenfalls ein osmotisches Mittel und gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe enthält, b) einen Mantel mit verzögerter Freisetzung, der wenigstens ein Bindemittel, ein osmotisches Mittel oder ein den Kern umgebendes Gleitmittel umfasst, c) eine semipermeable Membran, die den Mantel mit verzögerter Freisetzung umgibt und gegebenenfalls einen Durchlass aufweist, d) eine Wirkstoff-enthaltende Schicht entweder auf der Außenseite der semipermeablen Membran oder zwischen der semipermeablen Membran und dem Mantel mit verzögerter Freisetzung und e)

gegebenenfalls einen enterischen Überzug entweder auf der Außenseite der Wirkstoff-enthaltenden Schicht, zwischen der Wirkstoff-enthaltenden Schicht und der semipermeablen Membran oder auf der Außenseite der semipermeablen Membran, wenn sich die Wirkstoffenthaltende Schicht zwischen dem Mantel mit verzögerter Freisetzung und der semipermeablen Membran befindet.

[0012] US-A-5,783,793 an Emerton et al. ("Emerton et al. '793) und US-A-5,376,771 an Roy ("Roy '771") offenbaren Laserapparaturen, die gleichzeitig mehrere Löcher auf der semipermeablen Membran einer osmotischen Vorrichtung bilden können. Diese Patente offenbaren keine osmotische Vorrichtung mit einem vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung zunimmt.

[0013] Zusätzliche beispielhafte osmotische Vorrichtungen für die gesteuerte Abgabe von Wirkstoffen werden in US-A-3,845,770 und dem argentinischen Patent Nr. 199,301 beschrieben, die eine osmotische Vorrichtung offenbaren, die durch eine Wand gebildet wird, welche ein Kompartimentgehäuse-Mittel umgibt. Die Wand hat einen Durchlass oder eine Öffnung, die (der) das Kompartiment mit der Anwendungsumgebung verbindet. Die Wand besteht aus einem semipermeablen Material, das für eine äußere Flüssigkeit halbdurchlässig ist und für einen Wirkstoff in der Vorrichtung undurchlässig ist. Keines dieser Patente offenbart einen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt.

[0014] Obwohl gemäß dem Stand der Technik eine große Vielfalt an in osmotischen Vorrichtungen verwendeten Freisetzungsmechanismen offenbart wird, stellt kein einziger Freisetzungsmechanismus einen Durchlass bereit, der so konzipiert ist, dass seine Größe während der Verwendung zunimmt, so dass eine gesteuerte Abgabe der gesamten oder im Wesentlichen der gesamten Menge des Wirkstoffs bereitgestellt wird oder die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs im Laufe der Zeit zunimmt. Ein Verfahren zur Herstellung einer solchen osmotischen Vorrichtung wurde nun gefunden. Die vorliegende osmotische Vorrichtung beseitigt viele der Nachteile, die osmotischen Vorrichtungen gemäß dem Stand der Technik innewohnen, weil sie befähigt ist, eine ungefähr vollständige Abgabe des in dem Kern enthaltenen Wirkstoffs und eine erhöhte Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs während der Anwendung bereitzustellen und zur Freisetzung von großen Teilchen und/oder im Allgemeinen unlöslichen Wirkstoffen befähigt ist.

[0015] Kurzbeschreibung der Erfindung

[0016] Bei Vorrichtungen gemäß dem Stand der Technik wird beinahe unveränderlich nicht der gesamte Wirkstoff vor dem Erreichen des osmotischen Gleichgewichts freigesetzt. Die vorliegende Erfindung überwindet jedoch diesen Nachteil, indem sie eine osmotische Vorrichtung bereitstellt, die einen vorgebildeten Durchlass aufweist, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, wodurch eine gesteuerte Abgabe eines in dem Kern der osmotischen Vorrichtung enthaltenen Wirkstoffs an eine Anwendungsumgebung ermöglicht wird. Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer osmotischen Vorrichtung bereit, die einen vorgebildeten Durchlass aufweist, dessen Größe während der Verwendung zunimmt. Die durch die vorliegende Erfindung sich ergebenden Vorteile umfassen 1) eine in etwa vollständige Abgabe des in dem Kern enthaltenen Wirkstoffs, 2) eine erhöhte Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs während der Verwendung, da die Größenzunahme des Durchlasses es ermöglicht, dass eine größere Menge der Inhaltsstoffe des Kerns schneller durch den größeren Durchlass freigesetzt wird, 3) die Fähigkeit zur Freisetzung großer Teilchen und/oder im Allgemeinen unlöslicher Wirkstoffe.

[0017] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt eine osmotische Vorrichtung für die gesteuerte Abgabe ungefähr des gesamten in dem Kern der osmotischen Vorrichtung enthaltenen Wirkstoffs bereit, wobei die osmotische Vorrichtung Folgendes umfasst: a) einen Kern, der einen Wirkstoff wie Nifedipin, wenigstens ein Osmopolymer und wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst, b) eine den Kern umgebende semipermeable Membran, c) einen in der semipermeablen Membran vorgebildeten Durchlass zur Freisetzung der Inhaltsstoffe des Kerns und einen Bruchbereich neben dem vorgebildeten Durchlass, der eine Größenzunahme des vorgebildeten Durchlasses während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung bewirkt, wobei der Durchlass eine erhöhte Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs während der Verwendung bereitstellt, verglichen mit einer osmotischen Vorrichtung, die keinen derartigen Durchlass aufweist und der Durchlass die Freisetzung etwa der gesamten Inhaltsstoffe des Kerns ermöglicht.

[0018] Die vorliegende Erfindung bezieht sich weiterhin auf eine osmotische Vorrichtung, die Folgendes umfasst:

einen Kern, der ein Osmopolymer und einen Wirkstoff umfasst;
eine semipermeable Membran, die den Kern umgibt;
einen vorgebildeten Durchlass in der semipermeablen Membran; und

einen Bruchbereich neben dem vorgebildeten Durchlass;
wobei der Bruchbereich eine Vergrößerung des vorgebildeten Durchlasses während der Verwendung bewirkt und die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs während der Verwendung zunimmt oder die Menge des freigesetzten Wirkstoffs größer ist als die Menge des Wirkstoffs, der von einer gleichartigen osmotischen Vorrichtung freigesetzt wird, die keinen Durchlass, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, aufweist.

[0019] Spezielle Ausführungsformen der Erfindung schließen solche Ausführungsformen ein, in denen a) wenigstens 80% des Wirkstoffs am Ende der Anwendung freigesetzt sind, b) wenigstens 90% des Wirkstoffs am Ende der Anwendung freigesetzt sind, c) die Größe des vorgebildeten Durchlasses gegenüber seiner anfänglichen Größe um wenigstens 10% zunimmt, d) die Größe des vorgebildeten Durchlasses gegenüber seiner anfänglichen Größe um wenigstens 25% zunimmt, e) die Größe des vorgebildeten Durchlasses gegenüber seiner anfänglichen Größe um wenigstens 50% zunimmt, f) die Größe des vorgebildeten Durchlasses gegenüber seiner anfänglichen Größe um wenigstens 75% zunimmt, g) die Größe des vorgebildeten Durchlasses gegenüber seiner anfänglichen Größe um wenigstens 100% zunimmt, h) die Größe des vorgebildeten Durchlasses wegen der während der Herstellung verwendeten mechanischen Mittel zunimmt, i) die Größe des vorgebildeten Durchlasses durch Auflösen oder Reißen der semipermeablen Membran zunimmt, j) die Größe des vorgebildeten Durchlasses in einer vorbestimmten Weise zunimmt, k) der Kern ein quellfähiges Material enthält, l) der Kern einen Innenkern umfasst, der mit einem Wirkstoff und wenigstens einem Arzneimittelhilfsstoff beschichtet ist, m) das Äußere der semipermeablen Membran wenigstens eine Beschichtung aufweist, die den Betrieb der osmotischen Vorrichtung in einer Weise gemäß den Eigenschaften der Beschichtung bewirkt, und/oder n) die Größe des vorgebildeten Durchlasses aufgrund einer Zunahme der Viskosität, des Molekulargewichts oder des Substitutionsgrades des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs in dem Kern zunimmt.

[0020] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung der osmotischen Vorrichtung bereit, wobei ein Kern, der einen Wirkstoff und wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst, mit einer semipermeablen Membran bedeckt ist, die perforiert ist, so dass wenigstens ein vorgebildeter Durchlass gebildet wird, dessen Größe während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zunimmt. In diesem Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer osmotischen Vorrichtung bereit, die einen vorgebildeten Durchlass aufweist, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst: a) Bildung eines Kerns, der einen Wirkstoff wie Nifedipin umfasst, b) Bedecken des Kerns mit einer semipermeablen Membran, c) Perforieren der semipermeablen Membran mit einem Laser unter Bildung wenigstens eines vorgebildeten Durchlasses mit einem angrenzenden Bruchbereich, der eine Größenzunahme des vorgebildeten Durchlasses bewirkt, wobei der Laser im Allgemeinen einen Laserstrahl von aufeinander folgenden Impulsen liefert, die eine vorbestimmte Impulszeit einer größeren Dauer haben, als die einer Impulszeit, die zur Bildung ähnlicher osmotischer Vorrichtungen verwendet wird, welche keine Durchlässe haben, deren Größe zunimmt; und im Allgemeinen ist der Laserstrahl so eingestellt, dass er mit einer vorbestimmten Impulsbreite einer geringeren Dauer schießt, als derjenigen einer Impulsbreite, die zur Bildung ähnlicher osmotischer Vorrichtungen verwendet wird, welche keine Durchlässe haben, deren Größe zunimmt.

[0021] Andere Aspekte der Erfindung stellen ein Verfahren zur Herstellung der osmotischen Vorrichtung bereit, wobei der vorgebildete Durchlass durch andere mechanische Mittel, durch Abänderung der Viskosität, des Molekulargewichts oder des Substitutionsgrades des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs, durch die Verwendung von Weichmachern in der semipermeablen Membran oder durch die Verwendung eines Versprödmittels gebildet wird.

[0022] Die osmotische Vorrichtung mit einem Durchlass, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, wird im Allgemeinen in einer Weise verwendet, die einem Menschen einen therapeutischen Effekt verleiht.

[0023] Der wenigstens eine Arzneimittelhilfsstoff wird unabhängig bei jedem Vorkommen aus der Gruppe ausgewählt, die aus einer osmotisch aktiven Substanz, einem Osmopolymer, Schmiermittel, Gleitmittel, Adsorptionsmittel, Antioxidationsmittel, Puffer, Färbemittel, Aromastoff, Süßungsmittel, Tablettenantiadhärens, Bindemittel, Tabletten- und Kapselverdünnungsmittel, Hilfsmittel für die direkte Tablettenpressung, Tabletten-sprengmittel, Tabletten- oder Kapseltrübungsmittel und/oder Tablettenpoliermittel besteht.

[0024] Die Größe des vorgebildeten Durchlasses nimmt in einer vorbestimmten oder zufälligen Weise zu, und zwar in Abhängigkeit von dem zur Bildung des Durchlasses verwendeten Verfahren. Die Größe des vorgebildeten Durchlasses nimmt im Laufe der Zeit von seiner ursprünglichen Größe bis zu einer Größe zu, die durch das Verfahren und die Materialien bestimmt ist, welche zur Herstellung der osmotischen Vorrichtung verwendet werden. Die Größe des Durchlasses nimmt im Allgemeinen nicht ab, nachdem die gesamten oder nahezu die gesamten Inhaltsstoffe des Kerns freigesetzt sind.

[0025] Die Wirkstoffe können Verbindungen einschließen, wie biologische oder pharmakologische Wirkstoffe, Arzneimittel, Nährstoffe, Nahrungsmittel-Produkte, Insektizide, Pestizide, Herbizide, Germizide, Algizide, Fungizide, chemische Reagenzien, Wachstumsregulatoren, Parasitizide, Sterilisationsmittel, Fruchtbarkeitsförderer, Biozide, Rodentizide, Desinfektionsmittel, Antioxidationsmittel, Förderer des Pflanzenwachstums, Konservierungsstoffe, Fermentationsmittel, Fruchtbarkeitshemmer, Luftreiniger, Mikroorganismusregler, Katalysatoren, Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Nährstoffe, Kosmetika, Vitamine und andere Mittel, die für die Anwendungsumgebung vorteilhaft sind.

[0026] Unterschiedliche Umgebungen zur Verwendung der osmotischen Vorrichtung umfassen biologische Umgebungen, wie orale, okulare, nasale, vaginale Umgebungen, Drüsen-, Magen-Darm-Trakt-, Rektum-Umgebungen, cervicale, intrauterine, arterielle, venöse, am Ohr liegende, sublinguale, dermale, epidermale, subdermale Umgebungen, Implantat-Umgebung, bukkale, bioadhäsive Umgebungen, Schleimhaut-Umgebung und andere gleichartige Umgebungen. Ebenso kann sie in Aquarien, industriellen Warenlagern, Laboreinrichtungen, Krankenhäusern, bei chemischen Reaktionen und ähnlichen Vorrichtungen verwendet werden.

[0027] Andere Merkmale, Vorteile und Ausführungsformen der Erfindung sind dem Fachmann durch die folgende Beschreibung, den begleitenden Beispielen und den beigefügten Ansprüchen ersichtlich.

Kurzbeschreibung der Fluren

[0028] Die folgenden Zeichnungen sind Teil der vorliegenden Beschreibung und sind eingeschlossen, um weiterhin bestimmte Aspekte der Erfindung aufzuzeigen. Die Erfindung kann unter Bezugnahme auf eine oder mehrere dieser Zeichnungen in Kombination mit der ausführlichen Beschreibung der hierin aufgeführten speziellen Ausführungsformen besser verstanden werden.

[0029] [Fig. 1](#) zeigt ein Freisetzungsprofil einer beispielhaften Formulierung der osmotischen Vorrichtung, die gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde.

[0030] [Fig. 2](#) zeigt ein Wirkstoff-Freisetzungsprofil, das durch ein kommerzielles Produkt bereitgestellt wird.

[0031] [Fig. 3](#) zeigt ein Plasmaprofil einer beispielhaften Formulierung der osmotischen Vorrichtung, die gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde.

[0032] [Fig. 4](#) zeigt eine Seitenschnittansicht einer beispielhaften Ausführungsform einer osmotischen Vorrichtung, die einen Durchlass aufweist, dessen Größe während der Verwendung zunimmt.

[0033] [Fig. 5](#) zeigt eine Draufsicht der Vorrichtung von [Fig. 4](#).

[0034] [Fig. 6](#) zeigt eine Seitenschnittansicht einer alternativen Ausführungsform einer osmotischen Vorrichtung, die einen Durchlass aufweist, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, wobei ein Stopfen den Durchlass blockiert.

[0035] [Fig. 7](#) zeigt verschiedene abwechselnde Ausführungsformen für eine Öffnung gemäß der Erfindung.

[0036] [Fig. 8](#) zeigt eine Draufsicht eines beispielhaften vorgebildeten Durchlasses, nachdem seine Größe zugenommen hat.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0037] Ohne an einen bestimmten Wirkungsmechanismus gebunden zu sein, wird angenommen, dass die osmotische Vorrichtung der Erfindung Freisetzungsprofile erzeugt, wie sie hierin beschrieben sind. [Fig. 1](#) zeigt ein in vitro Freisetzungsprofil von Nifedipin für die im Beispiel 1 beschriebene osmotische Tabletten-Vorrichtung, die TEC1N-SOL-Formulierung. Dieses Profil ist ein Mittelwert, der von mehreren Proben erhalten wird.

[0038] Das Freisetzungsprofil für den Kern jeder osmotischen Vorrichtung ähnelt im Allgemeinen einem Freisetzungsprofil von pseudo-erster Ordnung oder erster Ordnung. Das Freisetzungsprofil der osmotischen Vorrichtung der Erfindung kann von dem in [Fig. 1](#) gezeigten gemäß den verwendeten Materialien zur Bildung des Kerns und der semipermeablen Abdeckung des Kerns sowie dem verwendeten Verfahren zur Herstellung des Durchlasses abweichen. Dieses Freisetzungsprofil kann z.B. durch die Menge an Nifedipin, die zur Bildung des Kerns verwendet wird die Menge an Arzneimittelhilfsstoff, die zur Bildung des Kerns verwendet wird, den Typ

des Arzneimittelhilfsstoffs, der zur Bildung des Kerns verwendet wird und die Menge oder den Typ irgendwelcher anderer Materialien, die zur Bildung des Kerns verwendet werden, wie osmotisch-wirksame gelöste Stoffe, osmotische Mittel, Osmopolymere oder osmotisch aktive Substanzen, beeinflusst werden. Das Freisetzungsprofil kann auch durch das Material, das zur Bildung der den Kern bedeckenden semipermeablen Membran verwendet wird oder durch das Material, das zur Bildung irgendeiner Beschichtung auf der semipermeablen Membran verwendet wird, beeinflusst werden. Das Freisetzungsprofil kann auch dadurch beeinflusst werden, ob die Größe des vorgebildeten Durchlasses als Ergebnis von Anpassungen zunimmt, die mit den verwendeten Mitteln zur Bildung des vorgebildeten Durchlasses durchgeführt wurden. Die osmotische Vorrichtung der Erfindung kann auch ein Freisetzungsprofil haben, das im Allgemeinen einem Profil pseudo-zweiter Ordnung, zweiter Ordnung, pseudo-dritter Ordnung oder dritter Ordnung ähnlich ist. Die nach oben gerichtete sigmoidale Krümmung des Freisetzungsprofils in [Fig. 1](#) zeigt eine mit der Zeit zunehmende Freisetzungsgeschwindigkeit an.

[0039] Wie in [Fig. 1](#) gezeigt ist, wird die TEC1N-SOL-Formulierung im Allgemeinen wie folgt beschrieben.

Zeit (h)	maximal freigesetzt, %	minimal freigesetzt, %
1	1,2	0,2
3	4,0	2,4
5	7,0	5,6
7	11,6	9,7
9	16,8	14,5
11	21,9	19,5
13	24,9	22,5
15	26,6	24,5
17	27,9	26,0
19	28,9	27,1
21	29,7	27,9
24	30,5	29,7

[0040] Das Nifedipin-Freisetzungsprofil für die beispielhafte Formulierung im Beispiel 1 kann auch wie folgt beschrieben werden (STD gibt die Standardabweichung an):

Zeit (h)	durchschnittlich freigesetzte Menge (%)	STD (%)
1	0,4	0,4
3	3,0	0,6
5	6,3	0,6
7	10,8	0,9
9	15,8	0,9
11	20,9	0,9
13	23,9	0,9
15	25,8	0,9
17	27,2	0,8
19	28,2	0,8
21	29,0	0,8
24	30,0	0,4

[0041] [Fig. 2](#) zeigt das in vitro Freisetzungsprofil von Nifedipin des im Handel erhältlichen Produkts, das als ADALAT™ bezeichnet wird. Beim Vergleich der Freisetzungsprofile der TEC1N-SOL- und der ADALAT™-Formulierungen beobachtet man, dass die Formulierung der Erfindung eine Zunahme der Freisetzungsgeschwindigkeit von Nifedipin bereitstellt, während dies bei der ADALAT™-Vorrichtung nicht der Fall ist.

[0042] [Fig. 3](#) stellt ein beispielhaftes Plasmaprofil einer osmotischen Tabletten-Vorrichtung dar, die gemäß der Formulierung von Beispiel 1 gebildet wurde. Das Plasmaprofil zeigt das pharmakokinetische Verhalten im Laufe der Zeit eines Wirkstoffs, der durch die osmotische Vorrichtung der Erfindung abgegeben wurde. [Fig. 3](#) zeigt an, dass die Plasma-Konzentration etwa 9 Stunden lang steil anstieg, dann während etwa 6 Stunden allmählich einen Peak bei einer hohen Konzentration von etwa 23 ng/ml bildete. Das Plasmaprofil der osmotischen Vorrichtung der Erfindung kann von dem in [Fig. 3](#) gezeigten wegen der oben in Bezug auf [Fig. 1](#) ausführlich aufgeführten Gründe abweichen.

[0043] Das Nifedipin-Plasmaprofil für die beispielhafte Formulierung in Beispiel 1 kann wie folgt beschrieben werden:

PK-Parameter	TEC1N-SOL
AUC _t (ng.h/ml)	522,0±78,8
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	587±83,5
C _{max} (ng/ml)	25,3±4,9
C _{max} /AUC (h ⁻¹)	0,042±0,003
T _{max} (h)	11,23±1,0
T _½ (h)	12,3±1,9
Ke (h ⁻¹)	0,067±0,007

[0044] Ohne an einen bestimmten Wirkungsmechanismus gebunden zu sein, wird angenommen, dass die

osmotische Vorrichtung der Erfindung einen oder mehrere Wirkstoffe wie folgt an eine Anwendungsumgebung abgibt. In [Fig. 4](#) umfasst die osmotische Vorrichtung (1) einen Kern (4), der einen Wirkstoff, ein Osmopolymer, eine osmotisch aktive Substanz und wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst. Der Kern ist von einer semipermeablen Membran (3) umgeben, die einen Durchlass (5) aufweist, der den Wirkstoff in einer gesteuerten Weise an eine Umgebungsanwendung abgibt. Die wahlweise äußere Beschichtung (2) schließt einen Wirkstoff ein. Die Größe des Durchlasses (5) nimmt von einer anfänglichen Größe zu einer Größe zu, die es ermöglicht, dass der gesamte oder in etwa der gesamte Wirkstoff freigesetzt wird. In dieser Ausführungsform erstreckt sich der vorgebildete Durchlass (5) vom Kern bis zum Äußeren der Vorrichtung, da der vorgebildete Durchlass gebildet wurde, nachdem die äußere Beschichtung (2) aufgetragen wurde. Die osmotische Vorrichtung kann eine Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs bereitstellen, die während der Verwendung zunimmt. Die Wirkstoffe im Kern und die äußere Beschichtung können identisch oder voneinander verschieden sein.

[0045] In bestimmten Ausführungsformen löst sich oder quillt der Wirkstoff oder das osmotische Mittel in der Flüssigkeit, die durch die semipermeable Membran (3) in den Kern (4) eintritt, wodurch ein osmotischer Druckgradient über der semipermeablen Membran (3) erzeugt wird, wobei dieser Gradient die Kraft bereitstellt, die notwendig ist, um den Wirkstoff durch den Durchlass (5) vom Kern zur Außenseite der osmotischen Vorrichtung (1) zu treiben. Der Wirkstoff wird weiterhin aus dem Kern (4) freigesetzt, bis das osmotische Gleichgewicht zwischen dem Kern und der Umgebungsanwendung erreicht ist. Diese Äquilibration der osmotischen Kräfte erfolgt allmählich im Laufe der Zeit, wodurch sie zur Steuerung der Freisetzung des Wirkstoffs und somit des Freisetzungsprofils für den Wirkstoff dient. Die Freisetzung des Wirkstoffs verlangsamt sich, wenn man sich dem osmotischen Gleichgewicht annähert, und stoppt dann, wenn das osmotische Gleichgewicht erreicht ist. Das Ausmaß, in dem die Freisetzung des Wirkstoffs gesteuert wird, hängt bekanntermaßen von einer Anzahl anderer Variabler ab, wie der Permeabilität der semipermeablen Membran (3) und der Größe des osmotischen Druckgradienten.

[0046] Obwohl [Fig. 5](#) eine osmotische Vorrichtung (1) darstellt, die als ovale Pille oder Tablette gestaltet ist, sollte es klar sein, dass die osmotische Vorrichtung jede Gestalt oder Form annehmen kann, die derzeit in der Technik osmotischer Vorrichtungen bekannt ist. D.h. die osmotische Vorrichtung kann irgendeine andere Form und/oder Größe annehmen, die für die beabsichtigte Anwendungsumgebung optimal ist. In bestimmten Ausführungsformen sind die Form und die Größe der osmotischen Vorrichtung zur Verwendung in einem Säuger wie Tieren oder Menschen optimal. Die Vorrichtung der Erfindung kann eine Pille, Kugel, Tablette, ein Stab, eine Platte, ein Granulat, Agglomerat oder anderer Vorrichtungen sein, die dem Fachmann bekannt sind. Die osmotische Vorrichtung kann auch Oberflächenmarkierungen, Einschnitte, Einkerbungen, Buchstaben und/oder Zahlen zum Zwecke der Dekoration, Identifizierung und/oder andere Zwecke einschließen.

[0047] Wenn die osmotische Vorrichtung der Erfindung als Wirkstoffabgabe-Vorrichtung verwendet wird, kann sie wie folgt funktionieren, vorausgesetzt, dass die richtige Kombination von Materialien zur Formulierung der verschiedenen Beschichtungen, der Membran und des Kerns der osmotischen Vorrichtung verwendet wird. [Fig. 6](#) erläutert eine alternative Ausführungsform der Erfindung, wobei eine Polymerbeschichtung (26) zugefügt wurde, um einen Stopfen (27) in dem vorgebildeten Durchlass (25) zu bilden. In dieser Ausführungsform wurde der Kern mit einer semipermeablen Membran beschichtet, die dann durch mechanische Mittel wie einen Laser perforiert wurde, um den vorgebildeten Durchlass (25) zu bilden. Die inerte wasserlösliche Polymerbeschichtung (26) wurde dann auf die semipermeablen Membran (23) aufgetragen, um den Stopfen (27) zu bilden. Die äußere Beschichtung (22), die gegebenenfalls einen zweiten Wirkstoff enthalten kann, wurde dann auf die Polymerbeschichtung (26) aufgetragen. Nach der Verabreichung an einen Säuger beginnt die säurelösliche, auswaschbare und/oder quellfähige äußere Beschichtung (22) sich zu lösen, zu erodieren, zu quellen und/oder sich von der osmotischen Vorrichtung abzulösen, wodurch irgendein zweiter darin enthaltener Wirkstoff in dem Magen freigesetzt wird. Wenn die osmotische Vorrichtung (21) sich durch den Magen-Darm-Trakt bewegt, werden Teile der äußeren Beschichtung (22) teilweise oder vollständig gelöst, ausgewaschen oder abgelöst, wodurch die Polymerbeschichtung (26) freigelegt wird, die in einigen Ausführungsformen nicht in den sauren Magensäften löslich ist. Die Polymerbeschichtung (26) löst sich dann oder erodiert in einem oder mehreren Bereichen des Darms gemäß den bestimmten Materialien, die die Polymerbeschichtung (26) umfasst. Z.B. lösen sich Materialien, die in Flüssigkeiten mit einem pH von 4 bis 6 löslich sind, im Dünndarm, während Materialien, die sich in Flüssigkeiten mit einem pH von 7 bis 8 lösen, im Dickdarm oder Colon gelöst werden. Kombinationen dieser Materialien können verwendet werden. Die Polymerbeschichtung (26) kann auch mikroporös sein, so dass die Absorption von Wasser in dem Kern (24) der osmotischen Vorrichtung (21) ermöglicht wird, ohne dass sich die Polymerbeschichtung (26) löst. Sobald sich die Polymerbeschichtung (26) gelöst hat oder ausgewaschen ist oder sobald wenigstens der Stopfen (27) der Polymerbeschichtung (26) sich gelöst hat oder ausgewaschen ist, beginnt der Kern (24) mit der Freisetzung des ersten Wirkstoffs durch den Durchlass (25) in den Darm. Die verschiedenen die semipermeable Membran umgebenden Beschichtun-

gen können Pressbeschichtungen oder aufgesprühte Beschichtungen sein.

[0048] Wenn der erste Wirkstoff durch den Durchlass (25) freigesetzt ist, nimmt die Größe des Durchlasses (25) von seiner anfänglichen Größe zu einer Größe zu, die das 0,1-fache bis 100-fache, im Allgemeinen das 0,1-fache bis 10-fache seiner anfänglichen Größe beträgt. Der Durchlass vergrößert sich im Laufe der Zeit, unabhängig von dem durch die polymere Beschichtung (26) gebildeten Stopfen (27), der den gesamten Durchlass (25) oder einen Teil desselben blockiert. Die Größenzunahme des Durchlasses (25) kann in Abhängigkeit von den Materialien, die zur Bildung der semipermeablen Membran und des Kerns verwendet werden, 10%, 25%, 50%, 75%, 100% oder mehr betragen.

[0049] Wenn ein wasserlöslicher Stopfen (27) vor der Verwendung der osmotischen Vorrichtung temporär den gesamten Durchlass oder einen Teil desselben blockiert, wird die polymere Beschichtung (26), die die semipermeable Membran (23) bedeckt und den Durchlass (25) blockiert, aus einem synthetischen oder natürlichen Material hergestellt, das durch selektives Auflösen oder Auswaschen ein Freigeben des Durchgangs ermöglichen soll, wodurch ein Beginnen des Verfahrens der osmotischen Abgabe ermöglicht wird. Diese sich langsam oder schnell lösende Polymerbeschichtung (26) kann für eine erste äußere Flüssigkeit undurchlässig sein, während sie in einer zweiten äußeren Flüssigkeit löslich ist. Diese Eigenschaft kann behilflich sein, um eine gesteuerte und selektive Freisetzung der aktiven Verbindung in dem Innenkern zu erreichen.

[0050] Die Polymerbeschichtung (26) umfasst im Allgemeinen ein inertes und nicht-toxisches Material, das wenigstens teilweise und im Allgemeinen im Wesentlichen vollständig in einer Anwendungsumgebung löslich oder auswaschbar ist. Die Polymerbeschichtung (26) kann in einer oder mehreren Anwendungsumgebungen löslich sein. Z.B. kann die Polymerbeschichtung (26) in der gleichen Anwendungsumgebung löslich sein, in der die äußere Beschichtung (22) löslich ist, oder sie kann in der gleichen Anwendungsumgebung löslich sein, in der der Kern (25) löslich ist. Obwohl die Technik mikroporöse Schichten offenbart, die Materialien umfassen, welche in der Polymerbeschichtung (26) eingeschlossen sein können, zeigte sich, dass das Vorliegen von Poly(vinylpyrrolidon)-(vinylacetat)-Copolymer in der Polymerbeschichtung (26) der Polymerbeschichtung vorteilhafte Eigenschaften und Merkmale verleiht. Somit umfasst die Polymerbeschichtung (26) in einigen Ausführungsformen Poly(vinylpyrrolidon)-(vinylacetat)-Copolymer und sie kann auch andere wasserlösliche Materialien einschließen, die für diesen Beschichtungstyp brauchbar sind. Beispielhafte Materialien werden in US-A-4,576,604 und 4,673,405 und in dem Text *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, Second Edition*. A. Lieberman. Herausg. 1989, Marcel Dekker, Inc. offenbart.

[0051] In bevorzugten Ausführungsformen ist die Polymerbeschichtung (26) in der Flüssigkeit einer ersten Anwendungsumgebung wie Magensäften, sauren Flüssigkeiten oder polaren Flüssigkeiten unlöslich und in der Flüssigkeit einer zweiten Anwendungsumgebung wie Darmsäften, Flüssigkeiten mit im Wesentlichen neutralem pH-Wert oder basischen Flüssigkeiten oder apolaren Flüssigkeiten löslich. Es ist bekannt, dass eine große Vielfalt anderer polymerer Materialien diese verschiedenartigen Löslichkeitseigenschaften aufweist und in der Polymerbeschichtung (26) eingeschlossen sein kann. Solche anderen polymeren Materialien können die Folgenden einschließen: Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Poly(vinylacetat)phthalat (PVAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), Poly(methacrylat-ethylacrylat) (1:1)-Copolymer (MA-EA), Poly(methacrylat-methylmethacrylat) (1:1)-Copolymer (MA-MMA), Poly(methacrylat-methylmethacrylat) (1:2)-Copolymer, Eudragit L-30-DTM (MA-EA, 1:1), Eudragit L-100-55TM (MA-EA, 1:1), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS), CoatericTM (PVAP), AquatericTM (CAP), AQUACOATTM (HPMCAS) und Kombinationen derselben. Die Polymerbeschichtung (26) kann auch Auflösungshilfsmittel, Stabilitätsmodifikatoren und Bioabsorptionsverstärker umfassen.

[0052] Wenn die Polymerbeschichtung (26) im Colon gelöst, ausgewaschen oder vom Kern abgetrennt werden soll, können Materialien, wie Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose (MCC, AvicelTM von FMC Corp.), Poly(ethylen-vinylacetat) (60:40)-Copolymer (EVAC von Aldrich Chemical Co.), 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), MMA, Terpolymere von HEMA:MMA:MA, die in Gegenwart von N,N'-Bis(methacryloyloxyethylloxycarbonylamino)azobenzol synthetisiert werden, Azopolymere, ein magensaftresistent-überzogenes System mit zeitlich gesteuerter Abgabe (Time Clock[®] von Pharmaceutical Profiles, Ltd., UK) und Calciumpectinat in der Polymerbeschichtung (26) eingeschlossen sein.

[0053] Ein bevorzugtes polymeres Material zur Verwendung in der Polymerbeschichtung (26) umfasst magensaftresistente Materialien, die der Wirkung des Magensaftes widerstehen, sodass eine Permeation der semipermeablen Wand verhindert wird, während ein oder mehrere der Materialien in dem Kern (25) im Darmtrakt solubilisiert werden, wodurch die Abgabe eines Wirkstoffs in dem Kern (25) durch osmotisches Pumpen begünstigt werden kann. Ein Material, das sich leicht an diese Art von Anforderung anpasst, ist Poly(vinylpyrro-

lidon)-(vinylacetat)-Copolymer, wie das Material, das von BASF unter dem Warenzeichen Kollidon VA64, vermischt mit Magnesiumstearat und anderen ähnlichen Arzneimittelhilfsstoffen, bereitgestellt wird. Die Polymerbeschichtung (26) kann auch Povidon umfassen, das von BASF unter dem Warenzeichen Kollidon K 30 bereitgestellt wird und Hydroxypropylmethylcellulose, die von Dow unter dem Warenzeichen Methocel E-15 bereitgestellt wird. Die Materialien können in Lösungen, die unterschiedliche Polymer-Konzentrationen aufweisen, gemäß der erwünschten Lösungsviskosität hergestellt werden. Z.B. hat eine 10%ige wässrige P/V-Lösung von Kollidon K 30 eine Viskosität von etwa 5,5–8,5 mPa·s (cP) bei 20°C, und eine 2%ige wässrige P/V-Lösung von Methocel E-15 hat eine Viskosität von etwa 13–18 mPa·s (cP) bei 20°C.

[0054] Die Polymerbeschichtung (26) kann auch andere geeignete Materialien umfassen, die im Wesentlichen gegenüber Magensäften resistent sind und die Freisetzung entweder im Magen oder Colon fördern. Für diesen Zweck kann die Polymerbeschichtung (26) ein oder mehrere Materialien umfassen, die im Magen nicht gelöst werden, nicht zerfallen oder ihre strukturelle Integrität im Magen und während der Zeitspanne, während der die osmotische Vorrichtung (21) im Magen verbleibt, ändern. Repräsentative Materialien, die ihre Integrität im Magen beibehalten, können einen Vertreter umfassen, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) Keratin, Keratin-Sandarak-Tolu, Salol (Phenylsalicylat), Salol- β -naphthylbenzoat und Acetotannin, Salol mit Peru-Balsam, Salol mit Tolu, Salol mit Mastix, Salol und Stearinsäure und Salol mit Schellack; (b) einem Vertreter, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus mit Formalin behandeltem Protein, mit Formalin behandelte Gelatine und mit Formalin behandelte, vernetzte Gelatine und Austauschharze; (c) einem Vertreter, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Myristinsäure-hydriertem Ricinusöl-Cholesterin, Stearinsäure-Hammeltalg, Stearinsäure-Tolubalsam und Stearinsäure-Ricinusöl; (d) einem Vertreter, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Schellack, mit Ammoniak umgesetzten Schellack, mit Ammoniak umgesetzten Schellack-Salol, Schellack-Wolf fett, Schellack-Acetylalkohol, Schellack-Stearinsäure-Tolubalsam und Schellack-n-Butylstearat; (e) einem Vertreter, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Abietinsäure, Methylabietat, Benzoin, Tolubalsam, Sandarak, Mastix mit Tolu und Mastix mit Tolu und Mastix mit Acetylalkohol; (f) Acrylharzen, dargestellt durch anionische Polymere, die aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester synthetisiert werden, copolymeren Acrylharzen von Methacrylsäure und Methacrylsäure und Methacrylsäurealkylestern, Copolymeren von Alkylacrylsäure und Alkylacrylsäurealkylestern, Acrylharze, wie Dimethylaminoethylmethacrylat-Butylmethacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer einer Molmasse von 150 000, 50:50-Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer einer Molmasse von 135 000, 30:70-Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer einer Molmasse von 135 000, Methacrylsäure-Dimethylaminoethylmethacrylatethylacrylat einer Molmasse von 750 000, Methacrylsäure-Methylmethacrylatethylacrylat einer Molmasse von 1 000 000 und Ethylacrylat-Methylmethacrylatethylacrylat einer Molmasse von 550 000; und (g) einer magensaftresistenten Zusammensetzung, die einen Vertreter umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Celluloseacetylphthalat, Cellulosediacetylphthalat, Celluloseetriacetylphthalat, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Natrium-Celluloseacetatphthalat, Celluloseesterphthalat, Celluloseetherphthalat, Methylcellulosephthalat, Celluloseesteretherphthalat, Hydroxypropylcellulosephthalat, Alkalimetallsalzen von Celluloseacetatphthalat, Erdalkalimetallsalzen von Celluloseacetatphthalat, Calciumsalz von Celluloseacetatphthalat, Ammoniumsalz von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetathexahydrophthalat, Hydroxypropylmethylcellulosehexahydrophthalat, Polyvinylacetatphthalatdiethylphthalat, Dibutylphthalat, Dialkylphthalat, wobei Alkyl 1 bis 7 geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen umfasst, Arylphthalate und andere Materialien, die dem Fachmann bekannt sind.

[0055] Der Ausdruck "vorgebildeter Durchlass", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf einen Durchlass oder einen Durchlassvorläufer, der auf der semipermeablen Membran durch mechanische Mittel, wie einen Laser, eine Bohr- und/oder Ätzapparatur, gebildet wird. Ein vorgebildeter Durchlass wird gegebenenfalls nach seiner anfänglichen Bildung verstopft, wie in [Fig. 6](#) dargestellt ist. Wenn ein wasserlöslicher Stopfen verwendet wird, nimmt die Größe des vorgebildeten Durchlasses zu, selbst nachdem der gesamte Stopfen aus dem vorgebildeten Durchlass entfernt wurde. Der Ausdruck "vorgebildeter Durchlass" soll nicht Poren, Löcher, Öffnungen, Kanäle oder andere ähnliche Strukturen umfassen, die in der semipermeablen Membran durch Einfügen von Porenbildnern, wasserlöslichen Teilchen oder von dem Fachmann bekannten ähnlichen Materialien in die semipermeable Membran während der Herstellung der osmotischen Vorrichtung gebildet werden. Die Erfindung schließt jedoch eine osmotische Vorrichtung ein, die einen vorgebildeten Durchlass und ein oder mehrere andere Poren, Löcher, Öffnungen, Kanäle oder andere ähnliche dem Fachmann bekannte Strukturen aufweist.

[0056] In einer alternativen Ausführungsform können Weichmacher in der vorliegenden osmotischen Vorrichtung eingeschlossen sein, um zusätzliche Durchlässe zu erzeugen oder die Größenzunahme des vorgebildeten Durchlasses in einer entsprechenden Beschichtung oder Membran zu erleichtern und/oder die Eigenschaften und Merkmale der Polymere zu modifizieren, die in den Beschichtungen oder im Kern der Vorrichtung verwendet werden. Der Ausdruck "Weichmacher", wie er hierin verwendet wird, schließt alle Verbindungen ein,

die ein Polymer oder Bindemittel, die in der Erfindung verwendet werden, plastifizieren oder weich machen können. Der Weichmacher sollte befähigt sein, die Schmelztemperatur oder die Glasübergangstemperatur (Erweichungspunkttemperatur) des Polymers oder Bindemittels herabzusetzen. Weichmacher, wie PEG niedriger Molmasse, verbreitern im Allgemeinen das Molmassenmittel eines Polymers, in das sie eingeschlossen sind, wodurch dessen Glasübergangstemperatur oder Erweichungspunkt reduziert wird. Weichmacher reduzieren auch im Allgemeinen die Viskosität eines Polymers. Es ist möglich, dass der Weichmacher der osmotischen Vorrichtung der Erfindung einige vorteilhafte physikalische Eigenschaften verleiht.

[0057] In der Erfindung brauchbare Weichmacher können die Folgenden einschließen: Polymere niedriger Molmasse, Oligomere, Copolymere, Öle, kleine organische Moleküle, Polyole niedriger Molmasse mit aliphatischen Hydroxylgruppen, Weichmacher vom Estertyp, Glycoether, Poly(propylenglycol), Multiblockpolymere, Einzelblockpolymere, Poly(ethylenglycol) niedriger Molmasse, Weichmacher vom Citratester-Typ, Triacetin, Propylenglycol und Glycerin. Solche Weichmacher können auch Folgendes einschließen: Ethylenglycol, 1,2-Butylenglycol, 2,3-Butylenglycol, Styrolglycol, Diethylenglycol, Triethylenglycol, Tetraethylenglycol und andere Poly(ethylenglycol)-Verbindungen, Monopropylenglycolmonoisopropylether, Propylenglycolmonoethylether, Ethylenglycolmonoethylether, Diethylenglycolmonoethylether, Sorbitlactat, Ethyllactat, Butyllactat, Ethylglycolat, Dibutylsebacat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Tributylcitrat und Allylglycolat. Alle derartigen Weichmacher sind im Handel aus Quellen wie Aldrich oder Sigma Chemical Co. erhältlich. Es wird auch in Betracht gezogen und liegt im Bereich der Erfindung, dass eine Kombination von Weichmachern in der vorliegenden Formulierung verwendet werden kann. Die Weichmacher auf PEG-Basis sind im Handel erhältlich oder können durch eine Vielfalt von Verfahren hergestellt werden, wie in Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris, Herausg.; Plenum Press, NY) offenbart wird.

[0058] Eine alternative Ausführungsform der Erfindung schließt einen (mehrere) Porenbildner in der semipermeablen Membran ein, um im Laufe der Zeit zusätzliche Durchlässe zu bilden.

[0059] Die osmotische Vorrichtung (1) gibt einen oder mehrere Wirkstoffe vom Kern und/oder der äußeren Beschichtung in einer gesteuerten Weise ab, und der Mechanismus, der für eine derartige gesteuerte Abgabe verwendet wird, kann eine Wirkstofffreisetzung einschließen, die pH-abhängig oder pH-unabhängig ist, diffusions- oder auflösungsgesteuert ist, pseudo-nullter Ordnung, nullter Ordnung, pseudo-erster Ordnung, erster Ordnung oder zweiter Ordnung ist oder eine schnelle, langsame, verzögerte, zeitlich festgelegte Freisetzung oder Langzeitfreisetzung oder eine andere gesteuerte Freisetzung ist.

[0060] Die äußere Beschichtung besteht aus einer oder mehreren Beschichtungen, die im Allgemeinen unabhängig voneinander bei jedem Vorkommen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, einer die Freisetzungsgeschwindigkeit modifizierenden Beschichtung, einer porösen Beschichtung, einer löslichen Beschichtung, einer unlöslichen Beschichtung, einer semipermeablen Membran und einer Beschichtung mit verzögerter Freisetzung besteht.

[0061] In einer alternativen Ausführungsform kann die äußere Beschichtung (22) einen zweiten Wirkstoff enthalten, der mit dem ersten Wirkstoff im Kern (24) identisch oder nicht identisch sein kann. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der äußeren Beschichtung ist der zweite Wirkstoff für eine sofortige, langsame, verzögerte Freisetzung, Langzeitfreisetzung, eine Freisetzung pseudo-erster Ordnung, pseudo-nullter Ordnung, eine zeitlich festgelegte, eine gesteuerte Freisetzung oder Kombinationen derselben verfügbar. Der zweite Wirkstoff kann auf die Oberfläche der Vorrichtung gemäß üblichen dem Fachmann bekannten Verfahren zur Herstellung ähnlicher osmotischer Vorrichtungen aufgetragen werden, wie Auftragen von Feststoffen in Lösung oder Suspension auf ihre Oberfläche unter Verwendung einer Sprühapparatur, die dieselben gleichmäßig über dem Kern ausbreitet, oder unter Verwendung einer kernbildenden Kompression oder anderer geeigneter Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind. Die äußere Beschichtung kann Poly(vinylpyrrolidon) (PVP) und Poly(ethylenglycol) (PEG) umfassen und weiterhin Materialien wie z.B. und ohne Einschränkung Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Ethylcellulose (EC), Hydroxyethylcellulose (NEC), Natrium-Carboxymethylcellulose (CMC), Dimethylaminoethylmethacrylat-Methacrylsäureester-Copolymer, Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer (GAMMA), C-5 oder 60 SH-50 (Shin-Etsu Chemical Corp.) und Kombinationen derselben umfassen. Die wirkstoffhaltige äußere Beschichtung (22) kann auch Auflösungshilfsmittel, Stabilitätsmodifikatoren und Bioabsorptionsverstärker umfassen.

[0062] Wenn die äußere Beschichtung (22) eine Kombination von Materialien umfasst, können die relativen Mengen und Verhältnisse solcher Materialien nach Bedarf variiert werden. Wenn z.B. die äußere Beschichtung (22) PVP und PEG umfasst, beträgt das Verhältnis von PVP:PEG im Allgemeinen etwa 3–60 Gew.-% PVP zu etwa 0,1–30 Gew.-% PEG, bezogen auf das Gewicht der äußeren Beschichtung.

[0063] Die äußere Beschichtung (22) kann auch einen zweiten Wirkstoff umfassen, der im Allgemeinen in einer Menge von etwa 0,1–99 Gew.-% der Beschichtung vorliegt. Dieser große Bereich ergibt eine große Gestaltungs- und Anwendungsbreite der osmotischen Vorrichtung. Der Fachmann wird erkennen, dass die bestimmte verwendete Menge des zweiten Wirkstoffs unter anderem gemäß der Identität und der physikalischen Eigenschaften und der Merkmale des zweiten Wirkstoffs, der beabsichtigten Anwendung der osmotischen Vorrichtung, dem erwünschten Effekt, den der zweite Wirkstoff aufweisen soll, und dem zu behandelnden physiologischen Zustand – falls vorliegend – variieren wird.

[0064] Der in der semipermeablen Wand vorgebildete Durchlass (5) wird im Allgemeinen durch mechanische Mittel gebildet, wie eine Perforation durch einen Laser oder Bohren oder irgendein anderes ähnliches dem Fachmann bekanntes Verfahren. Der Durchlass wird im Allgemeinen durch eine gesteuerte Laser-Perforation unter Verwendung einer Apparatur gebildet, die derjenigen ähnlich ist, welche in Theeuwes et al. '864 offenbart wird. Spezielle Ausführungsformen des gesteuerten Laser-Perforationsverfahrens variieren gemäß der verwendeten Gerätschaft. Die Laser-Gerätschaft von Theeuwes et al. '864 kann, wie hierin beschrieben wird, modifiziert werden, um eine osmotische Vorrichtung gemäß der Erfindung herzustellen. Z.B. kann die Laserimpulsbreite und -impulszeit variiert werden, ebenso wie die gesamte Einwirkungszeit des Lasers auf die osmotische Vorrichtung und wie die lineare Geschwindigkeit einer osmotischen Vorrichtung, die unter dem Weg des Laserimpulses wandert. Eine andere geeignete Laser-Gerätschaft und Anwendungsverfahren derselben werden in Emerton et al. '793 und Roy '771 offenbart.

[0065] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird wenigstens ein beschichteter Kern entlang eines vorbestimmten Weges in einer Laserapparatur mit einer vorbestimmten linearen Geschwindigkeit bewegt, die größer ist als die Geschwindigkeit, welche zur Herstellung ähnlicher osmotischer Vorrichtungen verwendet wird, die keine Durchlässe aufweisen, deren Größe während der Verwendung zunimmt. Der beschichtete Kern wird bei einer vorbestimmten Geschwindigkeit von einem Laser einer Wellenlänge, die von der Beschichtung absorbiert werden kann, verfolgt. Während des Verfolgens wird dann ein Laserstrahl, der aufeinander folgende individuelle Impulse umfasst, auf einen vorbestimmten Bereich des beschichteten Kerns während einer vorbestimmten Zeitspanne und mit einer vorbestimmten Impulszeit geschossen. Die Impulszeit ist die Zeitspanne, die vom Beginn eines ersten individuellen Impulses bis zum Beginn des nächsten individuellen Impulses des Laserstrahls gemessen wird. Der Laserstrahl ist auch so eingestellt, dass er mit einer vorbestimmten Impulsbreite schießt, welche die Zeitspanne vom Beginn eines individuellen Impulses bis zum Ende dieses gleichen individuellen Impulses darstellt. Durch Steuerung der drei Impulsparameter und der linearen Geschwindigkeit können Durchlässe hergestellt werden, wie sie in [Fig. 7](#) gezeigt sind.

[0066] Vorgebildete Durchlässe mit unterschiedlichen Größen, Formen und Funktionen, wie solche, die in [Fig. 7](#) gezeigt sind, können gebildet werden. Der Durchlass (11) umfasst ein zentrales kreisförmiges Loch (12), das die semipermeable Membran durchdringt, und zwei sich seitlich erstreckende Anteile (13), die eingekerbte oder geätzte Bereiche sind, die die semipermeable Membran nicht durchdringen. Wenn dieser Durchlass verwendet wird, hat im Allgemeinen die semipermeable Membran die Tendenz, entlang der geätzten Bereiche zu reißen oder sich zu lösen, so dass der vergrößerte vorgebildete Durchlass gebildet wird. Die sich seitlich erstreckenden Bereiche können jede erwünschte Länge aufweisen. Der Durchlass (14) ist oval oder schlitzförmig und durchdringt die semipermeable Membran. Wenn er verwendet wird, neigt der vorgebildete Durchlass im Allgemeinen dazu, an den Enden des Schlitzes zu zerreißen. Der Durchlass (15) ist auf der Oberfläche der semipermeablen Membran eingekerbte. Der eingekerbte Bereich (15) zerbricht während der Anwendung, so dass der tatsächliche Durchlass gebildet wird, durch den der Wirkstoff freigesetzt wird. Dieser vorgebildete Durchlass kann entlang der Richtung des Kerns weiterreißen oder in zufälligen Richtungen reißen. Der Durchlass (16) ist dem Durchlass (11) ähnlich, außer dass diese eingekerbten Bereiche (18) eine sehr viel engere Breite und Tiefe haben als die anderen eingekerbten Bereiche (13). Der Durchlass (19) ist tatsächlich ein eingekerbter Bereich auf der semipermeablen Membran, der während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung zerbricht. Die Durchlässe (10, 11, 14, 15, 16 und 19) werden im Allgemeinen mit einem Laser gebildet. Die Größe der Durchlässe (11, 14, 15, 16 und 19) nimmt im Allgemeinen während der Verwendung in einer vorbestimmten Weise zu, d.h. im Allgemeinen in einer Richtung, die sich entlang der Seitenachsen der Durchlässe erstreckt. [Fig. 8](#) zeigt einen vorgebildeten Durchlass, wie einer derjenigen, wie sie in [Fig. 7](#) aufgezeigt sind, nachdem seine Größe zugenommen hat. Demgemäß benötigt der vorgebildete Durchlass keine Ätzungen oder eingekerbten Bereiche an seinem Rand, damit seine Größe während der Verwendung zunimmt.

[0067] Der in der semipermeablen Membran (3) geformte Durchlass (5) kann in einer vorbestimmten oder zufälligen Weise aufgelöst werden oder reißen, und die Form des vorgebildeten Durchlasses nach der Vergrößerung kann einer vorbestimmten oder zufällig bestimmten Form angenähert werden.

[0068] Das Ausmaß, in dem die Größe des Durchlasses (5) zunimmt, kann auch mit der Viskosität, der Molmasse oder dem Substitutionsgrad des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs zusammenhängen. Im Allgemeinen erhöht die Zunahme der Viskosität, der Molmasse oder des Substitutionsgrades des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs das Ausmaß, in dem die Größe des Durchlasses zunimmt. Ein Reißen der semipermeablen Membran in Bereichen, die benachbart zu dem vorgebildeten Durchlass vorliegen, bewirkt eine Vergrößerung des Durchlasses. Dieses Reißen kann auf den übermäßigen Aufbau des inneren osmotischen Druckes in Kombination mit einem zu kleinen vorgebildeten Durchlass und/oder einer dünnen, schwachen oder brüchigen semipermeablen Membran zurückgeführt werden. Z.B. kann ein Kern, der einen extrem hohen osmotischen Druck während der Verwendung aufweist, in Kombination mit einem kleinen vorgebildeten Durchlass, der einen wahlfreien eingekerbten Bereich angrenzend an den vorgebildeten Durchlass aufweist, verwendet werden. Indem man die semipermeable Membran dünn, schwach oder brüchig macht, reißt sie in einem Bereich angrenzend an den vorgebildeten Durchlass, wodurch eine Vergrößerung des Durchlasses bewirkt wird.

[0069] Obwohl die osmotische Vorrichtung (1) mit einem einzigen vorgebildeten Durchlass (5) gezeigt wird, kann eine Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung einen oder mehrere vorgebildete Durchlässe aufweisen, einschließlich zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht, neun, zehn oder mehr vorgebildeter Durchlässe. Es ist nur notwendig, dass während der Anwendung die Größe wenigstens eines der vorgebildeten Durchlässe zunimmt.

[0070] Viele gebräuchliche Materialien, die dem Fachmann bekannt sind, sind zur Verwendung als semipermeable Membran geeignet. Beispielhafte Materialien schließen Celluloseester, Celluloseether und Celluloseesterether ein. Es zeigte sich jedoch, dass eine semipermeable Membran, die im Wesentlichen aus Celluloseacetat (CA) und Poly(ethylenglycol) (PEG), insbesondere PEG 400, besteht, bevorzugt wird, wenn sie in Kombination mit den anderen Materialien verwendet wird, die in der vorliegenden osmotischen Vorrichtung notwendig sind. Diese spezielle Kombination von CA und PEG stellt eine semipermeable Membran bereit, die eine osmotische Vorrichtung mit einem gut gesteuerten Freisetzungsprofil für den Wirkstoff im Kern ergibt und die ihre chemische und physikalische Integrität in der Anwendungsumgebung beibehält. Das Verhältnis von CA:PEG reicht im Allgemeinen von etwa 50–99 Gew.-% CA zu etwa 50–1 Gew.-% PEG und im Allgemeinen von etwa 95 Gew.-% CA zu etwa 5 Gew.-% PEG. Das Verhältnis kann variiert werden, um die Permeabilität und schließlich das Freisetzungsprofil der osmotischen Vorrichtung zu verändern. Andere bevorzugte Materialien können einen Vertreter einschließen, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Celluloseacylaten wie Celluloseacetat, Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat und Kombinationen derselben besteht. Viele geeignete Polymere schließen solche ein, die in dem argentinischen Patent Nr. 199,301 und anderen hierin zitierten Literaturstellen offenbart werden.

[0071] Der Kern (4) der osmotischen Vorrichtung der vorliegenden Erfindung umfasst einen Wirkstoff und ein osmotisches Mittel und kann weiterhin viele andere Materialien umfassen, wie hierin diskutiert wurde. Die Menge des Wirkstoffs kann variieren, wie oben für die äußere Beschichtung (2) beschrieben wurde. Im Allgemeinen liegt der Wirkstoff in einer Menge vor, die von 0,1–99,9 Gew.-% des nicht beschichteten Kerns (4) reicht. Spezielle Bereiche variieren gemäß dem verwendeten Wirkstoff und der beabsichtigten Verwendung der osmotischen Vorrichtung.

[0072] Wenn der Wirkstoff eine eingeschränkte Löslichkeit in der Anwendungsumgebung aufweist, werden osmotisch wirksame gelöste Stoffe oder osmotische Mittel, d.h. osmotisch aktive Substanzen, die in der Flüssigkeit vollständig oder teilweise solubilisiert werden können, zugefügt. Diese osmotisch aktiven Substanzen erleichtern entweder das Suspendieren oder Lösen des Wirkstoffs in dem Kern. Beispielhafte osmotisch aktive Substanzen umfassen organische und anorganische Verbindungen, wie Salze, Säuren, Basen, Chelatbildner, Natriumchlorid, Lithiumchlorid, Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat, Lithiumsulfat, Kaliumchlorid, Natriumsulfat, Calciumhydrogencarbonat, Natriumsulfat, Calciumsulfat, Calciumlactat, d-Mannit, Harnstoff, Weinsäure, Raffinose, Saccharose, α -d-Lactosemonohydrat, Glucose, Kombinationen derselben und andere ähnliche oder gleichwertige Materialien, die in der Technik wohlbekannt sind.

[0073] Diese osmotisch aktiven Substanzen können auch in den Kern der osmotischen Vorrichtung eingefügt werden, um die Freisetzung des darin vorliegenden Wirkstoffs zu steuern. Wenn die Substanz in der Flüssigkeit der Anwendungsumgebung nur partiell löslich oder vollständig unlöslich ist, kann sie als Suspension freigesetzt werden, mit der Maßgabe, dass genügend Flüssigkeit von dem Kern aufgenommen oder absorbiert wird, um eine Suspension zu bilden.

[0074] Ein oder mehrere Osmopolymere können auch zum Kern der Vorrichtung gegeben werden, um die Abgabe der Wirkstoffe zu erleichtern. Osmopolymere sind dem Fachmann der osmotischen Vorrichtung wohlbe-

kannt und sind in der Patentliteratur und der wissenschaftlichen Literatur ausführlich beschrieben. Beispielhafte Osmopolymere schließen hydrophile Polymere ein, die beim In-Kontakt-Bringen mit Wasser quellen. Osmopolymere können pflanzlichen oder tierischen Ursprungs oder synthetisch sein. Zu den Beispielen für Osmopolymere gehören: Poly(hydroxyalkylmethacrylate) mit einer Molmasse von 30 000 bis 5 000 000, Poly(vinylpyrrolidon) mit einer Molmasse von 10 000 bis 360 000, anionische und kationische Hydrogele, Polyelektrolyt-Komplexe, Poly(vinylalkohol) mit einem geringen Rest an Acetat, der gegebenenfalls mit Glyoxal, Formaldehyd oder Glutaraldehyd vernetzt ist und einen Polymerisationsgrad von 200 bis 30 000 aufweist, eine Mischung von Methylcellulose, verzweigtem Agar und Carboxymethylcellulose, eine Mischung von Hydroxypropylmethylcellulose und Natrium-Carboxymethylcellulose, Polymere von N-Vinylactamen, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Gele, Polyoxybutylen-Polyethylen-Blockcopolymer-Gele, Carob-Gummi, polyacrylische Gele, Polyestergele, Polyharnstoffgele, Polyethergele, Polyamidgele, Polypeptidgele, Polyaminosäuregele, Polycellulosegele, Carbopol, saure Carboxypolymere mit Molmassen von 250 000 bis 4 000 000, Cyanamer-Polyacrylamide, vernetzte Inden-Maleinsäureanhydrid-Polymere, Good-Rite™ Polyacrylsäuren mit Molmassen von 80 000 bis 200 000, Polyox™ Polyethylenoxid-Polymere mit Molmassen von 100 000 bis 5 000 000, Stärke-Pfropfcopolymere und Aqua-Keeps™ Acrylatpolymer-Polysaccharide. Diese Materialien quellen oder dehnen sich zu einem Gleichgewichtszustand aus, wenn sie Wasser oder anderen biologischen Flüssigkeiten ausgesetzt werden. Diese Volumenausdehnung wird verwendet, um das pharmazeutische Mittel physikalisch durch die Öffnungen herauszudrücken, die in der Wand, der Schale oder der Beschichtung während der Herstellung gebildet wurden. Ein wasserunlöslicher Wirkstoff wird primär in Form unlöslicher Teilchen freigesetzt, die daher eine begrenzte biologische Verfügbarkeit haben. Beispielhafte Osmopolymere werden in US-A-5,422,123; 4,783,337; 4,765,989; 4,612,008; 4,327,725; 4,609,374; 4,036,228; 4,992,278; 4,160,020 und 4,615,698 offenbart. Die Osmopolymere quellen im Allgemeinen oder dehnen sich in hohem Maße aus, wobei sie üblicherweise eine 2-fache bis 60-fache Volumenzunahme aufweisen. Die Osmopolymere können nicht vernetzt oder vernetzt sein, Die quellbaren hydrophilen Polymere sind in einer Ausführungsform geringfügig vernetzt, wie durch kovalente oder ionische Bindungen gebildete Vernetzungen.

[0075] Der Ausdruck Sprödigkeit-verleihendes Mittel, wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf eine Verbindung oder Zusammensetzung, die die semipermeable Membran während der Verwendung leichter für ein Reißen anfällig macht, so dass die Vergrößerung des vorgebildeten Durchlasses erleichtert wird.

[0076] Die osmotische Vorrichtung der Erfindung kann auch Adsorptionsmittel, Antioxidationsmittel, Puffer, Säuerungsmittel, alkalisierende Mittel, Färbemittel, Aromastoffe, Süßungsmittel, Tablettenantiadhärens, Tablettenbindemittel, Tabletten- und Kapselverdünnungsmittel, Hilfsmittel für die direkte Tablettenpressung, Tabletten Sprengmittel, Tablettengleitmittel, Tablettenschmierstoffe, Tabletten- oder Kapseltrübungsmittel und/oder Tablettenpoliermittel umfassen.

[0077] Der Ausdruck "alkalisierendes Mittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die zum Bereitstellen eines alkalischen Mediums für die Produktstabilität verwendet wird. Solche Verbindungen umfassen z.B. und ohne Einschränkung Ammoniak-Lösung, Ammoniumcarbonat, Diethanolamin, Monoethanolamin, Kaliumhydroxid, Natriumborat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Triethanolamin und Trolamin und andere, die dem Fachmann bekannt sind.

[0078] Der Ausdruck "Säuerungsmittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die zum Bereitstellen eines sauren Mediums für die Produktstabilität verwendet wird. Solche Verbindungen umfassen beispielsweise und ohne Einschränkung Essigsäure, Aminosäure, Citronensäure, Fumarsäure und andere α -Hydroxysäuren, wie Salzsäure, Ascorbinsäure und Salpetersäure und andere, die dem Fachmann bekannt sind.

[0079] Der Ausdruck "Adsorptionsmittel", wie er hierin verwendet wird, soll ein Mittel bedeuten, dass befähigt ist, andere Moleküle auf seine Oberfläche durch physikalische oder chemische Mittel (Chemisorption) zu halten. Solche Verbindungen können pulverförmige Kohle und Aktivkohle und andere Materialien einschließen, die dem Fachmann bekannt sind.

[0080] Der Ausdruck "Antioxidationsmittel", wie er hierin verwendet wird, soll ein Mittel bedeuten, dass die Oxidation hemmt und somit zur Verhinderung der Verschlechterung von Präparaten durch oxidative Verfahren verwendet wird. Solche Verbindungen können Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, unterphosphorige Säure, Monothioglycerin, Propylgallat, Natriumascorbat, Natriumhydrogensulfid, Natrium-Formaldehydsulfoxylat und Natriummetabisulfid und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0081] Der Ausdruck "Puffer", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die verwendet wird, um einem pH-Wechsel nach Verdünnung oder Zugabe von Säure oder Alkali zu widerstehen. Solche Verbindungen können Kaliummetaphosphat, Kaliumphosphat, monobasisches Natriumacetat und wasserfreies Natriumcitrat oder Natriumcitrat-Dihydrat und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0082] Der Ausdruck "Süßungsmittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die verwendet wird, um einem Präparat Süße zu verleihen. Solche Verbindungen umfassen beispielhaft und ohne Einschränkung Aspartam, Dextrose, Glycerin, Mannit, Saccharin-Natrium, Sorbit und Saccharose und andere dem Fachmann bekannte Materialien.

[0083] Der Ausdruck "Tablettenantiadhärens", wie er hierin verwendet wird, soll Mittel bedeuten, die ein Kleben von Inhaltsstoffen der Tablettenzubereitung an Presswerkzeugen und Prägestempeln in einer Tablettiermaschine während der Herstellung verhindern. Solche Verbindungen können Magnesiumstearat, Talk, Calciumstearat, Glycerylbehenat, PEG, hydriertes Pflanzenöl, Mineralöl, Stearinsäure und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0084] Der Ausdruck "Tabletten-Bindemittel", wie er hierin verwendet wird, soll Substanzen bedeuten, die verwendet werden, um eine Adhäsion von Pulverteilchen in Tablettengranulaten zu verursachen. Solche Verbindungen können Akaziengummi, Alginsäure, Carboxymethylcellulose-Natrium, Poly(vinylpyrrolidon), komprimierbaren Zucker (z.B. NuTab™), Ethylcellulose, Gelatine, flüssige Glucose, Methylcellulose, Povidon und vorgelatinisierte Stärke und andere dem Fachmann bekannten Materialien einschließen.

[0085] Falls es erforderlich ist, können auch Bindemittel in der vorliegenden osmotischen Vorrichtung eingeschlossen sein. Beispielhafte Bindemittel umfassen Akaziengummi, Traganth, Gelatine, Stärke, Cellulose-Materialien, wie Methylcellulose und Natrium-Carboxymethylcellulose, Alginsäuren und Salze derselben, Polyethylenglycol, Guar, Polysaccharid, Bentonite, Zucker, Invertzucker, Poloxamere (PLURONIC F68, PLURONIC F127), Kollagen, Albumin, Gelatine, Cellulosearten in nichtwässrigen Lösungsmitteln, Kombinationen derselben und andere dem Fachmann bekannte Bindemittel. Andere Bindemittel umfassen z.B. Polypropylenglycol, Polyoxyethylen-Polypropylen-Copolymer, Polyethylenester, Polyethylensorbitanester, Polyethylenoxide, Kombinationen derselben und andere dem Fachmann bekannte Materialien.

[0086] Der Ausdruck "Tabletten- und Kapsel-Verdünnungsmittel" oder "Füllstoffe", wie er hierin verwendet wird, soll inerte Substanzen bedeuten, die als Füllstoffe verwendet werden, um die erwünschten Schütteeigenschaften, Rieseigenschaften und Kompressionsmerkmale bei der Herstellung von Tabletten und Kapseln zu erzeugen. Solche Verbindungen können dibasisches Calciumphosphat, Kaolin, Lactose, Saccharose, Mannit, mikrokristalline Cellulose, pulverförmige Cellulose, ausgefälltes Calciumcarbonat, Sorbit und Stärke und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0087] Der Ausdruck "Hilfsmittel für die direkte Tablettenpressung", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die in Zubereitungen für die direkte Tablettenpressung verwendet wird. Solche Verbindungen können dibasisches Calciumphosphat (z.B. Ditab) und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0088] Der Ausdruck "Tabletten-Gleitmittel", wie er hierin verwendet wird, bedeutet Mittel, die in Tabletten- und Kapsel-Zubereitungen verwendet werden, um die Rieselfähigkeit eines Granulats zu fördern. Solche Verbindungen können kolloidales Siliciumdioxid, Maisstärke, Talk, Calciumsilicat, Magnesiumsilicat, kolloidales Silikon, Silikonhydrogel und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0089] Der Ausdruck "Tabletten-Schmiermittel", wie er hierin verwendet wird, soll Mittel bedeuten, die in Tabletten-Zubereitungen zur Reduktion der Reibung während des Tablettenpressens verwendet werden. Solche Verbindungen können Calciumstearat, Magnesiumstearat, Mineralöl, Stearinsäure und Zinkstearat und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0090] Der Ausdruck "Tabletten/Kapsel-Trübungsmittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die verwendet wird, um eine Kapsel oder Tablette trübe zu machen. Es kann allein oder in Kombination mit einem Färbemittel verwendet werden. Solche Verbindungen umfassen Titandioxid und andere dem Fachmann bekannte Materialien.

[0091] Der Ausdruck "Tablettenpoliermittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die verwendet wird, um beschichteten Tabletten einen attraktiven Glanz zu verleihen. Solche Verbindungen kön-

nen Carnauba-Wachs und weißes Wachs und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0092] Der Ausdruck "Tablettensprengmittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die in festen Dosierungsformen verwendet wird, um das Zerbrechen der festen Masse in kleinere Teilchen zu fördern, die leichter dispergiert oder gelöst werden. Beispielhafte Sprengmittel können Stärken, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, vorgelatinisierte und modifizierte Stärken derselben, Süßungsmittel, Tone, wie Bentonit, mikrokristalline Cellulose (z.B. Avicel), Carboxymethylcellulose-Calcium, Cellulose-Polyacrilin-Kalium (z.B. Amberlite), Alginate, Natrium-Stärkeglycolat, Gummis, wie Agar, Guar, Johannesbrot, Karaya, Pectin, Traganth und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen.

[0093] Der Ausdruck "Färbemittel", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die verwendet wird, um festen pharmazeutischen Präparaten (z.B. Tabletten) eine Farbe zu verleihen. Solche Verbindungen können FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, Karamel und rotes Eisen(III)oxid, andere F.D. & C.-Farbstoffe und natürliche Färbemittel, wie Extrakt der Weintraubenhaut, rotes Runkelrübenpulver, Betacarotin, Annato, Karmin, Gelbwurz, Paprika und andere dem Fachmann bekannte Materialien einschließen. Die verwendete Menge des Färbemittels kann variieren, falls es erwünscht ist.

[0094] Der Ausdruck "Aromastoff", wie er hierin verwendet wird, soll eine Verbindung bedeuten, die verwendet wird, um einem pharmazeutischen Präparat einen angenehmen Geschmack und oft Geruch zu verleihen. Beispielhafte Aromastoffe umfassen synthetische Aromaöle, aromatische Aromastoffe und/oder natürliche Öle, Extrakte von Pflanzen, Blättern, Blumen, Früchten usw. und Kombinationen derselben. Diese können auch Zimtöl, Immergrünöl, Pfefferminzöle, Nelkenöl; Lorbeeröl, Anisöl, Eukalyptus, Thymianöl, Zedernblattöl, Muskatöl, Salbeiöl, Bittermandelöl und Cassiaöl einschließen. Andere brauchbare Aromastoffe umfassen Vanille, Zitrusfruchtöl, einschließlich Zitrone, Orange, Weintraube, Limone und Pampelmuse, und Fruchtessenzen, einschließlich Apfel, Birne, Pfirsich, Erdbeere, Himbeere, Kirsche, Pflaume, Ananas, Aprikose usw. Aromastoffe, die sich als besonders geeignet erwiesen haben, schließen im Handel erhältliche Orangen-, Weintrauben-, Kirschen- und Kaugummi-Aromen und Mischungen derselben ein. Die Menge des Aromastoffs kann von einer Anzahl von Faktoren abhängen, einschließlich des erwünschten organoleptischen Effekts. Aromastoffe liegen in jeder Menge vor, die vom Fachmann gewünscht wird. Besonders bevorzugte Aromastoffe sind Weintrauben- und Kirschenaromen und Zitrusfruchtaromen wie Orange.

[0095] In der vorliegenden osmotischen Vorrichtung können auch ein oder mehrere üblicherweise bekannte Tenside oder Co-Lösungsmittel verwendet werden, die die Benetzung oder Zersetzung des Kerns oder von Schichten der osmotischen Vorrichtung verbessern.

[0096] Es wird in Betracht gezogen, dass die osmotische Vorrichtung der Erfindung auch Öle einschließen kann, z.B. festgelegte Öle, wie Erdnussöl, Sesamöl, Baumwollsaamenöl, Maisöl, Olivenöl; Fettsäuren, wie Ölsäure, Stearinsäure und Isostearinsäure, und Fettsäureester, wie Ethyloleat, Isopropylmyristat, Fettsäureglyceride und acetylierte Fettsäureglyceride. Sie kann auch mit Folgendem vermischt werden: Alkoholen, wie Ethanol, Isopropanol, Hexadecylalkohol, Glycerin und Propylenglycol; Glycerinketalen, wie 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol; Ethern, wie Poly(ethylenglycol) 450, Erdöl-Kohlenwasserstoffen, wie Mineralöl und Petrolat; Wasser oder mit Mischungen derselben; mit oder ohne Zugabe eines pharmazeutisch geeigneten Tensids, Suspendiermittels oder Emulgators.

[0097] Seifen und synthetische Detergentien können als Tenside und als Vehikel für Detergens-Zusammensetzungen verwendet werden. Geeignete Seifen schließen Fettsäurealkalimetall-, -ammonium- und -triethanolaminsalze ein. Geeignete Detergentien umfassen kationische Detergentien, z.B. Dimethyldialkylammoniumhalogenide, Alkylpyridiniumhalogenide und Alkylaminacetate; anionische Detergentien, z.B. Alkyl-, Aryl- und Olefinsulfonate, Alkyl-, Olefin-, Ether- und Monoglyceridsulfate und -sulfosuccinate; nichtionische Detergentien, z.B. Fettaminoxide, Fettsäurealkanolamide und Poly(oxyethylen)-block-(oxypropylen)-Copolymere; und amphotere Detergentien, z.B. Alkylaminopropionate und quartäre 2-Alkylimidazolin-Ammoniumsalze und Mischungen derselben.

[0098] Verschiedene andere Komponenten, die ansonsten oben nicht aufgeführt sind, können zu der vorliegenden Formulierung gegeben werden, um das erwünschte Freisetzungsprofil eines Wirkstoffs zu optimieren, welche Glycerylmonostearat, Nylon, Celluloseacetatbutyrat, d,l-Poly(milchsäure), 1,6-Hexandiamin, Diethylentriamin, Stärken, derivatisierte Stärken, acetylierte Monoglyceride, Gelatine-Koazervate, Poly(styrol-maleinsäure)-Copolymer, Glycowachs, Ricinusöl, Stearylalkohol, Glycerinpalmitostearat, Poly(ethylen), Poly(vinylacetat), Poly(vinylchlorid), 1,3-Butylenglycoldimethacrylat, Ethylenglycoldimethacrylat und Methacrylat-Hydro-

gele einschließen.

[0099] Es sollte klar sein, dass Verbindungen, die in der Technik der pharmazeutischen Zubereitung verwendet werden, im Allgemeinen einer Vielzahl von Funktionen oder Zwecken dienen. Wenn eine hierin genannte Verbindung nur einmal erwähnt oder verwendet wird, um hierin mehr als einen Fachausdruck zu definieren, sollte somit ihr Zweck oder ihre Funktion nicht so interpretiert werden, dass sie (er) allein auf den genannten Zweck (Zwecke) oder die genannte Funktion (Funktionen) beschränkt ist.

[0100] Wirkstoffe schließen physiologische Substanzen oder pharmakologisch aktive Substanzen ein, die einen systemischen oder lokalisierten Effekt oder systemische oder lokalisierte Effekte bei Tieren und Menschen erzeugen. Wirkstoffe umfassen auch Pestizide, Herbizide, Insektizide, Antioxidationsmittel, Pflanzenwachstumsförderer, Sterilisationsmittel, Katalysatoren, chemische Reagenzien, Nahrungsmittel-Produkte, Nährstoffe, Kosmetika, Vitamine, Unfruchtbarkeitsinhibitoren, Fruchtbarkeitsförderer, Mikroorganismen, Aromastoffe, Süßungsmittel, Reinigungsmittel und andere derartige Verbindungen für pharmazeutische Anwendungen, Veterinär-, Gartenbau-, Haushalts-, Nahrungsmittel-Anwendungen, kulinarische, landwirtschaftliche, kosmetische, industrielle Anwendungen, Reinigungs-, Süßwaren- und Geschmacksanwendungen. Der Wirkstoff kann in seiner neutralen, ionischen Form, Salzform, basischen, sauren, natürlichen, synthetischen, diastereomeren, isomeren, enantiomer-reinen, racemischen Form, Hydrat-, Chelat-, Derivat-Form, analogen oder einer anderen üblichen Form vorliegen.

[0101] Weitere therapeutische Verbindungen, die in die vorliegenden osmotischen Vorrichtungen formuliert werden können, schließen auch die Folgenden ein: antibakterielle Substanzen, Antihistamine und Mittel zum Abschwellen, entzündungshemmende Mittel, Mittel gegen Parasiten, Mittel gegen Viren, lokale Anästhetika, Mittel gegen Pilze, Amöben oder Trichomonaden, Analgetika, Mittel gegen Arthritis, Antiasthmatica, Antikoagulierungsmittel, krampflösende Mittel, Antidepressiva, Antidiabetika, Antineoplastika, Antipsychotika, Neuroleptika, Mittel gegen Bluthochdruck, Muskelentspannungsmittel, Beruhigungsmittel, Hypnotika, Sedativa, Psychoanaleptika, Tranquillizer, Antikonvulsiva, Mittel gegen Parkinsonsche Krankheit, Muskelkontrahierungsmittel, antimikrobielle Mittel, Mittel gegen Malaria, hormonale Mittel, Kontrazeptiva, Sympathikomimetika, Diuretika, hypoglykämische Mittel, ophthalmische Mittel, Elektrolyte, diagnostische Mittel und kardiovaskuläre Wirkstoffe.

[0102] Repräsentative antibakterielle Substanzen sind Betalactam-Antibiotika, Tetracycline, Chloramphenicol, Neomycin, Gramicidin, Bacitracin, Sulfonamide, Aminoglycosid-Antibiotika, Tobramycin, Nitrofurazon, Nalidixinsäure, Penicillin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Erythromycin, Cephalosporine und Analoge und die antimikrobielle Kombination von Fludalanin/Pentizidon. Andere repräsentative antibakterielle Mittel schließen den schlecht wasserlöslichen Pyrridon-Carbonsäure-Typ ein, wie Benofloxacin, Nalidixinsäure, Enoxacin, Ofloxacin, Amifloxacin, Flumechin, Tosfloxacin, Piromidinsäure, Pipemidinsäure, Miloxacin, Oxolininsäure, Cinoxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Enrofloxacin, Danofloxacin, Binfloxacin, Sarafloxacin, Ibafoxacin, Difloxacin und Salze derselben.

[0103] Repräsentative antiparasitische Verbindungen sind Ivermectin, Bephenium, Hydroxynaphthoat, Dichlorophen und Dapson. Repräsentative Mittel gegen Malaria sind 4-Aminochinoline, 8-Aminochinoline und Pyrimethamin.

[0104] Repräsentative antivirale Verbindungen sind Proteasehemmer, Neuramidinasehemmer, die kommerziell erhältlichen Verbindungen Acyclovir und Interferon.

[0105] Repräsentative entzündungshemmende Mittel umfassen NSAIDS, Steroide, Cyclooxygenase-Hemmer, Cortison, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, Fluocortolon, Prednisolon, Phenylbutazon, Triamcinolon, Sulindac und seine Salze und sein entsprechendes Sulfid, Indomethacin, Salicylamid, Naproxen, Colchicin, Fenoprofen, Diclofenac, Indoprofen, Dexamethason, Allopurinol, Oxyphenbutazon, Probenecid und Natriumsalicylamid.

[0106] Repräsentative Analgetika sind Diflunisal, Aspirin, Ibuprofen, Verbindungen vom Profen-Typ, Morphin, Codein, Meperidin, Nalorphin oder Acetaminophen.

[0107] Repräsentative Antihistaminika und krampflösende Mittel sind H₁-Histamin-Rezeptor-Antagonisten, Perilamin, Chlorpheniramin, Cimetidin, Tetrahydrozolin, Loratadin und Antazolin.

[0108] Repräsentative Mittel gegen Asthma sind Theophyllin, Pseudoephedrin, Ephedrin, Beclomethasondi-

propionat und Epinephrin.

- [0109]** Repräsentative Antikoagulierungsmittel sind Heparin, Bishydroxycumarin und Warfarin.
- [0110]** Repräsentative Psychoanaleptika sind Isocoboxazid, Nialamid, Phenelzin, Imipramin, Tranycypromin und Parglyen.
- [0111]** Repräsentative Antikonvulsiva sind Diphenylhydantoin, Primidon, Enitabas, Diphenylhydantion, Ethltion, Pheneturid, Ethosuximid und Diazepam.
- [0112]** Repräsentative Antidepressiva sind Amitriptylin, Chlordiazepoxid, Perphenazin, Protriptylin, Imipramin und Doxepin.
- [0113]** Repräsentative Antidiabetika sind Insulin, Somatostatin und dessen Analoga, Tolbutamid, Tolazamid, Chlorpropamid, Isophaninsulin, Protamin-Zink-Insulin-Suspension, Globin-Zink-Insulin, erweiterte Insulin-Zink-Suspension und Acetohexamid.
- [0114]** Repräsentative Antineoplastika sind Adriamycin, Fluoruracil, Methotrexat, Nechlorethamin, Uracilsenf, 5-Fluoruracil, 6,6-Thioguanin und Procarbazin-Asparaginase.
- [0115]** Repräsentative Steroide Wirkstoffe sind Prednisolon, Cortison, Cortisol und Triamcinolon; zwitterartige Steroide, wie Methyltesteron und Fluoxmesteron; Östrogen-Steroide, wie 17 β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, α -Estradiol-3-benzoat und 17-Ethinylestradiol-3-methylether; Progesteron-Steroide, wie Progesteron, 19-Norpregn-4-en-3,20-dion, 17-Hydroxy-19-nor-17- α -pregn-5(10)-en-20-in-3-on, 17 α -Ethinyl-17-hydroxy-5(10)-estren-3-on und 9 β ,10 α -Pregna-4,6-dien-3,20-dion.
- [0116]** Repräsentative Antipsychotika sind Prochlorperazin, Lithiumcarbonat, Lithiumcitrat, Thioridazin, Molindon, Fluphenazin, Trifluoperazin, Perphenazin, Amitriptylin und Trifluopromazin.
- [0117]** Repräsentative Hypnotika und Sedativa sind Pentobarbital-Natrium, Phenobarbital, Secobarbital, Thiopental, heterocyclische Hypnotika, Dioxopiperidine, Glutarimide, Diethylisovaleramid, α -Bromisovalerylharnstoff, Urethane, Disulfane und Mischungen derselben.
- [0118]** Repräsentative Mittel gegen Bluthochdruck sind Spironolacton, Methyldopa, Hydralazin, Clonidin, Chlorthiazid, Deserpidin, Timolol, Propranolol, Metoprolol, Prazosin-Hydrochlorid, Methyldopa(L- β -3,4-dihydroxyphenylalanin), Pivaloyloxyethylester von α -Methyldopa-Hydrochlorid-Dihydrat und Reserpin.
- [0119]** Repräsentative Tranquilizer sind Chlorpromazin, Promazin, Fluphenazin, Reserpin, Deserpidin, Meperbamat und Benzodiazepine wie Chlordiazepoxid.
- [0120]** Repräsentative krampflösende und muskelkontrahierende Mittel sind Atropin, Scopolamin, Methscopolamin, Oxypheonium, Papaverin und Prostaglandine wie PGE₁, PGE₂, PGF_{1 α} , PGF_{2 α} und PGA.
- [0121]** Repräsentative lokale Anästhetika sind Benzocain, Procain, Lidocain, Maepain, Piperocain, Tetracain und Dibucain.
- [0122]** Repräsentative Muskelentspannungsmittel und Mittel gegen die Parkinsonsche Krankheit sind Succinylcholinchlorid, Danbrolen, Cyclobenzaprin, Methocarbamol, Diazepam, Mephenesin, Methocarbomal, Trihexylphenidyl, Pridinol und Biperiden.
- [0123]** Repräsentative sympathomimetische Wirkstoffe sind Epinephrin, Amphetamin, Ephedrin und Norepinephrin.
- [0124]** Repräsentative kardiovaskuläre Wirkstoffe sind Procainamid, Procainamid-Hydrochlorid, Amylnitrit, Nitroglycerin, Dipyredamol, Natriumnitrat und Mannitnitrat.
- [0125]** Repräsentative Diuretika sind Chlorathiazid, Acetazolamid, Methazolamid und Flumetbiazid.
- [0126]** Repräsentative β -Blocker sind Pindolol, Propranolol, Practolol, Metoprolol, Oxprenolol, Timolol, Atenolol, Alprenolol und Acebutolol.

[0127] Repräsentative Nährstoffe sind Ascorbinsäure, Niacin, Nicotinamid, Folsäure, Cholinbiotin, Panthothensäure und Vitamin B₁₂, essentielle Aminosäuren; essentielle Fette.

[0128] Repräsentative ophthalmische Mittel sind Pilocarpin, Pilocarpin-Salze, wie Pilocarpinnitrat, Pilocarpinhydrochlorid, Dichlophenamid, Atropin, Atropinsulfat, Scopolamin und Eserinsalicylat.

[0129] Repräsentative Elektrolyte sind Calciumgluconat, Calciumlactat, Kaliumchlorid, Kaliumsulfat, Natriumchlorid, Kaliumfluorid, Eisen(II)lactat, Eisen(II)gluconat, Eisen(II)sulfat, Eisen(II)fumarat und Natriumlactat.

[0130] Repräsentative Wirkstoffe, die auf α -adrenergische Rezeptoren einwirken, sind Clonidinhydrochlorid.

[0131] Die in der vorliegenden osmotischen Vorrichtung enthaltene therapeutische Verbindung (enthaltenen therapeutischen Verbindungen) kann (können) in Form ihres pharmazeutisch annehmbares Salzes (ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze) zubereitet werden. Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbare Salze", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf Derivate der offenbarten Verbindungen, in denen die therapeutische Verbindung durch Bildung eines Säure- oder Basensalzes derselben modifiziert ist. Beispiele für die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen – ohne darauf beschränkt zu sein – Salze von Mineralsäuren oder organischen Säuren von basischen Resten wie Aminen, Alkali- oder organische Salze von sauren Resten wie Carbonsäuren und andere, die dem Fachmann bekannt sind. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen die gebildeten konventionellen nicht toxischen Salze oder die quartären Ammoniumsalze der Stammverbindung, z.B. von nicht toxischen anorganischen oder organischen Säuren. Z.B. schließen solche konventionellen nicht toxischen Salze jene ein, die sich von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure, Sulfaminsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und anderen dem Fachmann bekannten ableiten, und die Salze, die aus organischen Säuren, wie Aminosäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Stearinsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Pamoinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Phenyllessigsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Sulfanilsäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Fumarsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, Oxalsäure, Isethionsäure und anderen dem Fachmann bekannten Säuren, hergestellt werden. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der vorliegenden Erfindung können aus der therapeutischen Stammverbindung, die einen basischen oder sauren Rest enthält, durch konventionelle chemische Verfahren hergestellt werden. Verzeichnisse von geeigneten Salzen findet man in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Aufl., Herausg. Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, S. 1418.

[0132] Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbar" wird hierin verwendet, um solche Verbindungen, Materialien, Zusammensetzungen und/oder Dosierungsformen zu bezeichnen, die innerhalb des Bereichs der korrekten medizinischen Beurteilung – entsprechend einem vernünftigen Vorteil/Risiko-Verhältnis – für die Verwendung im Kontakt mit menschlichen und tierischen Geweben ohne übermäßige Toxizität, Reizung, allergische Reaktion oder ein anderes Problem oder eine andere Komplikation geeignet sind.

[0133] Der Ausdruck Vitamin, wie er in dieser Offenbarung verwendet wird, bezieht sich auf Spuren organischer Substanzen, die für die Ernährung erforderlich sind. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck Vitamin (Vitamine) ohne Einschränkung Thiamin, Riboflavin, Nicotinsäure, Pantothensäure, Pyridoxin, Biotin, Folsäure, Vitamin B12, Liponsäure, Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E und Vitamin K. In dem Ausdruck Vitamin sind auch die Coenzyme desselben eingeschlossen. Coenzyme sind spezifische chemische Formen von Vitaminen und können Thiaminpyrophosphat (TPP), Flavinmononucleotid (FMN), Flavinadeninucleotid (FAD), Nicotinamidadeninucleotid (NAD), Nicotinamidadeninucleotidphosphat (NADP), Coenzym A (CoA), Pyridoxalphosphat, Biocytin, Tetrahydrofolsäure, Coenzym B12, Lipoyllysin, 11-cis-Retinal und 1,25-Dihydroxycholecalciferol einschließen. Der Ausdruck Vitamin (Vitamine) schließt auch Cholin, Carnitin und α -, β - und γ -Carotine ein.

[0134] Der Ausdruck "Mineral", wie er in dieser Offenbarung verwendet wird, bezieht sich auf anorganische Substanzen, Metalle und andere dem Fachmann bekannte Substanzen, die für die menschliche Ernährung notwendig sind. Somit umfasst der Ausdruck "Mineral", wie er hierin verwendet wird, Calcium, Eisen, Zink, Selen, Kupfer, Iod, Magnesium, Phosphor, Chrom und andere dem Fachmann bekannte Elemente und deren Mischungen.

[0135] Der Ausdruck "Nahrungsergänzungsmittel", wie er hierin verwendet wird, bedeutet eine Substanz, die einen deutlichen Ernährungseffekt hat, wenn sie in geringen Mengen verabreicht wird. Nahrungsergänzungsmittel umfassen ohne Einschränkung solche Inhaltsstoffe, wie Bienenpollen, Kleie, Weizenkeime, Seetang, Dorschleberöl, Ginseng und Fischöle, Aminosäuren, Proteine, Pflanzenextrakte, Pflanzenpulver, Kräuter,

Kräuterextrakte und -pulver, Vitamine, Mineralien, Kombinationen derselben und andere dem Fachmann bekannte Substanzen. Wie verständlich ist, kann im Wesentlichen jedes Nahrungsergänzungsmittel in die vorliegende osmotische Vorrichtung eingefügt werden.

[0136] Die Menge der in jede osmotische Vorrichtung eingefügten therapeutischen Verbindung beträgt wenigstens eine oder mehrere Einheitsdosen und kann gemäß bekannten Prinzipien der Pharmazie ausgewählt werden. Eine wirksame Menge der therapeutischen Verbindung wird speziell in Betracht gezogen. Unter dem Ausdruck "effektive Menge" versteht man, dass z.B. in Bezug auf Pharmazeutika eine pharmazeutisch wirksame Menge in Betracht gezogen wird. Eine pharmazeutisch wirksame Menge ist die Menge oder Quantität eines Wirkstoffs oder einer pharmazeutisch wirksamen Substanz, die ausreichend ist, um die erforderliche oder erwünschte therapeutische Reaktion auszulösen, oder mit anderen Worten: die Menge, die ausreichend ist, um eine deutliche biologische Reaktion auszulösen, wenn sie einem Patienten verabreicht wird. Der Ausdruck "effektive Menge", wie er in Bezug auf ein Vitamin oder Mineral verwendet wird, bedeutet eine Menge von wenigstens etwa 10% der United States Recommended Daily Allowance ("RDA") dieses bestimmten Inhaltsstoffes für einen Patienten. Wenn z.B. ein beabsichtigter Inhaltsstoff Vitamin C ist, dann würde eine effektive Menge an Vitamin C eine Menge an Vitamin C einschließen, die ausreichend ist, um 10% oder mehr der RDA bereitzustellen. Wenn die Tablette ein Mineral oder Vitamin einschließt, sind typischerweise höhere Mengen enthalten, im Allgemeinen etwa 100% oder mehr der anwendbaren RDA.

[0137] Für eine nasale, orale, bukkale und sublinguale Verabreichung kann die osmotische Vorrichtung in Form einer Kapseltablette, Tablette oder Pille vorliegen. Für die rektale Verabreichung kann die osmotische Vorrichtung in einem Suppositorium, einer Tablette, einem Implantat oder Pflaster eingeschlossen sein, um eine therapeutische Verbindung in den Darm, Dickdarm und/oder das Rektum freizusetzen.

[0138] Der Ausdruck "Einheitsdosierungsform" wird hierin verwendet, um eine osmotische Vorrichtung zu bezeichnen, die eine Menge der therapeutischen Verbindung enthält, wobei diese Menge derartig ist, dass eine oder mehrere vorbestimmte Einheiten als eine einzelne therapeutische Verabreichung bereitgestellt werden können.

[0139] Die osmotische Vorrichtung der Erfindung kann gemäß den hierin offenbarten Verfahren oder solchen, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Gemäß einer Herstellungstechnik können z.B. der Wirkstoff und die Arzneimittelhilfsstoffe, die den Kern umfassen, in fester, halbfester oder gelatinöser Form vermischt werden, dann angefeuchtet werden und durch ein vorgegebenes Sieb gesiebt werden, um ein Granulat zu erhalten. Das Granulat wird dann in einem Trockner getrocknet und z.B. durch Stanzen gepresst, um nicht beschichtete Kerne zu bilden. Die gepressten und nicht beschichteten Kerne (4) werden dann mit einer Lösung von geeigneten Materialien bedeckt, die die semipermeable Membran (3) umfassen. Anschließend wird die jeden Kern umgebende semipermeable Membran (3) z.B. mit einer Laser-Gerätschaft perforiert, um den vorgebildeten Durchlass (5) auf die vorhergehend beschriebene Weise zu bilden. Schließlich wird gegebenenfalls die Wirkstoff-enthaltende äußere Beschichtung (2) aufgetragen.

[0140] Falls es erwünscht ist, kann die osmotische Vorrichtung der Erfindung mit einer Deckschicht beschichtet werden, wie dies üblicherweise in der Technik erfolgt, um den erwünschten Glanz, die erwünschte Farbe, den erwünschten Geschmack oder erwünschte ästhetische Eigenschaften bereitzustellen. Materialien, die zur Herstellung der Deckschicht geeignet sind, sind in der Technik wohlbekannt und werden in den Offenbarungen vieler Literaturstellen gefunden, die hierin aufgeführt sind und auf die hierin Bezug genommen wird.

[0141] Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Die hierin beschriebenen Verfahren können zur Herstellung osmotischer Vorrichtungen gemäß der Erfindung befolgt werden.

Beispiel 1

[0142] Das folgende Verfahren wird zur Herstellung von Nifedipin-SOL-Tabletten einer Stärke von 30 mg verwendet.

[0143] In einem Labormischer/-knetter werden Nifedipin (33,00 mg), NaCl (111,70 mg), Tween 20 (1,40 mg), Avicel pH 101 (30,00 mg), P.V.P. (50,00 mg), Poly(ethylenoxid) (75,00 mg), Methocel K 4M (6,30 mg), Aerosil 200 (3,60 mg) und Magnesiumstearat (4,00 mg) vermischt. Die Mischung wird dann unter Bildung von Tabletten eines Durchmessers von etwa 9,25 mm und eines Gewichts von etwa 315 mg gepresst.

[0144] Die gepressten Kerne werden dann mit einer Lösung beschichtet, die Celluloseacetat (19,45 mg), Cel-

luloseacetatbutyrat (13,90 mg) und Poly(ethylenglycol) 400 (1,75 mg) enthält. Das Beschichten wird durch Auftragen einer Lösung der Beschichtung auf die Kerne in einem Pulverisator unter Rühren durchgeführt. Nach dem Beschichten werden die beschichteten Kerne während einer Zeitspanne von 12 Stunden in einen auf 40°C erwärmten Ofen gelegt. Die erste Beschichtung auf jedem Kern wiegt etwa 35,0 mg nach der Beendigung des Beschichtens.

[0145] Eine zweite Beschichtung wird unter Verwendung der gleichen Arbeitsweise, wie derjenigen, die zur Herstellung der ersten Beschichtung verwendet wird, aufgetragen, außer dass die Komponenten Methocel E-15 (6,30 mg), Kollidon VA64 (4,52 mg), Poly(ethylenglycol) 6000 (1,80 mg), Titandioxid (2,14 mg) und rotes Eisen(III)oxid (0,24 mg) einschließen. Die zweite Beschichtung wiegt etwa 15,00 mg nach der Beendigung.

[0146] Die Beschichtung der beschichteten Kerne wird dann unter Verwendung eines Lasers perforiert. Der Laserstrahl wird auf einen vorbestimmten Bereich der Beschichtung mit etwa 15–20 cm zwischen der Tablette und der Strahlöffnung geschossen. Die Öffnung hat einen Durchmesser von etwa 0,1–2 mm. Der Laserstrahl hat eine vorbestimmte Impulszeit von 40 Millisekunden.

[0147] Das Gesamtgewicht der fertigen Tablette beträgt etwa 365,10 mg.

Beispiel 2

[0148] Die Arbeitsweise zur Herstellung von 60-mg-Tabletten ist mit derjenigen des Beispiels 1 zur Herstellung von 30-mg-Tabletten identisch, außer dass das Gewicht jedes Inhaltsstoffs verdoppelt wird, die Mengen der Arzneimittelhilfsstoffe verändert werden, die zweite Beschichtung Celluloseacetat (31,42 mg), Celluloseacetatbutyrat (22,45 mg) und Polyethylenglycol 400 (2,83 mg) umfasst, die Größe des Kerns der 60-mg-Tablette einen Durchmesser von etwa 10,5 mm aufweist und das Gesamtgewicht der Tablette etwa 706,70 mg beträgt.

Beispiel 3

[0149] Das folgende Verfahren wurde zur Herstellung von etwa 10 000 Nifedipin-SOL-Tabletten einer Stärke von 30 mg verwendet.

[0150] In einem Labormischer/-knetter wurden mikronisiertes Nifedipin (330,0 g), NaCl, das durch ein Sieb einer Größe von 40 gesiebt wurde (1117,0 g), mikrokristalline Cellulose (363,0 g), Povidon (500 g), PEO (50,0 g), Hydroxypropylmethylcellulose (750,0 g) und kolloidales Siliciumdioxid (21 g) unter Bildung einer Mischung vermischt. Die Mischung wird dann mit einer Lösung angefeuchtet, die Polysorbat 20 (14,0 g) und 96 gewichtsprozentigen Ethylalkohol (400 ml) enthält. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb einer Größe von 10 gesiebt und in einem Umluftofen sechs Stunden lang bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb einer Größe von 20 gesiebt. Das gerade hergestellte Granulat (3145 g) wird in einen Doppelkonus-Labormischer gegeben, und dazu wird eine Mischung aus kolloidalem Siliciumdioxid (15,0 g) und Magnesiumstearat (40,0 g) gegeben, die zuvor durch ein Sieb einer Größe von 50 gesiebt wurden, und die Mischung wird 10 Minuten lang vermischt.

[0151] Dann wird die Mischung unter Bildung von Tabletten eines Durchmessers von 9,25 mm gepresst, die etwa 320 mg wiegen und eine Härte von etwa 5 Kp haben.

[0152] Die gepressten Kerne werden dann mit einer Lösung beschichtet, die Celluloseacetat (333,4 g) und PEG 400 (17,6 g) enthält, welche in einer Mischung von Methylenchlorid (6184 ml) und Methanol (2566,0 ml) gelöst wurden. Das Beschichten wird auf konventionelle Weise durchgeführt, indem man eine Lösung der Beschichtung auf die Kerne in einem Pulverisator, der gerührt wird, ohne Luft aufträgt. Nach dem Beschichten werden die beschichteten Kerne während einer Zeitspanne von 12 Stunden in einen auf 40°C erwärmten Ofen gelegt. Die Beschichtung auf jedem Kern wiegt etwa 35,1 mg nach der Vervollständigung des Beschichtens.

[0153] Die Beschichtung der beschichteten Kerne wird dann unter Verwendung eines Lasers perforiert. Der Laserstrahl wird auf einen vorbestimmten Bereich der Beschichtung unter Bildung einer Öffnung, d.h. einen vorgebildeten Durchlass eines Durchmessers von etwa 0,1–2 mm geschossen. Der Laserstrahl hat eine vorbestimmte Impulszeit von 40 Millisekunden.

[0154] Die beschichteten und perforierten Kerne werden anschließend mit einer Suspension, die HPMC (63,0 g), PEG 6000 (18,0 g), TiO₂ (21,4 g), Eisenoxid (2,4 g) und eine Mischung von Methylenchlorid (2324,0 ml) und 96 gewichtsprozentigen Ethylalkohol (996,0 ml) enthält, beschichtet. Das Gewicht dieser zweiten Beschich-

tung beträgt etwa 15 mg pro Tablette, und dieselbe wird auf die gleiche Weise wie bei der ersten Beschichtung auf die Kerne aufgetragen. Nach der zweiten Beschichtung werden die beschichteten Kerne während einer Zeitspanne von 12 Stunden in einen auf 40°C erwärmten Ofen gelegt.

Beispiel 4

[0155] Die Arbeitsweise zur Herstellung von 60-mg-Tabletten ist mit derjenigen von Beispiel 3 für die Herstellung von 30-mg-Tabletten identisch, außer dass das Gewicht jedes Inhaltsstoffes verdoppelt ist und die Mengen der Arzneimittelhilfsstoffe verändert sind und die Größe des Kerns der 60-mg-Tablette einen Durchmesser von etwa 10,5 mm aufweist.

Patentansprüche

1. Osmotische Vorrichtung mit einem Kern, der einen Wirkstoff und wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst, und einer semipermeablen Membran, die den Kern umgibt und einen vorgebildeten Durchlass und neben dem vorgebildeten Durchlass einen Bruchbereich, der eine Vergrößerung des vorgebildeten Durchlasses während der Verwendung bewirkt, aufweist.

2. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs während der Verwendung zunimmt.

3. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Menge des freigesetzten Wirkstoffs größer ist als die Menge des Wirkstoffs, der von einer gleichartigen osmotischen Vorrichtung freigesetzt wird, die keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe zunimmt, aufweist.

4. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei bis zum Ende der Verwendung wenigstens 80% des Wirkstoffs freigesetzt sind.

5. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei bis zum Ende der Verwendung wenigstens 90% des Wirkstoffs freigesetzt sind.

6. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 10% zunimmt.

7. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 25% zunimmt.

8. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 50% zunimmt.

9. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 75% zunimmt.

10. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 100% zunimmt.

11. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei der vorgebildete Durchlass durch mechanische Mittel während der Herstellung der osmotischen Vorrichtung gebildet wird.

12. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei der vorgebildete Durchlass mit einem löslichen Material verstopft ist, das sich während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung auflöst.

13. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses durch Auflösen oder Reißen der semipermeablen Membran zunimmt.

14. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die semipermeable Membran in einer vorbestimmten Weise sich auflöst oder reißt.

15. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei sich die Form des vorgebildeten Durchlasses (5) nach der Vergrößerung einer vorbestimmten Form annähert.

16. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei der Kern Folgendes umfasst: eine erste Schicht, die den Wirkstoff und den wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst, und eine zweite Schicht, die ein quellfähiges Material oder ein osmotisches Mittel umfasst.

17. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei der Kern Folgendes umfasst: einen Innenkern, der ein quellfähiges Material oder ein osmotisches Mittel umfasst, und eine Beschichtung, die den Innenkern umgibt und den Wirkstoff und den wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst.

18. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, die weiterhin eine oder mehrere Beschichtungen auf der Außenseite der semipermeablen Membran umfasst.

19. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 18, wobei die eine oder die mehreren Beschichtungen jedes Mal, wo sie vorkommen, unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, einer die Freisetzungsgeschwindigkeit modifizierenden Beschichtung, einer porösen Beschichtung, einer löslichen Beschichtung, einer unlöslichen Beschichtung, einer semipermeablen Membran und einer Freisetzungverzögerungsbeschichtung besteht.

20. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei das Ausmaß, in dem die Größe des Durchlasses zunimmt, mit der Viskosität, dem Molekulargewicht oder Substitutionsgrad des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs zusammenhängt.

21. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei eine Erhöhung der Viskosität, des Molekulargewichts oder Substitutionsgrads des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs mit einer Erhöhung des Ausmaßes, in dem die Größe des Durchlasses zunimmt, zusammenhängt.

22. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei der wenigstens eine Arzneimittelhilfsstoff jedes Mal, wo er vorkommt, unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer osmotisch aktiven Substanz, einem Osmopolymer, Gleitmittel, Schmiermittel, Adsorbens, Antioxidans, Puffermittel, Färbemittel, Aromastoff, Süßungsmittel, Tablettenantiadhärens, Tablettenbindemittel, Tabletten- und Kapselverdünnungsmittel, Hilfsmittel für die direkte Tablettenpressung, Tabletten Sprengmittel, Tablettentrübungsmittel und Tablettenpoliermittel besteht.

23. Osmotische Vorrichtung, umfassend:
einen Kern, der ein Osmopolymer und einen Wirkstoff umfasst;
eine semipermeable Membran, die den Kern umgibt;
einen vorgebildeten Durchlass in der semipermeablen Membran; und
einen Bruchbereich neben dem vorgebildeten Durchlass;
wobei der Bruchbereich eine Vergrößerung des vorgebildeten Durchlasses während der Verwendung bewirkt und die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs während der Verwendung zunimmt oder die Menge des freigesetzten Wirkstoffs größer ist als die Menge des Wirkstoffs, der von einer gleichartigen osmotischen Vorrichtung freigesetzt wird, die keinen Durchlass, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, aufweist.

24. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses in einer vorbestimmten Weise zunimmt.

25. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses in einer zufälligen Weise zunimmt.

26. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die semipermeable Membran (3) sich auflöst oder reißt und dadurch eine Vergrößerung oder Formänderung des vorgebildeten Durchlasses bewirkt.

27. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die semipermeable Membran (3) so angepasst ist, dass die in einer vorbestimmten Weise sich auflöst oder reißt.

28. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs während der Verwendung zunimmt.

29. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Menge des freigesetzten Wirkstoffs größer ist als die Menge des Wirkstoffs, der von einer gleichartigen osmotischen Vorrichtung freigesetzt wird, die keinen vorgebildeten Durchlass, dessen Größe zunimmt, aufweist.

30. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei bis zum Ende der Verwendung wenigstens 80% des Wirkstoffs freigesetzt sind.
31. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei bis zum Ende der Verwendung wenigstens 90% des Wirkstoffs freigesetzt sind.
32. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 10% zunimmt.
33. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 25% zunimmt.
34. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 50% zunimmt.
35. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 75% zunimmt.
36. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses um wenigstens 100% zunimmt.
37. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei der vorgebildete Durchlass durch mechanische Mittel während der Herstellung der osmotischen Vorrichtung gebildet wird.
38. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei der vorgebildete Durchlass mit einem löslichen Material verstopft ist, das sich während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung auflöst.
39. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die Größe des vorgebildeten Durchlasses durch Auflösen oder Reißen der semipermeablen Membran zunimmt.
40. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei die semipermeable Membran (3) in einer vorbestimmten Weise sich auflöst oder reißt.
41. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei sich die Form des vorgebildeten Durchlasses (5) nach der Vergrößerung einer vorbestimmten Form annähert.
42. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei der Kern Folgendes umfasst: eine erste Schicht, die den Wirkstoff und den wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst, und eine zweite Schicht, die ein quellfähiges Material oder ein osmotisches Mittel umfasst.
43. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei der Kern Folgendes umfasst: einen Innenkern, der ein quellfähiges Material oder ein osmotisches Mittel umfasst, und eine Beschichtung, die den Innenkern umgibt und den Wirkstoff und den wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst.
44. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, die weiterhin eine oder mehrere Beschichtungen auf der Außenseite der semipermeablen Membran umfasst.
45. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 44, wobei die eine oder die mehreren Beschichtungen jedes Mal, wo sie vorkommen, unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, einer die Freisetzungsgeschwindigkeit modifizierenden Beschichtung, einer porösen Beschichtung, einer löslichen Beschichtung, einer unlöslichen Beschichtung, einer semipermeablen Membran und einer Freisetzungverzögerungsbeschichtung besteht.
46. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei das Ausmaß, in dem die Größe des Durchlasses zunimmt, mit der Viskosität, dem Molekulargewicht oder Substitutionsgrad des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs zusammenhängt.
47. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei eine Erhöhung der Viskosität, des Molekulargewichts oder Substitutionsgrads des wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoffs mit einer Erhöhung des Ausmaßes, in dem die Größe des Durchlasses zunimmt, zusammenhängt.

48. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, wobei der wenigstens eine Arzneimittelhilfsstoff jedes Mal, wo er vorkommt, unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer osmotisch aktiven Substanz, einem Osmopolymer, Gleitmittel, Schmiermittel, Adsorbens, Antioxidans, Puffermittel, Färbemittel, Aromastoff, Süßungsmittel, Tablettenantiadhärens, Tablettenbindemittel, Tabletten- und Kapselverdünnungsmittel, Hilfsmittel für die direkte Tablettenpressung, Tabletten Sprengmittel, Tablettenrübungsmittel und Tablettenpoliermittel besteht.

49. Verfahren zur Herstellung einer osmotischen Vorrichtung mit einem vorgebildeten Durchlass, dessen Größe während der Verwendung zunimmt, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
Bilden eines Kerns, der einen Wirkstoff und wenigstens einen Arzneimittelhilfsstoff umfasst;
Bedecken des Kerns mit einer semipermeablen Membran; und
Perforieren der semipermeablen Membran mit einem Laser unter Bildung wenigstens einen vorgebildeten Durchlasses, der einen benachbarten Bruchbereich aufweist, welcher eine Vergrößerung des vorgebildeten Durchlasses während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung bewirkt.

50. Verfahren gemäß Anspruch 49, wobei der Schritt des Perforierens den folgenden Schritt umfasst:
Perforieren der semipermeablen Membran, indem man einen Laserstrahl während einer vorbestimmten Zeit auf einen vorbestimmten Bereich der semipermeablen Membran schießt, wobei der Laser eine vorbestimmte Impulszeit und eine vorbestimmte Impulsbreite hat, die ausreichen, um einen vorgebildeten Durchlass zu bilden, dessen Größe während der Verwendung zunimmt.

51. Verfahren gemäß Anspruch 49, wobei die Bildung des vorgebildeten Durchlasses das Freilegende verstopften vorgebildeten Durchlasses durch Auflösen eines löslichen Materials während der Verwendung der osmotischen Vorrichtung umfasst.

52. Verfahren gemäß Anspruch 49, wobei die Vergrößerung des Durchlasses durch Zerreißen der semipermeablen Membran verursacht wird.

53. Verfahren gemäß Anspruch 49, das weiterhin den folgenden Schritt umfasst:
Bedecken der semipermeablen Membran und Verstopfen des vorgebildeten Durchlasses mit einer anderen Beschichtung.

54. Verfahren gemäß Anspruch 53, wobei die andere Beschichtung eine wasserlösliche Beschichtung ist.

55. Verfahren gemäß Anspruch 49, das weiterhin die folgenden Schritte umfasst:
Bedecken der semipermeablen Membran und Verstopfen des vorgebildeten Durchlasses mit einer inerten ersten wasserlöslichen Beschichtung; und
Bedecken der ersten wasserlöslichen Beschichtung mit einer wirkstoffhaltigen zweiten wasserlöslichen Beschichtung.

56. Verfahren gemäß Anspruch 55, wobei der Schritt des Perforierens Folgendes umfasst:
Perforieren der semipermeablen Membran mit einem Laser, so dass ein vorgebildeter Durchlass gebildet wird, der wenigstens eine benachbarte Ätzung aufweist.

57. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 23, umfassend:
einen Kern, der ein Osmopolymer, eine osmotisch aktive Substanz, einen Wirkstoff und wenigstens einen weiteren Arzneimittelhilfsstoff umfasst; und
eine semipermeable Membran, die den Kern umgibt und wenigstens einen Celluloseester und einen Weichmacher umfasst.

58. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 57, die weiterhin Folgendes umfasst:
eine inerte wasserlösliche Beschichtung, die die semipermeable Membran umgibt und den vorgebildeten Durchlass verstopft.

59. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 58, die weiterhin Folgendes umfasst:
eine äußere wirkstoffhaltige Beschichtung, die die inerte wasserlösliche Beschichtung umgibt.

60. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 59, wobei es sich bei dem Wirkstoff um Nifedipin, bei dem Osmopolymer um Hydroxypropylmethylcellulose, bei der osmotisch aktiven Substanz um Natriumchlorid, bei dem wenigstens einen Celluloseester um Celluloseacetat und bei dem Weichmacher um Polyethylenoxid han-

delt.

61. Osmotische Vorrichtung gemäß Anspruch 57, wobei die semipermeable Membran wenigstens einen geätzten Teil neben dem vorgebildeten Durchlass umfasst und die Größe des vorgebildeten Durchlasses entlang des geätzten Teils zunimmt.

62. Osmotische Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1, 23 oder 49, wobei der Bruchbereich ein dünner, schwacher, spröder oder eingekerbter Bereich der semipermeablen Membran ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

FIG 1.

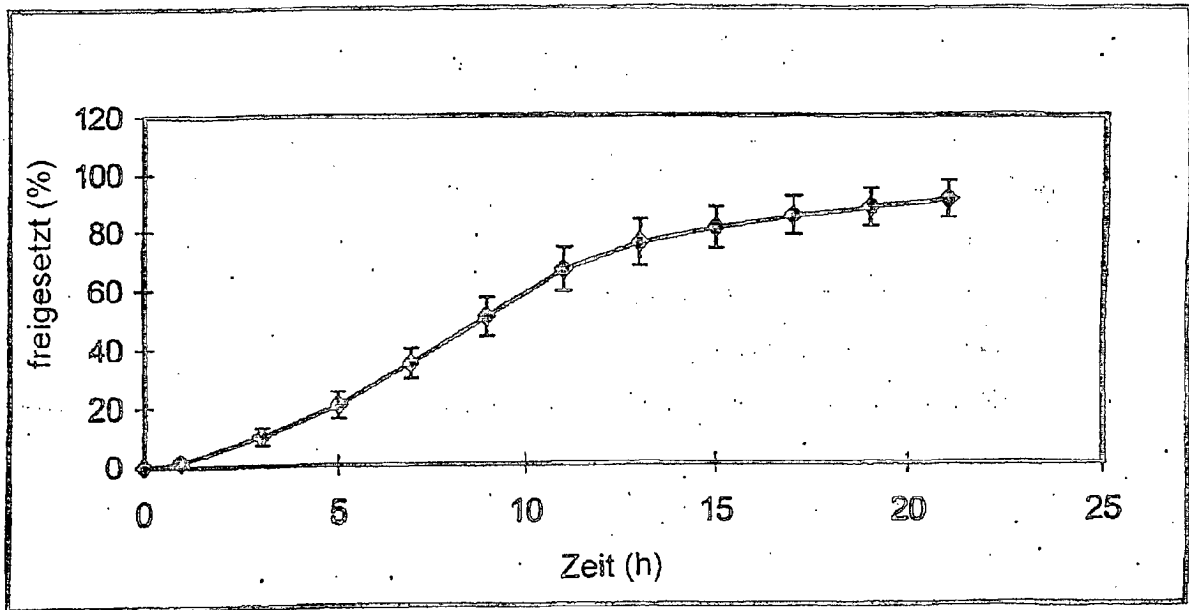


FIG. 2

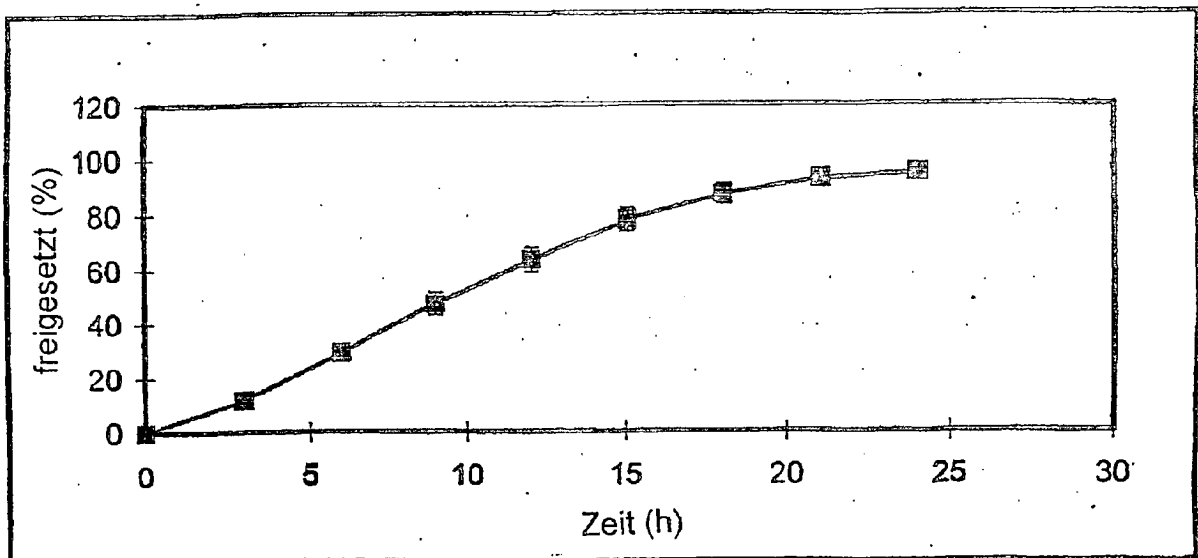
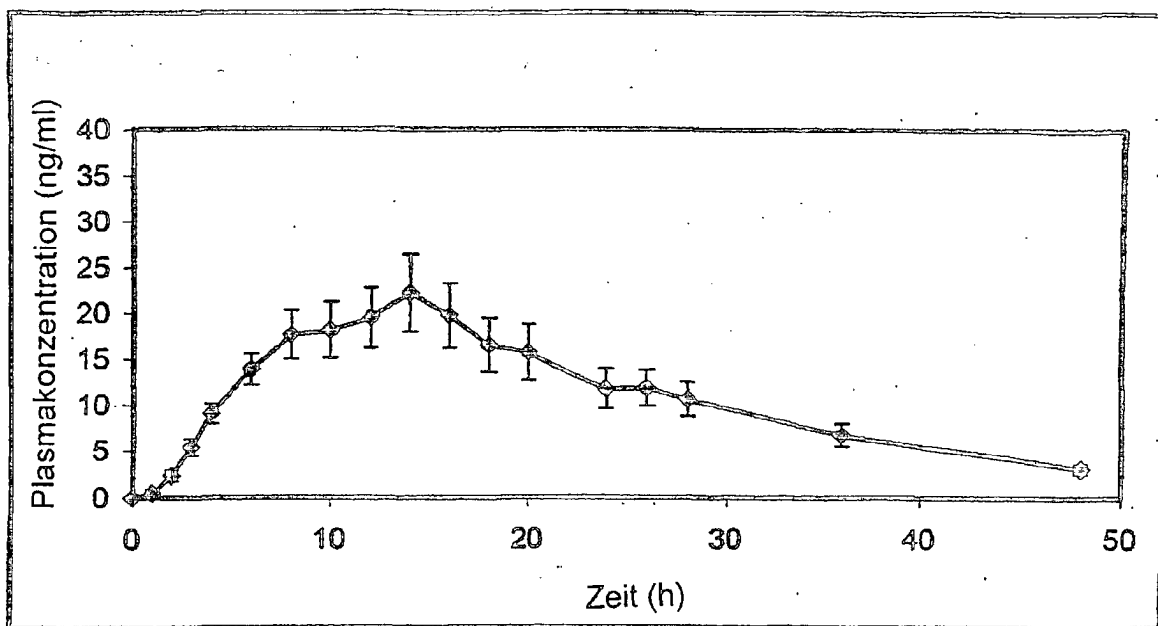


FIG. 3



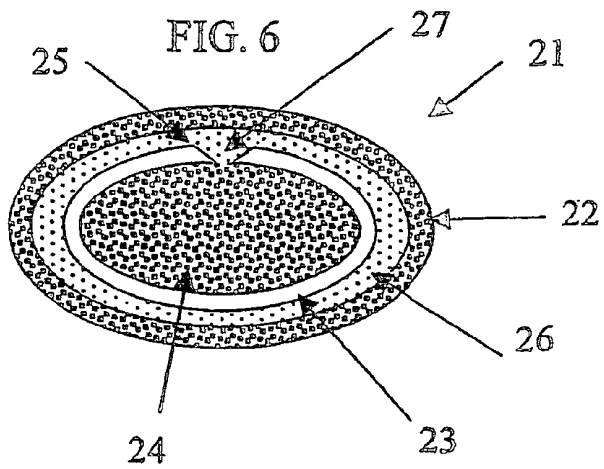
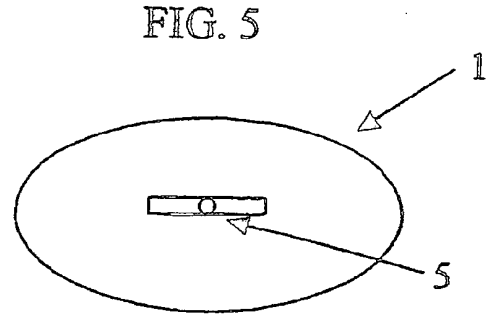
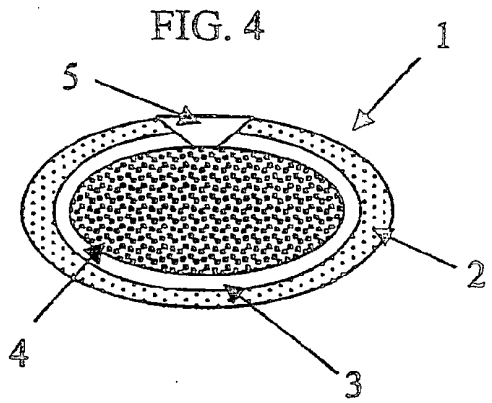


FIG. 8

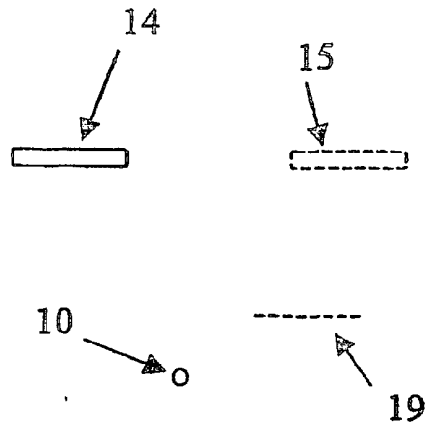
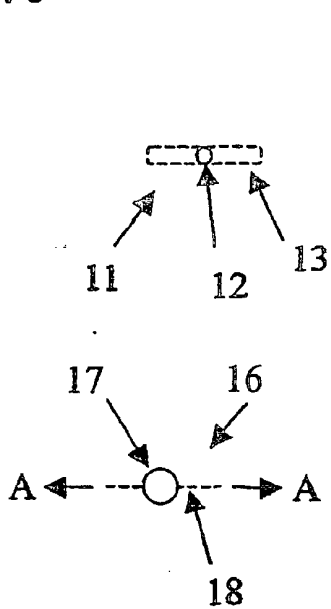


FIG. 7